

ANNEXE I

RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

BUCCOLAM 10 mg solution buccale

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque seringue pour administration orale préremplie contient 10 mg de midazolam (sous forme de chlorhydrate) dans 2 ml de solution.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Solution buccale.
Solution incolore limpide
pH 2,9 à 3,7

4. DONNEES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Traitement des crises convulsives aiguës prolongées chez les nourrissons, jeunes enfants, enfants et adolescents (de 3 mois à moins de 18 ans).

BUCCOLAM ne doit être utilisé par les parents/soignants que lorsqu'un diagnostic d'épilepsie a été fait.

Chez les nourrissons âgés de 3 à 6 mois, le traitement doit être administré en milieu hospitalier afin d'assurer une surveillance et de disposer d'un équipement de réanimation. Voir rubrique 4.2.

4.2 Posologie et mode d'administration

Posologie

Les doses habituelles sont indiquées ci-dessous :

Nourrissons, jeunes enfants, enfants et adolescents :

Tranche d'âge	Dose	Couleur de l'étiquette
3 mois à 6 mois en milieu hospitalier	2,5 mg	Jaune
> 6 mois à < 1 an	2,5 mg	Jaune
1 an à < 5 ans	5 mg	Bleue
5 ans à < 10 ans	7,5 mg	Mauve
10 ans à < 18 ans	10 mg	Orange

Les soignants ne doivent administrer qu'une seule dose de midazolam. Si la crise convulsive n'a pas cessé dans les 10 minutes suivant l'administration de midazolam, un service d'urgences médicales doit être appelé immédiatement et la seringue vide doit être remise au professionnel de santé afin qu'il soit informé de la dose reçue par le patient.

Une seconde dose ou une dose répétée en cas de réapparition des crises après une réponse initiale ne doit pas être administrée sans avis médical préalable (voir rubrique 5.2).

Populations particulières

Population pédiatrique

La sécurité et l'efficacité du midazolam chez les enfants âgés de moins de 3 mois n'ont pas été établies. Aucune donnée n'est disponible.

Insuffisance rénale

Aucune adaptation posologique n'est nécessaire ; cependant, BUCCOLAM doit être utilisé avec prudence chez les patients présentant une insuffisance rénale chronique car l'élimination du midazolam peut être retardée et ses effets prolongés (voir rubrique 4.4).

Insuffisance hépatique

L'insuffisance hépatique diminue la clairance du midazolam avec pour conséquence un allongement de la demi-vie terminale. Les effets cliniques peuvent donc être plus puissants et prolongés et de ce fait une surveillance étroite des effets cliniques et des signes vitaux est recommandée après l'administration de midazolam chez des patients présentant une insuffisance hépatique (voir rubrique 4.4).

BUCCOLAM est contre-indiqué chez les patients atteints d'insuffisance hépatique sévère (voir rubrique 4.3).

Mode d'administration

BUCCOLAM est administré par voie buccale. La dose complète de solution doit être administrée lentement dans l'espace entre la gencive et la joue. L'insertion de la seringue dans le larynx ou la trachée doit être évitée pour prévenir une aspiration accidentelle de la solution. Si nécessaire (pour des volumes plus importants et/ou des patients plus petits), la moitié de la dose environ doit être administrée lentement d'un côté de la bouche, puis l'autre moitié de l'autre côté.

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

Ne pas fixer une aiguille, une tubulure intraveineuse ou un autre dispositif pour administration parentérale sur la seringue pour administration orale.

BUCCOLAM ne doit pas être administré par voie intraveineuse.

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

4.3 Contre-indications

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

Myasthénie grave.

Insuffisance respiratoire sévère.

Syndrome d'apnée du sommeil.

Insuffisance hépatique sévère.

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Le midazolam doit être utilisé avec prudence chez les patients présentant une insuffisance respiratoire chronique car il peut exacerber une dépression respiratoire.

Du fait du rapport métabolite/molécule mère élevé chez les jeunes enfants, le risque de dépression respiratoire différée due aux concentrations élevées du métabolite actif chez les enfants de 3 à 6 mois ne peut pas être exclu. Par conséquent, chez les enfants de 3 à 6 mois, BUCCOLAM ne doit être administré que sous la surveillance d'un professionnel de santé lorsqu'un équipement de réanimation est disponible, que la fonction respiratoire peut être surveillée et qu'un équipement d'assistance respiratoire est disponible en cas de besoin.

Le midazolam doit être utilisé avec prudence chez les patients présentant une insuffisance rénale chronique, une insuffisance hépatique ou une insuffisance cardiaque. Le midazolam peut s'accumuler chez les patients présentant une insuffisance rénale chronique ou une insuffisance hépatique, tandis que sa clairance peut être diminuée chez les patients présentant une insuffisance cardiaque.

Les patients en mauvais état général sont plus sensibles aux effets des benzodiazépines sur le système nerveux central (SNC) et des doses plus faibles peuvent donc s'avérer nécessaires.

Le midazolam doit être évité chez les patients ayant des antécédents d'alcoolisme ou de toxicomanie.

Le midazolam peut provoquer une amnésie antérograde.

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

Le midazolam est métabolisé par le CYP3A4. Les inhibiteurs et inducteurs du CYP3A4 peuvent respectivement augmenter et diminuer les concentrations plasmatiques et donc les effets du midazolam, ce qui nécessite des adaptations de la dose en conséquence. Les interactions pharmacocinétiques avec les inhibiteurs ou inducteurs du CYP3A4 sont plus prononcées avec le midazolam oral qu'avec les formulations buccales ou parentérales car les isoenzymes CYP3A4 sont également présentes dans les voies digestives hautes. Après une administration buccale, seule la clairance systémique est affectée. Après administration d'une dose unique de midazolam par voie buccale, la conséquence sur l'effet clinique maximal due à l'inhibition du CYP3A4 est mineure tandis que la durée de l'effet peut être prolongée. Par conséquent, une surveillance étroite des effets cliniques et des signes vitaux est recommandée en cas d'administration de midazolam avec un inhibiteur du CYP3A4, même après une dose unique.

Anesthésiques et antalgiques opiacés : le fentanyl peut diminuer la clairance du midazolam.

Anti-épileptiques : l'association avec le midazolam peut majorer la sédation ou la dépression respiratoire ou cardiovasculaire. Le midazolam peut interagir avec les autres médicaments métabolisés par voie hépatique, par exemple la phénytoïne, et entraîner une potentialisation des effets.

Inhibiteurs calciques : le diltiazem et le vérapamil diminuent la clairance du midazolam et des autres benzodiazépines et peuvent potentialiser leurs actions.

Agents dopaminergiques : le midazolam peut entraîner une inhibition de la lévodopa.

Myorelaxants : par exemple baclofène. Le midazolam peut entraîner une potentialisation des myorelaxants, avec une majoration des effets déresseurs du SNC.

Nabilone : l'association avec le midazolam peut majorer la sédation ou la dépression respiratoire et cardiovasculaire.

Anti-ulcéreux : la cimétidine, la ranitidine et l'oméprazole diminuent la clairance du midazolam et des autres benzodiazépines et peuvent potentialiser leurs actions.

Xanthines : les xanthines accélèrent le métabolisme du midazolam et des autres benzodiazépines.

Médicaments inhibiteurs du CYP3A4

Après administration de midazolam par voie buccale, les interactions médicamenteuses sont probablement similaires à celles observées avec le midazolam administré par voie intraveineuse plutôt que par voie orale.

Antifongiques azolés

Le kétoconazole a multiplié par 5 les concentrations plasmatiques de midazolam intraveineux tandis que la demi-vie terminale a été multipliée par 3 environ.

Le voriconazole a multiplié par 3 l'exposition au midazolam intraveineux tandis que la demi-vie d'élimination a été multipliée par 3 environ.

Le fluconazole et l'itraconazole ont multiplié par 2 à 3 les concentrations plasmatiques de midazolam intraveineux et la demi-vie terminale a été multipliée par 2,4 pour l'itraconazole et par 1,5 pour le fluconazole.

Le posaconazole a multiplié par 2 environ les concentrations plasmatiques de midazolam intraveineux.

Antibiotiques macrolides

L'érythromycine a entraîné une multiplication par 1,6 à 2 environ des concentrations plasmatiques de midazolam intraveineux, avec une multiplication par 1,5 à 1,8 de sa demi-vie terminale.

La clarithromycine a multiplié par 2,5 les concentrations plasmatiques de midazolam intraveineux, avec une multiplication par 1,5 à 2 de sa demi-vie terminale.

Inhibiteurs de la protéase du VIH

Saquinavir et autres inhibiteurs de la protéase du VIH : l'association avec des inhibiteurs de la protéase peut entraîner une augmentation importante de la concentration de midazolam. Après administration concomitante avec le lopinavir amplifié par le ritonavir, les concentrations plasmatiques de midazolam intraveineux ont été multipliées par 5,4, avec une augmentation similaire de la demi-vie terminale.

Inhibiteurs calciques

Diltiazem : après administration d'une dose unique de diltiazem, les concentrations plasmatiques de midazolam intraveineux ont été augmentées d'environ 25 % et la demi-vie terminale a été prolongée de 43 %.

Autres médicaments

Atorvastatine : une multiplication par 1,4 des concentrations plasmatiques de midazolam intraveineux a été observée par rapport au groupe témoin.

Médicaments inducteurs du CYP3A4

La rifampicine (600 mg une fois par jour pendant 7 jours) a diminué d'environ 60 % les concentrations plasmatiques de midazolam intraveineux. La demi-vie terminale a été réduite d'environ 50 à 60 %.

Plantes et aliments

Le millepertuis a diminué d'environ 20 à 40 % les concentrations plasmatiques de midazolam, avec une diminution de la demi-vie terminale d'environ 15 à 17 %. L'effet d'induction du CYP3A4 peut varier en fonction de l'extrait de millepertuis particulier.

Jus de pamplemousse : il diminue la clairance du midazolam et potentialise son action.

Interactions médicamenteuses (IAM) pharmacodynamiques

La co-administration de midazolam avec d'autres agents sédatifs/hypnotiques et déprimeurs du SNC, incluant l'alcool, est susceptible d'augmenter la sédation et la dépression respiratoire.

Ces médicaments incluent par exemple les opiacés (utilisés sous forme d'antalgiques, d'antitussifs ou de traitements substitutifs), les neuroleptiques, les autres benzodiazépines utilisées comme anxiolytiques ou hypnotiques, les barbituriques, le propofol, la kétamine, l'étomidate, les antidépresseurs sédatifs, les antihistaminiques H₁ de première génération et les antihypertenseurs centraux.

L'alcool (y compris les médicaments contenant de l'alcool) peut majorer de façon importante l'effet sédatif du midazolam. La consommation d'alcool doit être strictement évitée en cas d'administration de midazolam (voir rubrique 4.4).

Le midazolam diminue la concentration alvéolaire minimale (CAM) des anesthésiques inhalés.

L'effet des inhibiteurs du CYP3A4 peut être plus important chez les nourrissons puisqu'une partie de la dose buccale est probablement avalée et absorbée au niveau de l'appareil digestif.

4.6 Fécondité, grossesse et allaitement

Grossesse

Les données sont insuffisantes pour évaluer la sécurité du midazolam pendant la grossesse. Les études chez l'animal n'ont pas montré d'effet tératogène, mais une fœtotoxicité a été observée, comme avec les autres benzodiazépines. Il n'existe pas de données sur l'utilisation du midazolam pendant les deux premiers trimestres de la grossesse.

L'administration de doses élevées de midazolam pendant le dernier trimestre de la grossesse ou pendant le travail peut entraîner des effets indésirables maternels ou fœtaux (risque d'aspiration des liquides et du contenu de l'estomac pendant le travail chez la mère, irrégularités de la fréquence cardiaque chez le fœtus, hypotonie, difficultés de succion, hypothermie et dépression respiratoire chez le nouveau-né).

Le midazolam peut être administré pendant la grossesse en cas de nécessité absolue. Le risque pour le nouveau-né doit être pris en compte en cas d'administration de midazolam pendant le troisième trimestre de la grossesse.

Allaitement

Le midazolam passe en faibles quantités (0,6 %) dans le lait maternel. Par conséquent l'allaitement ne doit pas nécessairement être arrêté après une dose unique de midazolam.

Fertilité

Les études animales n'ont pas mis en évidence une diminution de la fertilité (voir rubrique 5.3).

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

Le midazolam a une influence importante sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines.

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

4.8 Effets indésirables

Les études cliniques publiées montrent que le midazolam par voie buccale a été administré chez environ 443 enfants présentant des crises convulsives. Dans la plupart des études, le nombre d'effets indésirables n'était pas indiqué mais il était mentionné qu'aucun événement grave n'avait été rapporté ou qu'aucune différence n'avait été observée avec le comparateur actif, le diazépam rectal ou intraveineux. Une dépression respiratoire survient à une fréquence allant jusqu'à 5 %, c'est une complication connue des crises convulsives mais elle est également associée aux benzodiazépines. Un épisode de prurit a été jugé comme ayant une relation possible avec l'administration de midazolam par voie buccale.

Le tableau ci-dessous présente les effets indésirables qui ont été rapportés après l'administration de midazolam par voie buccale chez des enfants dans les études cliniques.

La fréquence des effets indésirables est définie comme suit :

Fréquent ; $\geq 1/100, < 1/10$

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

Très rare : $\leq 1/10\ 000$

Au sein de chaque groupe de fréquence, les effets indésirables sont présentés suivant un ordre décroissant de gravité :

Classe de systèmes d'organes	Fréquence : effet indésirable
Affections du système nerveux	Fréquent : Sédation, somnolence, diminution du niveau de conscience Dépression respiratoire
Affections gastro-intestinales	Fréquent : Nausées et vomissements
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Peu fréquent : Prurit, éruption cutanée et urticaire

Les effets indésirables suivants ont été rapportés (très rarement) après l'administration de midazolam par voie injectable chez des enfants ou des adultes, ce qui peut être pertinent pour l'administration buccale :

Classe de systèmes d'organes	Fréquence : effet indésirable -Tous surviennent très rarement
Affections psychiatriques	Agressivité, agitation, colère, état confusionnel, humeur euphorique, hallucinations, hostilité, mouvements involontaires, violences physiques
Affections du système nerveux	Amnésie antérograde, ataxie, étourdissements, céphalées, réactions convulsives paradoxales
Affections cardiaques	Bradycardie, arrêt cardiaque, hypotension, vasodilatation
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	Apnée, dyspnée, laryngospasme, arrêt respiratoire
Affections gastro-intestinales	Constipation, sécheresse buccale
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Fatigue, hoquet

Description d'effets indésirables sélectionnés

Un risque accru de chutes et de fractures a été rapporté chez des patients âgés recevant des benzodiazépines.

Des événements potentiellement fatals sont plus susceptibles de survenir chez les patients présentant une insuffisance respiratoire préexistante ou une insuffisance cardiaque, en particulier en cas d'administration de doses élevées (voir rubrique 4.4).

4.9 Surdosage

Un surdosage de midazolam ne devrait pas engager le pronostic vital, sauf si le patient présente une insuffisance respiratoire ou cardiaque préexistante ou si le médicament est associé à d'autres déprimeurs du SNC (y compris l'alcool).

Pour le traitement d'un surdosage de tout médicament, il convient de tenir compte du fait que le patient peut avoir pris plusieurs produits.

En cas de surdosage de midazolam oral, la conduite à tenir consiste à induire les vomissements (dans l'heure qui suit) si le patient est conscient ou à pratiquer un lavage gastrique en protégeant les voies respiratoires si le patient est inconscient. Si le lavage gastrique n'est pas efficace, du charbon activé doit être administré pour diminuer l'absorption. Les fonctions respiratoire et cardiovasculaire doivent être surveillées étroitement dans un service de soins intensifs.

Un surdosage de benzodiazépines se manifeste généralement par différents degrés de dépression du système nerveux central allant de la somnolence au coma. Dans les cas bénins, les symptômes sont la somnolence, la confusion mentale et la léthargie ; dans les cas plus graves, les symptômes peuvent être l'ataxie, l'hypotonie, l'hypotension, la dépression respiratoire, rarement le coma et très rarement le décès.

L'administration de flumazénil à titre d'antidote peut être utile.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : code ATC : N05CD08

Le midazolam est un dérivé du groupe des imidazobenzodiazépines. La base libre est une substance lipophile faiblement soluble dans l'eau. La base azotée en position 2 du noyau imidazobenzodiazépine

permet au midazolam de former le sel chlorhydrate avec les acides. Ils produisent une solution stable adaptée à l'administration buccale.

L'action pharmacologique du midazolam est caractérisée par une durée courte en raison d'un métabolisme rapide. Le midazolam a un effet anticonvulsivant. Il exerce également des effets sédatifs et hypnotiques prononcés et des effets anxiolytiques et myorelaxants.

Dans quatre études contrôlées *versus* diazépam administré par voie intrarectale et une étude *versus* diazépam intraveineux menées chez 688 enfants au total, la disparition des signes visibles de convulsions dans les 10 minutes suivant l'administration a été observée chez 65 % à 78 % des enfants recevant le midazolam par voie buccale. En outre, dans deux des études, la disparition des signes visibles de convulsions dans les 10 minutes sans récurrence dans l'heure suivant l'administration a été observée chez 56 % à 70 % des enfants. La fréquence et la sévérité des effets indésirables rapportés pour le midazolam par voie buccale dans les études cliniques publiées ont été similaires à celles des effets indésirables rapportés dans le groupe comparateur recevant le diazépam par voie intrarectale.

L'Agence européenne du médicament a accordé une dérogation à l'obligation de soumettre les résultats d'études réalisées avec BUCCOLAM dans le sous-groupe de la population pédiatrique âgée de moins de 3 mois au motif que ce médicament n'apporte pas de bénéfice thérapeutique significatif par rapport aux traitements existants chez ces patients pédiatriques. Chez les nourrissons âgés de 3 à 6 mois, le traitement ne doit être administré que sous la surveillance d'un professionnel de santé en milieu hospitalier où un équipement de réanimation est disponible. Voir rubrique 4.2.

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

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

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

Absorption après administration buccale

Après administration buccale, le midazolam est absorbé rapidement. Chez l'enfant, la concentration plasmatique maximale est atteinte en 30 minutes. La biodisponibilité absolue du midazolam administré par voie buccale est d'environ 75 % chez l'adulte. La biodisponibilité du midazolam administré par voie buccale a été estimée à 87 % chez les enfants présentant un paludisme sévère et des convulsions.

Distribution

Le midazolam est très lipophile et fortement distribué. Après administration buccale, le volume de distribution à l'état d'équilibre est estimé à 5,3 l/kg.

La liaison aux protéines plasmatiques est d'environ 96 à 98 %, essentiellement à l'albumine. Le passage du midazolam dans le liquide céphalo-rachidien est lent et non significatif. Chez l'être humain, le midazolam traverse lentement la barrière placentaire et pénètre dans la circulation foetale. De faibles quantités de midazolam sont retrouvées dans le lait maternel.

Métabolisme

Le midazolam est presque totalement éliminé par métabolisme. La fraction de la dose extraite par le foie a été estimée à 30-60 %. Le midazolam est hydroxylé par l'isoenzyme 3A4 du cytochrome P450 et le principal métabolite urinaire et plasmatique est l'alpha-hydroxy-midazolam. Après administration buccale chez l'enfant, le rapport de l'aire sous la courbe de l'alpha-hydroxy-midazolam par rapport au midazolam est de 0,46.

Une étude pharmacocinétique de population a montré que les concentrations du métabolite sont plus élevées chez les jeunes enfants que chez les patients pédiatriques plus âgés et sont donc susceptibles d'avoir plus d'influence chez les enfants que chez les adultes.

Elimination

Après administration buccale, la clairance plasmatique du midazolam est de 30 ml/kg/min. chez l'enfant. Les demi-vies d'élimination initiale et terminale sont respectivement de 27 et 204 minutes. Le midazolam est éliminé essentiellement par voie rénale (60 à 80 % de la dose injectée) et récupéré sous forme d'alpha-hydroxy-midazolam glucuroconjugué. Moins de 1 % de la dose est retrouvé dans les urines sous forme inchangée.

Pharmacocinétique chez les populations particulières

Patients obèses

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

Insuffisance hépatique

Chez les patients présentant une cirrhose, la demi-vie d'élimination peut être plus longue et la clairance plus faible que celles observées chez les volontaires sains (voir rubrique 4.4).

Insuffisance rénale

La demi-vie d'élimination est similaire chez les patients atteints d'insuffisance rénale chronique et chez les volontaires sains.

La demi-vie du midazolam est prolongée jusqu'à six fois chez les patients en état critique.

Insuffisance cardiaque

La demi-vie d'élimination est plus longue chez les patients présentant une insuffisance cardiaque congestive que chez les volontaires sains (voir rubrique 4.4).

Exposition après une seconde dose administrée au cours du même épisode convulsif

Les données d'exposition simulée montrent que l'aire sous la courbe concentration plasmatique-temps (ASC) totale est multipliée par 2 environ lorsqu'une seconde dose est administrée 10, 30 et 60 minutes après la première dose. Une seconde dose administrée à 10 minutes entraîne une multiplication significative de la C_{\max} moyenne par 1,7 à 1,9. A 30 minutes et 60 minutes, une élimination significative du midazolam est déjà survenue et l'augmentation de la C_{\max} moyenne est donc moins prononcée : multiplication par 1,3 à 1,6 et 1,2 à 1,5 respectivement (voir rubrique 4.2).

5.3 Données de sécurité préclinique

Aucun effet indésirable sur la fertilité n'a été observé dans une étude de la fertilité chez le rat au cours de laquelle les animaux ont reçu jusqu'à dix fois la dose utilisée en clinique.

Il n'existe pas de données précliniques pertinentes pour le prescripteur autres que celles qui figurent déjà dans d'autres rubriques du RCP.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Chlorure de sodium

Eau pour préparations injectables

Acide chlorhydrique (pour l'ajustement du pH et la transformation du midazolam en sel chlorhydrate)

Hydroxyde de sodium (pour l'ajustement du pH)

6.2 Incompatibilités

Sans objet

6.3 Durée de conservation

18 mois

6.4 Précautions particulières de conservation

Conserver la seringue pour administration orale dans le tube en plastique de protection.

Ne pas mettre au réfrigérateur ou congeler.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Seringue pour administration orale (en polypropylène) préremplie de couleur ambre sans aiguille avec piston (en polypropylène) et capuchon (en polyéthylène haute densité) emballée dans un tube en plastique de protection avec bouchon.

Dosage	Volume de solution	Volume de la seringue	Tranche d'âge	Couleur de l'étiquette
10 mg	2 ml	3 ml	10 ans à < 18 ans	Orange

BUCCOLAM est présenté en boîtes de 4 seringues préremplies.

6.6 Précautions particulières d'élimination

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

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

ViroPharma SPRL
rue Montoyer 47
1000 Bruxelles
Belgique

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

EU/1/11/709/004

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

05 septembre 2011

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence Européenne du Médicament <http://www.ema.europa.eu>

ANNEXE II

- A. FABRICANT RESPONSABLE DE LA LIBERATION DES LOTS**
- B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DELIVRANCE ET D'UTILISATION**
- C. AUTRE CONDITIONS ET OBLIGATIONS RELATIVES A L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE**

A. Fabricant responsable de la libération des lots

Nom et adresse du (des) fabricant(s) responsable(s) de la libération des lots

Auralis Ltd.
Daresbury Innovation Centre
Keckwick Lane, Daresbury, Halton
Cheshire WA4 4FS
Royaume-Uni

ViroPharma SPRL
rue Montoyer 47
1000 Bruxelles
Belgique

B. Conditions ou restrictions de délivrance et d'utilisation

Dosage 2,5 mg : Médicament soumis à prescription médicale restreinte (voir Annexe I : Résumé des Caractéristiques du Produit, rubrique 4.2).

Dosages 5 mg, 7,5 mg et 10 mg : Médicament soumis à prescription médicale.

C. Autre conditions et obligations relatives à l'autorisation de mise sur le marché

Système de pharmacovigilance

Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché doit s'assurer que le système de pharmacovigilance, tel que décrit dans le module 1.8.1 de l'autorisation de mise sur le marché, est mis en place et opérationnel avant et pendant la commercialisation du médicament.

Plan de gestion des risques (PGR)

Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché s'engage à mener les études et activités de pharmacovigilance décrites dans le Plan de Pharmacovigilance, tel qu'accepté dans le Plan de Gestion des Risques présenté dans le Module 1.8.2 de l'autorisation de mise sur le marché, ainsi que toutes actualisations ultérieures du PGR adoptées par le CHMP.

Conformément à la recommandation du CHMP concernant les systèmes de gestion des risques des médicaments à usage humain, le PGR actualisé doit être soumis en même temps que le prochain périodique de pharmacovigilance.

De plus, un PGR actualisé doit être soumis :

- lors de la réception de nouvelles informations pouvant avoir un impact sur le profil de sécurité du médicament, le plan de pharmacovigilance ou les activités de minimisation des risques,
- dans les 60 jours qui suivent la date à laquelle une étape importante (pharmacovigilance ou minimisation des risques) est franchie,
- à la demande de l'Agence européenne du médicament.

PSUR

La fréquence de soumission des PSUR pour le médicament devra respecter les exigences habituelles.

Conditions ou restrictions en vue d'une utilisation sûre et efficace du médicament

Sans objet.

ANNEXE III
ETIQUETAGE ET NOTICE

A. ETIQUETAGE

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTERIEUR

Boîte (10 mg/2 ml)

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

BUCCOLAM 10 mg solution buccale
Midazolam
Enfants de 10 ans à moins de 18 ans

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

Chaque seringue pour administration orale préremplie (2 ml) contient 10 mg de midazolam (sous forme de chlorhydrate)

3. LISTE DES EXCIPIENTS

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Solution buccale
4 seringues pour administration orale préremplies de 2 ml

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Lire la notice avant utilisation.

Voie buccale uniquement.

Chaque seringue est à usage unique.

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

6. MISE EN GARDE SPECIALE INDIQUANT QUE LE MEDICAMENT DOIT ETRE CONSERVE HORS DE PORTEE ET DE VUE DES ENFANTS

Tenir hors de la portée et de la vue des enfants

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPECIALE(S), SI NECESSAIRE

8. DATE DE PEREMPTION

EXP

9. PRECAUTIONS PARTICULIERES DE CONSERVATION

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

10. PRECAUTIONS PARTICULIERES D'ELIMINATION DES MEDICAMENTS NON UTILISES OU DES DECHETS PROVENANT DE CES MEDICAMENTS S'IL Y A LIEU

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

ViroPharma SPRL
rue Montoyer 47
1000 Bruxelles
Belgique

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

EU/1/11/709/004

13. NUMERO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

Médicament soumis à prescription médicale.

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

BUCCOLAM 10 mg

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PLAQUETTES
THERMOFORMEES OU LES FILMS THERMOSOUEDES**

Etiquette du tube en plastique 10 mg/2 ml

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

BUCCOLAM 10 mg solution buccale
Midazolam
Enfants de 10 ans à moins de 18 ans

2. NOM DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

Logo ViroPharma

3. DATE DE PEREMPTION

EXP

4. NUMERO DU LOT

Lot

5. AUTRES

Voie buccale uniquement
Retirer le capuchon de la seringue pour administration orale avant utilisation
Conserver la seringue pour administration orale dans le tube en plastique de protection

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PETITS CONDITIONNEMENTS
PRIMAIRES**

Seringue pour administration orale en plastique 10 mg/2 ml

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

BUCCOLAM 10 mg solution buccale
Midazolam
Enfants de 10 ans à moins de 18 ans

2. MODE D'ADMINISTRATION

Voie buccale uniquement.

3. DATE DE PEREMPTION

EXP

4. NUMERO DU LOT

Lot

5. CONTENU EN POIDS, VOLUME OU UNITE

10 mg

6. AUTRES

A usage unique.
Retirer le capuchon de la seringue pour administration orale avant utilisation.

B. NOTICE

NOTICE : INFORMATION DE L'UTILISATEUR

BUCCOLAM 10 mg solution buccale **Enfants de 10 ans à moins de 18 ans**

Midazolam

Veillez lire attentivement cette notice avant de commencer à utiliser ce médicament.

- Gardez cette notice. Vous pourriez avoir besoin de la relire.
- Si vous avez d'autres questions, interrogez votre médecin ou votre pharmacien.
- Ce médicament a été prescrit personnellement à vous ou votre enfant. Ne le donnez pas à d'autres personnes. Il pourrait leur être nocif, même si leurs symptômes sont identiques à ceux du patient pour lequel ce médicament a été prescrit.
- Si l'un des effets indésirables devient grave ou si vous remarquez tout effet indésirable non mentionné dans cette notice, parlez-en au médecin ou au pharmacien du patient.

Dans cette notice :

1. Qu'est-ce que BUCCOLAM et dans quel cas est-il utilisé
2. Quelles sont les informations à connaître avant d'administrer BUCCOLAM
3. Comment administrer BUCCOLAM
4. Quels sont les effets indésirables éventuels
5. Comment conserver BUCCOLAM
6. Informations supplémentaires

1. QU'EST-CE QUE BUCCOLAM ET DANS QUEL CAS EST-IL UTILISE

Qu'est-ce que BUCCOLAM

BUCCOLAM contient un médicament appelé midazolam. Le midazolam appartient à une classe de médicaments appelés benzodiazépines.

Dans quel cas BUCCOLAM est-il utilisé

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

BUCCOLAM ne doit être utilisé par les parents/soignants que lorsqu'un diagnostic d'épilepsie a été fait chez le patient.

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

2. QUELLES SONT LES INFORMATIONS A CONNAITRE AVANT D'ADMINISTRER BUCCOLAM

N'administrez jamais BUCCOLAM

N'administrez jamais BUCCOLAM au patient et prévenez le médecin si le patient présente :

- Une allergie (hypersensibilité) au midazolam, aux benzodiazépines (diazépam par exemple) ou à l'un des autres composants contenus dans BUCCOLAM (voir rubrique 6).
- Une maladie des nerfs et des muscles provoquant une faiblesse musculaire (myasthénie grave).

- Des difficultés respiratoires au repos (BUCCOLAM peut aggraver les difficultés respiratoires).
- Une affection entraînant des interruptions fréquentes de la respiration pendant le sommeil (syndrome d'apnées du sommeil).
- Des troubles hépatiques sévères.

Faites attention avec BUCCOLAM

Avant d'administrer BUCCOLAM au patient, demandez conseil à son médecin ou à son pharmacien si le patient :

- Souffre d'une maladie des reins, du foie ou du cœur.
- Souffre d'une affection pulmonaire entraînant des difficultés respiratoires fréquentes.

BUCCOLAM peut également provoquer une amnésie leur faisant oublier les événements qui ont eu lieu après l'administration du médicament. Les patients doivent être surveillés étroitement après l'administration de BUCCOLAM.

Le midazolam ne doit pas être utilisé chez les patients qui ont des antécédents d'alcoolisme ou de toxicomanie.

Si vous n'êtes pas certain(e) que l'un de ces cas ci-dessus concerne le patient, demandez avis à un médecin ou un pharmacien avant d'administrer BUCCOLAM.

Des événements potentiellement fatals sont plus susceptibles de survenir chez les patients présentant une insuffisance respiratoire ou une insuffisance cardiaque, en particulier en cas d'administration de doses élevées de BUCCOLAM.

Enfants de moins de 3 mois : BUCCOLAM ne doit pas être administré chez l'enfant de moins de 3 mois compte tenu de l'insuffisance de données dans ce groupe de patients.

Prise d'autres médicaments

Si le patient prend ou a pris récemment un autre médicament, il est important d'en parler à un médecin ou à un pharmacien. Cela inclut les médicaments qui peuvent être achetés sans ordonnance et les médicaments à base de plantes. Si vous ne savez pas si un médicament que vous prenez ou que prend le patient peut affecter l'utilisation de BUCCOLAM, parlez à votre médecin ou votre pharmacien.

Cela est extrêmement important car l'utilisation de plusieurs médicaments en même temps peut affaiblir ou renforcer l'effet des médicaments concernés. Par exemple, les effets de BUCCOLAM peuvent être intensifiés par des médicaments tels que :

antiépileptiques (pour traiter l'épilepsie), par exemple phénytoïne
antibiotiques, par exemple érythromycine, clarithromycine
antifongiques, par exemple kétaconazole, voriconazole, fluconazole, itraconazole, posaconazole
anti-ulcéreux, par exemple cimétidine, ranitidine et oméprazole
médicaments utilisés dans le traitement de l'hypertension, par exemple diltiazem, vérapamil
certains médicaments utilisés pour traiter l'infection par le VIH et le SIDA, par exemple saquinavir, lopinavir/ritonavir en association
antalgiques opioïdes (médicaments contre la douleur très puissants), par exemple fentanyl
médicaments utilisés pour diminuer les taux de graisses dans le sang, par exemple atorvastatine
médicaments utilisés pour soulager les nausées, par exemple nabilone

Certains autres médicaments peuvent également augmenter les effets de BUCCOLAM, par exemple les somnifères (médicaments utilisés en cas d'insomnies), les antidépresseurs sédatifs (médicaments utilisés pour traiter la dépression qui peuvent rendre somnolent), les sédatifs (des médicaments utilisés

pour se détendre), les anesthésiques et certains antihistaminiques (des médicaments utilisés pour traiter les allergies).

Certains médicaments, par exemple la rifampicine (utilisée pour traiter la tuberculose) et les xanthines (utilisées dans le traitement de l'asthme) peuvent diminuer l'effet de BUCCOLAM.

Le millepertuis (un médicament à base de plante) peut diminuer l'effet de BUCCOLAM et doit être évité chez les patients qui reçoivent BUCCOLAM.

BUCCOLAM peut également augmenter l'effet de certains relaxants musculaires tels que le baclofène (en entraînant une somnolence accrue).

BUCCOLAM peut diminuer l'efficacité de certains médicaments, par exemple la lévodopa (un médicament utilisé dans le traitement de la maladie de Parkinson).

Des informations supplémentaires sur ces médicaments et sur les médicaments que le patient doit éviter lorsqu'il reçoit BUCCOLAM peuvent être obtenues auprès d'un médecin ou d'un pharmacien.

Aliments et boissons

La consommation d'alcool doit être évitée strictement pendant le traitement par BUCCOLAM, car il peut augmenter les effets sédatifs de BUCCOLAM et entraîner une somnolence extrême.

La consommation de jus de pamplemousse doit être évitée strictement pendant le traitement par BUCCOLAM car il peut augmenter la concentration de BUCCOLAM dans le sang et entraîner une somnolence extrême.

Grossesse

Si la patiente qui doit recevoir ce médicament est enceinte ou susceptible d'être enceinte, parlez-en à un médecin. Il pourra déterminer si ce médicament lui convient.

L'administration de doses élevées de BUCCOLAM pendant le dernier trimestre de la grossesse peut entraîner un rythme cardiaque anormal chez l'enfant à naître. Les enfants dont la mère a reçu BUCCOLAM pendant l'accouchement peuvent également présenter des difficultés de succion, des difficultés respiratoires et un manque de tonus musculaire à la naissance.

Demandez conseil à votre médecin ou à votre pharmacien avant de prendre tout médicament.

Allaitement

Si la patiente allaite, prévenez le médecin. Même si de faibles quantités seulement de BUCCOLAM peuvent passer dans le lait maternel, il peut être nécessaire d'interrompre l'allaitement. Le médecin dira si la patiente peut allaiter après avoir reçu BUCCOLAM.

Conduite de véhicules et utilisation de machines

BUCCOLAM peut provoquer une somnolence, une amnésie ou diminuer la concentration et la coordination. Cela peut influencer l'aptitude à effectuer des activités nécessitant de la dextérité telles que conduire un véhicule, rouler à bicyclette ou utiliser des machines.

Après avoir reçu BUCCOLAM, le patient ne doit pas conduire, rouler à bicyclette ou utiliser des machines avant d'avoir complètement récupéré. Pour des conseils supplémentaires, adressez-vous à votre médecin.

3. COMMENT ADMINISTRER BUCCOLAM

Respectez toujours la posologie indiquée par le médecin. En cas de doute, consultez un médecin ou un pharmacien.

La dose habituelle est :

Patients:

de 10 ans à moins de 18 ans : 10 mg (étiquette orange)

Les nourrissons âgés de 3 mois à moins de 6 mois ne doivent être traités qu'en milieu hospitalier afin de permettre une surveillance et de disposer d'un équipement de réanimation. La dose habituelle dans ce cas est de 2,5 mg (étiquette jaune).

Le médecin prescrira la dose la plus appropriée de BUCCOLAM.

Ne pas administrer au patient une dose supérieure à celle prescrite par le médecin.

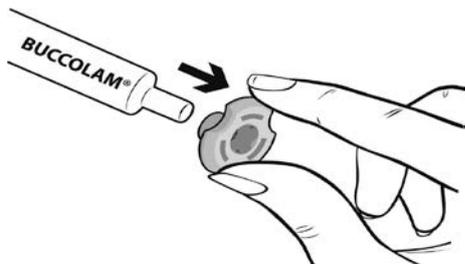
Vous devez appeler immédiatement une ambulance dans les cas suivants :

- Vous ne pouvez pas administrer BUCCOLAM.
- Il est possible que vous ayez administré trop de BUCCOLAM.
- Vous ne pouvez pas administrer tout le contenu de la seringue pour administration orale.
- La respiration du patient ralentit ou s'arrête.

Comment administrer BUCCOLAM

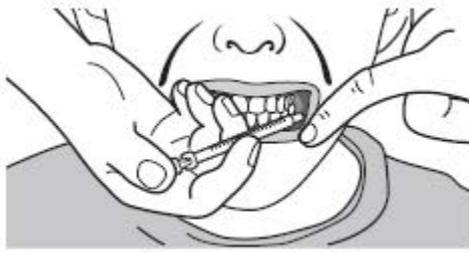
Demandez à un médecin, à un pharmacien ou à une infirmière de vous montrer comment administrer ce médicament. En cas de doute, demandez toujours leur conseil.

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



BUCCOLAM doit être administré sur la face interne de la bouche (voie buccale). Chaque seringue pour administration orale préremplie contient la dose exacte que vous devez administrer pour UN traitement. Insérer lentement la dose complète de médicament dans l'espace entre la gencive et la joue (voir illustration). Si nécessaire, administrer lentement la moitié environ de la dose d'un côté de la bouche, puis l'autre moitié de l'autre côté.

Ne pas fixer d'aiguille sur la seringue pour administration orale. BUCCOLAM ne doit pas être injecté.



Si la crise ne cesse pas dans les 10 minutes suivant l'administration de BUCCOLAM

- Vous devez appeler immédiatement une ambulance
- Conservez la seringue pour administration orale vide pour la donner aux ambulanciers afin qu'ils sachent quelle quantité de BUCCOLAM a été administrée.
- N'administrez pas une autre dose de BUCCOLAM au patient.

Si le patient vomit

- Ne lui administrez pas une autre dose de BUCCOLAM.

Si vous avez administré trop

Si vous avez administré trop de BUCCOLAM

- Vous devez appeler immédiatement une ambulance.

Les signes d'un surdosage sont :

- Absence de réflexe du genou ou de réponse à un pincement.
- Difficultés pour respirer (respiration lente ou superficielle).
- Tension artérielle basse (vertiges et sensations d'évanouissement).
- Coma.

N'administrez pas une dose supérieure à celle prescrite par le médecin.

Si vous avez d'autres questions sur l'utilisation de ce médicament, demandez plus d'informations à votre médecin ou à votre pharmacien.

4. QUELS SONT LES EFFETS INDESIRABLES EVENTUELS

Comme tous les médicaments, BUCCOLAM peut provoquer des effets indésirables, mais ils ne surviennent pas systématiquement chez tout le monde.

Si l'un des effets indésirables devient grave ou si vous remarquez des effets indésirables non mentionnés dans cette notice, veuillez en informer un médecin ou un pharmacien.

Le patient peut présenter un ou plusieurs des effets indésirables suivants après avoir reçu BUCCOLAM :

Effets indésirables fréquents (affectant plus de 1 patient sur 100) :

- Difficultés respiratoires sévères, par exemple respiration lente ou superficielle ou lèvres bleues. Dans de très rares cas, la respiration peut s'arrêter. En cas de survenue de difficultés respiratoires, vous devez consulter immédiatement un médecin (appelez une ambulance).
- Nausées et vomissements.
- Le patient peut être somnolent ou moins conscient.

Effets indésirables peu fréquents (affectant 1 à 10 patients sur 1 000) :

Affections cutanées

- éruption cutanée
- urticaire (éruption sous forme de plaques en relief)
- démangeaisons

Effets indésirables très rares (affectant moins de 1 patient sur 10 000) :

Effets sur le comportement :

- agitation
- nervosité
- hostilité, rage ou agressivité
- excitation
- confusion
- euphorie (sentiment excessif de bonheur ou d'excitation)
- hallucinations (le fait de voir et éventuellement d'entendre des choses qui n'existent pas)

Problèmes musculaires :

- spasmes musculaires et tremblements musculaires (tremblements incontrôlables des muscles)

Problèmes mentaux et du système nerveux :

- diminution de la vigilance
- maux de tête
- étourdissements
- difficultés de coordination des muscles
- convulsions
- perte de mémoire temporaire. La durée de la perte de mémoire dépend de la dose de BUCCOLAM qui a été administrée.

Le patient peut présenter cet effet indésirable après le traitement. Dans des cas isolés, la perte de mémoire a été prolongée (a duré longtemps)

Problèmes cardiaques et circulatoires :

Crise cardiaque (arrêt cardiaque). Les signes peuvent être une douleur thoracique qui peut irradier au cou, aux épaules et dans le bras gauche.

- tension artérielle basse
- rythme cardiaque lent
- rougeur du visage et du cou (bouffées de chaleur)

Problèmes respiratoires :

- essoufflement
- Dans de très rares cas, un arrêt respiratoire peut survenir.
- laryngospasme (rétrécissement du larynx entraînant une respiration difficile et bruyante)

Problèmes gastriques, intestinaux et buccaux,

- constipation
- bouche sèche

Généraux :

- fatigue
- hoquet

5. COMMENT CONSERVER BUCCOLAM

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

Ne pas utiliser BUCCOLAM après la date de péremption figurant sur la boîte et sur les étiquettes du tube et de la seringue pour administration orale après EXP. La date d'expiration fait référence au dernier jour du mois.

Ne pas mettre au réfrigérateur ou congeler.

Conserver la seringue pour administration orale dans le tube en plastique de protection.

BUCCOLAM ne doit pas être utilisé si l'emballage a été ouvert ou est endommagé.

Elimination des seringues pour administration orale : les médicaments ne doivent pas être jetés au tout à l'égout ou avec les ordures ménagères. Demandez à votre pharmacien ce qu'il faut faire des médicaments inutilisés. Ces mesures permettront de protéger l'environnement.

6. INFORMATIONS SUPPLEMENTAIRES

Que contient BUCCOLAM

- La substance active est le midazolam.
- Chaque seringue pour administration orale préremplie contient 10 mg de midazolam (sous forme de chlorhydrate) dans 2 ml de solution.

Les autres composants sont : chlorure de sodium, eau pour préparations injectables, acide chlorhydrique et hydroxyde de sodium (pour l'ajustement du pH).

Qu'est-ce que BUCCOLAM et contenu de l'emballage extérieur

BUCCOLAM solution pour administration buccale est un liquide incolore limpide. Il est présenté dans une seringue pour administration orale préremplie de couleur ambre à usage unique (sans aiguille). Chaque seringue pour administration orale est emballée individuellement dans un tube en plastique de protection. BUCCOLAM est présenté en boîtes contenant 4 tubes/seringues pour administration orale préremplies (du même dosage).

Titulaire de l'Autorisation de mise sur le marché et fabricant

Titulaire de l'Autorisation de mise sur le marché

ViroPharma SPRL
rue Montoyer 47
1000 Bruxelles
Belgique

Fabricant

Auralis Limited (filiale à 100 % de ViroPharma Limited)
Daresbury Innovation Centre, Keckwick Lane,
Daresbury, Halton, Cheshire, WA4 4FS
Royaume-Uni

ViroPharma SPRL
rue Montoyer 47
1000 Bruxelles
Belgique

La dernière date à laquelle cette notice a été approuvée est

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence Européenne du Médicament <http://www.ema.europa.eu>