

# Dormicum<sup>®</sup>

Midazolam

---

## Composition

*Principe actif:* midazolamum ut midazolami maleas.

### *Excipients*

Comprimés pelliculés de Dormicum à 7,5 mg: excipients pro compresso obducto cum lactoso.

Comprimés pelliculés de Dormicum à 15 mg: color.: E 132 (indigocarminum), excipients pro compresso obducto cum lactoso.

## Forme galénique et quantité de principe actif par unité

Comprimés pelliculés de Dormicum à 7,5 mg:

comprimés pelliculés ovales blancs (sécables) à 7,5 mg de midazolam.

Comprimés pelliculés de Dormicum à 15 mg:

comprimés pelliculés ovales bleu clair (sécables) à 15 mg de midazolam.

## Indications/possibilités d'emploi

Traitement à court terme des troubles du sommeil. Comme tous les hypnotiques, Dormicum ne doit être employé qu'en cas d'insomnie cliniquement significative.

Troubles du rythme du sommeil, troubles de l'endormissement ou difficultés à se rendormir après un réveil précoce.

Sédation dans le cadre de la prémédication lors d'une intervention chirurgicale ou diagnostique.

## Posologie/mode d'emploi

D'une manière générale, il est toujours fait appel à la plus faible dose efficace pendant une période aussi courte que possible. Le traitement ne doit pas être arrêté brutalement.

### Posologie usuelle

Dose standard: 7,5-15 mg constituent la dose habituelle chez l'adulte. Chez l'enfant et l'adolescent, la dose recommandée pour la sédation dans le cadre de la prémédication est de 0,2 – 0,5 mg/kg de poids corporel (mais au maximum de 20 mg).

### Instructions spéciales pour la posologie

Chez les *patients âgés et affaiblis*, la dose habituelle est de 7,5 mg. L'effet sédatif étant plus prononcé chez les patients âgés, ces patients pourraient également présenter un risque accru de dépression circulatoire et respiratoire. Dormicum doit donc être utilisé avec une grande prudence chez les patients âgés et une posologie plus faible doit si nécessaire être choisie.

Cette plus faible dose peut éventuellement aussi s'appliquer aux patients atteints d'une insuffisance hépatique et/ou rénale. Dormicum doit être utilisé avec une grande prudence dans ces groupes de patients. Une posologie plus faible doit si nécessaire être choisie. Le traitement peut être initié par un demi-comprimé pelliculé à 7,5 mg. Chez les patients insuffisants rénaux sévères, le principal métabolite du midazolam, le 1'-hydroxymidazolam glucuronide, peut s'accumuler. Ceci peut provoquer une sédation plus prononcée et prolongée, allant éventuellement jusqu'à une dépression respiratoire et circulatoire cliniquement significative. Dormicum doit donc être dosé très prudemment dans cette population de patients. La dose recommandée est de 7,5 mg et une posologie plus faible doit si nécessaire être choisie.

Le plus souvent, la dose de 7,5 mg suffit également à traiter les troubles du sommeil dus à des situations particulières.

La dose mentionnée ci-dessus peut être portée à 15 mg au maximum lorsque le traitement à la posologie recommandée et d'autres mesures telles qu'une meilleure hygiène du sommeil ou le traitement de l'affection sous-jacente, responsable de l'insomnie, demeurent inefficaces.

En *prémédication* chez l'adulte, si la préférence n'est pas accordée à l'administration parentérale (voir Dormicum Ampoules), donner 7,5 à 15 mg de Dormicum per os 30 à 60 minutes avant l'intervention prévue.

### **Mode et durée d'administration (type d'utilisation)**

Etant donné le bref délai d'action, il convient de prendre Dormicum immédiatement avant le coucher avec du liquide, sans le croquer.

Dormicum peut être pris à toute heure de la journée à condition qu'une durée de sommeil interrompue d'au moins 7 à 8 heures soit ensuite garantie. Le risque d'amnésie antérograde doit être pris en considération (voir sous Effets indésirables).

La dose maximale recommandée ne doit pas être dépassée, car ceci augmenterait le risque de survenue d'effets indésirables nerveux centraux, y compris de dépression respiratoire et cardiovasculaire éventuellement cliniquement significative.

La durée du traitement doit être la plus brève possible et ne doit généralement pas dépasser 2 semaines. Un traitement de plus longue durée peut s'avérer nécessaire, mais il doit être réévalué avec soin. Le traitement ne doit pas être arrêté brutalement. A la fin du traitement, il est recommandé d'arrêter Dormicum progressivement. Les modalités de cet arrêt doivent être fonction des particularités du patient.

## Contre-indications

- Hypersensibilité aux benzodiazépines ou à l'un des excipients conformément à la composition;
- Insuffisance respiratoire sévère;
- Troubles du sommeil chez l'enfant et l'adolescent (1-18 ans);
- Insuffisance hépatique sévère;
- Myasthénie;
- Syndrome des apnées du sommeil;
- Traitement simultané par le kétoconazole, l'itraconazole, le voriconazole et les inhibiteurs de la protéase du VIH, y compris les associations d'inhibiteurs de la protéase contenant du ritonavir (voir «Interactions»).

## Mise en garde et Précautions

Il faut informer les patients des mises en garde et précautions:

Dormicum n'est pas indiqué à titre de monothérapie des psychoses et des dépressions accompagnées d'insomnie (risque de suicide lié à ces maladies). Dans de tels cas, il convient de traiter d'abord l'affection sous-jacente.

Chez les patients avec antécédents d'abus d'alcool et/ou de médicaments, les benzodiazépines ne doivent être administrées qu'avec une extrême prudence.

Comme avec d'autres médicaments à effet sédatif, la posologie doit être établie avec prudence chez les patients présentant des modifications organiques cérébrales, une insuffisance respiratoire ou un mauvais état général, ainsi que chez les patients en situation de stress psychique inhabituelle (sensibilité accrue aux médicaments).

L'administration simultanée de midazolam oral et de néfazodone, de fluconazole ou d'érythromycine n'est pas recommandée (voir «Interactions»).

En cas de traitement simultané par des médicaments exerçant une sédation centrale ainsi que par des substances inhibant certaines enzymes hépatiques (notamment le cytochrome P450 3A), telles que l'érythromycine, le saquinavir, la cimétidine, ou la néfazodone, l'élimination du médicament peut être retardée (voir sous Contre-indications et Interactions). La dose de midazolam doit être soigneusement adaptée: réduction lors de traitement concomitant par l'érythromycine, le diltiazem, le vérapamil et le saquinavir; augmentation lors de traitement concomitant par la carbamazépine, la phénytoïne et la rifampicine (voir sous Interactions).

Le patient doit être mis en garde contre une consommation simultanée d'alcool, une telle association pouvant renforcer les effets indésirables des deux substances.

Etant donné que les interactions entre Dormicum, d'une part, l'alcool ou d'autres médicaments agissant sur le SNC, d'autre part, peuvent perturber le comportement habituel, il convient d'éviter de consommer de l'alcool avant ou en même temps que la

prise de Dormicum. Eviter d'administrer Dormicum à des patients prenant d'autres médicaments à action centrale (voir «Interactions»).

#### *Accoutumance*

L'administration répétée de benzodiazépines à courte durée d'action pendant plusieurs semaines peut se traduire par une certaine perte des propriétés hypnotiques.

#### *Troubles du sommeil par rebond*

Des troubles du sommeil peuvent réapparaître à l'arrêt d'un traitement par Dormicum, éventuellement même de manière plus prononcée qu'avant le début du traitement («troubles du sommeil de rebond»). Les troubles du sommeil de rebond ne sont la plupart du temps que passagers, mais ils peuvent s'accompagner d'autres réactions, telles que sautes d'humeur, anxiété et nervosité. Le risque de survenue de troubles du sommeil de rebond est plus élevé en cas d'arrêt brutal du traitement. C'est pourquoi il est recommandé de réduire lentement la posologie de Dormicum.

#### *Amnésie*

Dormicum peut provoquer une amnésie antérograde qui apparaît le plus souvent dans les premières heures suivant la prise du médicament. Pour diminuer le risque de survenue d'une telle amnésie, les patients doivent s'assurer de pouvoir dormir 7 à 8 heures sans interruption après la prise.

#### *Effets résiduels*

Lorsque la dose orale de Dormicum n'excède pas 15 mg par jour et qu'une durée de sommeil ininterrompue de 7 à 8 heures est garantie après la prise, aucun effet résiduel n'est observé après l'administration orale de Dormicum chez les patients normaux. Les observations cliniques faites au moyen de méthodes pharmacologiques sensibles le confirment.

#### *Réactions psychiatriques et paradoxales*

Des réactions paradoxales peuvent survenir lors du traitement par les benzodiazépines. On peut citer parmi ces réactions: nervosité, agitation, irritabilité et agression, plus rarement aussi idées délirantes, colère, cauchemars, hallucinations, psychoses, comportement inapproprié et autres troubles du comportement indésirables. Le traitement doit être arrêté en cas de survenue de telles réactions. Ces réactions peuvent apparaître plus fréquemment chez les patients âgés et les enfants.

#### *Groupes spéciaux de patients*

La dose habituelle est de 7,5 mg pour les patients âgés et/ou affaiblis ainsi que pour les patients présentant une insuffisance respiratoire ou cardiovasculaire. La probabilité d'effets indésirables du midazolam, tels que dépression respiratoire et circulatoire, est plus élevée chez ces patients. Dormicum doit donc être utilisé avec une grande prudence dans ces groupes de patients; une posologie plus faible doit si nécessaire être choisie.

*Patients insuffisants hépatiques*

Dormicum doit être utilisé avec prudence dans ces groupes de patients en raison de la modification de la pharmacocinétique (allongement de la demi-vie d'élimination, augmentation de la biodisponibilité).

*Patients en surpoids*

Le volume de distribution du midazolam est accru chez les patients en surpoids, ce qui entraîne un allongement de la demi-vie d'élimination. Ceci nécessite le cas échéant une surveillance plus longue de ce groupe de patients après l'opération.

*Prise simultanée d'alcool / substances déprimant le SNC*

Eviter l'utilisation simultanée de Dormicum et d'alcool et/ou de substances déprimant le SNC. Une telle association potentialise l'effet clinique de Dormicum, entraînant éventuellement une sédation sévère, une dépression respiratoire et/ou cardiovasculaire cliniquement significative (voir «Interactions»).

*Antécédents d'abus d'alcool ou de médicaments*

Dormicum doit être utilisé avec une très grande prudence chez les patients ayant des antécédents d'abus d'alcool, de médicaments ou de drogues.

*Prise simultanée de substances affectant l'activité du CYP3A4*

La prise simultanée de substances inhibant ou induisant le CYP3A4 altère la pharmacocinétique du midazolam. C'est pourquoi les effets cliniques et indésirables peuvent être augmentés ou diminués.

*Dépendance*

La prise de Dormicum peut entraîner une dépendance physique. Ce risque augmente en cas de prise prolongée, de posologie élevée et chez les patients prédisposés ayant des antécédents connus d'abus d'alcool et/ou de médicaments..

Selon la durée d'action de la substance, les symptômes de sevrage apparaissent quelques heures à une semaine, voire plus longtemps, après l'arrêt du traitement.

Afin de réduire au minimum le risque de dépendance, les benzodiazépines ne doivent être prescrites qu'après examen approfondi de l'indication et doivent être prises pendant une période aussi brève que possible (comme hypnotique, par exemple, pas plus de deux semaines en général). La nécessité de poursuivre le traitement doit être périodiquement réexaminée. Un traitement prolongé n'est indiqué que chez certains patients (par exemple, lors d'états de panique) et son bénéfice, compte tenu des risques, est moins évident.

Afin d'éviter les symptômes de sevrage, il est conseillé dans chaque cas d'arrêter progressivement le traitement en réduisant les doses par paliers. Si, toutefois, de tels symptômes surviennent, une surveillance médicale très étroite et la prise en charge du patient sont nécessaires.

### *Phénomènes de sevrage*

Les symptômes de sevrage peuvent comprendre céphalées, douleurs musculaires, anxiété extrême, tension, nervosité, confusion et irritabilité. Dans les cas sévères, des épisodes de déréalisation et de dépersonnalisation, une hyperacousie, des fourmillements et une sensation d'engourdissement des extrémités, une sensibilité à la lumière, au bruit et au toucher, des hallucinations et des convulsions peuvent aussi apparaître.

Le risque de phénomènes de sevrage et de troubles du sommeil de rebond étant accru après un arrêt brutal, il est recommandé de réduire lentement la dose.

A l'arrêt du produit, même après une utilisation de courte durée, les troubles du sommeil peuvent réapparaître pour quelques nuits. Ce phénomène peut être le plus souvent atténué par un arrêt progressif.

### *Intolérance au lactose*

Les comprimés pelliculés de Dormicum contiennent du lactose. Les patients atteints de rares problèmes héréditaires dus à une intolérance au galactose (déficit en lactase de Lapp ou malabsorption du glucose et du galactose) ne doivent pas prendre les comprimés.

## **Interactions**

### *Interactions médicamenteuses pharmacocinétiques (DDI)*

Le midazolam étant presque exclusivement métabolisé par l'isoenzyme CYP3A4 du cytochrome P450, les modulateurs du CYP3A4 peuvent modifier la concentration plasmatique du midazolam et ainsi son action clinique.

En cas de prise simultanée d'un inhibiteur du CYP3A4, l'action clinique du midazolam administré par voie orale peut être renforcée et prolongée, imposant l'utilisation d'une dose plus faible. Inversement, en cas de prise simultanée d'un inducteur du CYP3A4, l'action peut être affaiblie et raccourcie, imposant l'utilisation d'une dose plus élevée.

En cas d'induction du CYP3A4 et d'inhibition irréversible (inhibition dite liée au mécanisme), l'effet sur la pharmacocinétique du midazolam peut persister pendant plusieurs jours, voire quelques semaines après la prise du modulateur du CYP3A4. La clarithromycine, l'érythromycine, les inhibiteurs de la protéase du VIH, le vérapamil et le diltiazem en sont notamment des exemples.

En cas de prise simultanée de contraceptifs oraux à base d'éthinylestradiol/norgestrel (inhibiteurs liés au mécanisme), l'exposition au midazolam n'est pas significativement modifiée.

### *Classification des inhibiteurs du CYP3A4*

Les inhibiteurs du CYP3A4 peuvent être classés en fonction de la puissance de leur effet inhibiteur et de l'importance des modifications des effets cliniques, lors de la prise orale simultanée de midazolam:

- Inhibiteurs très puissants: augmentation de l'AUC du midazolam d'un facteur supérieur à dix et de la  $C_{max}$  d'un facteur supérieur à trois.

Les médicaments suivants appartiennent à cette catégorie: kétoconazole, itraconazole, voriconazole, inhibiteurs de la protéase du VIH y compris associations d'inhibiteurs de la protéase contenant du ritonavir.

*L'association de midazolam oral et d'inhibiteurs très puissants du CYP3A4 est contre-indiquée (voir «Contre-indications»).*

- Inhibiteurs puissants: augmentation de l'AUC du midazolam d'un facteur compris entre cinq et dix et augmentation de la  $C_{max}$  d'un facteur supérieur à trois et inhibiteurs moyennement puissants:

Augmentation de l'AUC du midazolam d'un facteur compris entre deux et cinq et augmentation de la  $C_{max}$  d'un facteur compris entre deux et trois. Les médicaments suivants sont considérés comme des inhibiteurs moyennement puissants: fluconazole, clarithromycine, télicithromycine, saquinavir, érythromycine, diltiazem, vérapamil, néfazodone, aprépitant, tabimoréline.

Si l'on ne peut éviter d'administrer des comprimés pelliculés de Dormicum à des patients traités par un inhibiteur puissant, il faut réduire la dose de midazolam de 50-75%.

*L'association de midazolam et d'inhibiteurs puissants ou moyennement puissants du CYP3A4 nécessite une évaluation soigneuse de la situation individuelle du patient, notamment en ce qui concerne une sensibilité accrue à de potentiels effets indésirables du midazolam (voir «Mises en garde et précautions»).*

- Inhibiteurs faibles: augmentation de l'AUC du midazolam d'un facteur compris entre 1,25 et moins de deux et augmentation de la  $C_{max}$  d'un facteur compris entre 1,25 et moins de deux.

Les médicaments et substances végétales suivants appartiennent à cette catégorie: posaconazole, roxithromycine, cimétidine, ranitidine, fluvoxamine, bicalutamide, propivéline, jus de pamplemousse, Echinacea purpurea, rhizome de curcuma.

La prise simultanée de midazolam et d'inhibiteurs faibles du CYP3A4 n'entraîne normalement pas de modifications importantes de l'action clinique du midazolam.

#### *Inducteurs du CYP3A4*

Les patients traités simultanément par le midazolam et des inducteurs du CYP3A4 peuvent nécessiter des doses plus élevées, notamment en cas d'association avec un inducteur puissant du CYP3A4. Les inducteurs puissants connus du CYP3A4 sont la rifampicine, la carbamazépine et la phénytoïne. Les patients recevant ces médicaments nécessitent des doses plus élevées de midazolam. Les inducteurs moyennement puissants du CYP3A4 sont l'éfavirenz et le millepertuis.

#### Interactions médicamenteuses pharmacodynamiques (DDI)

En toute logique, la prise simultanée de midazolam et d'autres sédatifs/hypnotiques potentialise l'effet sédatif et hypnotique. Ces sédatifs/hypnotiques comprennent: alcool, opiacés/opioïdes (utilisés comme analgésiques, antitussifs ou en traitement substitutif), antipsychotiques, autres benzodiazépines utilisées comme anxiolytiques ou hypnotiques,

barbituriques, propofol, kétamine, étomidate; en outre, antidépresseurs sédatifs, antihistaminiques, antiépileptiques et antihypertenseurs à action centrale. Cette potentialisation de l'action peut éventuellement être mise à profit sur le plan thérapeutique. Il faut particulièrement tenir compte de cette accentuation des effets chez les patients à risque. Dans des cas isolés, la potentialisation réciproque de l'alcool et de Dormicum peut provoquer des réactions imprévisibles.

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

Une accentuation des effets indésirables tels qu'une sédation et une dépression cardiovasculaire peut également survenir lors de l'association de midazolam et de toute substance déprimant le système nerveux central, dont l'alcool. La prise simultanée d'alcool et de midazolam doit être évitée.

Voir «Surdosage» pour les mises en garde concernant d'autres substances déprimant le système nerveux central, dont l'alcool.

Les médicaments renforçant l'éveil et la capacité mémorielle, tels que l'inhibiteur de l'AchE physostigmine, peuvent annuler les effets hypnotiques du midazolam. De la même manière, l'administration de caféine a partiellement annulé l'effet sédatif du midazolam à une dose de 250 mg.

## **Grossesse, allaitement**

### **Grossesse**

Certains indices laissent clairement entrevoir, pour le fœtus humain, un risque lié à la prise de benzodiazépines pendant la grossesse.

Les benzodiazépines ne doivent- pas être utilisées pendant la grossesse, sauf nécessité absolue.

La prudence est de rigueur lors de la prise de benzodiazépines pendant le dernier trimestre de la grossesse ou à de fortes doses pendant l'accouchement, étant donné qu'il peut se produire, chez le fœtus, des irrégularités de la fréquence cardiaque et une hypotension, de même que, chez le nouveau-né, une moindre envie de téter, une dépression respiratoire, une baisse d'activité, une diminution de la tonicité musculaire («floppy infant syndrome») ainsi que des symptômes de sevrage et une hypothermie.

Le risque de malformations chez l'être humain semble faible après la prise de doses thérapeutiques de benzodiazépines au début de la grossesse, bien que certaines études épidémiologiques aient suggéré l'existence d'un risque accru de fentes palatines. Des cas de malformations et de retard mental d'enfants exposés pendant la période prénatale ont été rapportés après des surdosages et des intoxications par benzodiazépines. Les enfants dont les mères ont pris des benzodiazépines pendant une période prolongée durant la grossesse, peuvent développer une dépendance physique. Ces enfants présentent des symptômes de sevrage dans le post partum

### **Allaitement**



Etant donné que le midazolam passe dans le lait maternel, il ne doit pas être utilisé chez les femmes qui allaitent.

## **Effets sur l'aptitude à la conduite et à l'utilisation de machines**

Dormicum a une forte influence sur l'aptitude à la conduite ou à l'utilisation de machines.

Les patients doivent être invités à ne pas conduire de véhicule et à ne pas commander de machines aussi longtemps qu'ils ne disposent pas de leur pleine faculté d'attention et de réactions. Il convient de renoncer à de telles activités au cours des sept à huit heures suivant la prise du médicament.

## **Effets indésirables**

De manière générale, il y a lieu de s'attendre à une fatigue lors du traitement par le midazolam: ce symptôme survient surtout au début du traitement et disparaît normalement lors de la poursuite de l'administration.

En raison de ces effets indésirables, les utilisateurs âgés présentent un risque accru de chutes et de fractures.

La survenue des effets indésirables suivants a été très rarement rapportée après la prise de comprimés de Dormicum.

### **Système immunitaire**

Réactions d'hypersensibilité.

### **Troubles psychiatriques**

Etat confusionnel, trouble émotionnel. Ces manifestations surviennent surtout au début du traitement et disparaissent généralement lors de la poursuite de l'administration.

Troubles occasionnels de la libido.

Une dépression préexistante peut se déclarer pendant le traitement par des benzodiazépines.

Réactions paradoxales telles que nervosité, agitation, confusion, apathie, agression, accès de colère, idées délirantes, morosité, cauchemars, hallucinations, euphorie, psychoses, comportement inapproprié ou autres troubles du comportement. Le médicament doit être arrêté si de telles réactions paradoxales surviennent. La probabilité de telles réactions est plus élevée chez les patients âgés.

Dépendance: l'utilisation de midazolam – même à doses thérapeutiques – peut entraîner le développement d'une dépendance physique après une administration prolongée. Un arrêt brutal du médicament peut s'accompagner de manifestations de sevrage ou de phénomènes de rebond, tels qu'insomnie de rebond, sautes d'humeur, anxiété, nervosité

pouvant aller jusqu'à des convulsions de sevrage. Une dépendance psychique peut se produire. Un abus peut avoir lieu dans le cadre d'une polytoxicomanie.

### **Système nerveux**

Sédation prolongée, convulsions (plus fréquemment chez les nourrissons ou nouveau-nés prématurés dont la mère a pris du midazolam pendant la grossesse), somnolence diurne, céphalées, vertiges, diminution de l'attention, ataxie, tremblements, stupeur, hyperactivité psychomotrice. Ces manifestations surviennent surtout au début du traitement et disparaissent généralement lors de la poursuite de l'administration.

En prémédication, le midazolam peut contribuer à une sédation postopératoire.

Possibilité d'amnésie antérograde, même à doses thérapeutiques. Le risque augmente proportionnellement à la dose. L'effet amnésique peut éventuellement être associé à un comportement inapproprié.

L'amnésie antérograde peut encore être présente à la fin de l'intervention et une durée encore plus prolongée a été rapportée dans des cas isolés.

### **Troubles oculaires**

Diplopie. Cette manifestation survient surtout au début du traitement et disparaît généralement lors de la poursuite de l'administration.

### **Troubles cardiaques**

Défaillance cardiaque, y compris arrêt cardiaque, augmentation de la fréquence cardiaque.

### **Troubles vasculaires**

Hypotension.

### **Organes respiratoires**

Dépression respiratoire, détresse respiratoire, arrêt respiratoire, laryngospasme.

La probabilité de survenue d'événements potentiellement mortels est plus élevée chez les adultes de plus de 60 ans et chez les patients atteints d'une insuffisance respiratoire ou cardiaque préexistante, surtout si l'injection est trop rapide ou la dose élevée (voir «Mises en garde et précautions»).

### **Troubles gastro-intestinaux**

Troubles gastro-intestinaux, nausées, vomissements, constipation, sécheresse buccale, hoquet.

### **Troubles cutanés**

Réactions cutanées telles qu'urticaire, éruption cutanée, prurit.

### **Troubles musculo-squelettiques**

Faiblesse musculaire. Cette manifestation survient surtout au début du traitement et disparaît généralement lors de la poursuite de l'administration.

## **Surdosage**

### *Symptômes*

Les symptômes d'un surdosage de Dormicum consistent essentiellement en une accentuation de l'effet thérapeutique (obnubilation, ataxie, dysarthrie, nystagmus). Un surdosage de Dormicum met rarement le pronostic vital en jeu lorsque le médicament a été pris seul, mais peut provoquer une aréflexie, une apnée, une hypotension, une dépression cardiorespiratoire et un coma. Si un coma survient, il ne dure généralement que quelques heures, mais peut aussi être plus long et cyclique, surtout chez les patients âgés. Les effets déprimeurs respiratoires des benzodiazépines sont plus sévères chez les patients atteints d'affections respiratoires.

Les benzodiazépines augmentent les effets d'autres substances déprimant le système nerveux central, dont l'alcool.

### *Traitement*

Surveiller les fonctions vitales du patient et instaurer les mesures de soutien indiquées en fonction de l'état clinique du patient. Un traitement symptomatique des effets cardiorespiratoires ou nerveux centraux peut notamment s'avérer nécessaire chez les patients.

Après une prise orale, il faut prévenir la poursuite de la résorption par des méthodes appropriées, p. ex. en administrant du charbon activé dans l'heure ou les deux heures suivantes. Chez les patients obnubilés, la protection des voies respiratoires est impérative lorsque du charbon activé est utilisé. En cas de prise mixte, un lavage gastrique peut être envisagé, mais non en mesure de routine.

Si la dépression du SNC est sévère, il faut envisager l'administration de flumazénil (Anexate<sup>®</sup>), un antagoniste des benzodiazépines. L'administration devra toutefois se faire sous surveillance étroite. Le produit a une demi-vie courte (environ une heure), si bien que les patients recevant du flumazénil doivent être surveillés une fois que ses effets ont disparu. Le flumazénil doit être utilisé avec une grande prudence après la prise de médicaments abaissant le seuil épileptogène (p. ex. antidépresseurs tricycliques). Pour de plus amples informations sur l'utilisation correcte du flumazénil (Anexate<sup>®</sup>), consulter l'information professionnelle du produit.

## **Propriétés / Effets**

**Code ATC: N05CD08**

### **Mécanisme d'action**

Dormicum est un hypno-inducteur caractérisé par un prompt début d'action et un bref séjour dans l'organisme.

D'une manière générale, le temps d'endormissement après l'ingestion de Dormicum est inférieur à 20 minutes, la durée du sommeil redevenant normale par rapport à l'âge du patient. En outre, Dormicum a des effets anxiolytiques, hypnotiques, anticonvulsivants et

myorelaxants. Il altère les fonctions psychomotrices après une administration unique et/ou répétée, mais ne provoque que des modifications hémodynamiques minimales.

Chez les patients traités à la posologie adéquate, produisant une durée de sommeil appropriée, il n'a été observé aucune atteinte des performances ou de la capacité de réaction.

### **Pharmacodynamique**

Le midazolam, principe actif de Dormicum, est un dérivé de la série des benzodiazépines. La base libre est une substance lipophile, faiblement hydrosoluble.

Grâce à l'azote basique qui se trouve en position 2 du système cyclique de l'imidazo-benzodiazépine, le principe actif de Dormicum peut former, avec les acides, des sels hydrosolubles.

Du point de vue pharmacologique, Dormicum se caractérise par un prompt début d'action et, grâce à une transformation métabolique rapide, par une brève durée d'action. Dormicum fait preuve d'une faible toxicité et possède par conséquent une grande marge de sécurité thérapeutique.

Comme pour les autres benzodiazépines, on présume qu'une liaison agoniste aux récepteurs de l'acide gamma amino-butérique ( $GABA_A$ ) dans le système nerveux central est responsable de l'effet clinique. L'hypothèse sous-tend que les benzodiazépines n'activent pas directement le récepteur du  $GABA_A$ , mais requièrent le ligand endogène, à savoir le GABA, pour développer leur action.

Dormicum exerce une action sédatrice et hypno-inductrice très rapide. Il exerce également un effet anxiolytique, anticonvulsivant et myorelaxant.

### **Efficacité clinique**

Plusieurs études cliniques contrôlées ainsi que divers essais menés en laboratoire de sommeil ont démontré que Dormicum réduit le temps d'endormissement et allonge la durée du sommeil, sans affecter quantitativement le sommeil REM. Les phases de veille sont réduites et le sommeil a un effet réparateur plus marqué.

## **Pharmacocinétique**

### **Absorption**

Après administration orale de Dormicum, le midazolam est absorbé rapidement et complètement.

La biodisponibilité absolue des comprimés est comprise entre 30 et 50 %. La pharmacocinétique du midazolam est linéaire dans la fourchette de doses orales comprises entre 7,5 – 20 mg.

La concentration plasmatique maximale de midazolam une heure après la prise d'une dose unique de 15 mg sous forme de comprimés est de 70-120 ng/ml. La prise concomitante de nourriture retarde d'une heure l'obtention de la concentration plasmatique maximale ( $t_{max} = 1,7$  heure avec nourriture;  $t_{max} = 1$  heure à jeun), ce qui

indique que le taux d'absorption du midazolam est diminué. La demi-vie d'absorption est de 5-20 minutes.

### **Distribution**

Le midazolam est rapidement distribué dans les tissus: après prise orale, la phase de distribution est terminée au bout de 1-2 heures. Le volume de distribution à l'état d'équilibre (steady state) est de 0,7 – 1,2 l/kg après administration intraveineuse. Le midazolam est lié à 96-98% aux protéines plasmatiques. La liaison aux protéines est due essentiellement à l'albumine. La substance passe lentement et en quantité négligeable dans le liquide céphalo-rachidien.

Il a été prouvé que, chez l'homme, le midazolam passe lentement la barrière placentaire et qu'il parvient dans la circulation foetale. Une demi-heure à une heure après la prise orale d'une dose de 15 mg, le rapport entre concentration sérique foetale (sang du cordon) et concentration sérique chez la mère était de 0,6-1,0. La demi-vie d'élimination du midazolam chez le nouveau-né est de 6,3 heures environ. Dans l'organisme humain, de faibles quantités de midazolam ont également été mises en évidence dans le lait maternel.

### **Métabolisme**

Le midazolam est pratiquement entièrement éliminé par biotransformation. Moins de 1% de la dose apparaît dans l'urine sous forme de substance inchangée. Le midazolam est hydroxylé par l'isoenzyme CYP3A4 du cytochrome P450. Les deux isoenzymes, le CYP3A4 et le CYP3A5, sont activement impliqués dans le métabolisme oxydatif hépatique du midazolam. Les deux principaux métabolites oxydés sont le 1'-hydroxymidazolam (aussi appelé  $\alpha$ -hydroxymidazolam) et le 4'-hydroxymidazolam. Le principal métabolite dans l'urine et le plasma est le 1'-hydroxymidazolam. 60-80% de la dose sont glucuroconjugués et éliminés dans les urines sous forme de conjugué de 1'-hydroxymidazolam. La concentration plasmatique du 1'-hydroxymidazolam peut atteindre 30-50% de celle de la substance mère. Le 1'-hydroxymidazolam est pharmacologiquement actif et contribue significativement (environ 34%) à l'action du midazolam administré par voie orale. Les études n'ont pas révélé de polymorphisme génétique cliniquement significatif en ce qui concerne le métabolisme oxydatif du midazolam (voir «Interactions»).

### **Elimination**

Chez des volontaires jeunes et sains, la demi-vie d'élimination se situe entre une heure et demie et deux heures et demie.

Lors de prise monoquotidienne le soir, le midazolam ne s'accumule pas. L'administration répétée de midazolam n'entraîne pas d'induction d'enzymes métaboliques spécifiques. La demi-vie d'élimination du 1'-hydroxymidazolam est inférieure à une heure.

### **Cinétique pour certains groupes de patients**

#### *Patients âgés*

Chez les volontaires masculins âgés de plus de 60 ans, la demi-vie d'élimination du midazolam a été significativement plus longue (d'un facteur de 2,5) que chez les volontaires masculins jeunes. Chez les volontaires masculins âgés, la clearance totale du midazolam a été nettement diminuée et la biodisponibilité de la dose orale sous forme de comprimés a été significativement augmentée.

Chez les volontaires féminines âgées, aucune différence significative n'a cependant été constatée par rapport aux volontaires féminines jeunes.

#### *Patients insuffisants hépatiques*

La pharmacocinétique du midazolam a été significativement modifiée chez les patients atteints d'affections hépatiques chroniques, y compris de cirrhose hépatique avancée. Chez les patients cirrhotiques, la demi-vie d'élimination a notamment été prolongée et la biodisponibilité totale du midazolam administré par voie orale a été significativement augmentée par rapport au groupe témoin, en raison de la réduction de la clearance hépatique.

#### *Patients insuffisants rénaux*

La pharmacocinétique du midazolam n'est pas modifiée chez les patients insuffisants rénaux. En cas d'insuffisance rénale sévère, il se produit toutefois une accumulation du métabolite principal éliminé par les reins, le 1'-hydroxymidazolam glucuronide. Cette accumulation provoque une sédation prolongée. Le midazolam administré par voie orale devra donc être utilisé avec une grande prudence chez les patients présentant une altération de la fonction rénale.

#### *Patients en surpoids*

Le volume de distribution du midazolam augmente chez les patients en surpoids. C'est pourquoi la demi-vie d'élimination du midazolam est prolongée chez les patients en surpoids par rapport aux patients de poids normal (5,9 heures versus 2,3 heures). La biodisponibilité orale des comprimés de midazolam a été identique chez les patients en surpoids et chez ceux de poids normal. Ceci exige éventuellement une plus longue surveillance des patients après l'opération. Il faut attirer l'attention de ceux-ci sur le fait que l'action du midazolam peut être prolongée.

## **Données précliniques**

### **Potentiel mutagène et cancérigène**

Dans le cadre d'études à long terme chez la souris et le rat, des tumeurs du foie et de la thyroïde ont été observées. De l'avis général, il n'est pas possible d'extrapoler ces données à l'homme.

Les résultats des études de génotoxicité *in vitro* et *in vivo* montrent qu'il ne faut pas s'attendre à des effets mutagènes, clastogènes ou aneugènes dans le cadre de l'utilisation clinique prévue du midazolam.

**Toxicologie de la reproduction**

Comme toutes les benzodiazépines, le midazolam passe la barrière placentaire.

**Tératogénicité**

Lors d'études chez le rat et la souris, il n'a été relevé aucun indice de propriétés tératogènes du midazolam.

En revanche, des signes de troubles comportementaux ont été constatés chez la descendance de femelles exposées à des benzodiazépines.

**Remarques particulières****Stabilité**

Ce médicament ne doit pas être utilisé au-delà de la date figurant après la mention EXP sur le récipient.

**Remarques concernant le stockage**

Comprimés pelliculés de Dormicum à 7,5 mg: à conserver à une température ne dépassant pas 30 °C.

Comprimés pelliculés de Dormicum à 15 mg: à conserver à une température ne dépassant pas 30 °C et à l'abri de la lumière.

**Présentation**

Comprimés (sécables) à 7,5 mg	10
Comprimés (sécables) à 15 mg	10, 30, 100

Médicament: tenir hors de portée des enfants
--

Mise à jour de l'information: Octobre 2009

Fabriqué en Suisse par F. Hoffmann-La Roche SA, Bâle