



*Agence française de sécurité sanitaire
des produits de santé*

Direction de l'évaluation des médicaments
et des produits biologiques
Service de l'évaluation et de la surveillance du risque
et de l'information sur le médicament
Département Stupéfiants et Psychotropes
Unité Addictovigilance

ADDENDUM
au compte rendu de la Commission nationale
des stupéfiants et des psychotropes du 6 décembre 2011
Adopté le 14 février 2012

**EXAMEN DES CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DELIVRANCE
DE BUCCOLAM® (MIDAZOLAM)**

EXAMEN DES CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DELIVRANCE DE BUCCOLAM® (MIDAZOLAM)

En septembre 2011, la Commission européenne a octroyé une autorisation de mise sur le marché pour Buccolam® (midazolam), solution pour administration buccale, indiqué dans le traitement des crises convulsives aiguës prolongées chez les nourrissons, jeunes enfants et adolescents (de 3 mois à moins de 18 ans). Il s'agit du premier médicament à bénéficier d'une AMM spécifique pour un usage pédiatrique (PUMA ou Paediatric Use Marketing Authorization) selon le règlement relatif aux médicaments pédiatriques de 2006.

Le midazolam est une benzodiazépine utilisée jusqu'à maintenant par voie parentérale, en anesthésie ou pour la sédation lors des transports d'urgence.

Compte-tenu des risques d'usage détourné et d'usage hors-AMM de Buccolam® (notamment pour les soins douloureux et les soins palliatifs) et de la restriction des formes injectables de midazolam à l'usage hospitalier, l'avis de la Commission nationale des stupéfiants et des psychotropes (CNSP) est sollicité sur les conditions de prescription et de délivrance de Buccolam®.

Le Centre d'Evaluation et d'Information sur la Pharmacodépendance (CEIP) de Bordeaux a été chargé de l'examen de ce dossier.

▪ **Rappels sur le midazolam**

Le midazolam est une benzodiazépine à début d'action rapide et durée d'action courte, ayant des propriétés sédative et hypnotique intenses. Comme les autres benzodiazépines, il a également des effets anxiolytiques, anticonvulsivants, myorelaxants, amnésiants.

S'il est pris seul, un surdosage en midazolam engage rarement le pronostic vital. Il peut cependant provoquer une aréflexie, une apnée, une hypotension, une dépression cardiorespiratoire et, dans de rares cas, un coma qui dure habituellement quelques heures mais peut être plus long et fluctuant.

Les incidents menaçant le pronostic vital sont plus fréquents chez les personnes ayant une insuffisance respiratoire préexistante ou une insuffisance cardiaque, particulièrement lorsqu'une dose élevée est administrée.

▪ **Potentiel d'abus et de dépendance du midazolam**

Les études chez l'Animal ont mis en évidence un effet renforçateur du midazolam, presque équivalent à celui des barbituriques à action rapide ainsi que la survenue d'un syndrome de sevrage de gravité et de durée variables selon la dose et la durée d'exposition.

En France, le réseau des CEIP a collecté, entre 1998 et 2011, 8 cas d'abus, de dépendance et d'usage détourné, 6 cas de soumission chimique et un cas de décès dans un contexte de toxicomanie tandis que le réseau de pharmacovigilance a recueilli un cas d'abus en 2009. De plus, 3 publications rapportent un abus par des professionnels de santé obtenant le midazolam sur leur lieu de travail.

L'abus et le détournement de midazolam fait l'objet de quelques publications internationales, notamment en Asie. Il existe également des problèmes sanitaires liés au détournement, en Suisse, de midazolam sous forme de comprimés.

Enfin, on retrouve des discussions sur les effets et l'abus de midazolam sur des forums Internet.

▪ **Utilisation hors-AMM du midazolam**

Bien qu'aucune spécialité ne disposait jusqu'à aujourd'hui d'AMM pour une administration par voie orale ou nasale, l'utilisation de midazolam par ces voies d'administration suscite de nombreux intérêts en raison de ses caractéristiques pharmacocinétiques et pharmacodynamiques.

La Société francophone de médecine d'urgence, dans une conférence de consensus sur l'agitation en urgence, préconise chez les patients non coopérants, en troisième intention, le midazolam par voie intranasale, voie qui « semble plus séduisante mais reste à évaluer ».

Dans la sédation de l'enfant âgé de 1 mois et plus, le midazolam est administré par voie nasale à une posologie de 100 à 150 µg/kg dans chaque narine. Cette voie semble également être utilisée en médecine d'urgence chez l'enfant dans le traitement de la douleur.

Braun IM et al (2008) ont étudié le potentiel d'abus de midazolam par voie nasale chez des consommateurs de cocaïne inhalée : indépendamment de la substance, la voie nasale semble

entraîner un risque d'abus chez les personnes ayant des antécédents d'abus mais pas chez les sujets sans antécédent.

De nombreuses études ont récemment été menées pour la sédation lors de soins dentaires ou de soins douloureux en pédiatrie. Des chirurgiens-dentistes souhaitent également avoir recours au midazolam pour des soins dentaires en cabinet libéral.

Une enquête menée en 2009 par les CEIP sur la rétrocession de la kétamine, du midazolam et du fentanyl par un échantillon de pharmacies à usage intérieur des établissements publics de santé a montré que, sur les 217 patients de l'enquête pour qui avait été rétrocédé du midazolam, il y avait eu un cas d'utilisation par voie sublinguale dans une indication autre que la douleur chronique rebelle ou les soins palliatifs.

▪ **Buccolam®**

Buccolam® est indiqué dans le traitement des crises convulsives aiguës prolongées chez les nourrissons, jeunes enfants, enfants et adolescents (de 3 mois à moins de 18 ans). Il 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.

La notice destinée aux patients précise que si la crise ne cesse pas dans les 10 minutes suivant l'administration de Buccolam®, les parents ne doivent pas administrer une autre dose.

Buccolam® se présente sous forme d'une solution limpide et incolore contenue dans une seringue pré-remplie pour administration buccale. Quatre dosages sont disponibles pour des tranches d'âge différentes : 2,5 mg (3 mois à 1 an), 5 mg (1 à 5 ans), 7,5 mg (5 à 10 ans) et 10 mg (10 à 18 ans). Chaque boîte contient 4 seringues.

Il existe un risque d'utilisation à des fins de soumission chimique compte-tenu des propriétés physico-chimiques et pharmacodynamiques de Buccolam®. Des quantités importantes risquent également d'être conservées à domicile en raison du nombre d'unités par conditionnement.

Le plan européen de gestion de risque (PGR) de Buccolam® ne prévoit pas de plan de minimisation de risque ni de mesures spécifiques de pharmacovigilance. Les risques de dépression respiratoire, d'amnésie antérograde, de réaction paradoxale sont cités dans les risques identifiés ; les risques de détournement, d'abus, d'intoxication accidentelle, de surdosage sont cités dans les risques potentiels.

Conclusion du rapporteur

Le midazolam a un potentiel d'abus et de dépendance important (forme pharmaceutique, caractéristiques pharmacocinétiques et pharmacodynamiques). Comme il est peu accessible en France, en raison de son usage essentiellement hospitalier, il ne pose pas de problème de santé publique en France, à l'heure actuelle, si ce n'est quelques cas rapportés de détournement en milieu hospitalier. On peut ainsi craindre :

- un élargissement de son détournement en dehors du milieu hospitalier (par les patients et leur entourage, puisque des seringues pourraient être conservées à domicile, voire par les professionnels de santé extra-hospitaliers, s'il est disponible en ville),
- un élargissement du risque de soumission chimique, lié à la diffusion en dehors du milieu hospitalier vers la ville d'une benzodiazépine d'action rapide présentée sous la forme d'une solution incolore,
- un risque d'augmentation de l'usage hors-AMM, le midazolam par voie injectable étant déjà utilisé en France hors AMM (voie d'administration, indications)
- des accidents de surdosage, par répétition des administrations, par erreur ou à la suite d'une intoxication accidentelle en l'absence de conditionnement sécurisé.

Propositions du rapporteur

En conséquence, le rapporteur propose :

- la prescription initiale annuelle de Buccolam® par les neurologues et pédiatres, avec renouvellement possible par un médecin généraliste,
- la prescription sur ordonnance sécurisée,
- la mise à disposition pour les trousseaux d'urgences médicales (SAMU, généralistes, etc.),

- la révision de la traduction française du résumé des caractéristiques du produit et de la notice où la terminologie est parfois inappropriée,
- la mise en place d'un PGR national comprenant une étude d'utilisation du médicament et des mesures de réduction des risques, notamment un carnet du patient contenant des éléments d'information sur le médicament (pour les parents, grands-parents, école, etc.) sur la façon dont le médicament doit être administré et sur les précautions à prendre.

Les possibilités d'ajout de colorant pour éviter la soumission chimique, de conditionnement sécurisé et de réduction du nombre de seringues dans la boîte devraient également être étudiées.

Il serait également souhaitable que l'Afssaps diffuse une mise au point sur le traitement de la crise convulsive et le traitement de fond de l'épilepsie chez l'enfant.

Un point, après un an et deux ans de commercialisation, devra être réalisé afin d'évaluer les utilisations hors AMM, la dépendance, l'abus, le détournement, la soumission chimique et les données d'utilisation avec les données de vente.

Discussion de la Commission nationale des stupéfiants et des psychotropes

Les membres ont reconnu l'intérêt de la mise à disposition de médicaments spécifiquement à usage pédiatrique. Ils ont néanmoins souligné l'importance de suivre l'utilisation qui sera faite de Buccolam®, craignant une dérive en dehors des recommandations de l'AMM.

Le midazolam étant inscrit sur la liste des psychotropes, les conditions de contrôles de ces substances lui seront appliquées (contrôle des établissements, de la production, de la distribution, déclaration des vols, etc).

Ces mesures de contrôles doivent être accompagnées d'un encadrement étroit de la prescription et de la délivrance et d'un plan de gestion des risques national.

Avis de la Commission nationale des stupéfiants et des psychotropes

Buccolam® (midazolam) étant indiqué dans le traitement des crises convulsives aiguës prolongées chez les nourrissons, jeunes enfants et adolescents (de 3 mois à moins de 18 ans), la Commission a jugé utile que ce médicament soit mis à disposition en ville afin d'en permettre l'usage par l'entourage des enfants épileptiques en cas de crise.

La Commission a cependant souligné la nécessité d'un encadrement plus stricte de son utilisation en raison du risque d'abus, d'usage détourné mais aussi d'utilisation hors AMM notamment pour le traitement des crises convulsives en dehors de l'épilepsie ou encore pour la prise en charge des soins dentaires (amnésie de la douleur) ou dans les soins palliatifs.

Compte-tenu de ces éléments, la Commission est favorable, à l'unanimité des membres présents :

- **aux conditions de prescription et de délivrance suivantes :**
 - o **Prescription sur ordonnance sécurisée**
 - o **Prescription initiale annuelle réservée aux spécialistes en neurologie ou en pédiatrie. Renouvellement non restreint.**
 - o **Médicament pouvant être administré par tout médecin intervenant en situation d'urgence ou dans le cadre d'une assistance médicale mobile ou de rapatriement sanitaire (article R.5143-5-8 du code de la santé publique)**
- **à la mise en place d'un plan de gestion de risque national comportant notamment un suivi de l'utilisation de Buccolam (ville, hôpital et usage professionnel) ainsi qu'un plan de minimisation des risques concernant les professionnels de santé (document d'information), les patients et à leur entourage (carnet patient et document d'information)**

La Commission recommande également le développement d'un conditionnement unitaire et sécurisé pour limiter le risque d'intoxication accidentelle. Elle souhaite enfin que le laboratoire

étudie la possibilité d'ajouter un colorant à la solution de Buccolam® pour réduire le risque d'utilisation à des fins de soumission chimique.

Ces mesures devront faire l'objet d'une évaluation après un an et deux ans de commercialisation de Buccolam®.

Par ailleurs, il serait intéressant que l'Afssaps diffuse une mise au point sur le traitement de la crise convulsive et le traitement de fond de l'épilepsie chez l'enfant.