

MENTIONS LEGALES DE LA GAMME BUCCOLAM, SOLUTION BUCCALE

Dénomination du médicament : BUCCOLAM 2,5 mg solution buccale ; BUCCOLAM 5 mg solution buccale ; BUCCOLAM 7,5 mg solution buccale ; BUCCOLAM 10 mg solution buccale.

2. Composition qualitative et quantitative : Chaque seringue pour administration orale pré-remplie contient 2,5 mg de midazolam (sous forme de chlorhydrate) dans 0,5 ml de solution. Chaque seringue pour administration orale pré-remplie contient 5 mg de midazolam (sous forme de chlorhydrate) dans 1 ml de solution. Chaque seringue pour administration orale pré-remplie contient 7,5 mg de midazolam (sous forme de chlorhydrate) dans 1,5 ml de solution. Chaque seringue pour administration orale pré-remplie 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. Données 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/accompagnants que lorsqu'un diagnostic d'épilepsie a été fait. Chez les nourrissons âgés de 3 à 6 mois, le traitement doit être administré en milieu hospitalier afin d'assurer une surveillance et de disposer d'un équipement de réanimation. Voir rubrique 4.2. **4.2. Posologie et mode d'administration :** Posologie. Les doses habituelles sont indiquées ci-dessous :

Tranche d'âge	Dose	Couleur de l'étiquette
3 mois à 6 mois en milieu hospitalier	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 accompagnants ne doivent administrer qu'une seule dose de midazolam. Si la crise convulsive n'a pas cessé dans les 10 minutes suivant l'administration de midazolam, un service d'urgences médicales doit être appelé immédiatement et la seringue vide doit être remise au professionnel de santé afin qu'il soit informé de la dose reçue par le patient. Une seconde dose ou une dose répétée en cas de réapparition des crises après une réponse initiale ne doit pas être administrée sans avis médical préalable (voir rubrique 5.2). **Populations particulières :** 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). **Population pédiatrique :** La sécurité et l'efficacité du midazolam chez les enfants âgés de moins de 3 mois n'ont pas été établies. **Mode d'administration :** BUCCOLAM est administré par voie buccale. La dose complète de solution doit être administrée lentement dans l'espace entre la gencive et la joue. L'insertion de la seringue dans

le larynx ou la trachée doit être évitée pour prévenir une aspiration accidentelle de la solution. Si nécessaire (pour des volumes plus importants et/ou des patients plus petits), la moitié de la dose environ doit être administrée lentement d'un côté de la bouche, puis l'autre moitié de l'autre côté. Pour les instructions détaillées concernant le mode d'administration du médicament, voir rubrique 6.6. *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 mentionnés à la rubrique 6.1. Myasthénie grave. Insuffisance respiratoire sévère. Syndrome d'apnée du sommeil. Insuffisance hépatique sévère.

4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi : Insuffisance respiratoire: Le midazolam doit être utilisé avec prudence chez les patients présentant une insuffisance respiratoire chronique car il peut exacerber une dépression respiratoire. Enfants âgés de 3 à 6 mois: Du fait du rapport métabolite/molécule mère élevé chez les jeunes enfants, le risque de dépression respiratoire différée due aux concentrations élevées du métabolite actif chez les enfants de 3 à 6 mois ne peut pas être exclu. Par conséquent, chez les enfants de 3 à 6 mois, BUCCOLAM ne doit être administré que sous la surveillance d'un professionnel de santé lorsqu'un équipement de réanimation est disponible, que la fonction respiratoire peut être surveillée et qu'un équipement d'assistance respiratoire est disponible en cas de besoin. Diminution de l'élimination du midazolam: Le midazolam doit être utilisé avec prudence chez les patients présentant une insuffisance rénale chronique, une insuffisance hépatique ou une insuffisance cardiaque. Le midazolam peut s'accumuler chez les patients présentant une insuffisance rénale chronique ou une insuffisance hépatique, tandis que sa clairance peut être diminuée chez les patients présentant une insuffisance cardiaque. Utilisation concomitante avec d'autres benzodiazépines: Les patients en mauvais état général sont plus sensibles aux effets des benzodiazépines sur le système nerveux central (SNC) et des doses plus faibles peuvent donc s'avérer nécessaires. Antécédents d'alcoolisme ou de toxicomanie: Le midazolam doit être évité chez les patients ayant des antécédents d'alcoolisme ou de toxicomanie. Amnésie: Le midazolam peut provoquer une amnésie antérograde.

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. **Antiépileptiques** : l'association avec le midazolam peut majorer la sédation ou la dépression respiratoire ou cardiovasculaire. Le midazolam peut interagir avec les autres médicaments métabolisés par voie hépatique, par exemple la phénytoïne, et entraîner une potentialisation des effets. **Inhibiteurs calciques** : le diltiazem et le vérapamil diminuent la clairance du midazolam et des autres benzodiazépines et peuvent potentialiser leurs actions. **Antiulcéreux** : La cimétidine, la ranitidine et l'oméprazole diminuent la clairance du midazolam et des autres benzodiazépines et peuvent potentialiser leurs actions. **Xanthines**: Les xanthines accélèrent le métabolisme du midazolam et des autres benzodiazépines. **Médicaments dopaminergiques** : le midazolam peut entraîner une inhibition de la lévodopa.

Myorelaxants : par exemple baclofène. Le midazolam peut entraîner une potentialisation des myorelaxants, avec une majoration des effets dépresseurs du SNC. Nabilone : l'association avec le midazolam peut majorer la sédation ou la dépression respiratoire et cardiovasculaire. Médicaments inhibiteurs du CYP3A4 : Après administration de midazolam par voie buccale, les interactions médicamenteuses sont probablement similaires à celles observées avec le midazolam administré par voie intraveineuse plutôt que par voie orale. Aliments : Le jus de pamplemousse diminue l'élimination du midazolam et potentialise son action. Antifongiques azolés : Le kétoconazole a multiplié par 5 les concentrations plasmatiques de midazolam intraveineux tandis que la demi-vie terminale a été multipliée par 3 environ. Le voriconazole a multiplié par 3 l'exposition au midazolam intraveineux tandis que la demi-vie d'élimination a été multipliée par 3 environ. Le fluconazole et l'itraconazole ont multiplié par 2 à 3 les concentrations plasmatiques de midazolam intraveineux et la demi-vie terminale a été multipliée par 2,4 pour l'itraconazole et par 1,5 pour le fluconazole. Le posaconazole a multiplié par 2 environ les concentrations plasmatiques de midazolam intraveineux. Antibiotiques macrolides : L'érythromycine a multiplié par 1,6 à 2 environ les concentrations plasmatiques de midazolam intraveineux, avec une multiplication par 1,5 à 1,8 de sa demi-vie terminale. La clarithromycine a multiplié par 2,5 les concentrations plasmatiques de midazolam intraveineux, avec une multiplication par 1,5 à 2 de sa demi-vie terminale. Inhibiteurs de la protéase du VIH : L'association avec des inhibiteurs de la protéase (par exemple saquinavir et autres inhibiteurs de la protéase du VIH) peut entraîner une augmentation importante de la concentration de midazolam. Après administration concomitante avec le lopinavir amplifié par le ritonavir, les concentrations plasmatiques de midazolam intraveineux ont été multipliées par 5,4, avec une augmentation similaire de la demi-vie terminale. Inhibiteurs calciques : après administration d'une dose unique de diltiazem, les concentrations plasmatiques de midazolam intraveineux ont été augmentées d'environ 25 % et la demi-vie terminale a été prolongée de 43 %. Autres médicaments : L'Atorvastatine a multiplié par 1,4 des concentrations plasmatiques de midazolam intraveineux a été observée par rapport au groupe témoin. Médicaments inducteurs du CYP3A4. Rifampicine : La rifampicine administrée à la dose de 600 mg une fois par jour pendant 7 jours a diminué d'environ 60 % les concentrations plasmatiques de midazolam intraveineux. La demi-vie terminale a été réduite d'environ 50 à 60 %. Plantes : Le millepertuis a diminué d'environ 20 à 40 % les concentrations plasmatiques de midazolam, avec une diminution de la demi-vie terminale d'environ 15 à 17 %. L'effet d'induction du CYP3A4 peut varier en fonction de l'extrait de millepertuis particulier. Interactions médicamenteuses (IAM) pharmacodynamiques. La co-administration de midazolam avec d'autres médicaments sédatifs/hypnotiques et dépresseurs 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. Fertilité, grossesse et allaitement : Grossesse : Il n'existe pas de données ou il existe des données limitées sur l'utilisation du midazolam chez la femme enceinte. Les études de toxicité sur la reproduction effectuées chez l'animal n'ont pas mis en évidence d'effet malformatif, mais une toxicité pour le fœtus a été observée chez l'homme, comme avec les autres benzodiazépines. Il n'existe pas de données sur l'utilisation du midazolam pendant les deux premiers trimestres de la grossesse. L'administration de doses élevées de midazolam pendant le dernier trimestre de la grossesse ou pendant le travail peut entraîner des effets

indésirables maternels ou fœtaux (risque d'aspiration des liquides et du contenu de l'estomac pendant le travail chez la mère, irrégularités de la fréquence cardiaque chez le fœtus, hypotonie, difficultés de succion, hypothermie et dépression respiratoire chez le nouveau-né). Le midazolam peut être administré pendant la grossesse en cas de nécessité absolue. Le risque pour le nouveau-né doit être pris en compte en cas d'administration de midazolam pendant le troisième trimestre de la grossesse. Allaitement : Le midazolam est excrété en faibles quantités (0,6 %) dans le lait maternel humain. Par conséquent l'allaitement ne doit pas nécessairement être interrompu après une dose unique de midazolam. Fertilité : Les études effectuées chez l'animal n'ont pas mis en évidence une diminution de la fertilité (voir 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** : Résumé du profil de sécurité: Les études cliniques publiées montrent que le midazolam par voie buccale a été administré chez environ 443 enfants présentant des crises convulsives. Une dépression respiratoire survient à une fréquence allant jusqu'à 5 %, c'est une complication connue des crises convulsives mais elle est également associée au Midazolam. Un épisode de prurit a été jugé comme ayant une relation possible avec l'administration de midazolam par voie buccale. Liste tabulée des effets indésirables : Le tableau ci-dessous présente les effets indésirables qui ont été rapportés après l'administration de midazolam par voie buccale chez des enfants dans les études cliniques. 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 psychiatriques	Très rare : Agressivité**, agitation**, colère**, état confusionnel**, humeur euphorique**, hallucinations**, hostilité**, mouvements involontaires**, violences physiques**
Affections du système nerveux	Fréquent : Sédation, somnolence, diminution du niveau de conscience Dépression respiratoire Très rare : Amnésie antérograde**, ataxie**, étourdissements**, céphalées**, réactions convulsives paradoxales**
Affections cardiaques	Très rare : Bradycardie**, arrêt cardiaque**, hypotension**, vasodilatation**
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	Très rare : Apnée**, dyspnée**, laryngospasme**, arrêt respiratoire **
Affections gastro-intestinales	Fréquent : Nausées et vomissements Très rare : Constipation**, sécheresse buccale**
Affections de la peau et du	Peu fréquent :

tissu sous-cutané	Prurit, éruption cutanée et urticaire
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Très rare : Fatigue**, hoquet**

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

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). Déclaration des effets indésirables suspectés : La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (Ansm) et le réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet: www.ansm.sante.fr. **4.9. Surdosage : Symptômes** : Un surdosage de midazolam peut engager le pronostic vital si le patient présente une insuffisance respiratoire ou cardiaque préexistante ou si le médicament est associé à d'autres dépresseurs du SNC (y compris l'alcool). Un surdosage de benzodiazépines se manifeste généralement par différents degrés de dépression du système nerveux central allant de la somnolence au coma. Dans les cas bénins, les symptômes sont la somnolence, la confusion mentale et la léthargie ; dans les cas plus graves, les symptômes peuvent être l'ataxie, l'hypotonie, l'hypotension, la dépression respiratoire, rarement le coma et très rarement le décès. Conduite à tenir : Pour le traitement d'un surdosage de tout médicament, il convient de tenir compte du fait que le patient peut avoir pris plusieurs produits. En cas de surdosage de midazolam oral, la conduite à tenir consiste à induire les vomissements (dans l'heure qui suit) si le patient est conscient ou à pratiquer un lavage gastrique en protégeant les voies respiratoires si le patient est inconscient. Si le lavage gastrique n'est pas efficace, du charbon activé doit être administré pour diminuer l'absorption. Les fonctions respiratoire et cardiovasculaire doivent être surveillées étroitement dans un service de soins intensifs. L'administration de flumazénil à titre d'antidote peut être utile.

5. Propriétés pharmacologiques : 5.1. Propriétés pharmacodynamiques : Classe pharmacothérapeutique: Psycholeptiques, dérivés de la benzodiazépine, code ATC : N05CD08. Mécanisme d'action : Le midazolam est un dérivé du groupe des imidazobenzodiazépines. La base libre est une substance lipophile faiblement soluble dans l'eau. La base azotée en position 2 du noyau imidazobenzodiazépine permet au midazolam de former le sel chlorhydrate avec les acides. Ils produisent une solution stable adaptée à l'administration buccale. Effets pharmacodynamiques : L'action pharmacologique du midazolam est caractérisée par une durée courte en raison d'un métabolisme rapide. Le midazolam a un effet anticonvulsivant. Il exerce également des effets sédatifs et hypnotiques prononcés et des effets anxiolytiques et myorelaxants. Efficacité et sécurité cliniques : Dans quatre études contrôlées versus diazépam administré par voie intrarectale et une étude versus diazépam intraveineux menées chez 688 enfants au total, la disparition des signes visibles de convulsions dans les 10 minutes suivant l'administration a été observée chez 65 % à 78 % des enfants recevant le midazolam par voie buccale. En outre, dans deux des études, la disparition des signes visibles de convulsions dans les 10 minutes sans 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 des médicaments a accordé une dérogation à l'obligation de soumettre les résultats d'études réalisées avec BUCCOLAM dans le sous-groupe de la population pédiatrique âgée de moins de 3 mois au motif

que ce médicament n'apporte pas de bénéfice thérapeutique significatif par rapport aux traitements existants chez ces patients pédiatriques. **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, le midazolam est absorbé rapidement. Chez l'enfant, la concentration plasmatique maximale est atteinte en 30 minutes. La biodisponibilité absolue du midazolam administré par voie buccale est d'environ 75 % chez l'adulte. La biodisponibilité du midazolam administré par voie buccale a été estimée à 87 % chez les enfants présentant un paludisme sévère et des convulsions. **Distribution :** Le midazolam est très lipophile et fortement distribué. Après administration buccale, le volume de distribution à l'état d'équilibre est estimé à 5,3 l/kg. La liaison aux protéines plasmatiques est d'environ 96 à 98 %, essentiellement à l'albumine. Le passage du midazolam dans le liquide céphalo-rachidien est lent et non significatif. Chez l'être humain, le midazolam traverse lentement la barrière placentaire et pénètre dans la circulation fœtale. De faibles quantités de midazolam sont retrouvées dans le lait maternel. **Biotransformation :** Le midazolam est presque totalement éliminé par biotransformation. La fraction de la dose extraite par le foie a été estimée à 30-60 %. Le midazolam est hydroxylé par l'isoenzyme 3A4 du cytochrome P450 et le principal métabolite urinaire et plasmatique est l'alpha hydroxy midazolam. Après administration buccale chez l'enfant, le rapport de l'aire sous la courbe de l'alpha hydroxy midazolam par rapport au midazolam est de 0,46. Une étude pharmacocinétique de population a montré que les concentrations du métabolite sont plus élevées chez les jeunes enfants que chez les patients pédiatriques plus âgés et sont donc susceptibles d'avoir plus d'influence chez les enfants que chez les adultes. **Élimination :** Après administration buccale, la clairance plasmatique du midazolam est de 30 ml/kg/min. chez l'enfant. Les demi-vies d'élimination initiale et terminale sont respectivement de 27 et 204 minutes. Le midazolam est éliminé essentiellement par voie rénale (60 à 80 % de la dose injectée) et récupéré sous forme d'alpha hydroxy midazolam glucuroconjugué. Moins de 1 % de la dose est retrouvé dans les urines sous forme inchangée. **Pharmacocinétique chez les populations particulières. Patients obèses.** La demi-vie moyenne est plus longue chez les patients obèses que chez les patients non obèses (5,9 heures versus 2,3 heures). Cela est dû à une augmentation d'environ 50 % du volume de distribution corrigé pour le poids corporel total. La clairance n'est pas significativement différente chez les patients obèses ou non. **Insuffisance hépatique.** Chez les patients présentant une cirrhose, la demi-vie d'élimination peut être plus longue et la clairance plus faible que celles observées chez les volontaires sains (voir 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 Cmax moyenne par 1,7 à 1,9. À 30 minutes et 60 minutes, une élimination significative du midazolam est déjà survenue et l'augmentation de la Cmax 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. Données 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. Ne pas 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
2,5 mg	0,5 ml	1 ml	3 mois à < 1 an	Jaune
5 mg	1 ml	3 ml	1 an à < 5 ans	Bleue
7,5 mg	1,5 ml	3 ml	5 ans à < 10 ans	Mauve
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 et manipulation : Administration de Buccolam. BUCCOLAM ne doit pas être administré par voie intraveineuse. Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation locale en vigueur. **7. Titulaire de l'autorisation de mise sur le marché :** Shire Services BVBA, rue Montoyer 47, 1000 Bruxelles, Belgique. **8. Numéro(s) d'autorisation de mise sur le marché :** EU/1/11/709/001 (2,5 mg. CIP : 3400922108421. UCD : 3400893823163), EU/1/11/709/002 (5mg. CIP : 3400922108599. UCD : 3400893823224), EU/1/11/709/003 (7,5 mg. CIP : 3400922108650. UCD : 3400893823392), EU/1/11/709/004 (10mg. CIP : 3400922108711. UCD : 3400893823453) **9. Date de première autorisation/de renouvellement de l'autorisation :** 26/05/2016. **10. Date de mise à jour du texte :** Mai 2016. **Conditions de prescription et de délivrance :** Prescription sur ordonnance répondant aux spécifications fixées par l'arrêté du 31 mars 1999. Prescription initiale annuelle réservée aux spécialistes en neurologie ou en pédiatrie. Renouvellement non restreint. Médicament pouvant être administré par tout médecin intervenant en situation d'urgence ou dans le cadre d'une structure d'assistance médicale mobile ou de rapatriement sanitaire (article R.5121-96 du code de la santé publique). • Agrément aux collectivités. • PPTTC (Janvier 2018) : 83,55 € hors honoraire de dispensation (Boîte de 4 seringues). **Exploitant :** SHIRE France - 112 avenue Kléber - 75116 Paris.

Pour toute question d'ordre médical ou pharmaceutique, vous pouvez appeler SHIRE France au numéro suivant 01 40 67 32 90 ou adresser votre demande par email à MedinfoEMEA@shire.com. SHIRE France est certifié pour son activité de visite médicale. Les collaborateurs SHIRE France (ou agissant pour le compte de SHIRE France) exerçant une activité d'information par démarchage ou prospection sont à votre disposition pour vous présenter les règles de déontologie. Pour en savoir plus, veuillez consulter notre site internet

www.shire.fr. Si vous souhaitez communiquer votre appréciation sur la qualité de notre visite médicale, vous pouvez appeler le 01 40 67 33 00 ou adresser vos remarques éventuelles par email à parisreception@shire.com.

Vos données personnelles font l'objet d'un traitement par SHIRE. Ces données seront utilisées par Shire France et ses sociétés affiliées pour l'exercice de leurs activités ainsi que pour la mise en oeuvre des obligations de transparence. Elles peuvent être également transférées à des prestataires ainsi qu'aux instances ordinales et à toute instance habilitée à les recevoir. Certaines données peuvent être transmises à des destinataires ou des prestataires habilités situés en dehors de l'Union Européenne, Shire mettant alors en oeuvre des mesures appropriées pour garantir un niveau de protection adéquat. Vous bénéficiez d'un droit d'accès et de rectification aux informations qui vous concernent, que vous pouvez exercer en envoyant une demande par e-mail à privacyconnect@shire.com. Vous pouvez par ailleurs, pour des motifs légitimes, vous opposer au traitement des données vous concernant – sauf dans le cas où ces données sont utilisées dans le cadre des obligations de SHIRE en matière de transparence tel que prévu à l'article L.1453-1 du Code de la santé publique. Buccolam – ML140518 – EXA/FR//0912.