



CEN 1006

Certificat de Médicament¹ *Medicinal product certificate¹*

Ce certificat est conforme à la présentation recommandée par
l'Organisation Mondiale de la Santé
(voir instructions générales et notes explicatives ci-jointes)

*This certificate complies with the format recommended by
the World Health Organisation
(see general instructions and explanatory notes attached)*

Pays exportateur (certificateur) : FRANCE
Exporting country (certifying):

14/01/0445
N° du certificat :
Certificate number:

Pays importateur (sollicitant) : CHILI.....
Importing country (applicant): CHILE.....

1. Dénomination et forme pharmaceutique du médicament :
Name and pharmaceutical form of the medicinal product:
Hypnovel 5 mg/1ml, solution injectable.
Hypnovel 5 mg/1ml, injectable solution

Dénomination à l'exportation :
Export Name :

Dormicum 5 mg/1ml, injectable solution

(For presentation with 10 ml ampoules, the export name is "Dormicum 50 mg/10 ml, injectable solution")

(For presentation with 3 ml ampoules, the export name is "Dormicum 15 mg/3 ml, injectable solution")

1.2 Ce médicament fait-il l'objet d'une autorisation de mise sur le marché dans le pays exportateur ?
Is this medicinal product the subject of a marketing authorisation in the exporting country?

a) ☐ oui / non
☐ yes / no

b) demande en cours : oui / ☐ non (entourez la réponse adéquate et, le cas échéant, complétez-la).
application pending: yes / ☐ no (circle the appropriate response and complete it, if applicable).

1.3 Ce médicament est-il commercialisé dans le pays exportateur ?
Is this medicinal product marketed in the exporting country?

oui / ☐ non (entourez la réponse adéquate)
yes / ☐ no (circle the appropriate response)

Si la réponse au point 1.2a) est OUI, remplissez la section 2A.
Dans les autres cas, remplissez la section 2B.
*If the response to 1.2a) is YES, fill in section 2A.
Fill in section 2B in all other cases.*

2A Médicament avec Autorisation de mise sur le marché dans le pays certificateur⁵ :
Medicinal product with marketing authorisation in the certifying country⁵:

2A.1 Numéro de l'autorisation de mise sur le marché et date de délivrance :

563 906-6 : 1 ml en ampoule (verre) – boîte de 1 – AMM du 6 février 1986
556 369-9 : 3 ml en ampoule (verre) – boîte de 6 – AMM du 6 février 1986
556 370-7 : 1 ml en ampoule (verre) – boîte de 6 – AMM du 6 février 1986
557 747-7 : 10 ml en ampoule (verre) – boîte de 5 – AMM du 6 février 1986
557 766-1 : 10 ml en ampoule (verre) – boîte de 6 – AMM du 6 février 1986

Marketing authorisation number and date of issue:

563 906-6 : 1 ml ampoule (glass) – pack of 1 – MAA of February 6, 1986
556 369-9 : 3 ml ampoule (glass) – pack of 6 – MAA of February 6, 1986
556 370-7 : 1 ml ampoule (glass) – pack of 6 – MAA of February 6, 1986
557 747-7 : 10 ml ampoule (glass) – pack of 5 – MAA of February 6, 1986
557 766-1 : 10 ml ampoule (glass) – pack of 6 – MAA of February 6, 1986

2A.2 Titulaire de l'autorisation de mise sur le marché (nom et adresse) :
Marketing authorisation holder (name and address):

Roche
30 cours de l'Île Seguin
92100 Boulogne Billancourt
France

Site de Libération

Roche
Etablissement Pharmaceutique de Stockage et de
distribution
ZAC de la Garenne
Av Faidherbe – Sentier de la Garenne – BP 1
93114 Rosny-sous-Bois Cedex – France

2A.3 Statut du titulaire de l'autorisation de mise sur le marché : a / b / c (entourez la ou les réponses adéquates)⁶

Status of the marketing authorisation holder: a / b / c(circle the appropriate response(s))⁶

- a) ~~est le fabricant ou l'importateur en France (rayer la mention inutile) responsable de la libération des lots ;~~
~~*is the manufacturer or the importer in France (delete whichever is not applicable) responsible for batch release;*~~
- b) ~~participe à une des étapes de la fabrication du produit fini sans être le fabricant ou l'importateur en France (rayer la mention inutile) responsable de la libération des lots;~~
~~*is involved in one of the steps of the finished product manufacturing without being the manufacturer or the importer in France (delete whichever is not applicable) in charge of the batch release;*~~
- c) ~~ne participe à aucune des opérations mentionnées en a) et b).~~
~~*is involved in none of the operations mentioned in a) and b).*~~

2A.3.1 Pour les catégories b et c, nom et adresse du fabricant ou de l'importateur pour la France (rayez la mention inutile) responsable de la libération des lots⁷ :

For categories b and c, name and address of the manufacturer or the importer in France (delete whichever is not applicable) in charge of the batch release⁷:

2A.4 Un rapport public d'évaluation est-il annexé⁸ ?

Is a public assessment report appended⁸?

oui / ☒ non (entourez la réponse adéquate)

yes / ☒ no (circle the appropriate response)

2A.5 L'information sur le médicament, officiellement approuvée et faisant partie de l'autorisation de mise sur le marché, est-elle annexée au présent certificat ?

Is the information of the medicinal product (officially approved and included in the marketing authorisation) appended to the present certificate?

☒ oui⁹ / non¹⁰ (entourez la réponse adéquate)

☒ yes⁹ / no¹⁰ (circle the appropriate response)

2A.6 Demandeur du certificat, s'il ne s'agit pas du titulaire de l'autorisation de mise sur le marché (nom et adresse)¹¹ :

Applicant for the certificate if the latter is not the holder of the marketing authorisation (name and address)¹¹:

Cenexi
52 rue Marcel et Jacques Gaucher
94120 Fontenay-sous-Bois
France

2B Médicament sans Autorisation de mise sur le marché dans le pays certificateur⁵ :

Medicinal product with no marketing authorisation in the certifying country⁵:

2B.1 Demandeur du certificat (nom et adresse) :

Applicant for the certificate (name and address):

.....

2B.2 Statut du demandeur : a / b / c (entourez la réponse adéquate)⁶

Status of the applicant: a / b / c (circle the appropriate response)⁶

- a) est le fabricant ou l'importateur en France (rayer la mention inutile) responsable de la libération des lots ;
is the manufacturer or the importer in France(delete whichever is not applicable) responsible for batch release;
- b) participe à une des étapes de la fabrication du produit fini sans être le fabricant ou l'importateur en France (rayer la mention inutile) responsable de la libération des lots ;
is involved in one of the steps of the finished product manufacturing without being the manufacturer or the importer in France (delete whichever is not applicable) in charge of the batch release;
- c) ne participe à aucune des opérations mentionnées en a) et b).
is involved in none of the operations mentioned in a) and b).

2B.2.1 Pour les catégories b et c, nom et adresse du fabricant ou de l'importateur en France (rayez la mention inutile) responsable de la libération des lots :

For categories b and c, name and address of the manufacturer or the importer in France (delete whichever is not applicable) responsible for batch release:

.....

2B.3 Raison de l'absence d'autorisation de mise sur le marché :

Reason why the marketing authorisation is lacking:

non demandée (en ce cas remplir 2B.4) / en cours d'examen / refusée (entourez la réponse adéquate)
not required (in that case, fill in 2B.4) / under consideration / refused (circle the appropriate response)

2B.4 Raisons de l'absence de demande d'autorisation de mise sur le marché¹² :

Reasons why the marketing authorisation has not been required¹²:

- a) le médicament a été mis au point exclusivement pour le traitement de maladies - notamment de maladies tropicales - qui ne sont pas endémiques dans le pays exportateur ;
the medicinal product has been exclusively developed for the treatment of diseases - especially for tropical diseases - which are not endemic in the exporting country;
- b) le médicament a été reformulé afin d'améliorer sa stabilité dans des conditions tropicales ;
the medicinal product has been reformulated in order to improve its stability under tropical conditions;
- c) le médicament a été reformulé pour exclure des excipients non approuvés dans le pays d'importation ;
the medicinal product has been reformulated to exclude excipients which are not approved in the importing country;
- d) le médicament a été reformulé pour tenir compte d'une exigence concernant la posologie pour un principe actif ;
the medicinal product has been reformulated to comply with a requirement regarding the dosage of an active ingredient;

- e) le médicament bénéficie d'une autorisation de mise sur le marché pour un autre dosage, une autre forme pharmaceutique ou une formulation différente ;
the medicinal product has a marketing authorization for another dose, another pharmaceutical form or a different formulation;
- f) autre raison (précisez).
other reason (specify).

2B.5 La déclaration d'exportation qui a été adressée à l'autorité certificatrice en application de la réglementation relative à l'exportation des médicaments sans autorisation de mise sur le marché dans le pays certificateur est annexée au présent certificat.

The Export Statement which has been sent to the certifying authority in accordance with the regulations relating to the export of medicinal products without marketing authorization in the certifying country is appended to the present certificate.

3. L'autorité certificatrice organise-t-elle des inspections périodiques de l'établissement pharmaceutique fabricant ou importateur en France (~~rayez la mention inutile~~) responsable de la libération des lots ?
Does the certifying authority arrange for periodic inspections of the pharmaceutical site manufacturer or the importer in France (~~delete whichever is not applicable~~) responsible for batch release ?

☒ oui / non / sans objet¹³ (entourez la réponse adéquate)
☒ yes / no / not applicable¹³ (circle the appropriate response)

Site (s) alternatif (s) (à ne remplir que si nécessaire):
Alternative (s) site (s) (fill if relevant):

Nom et adresse du fabricant ou de l'importateur pour la France (~~rayez la mention inutile~~) responsable de la libération des lots ;
Name and address of the manufacturer or the importer in France (~~delete whichever is not applicable~~) responsible for batch release:

oui / non / sans objet¹³ (entourez la réponse adéquate)
 yes / no / not applicable¹³ (circle the appropriate response)

3.1 Périodicité des inspections de routine (ans) :
 A fréquence appropriée basée sur le risque.

Periodicity of routine inspections (years):
At appropriate frequency based on the risk.

3.2 La fabrication de ce type de forme pharmaceutique a-t-elle fait l'objet d'une inspection ?
Has the manufacture of this type of dosage form been inspected?

☒ oui / non (entourez la réponse adéquate)
☒ yes / no (circle the appropriate response)

- 3.3 L'établissement pharmaceutique est astreint au respect des BPF de l'Union Européenne, reconnues comme étant en parfait accord avec les BPF recommandées par l'Organisation Mondiale de la Santé¹⁴.

The pharmaceutical site is subject to the European Union rules for GMP recognized in perfect agreement with GMP recommended by the WHO¹⁴.

☐ oui / non / sans objet¹³ (entourez la réponse adéquate)
☐ yes / no / not applicable¹³ (circle the appropriate response)

**Engagement du pharmacien responsable (voir pièce jointe en annexe)*
Commitment of the responsible pharmacist (see appended annex)

(Section 4 remplie par l'autorité certificatrice)
 (Section 4 filled in by the certifying authority)

4. L'information présentée par le demandeur satisfait-elle l'autorité certificatrice dans les parties 1 et 2 ainsi que dans la partie 3 en ce qui concerne tous les aspects de la fabrication du produit¹⁵ ?
Does the information submitted by the applicant satisfy the certifying authority on parts 1 and 2 as well as on part 3 as far as all the aspects of the medicinal product manufacturing are concerned¹⁵?

☒ oui / non (entourez la réponse adéquate). Si la réponse est non, expliquez pourquoi :
yes / no (circle the appropriate response). If the response is no, explain why:

Adresse de l'autorité certificatrice :
Address of the certifying authority:

**AGENCE NATIONALE DE SECURITE DU MEDICAMENT
 ET DES PRODUITS DE SANTE**

Direction des Affaires Juridiques et Réglementaires
 Pôle importation, exportation et qualification des produits de santé
 143/147 Boulevard Anatole France
 93285 SAINT-DENIS Cedex
 FRANCE

Téléphone (phone number) : +33 1 55 87 36 31
 Télécopie (fax number): +33 1 55 87 36 32

REPUBLIQUE FRANÇAISE	
LEGALISATION DIRECTION 2007-1205 DU 10 AOÛT 2007	
DESTINATION DE L'ACTE (PAYS D'OUTA...)	
DATE :	10 FEV. 2014
NOM ET QUALITE DE L'AGENT BUREAU BUREAU DES LEGALISATIONS	
SIGNATURE ET CACHET OBLIGATOIRE	

Signature du Directeur Général de l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé

Signature of the Director General of the National Agency of Medicine and Health Product Safety:

Tampon et date :
Stamp and date: Direction des affaires juridiques et réglementaires



Le chef du pôle importation, exportation,
 qualification des produits de santé
 17 JAN. 2014
 Stéphane LANGE



Actuacion N° 1353 Arancel Artículo N° 4/10
 Derechos US\$ 12 Diferencia 10% 1.20
 Total percibido en US\$ 13.20
 Pagado en moneda local 10 €
 Paris, 10 FEB. 2014

CONSULADO GENERAL DE CHILE
EN PARIS

EL CONSUL GENERAL DE CHILE QUE SUSCRIBE
CERTIFICA LA AUTENTICIDAD DE LA FIRMA DE DON

B. RAJU

FUNCIONARIO DEL MINIST. DE RR. EE. DE FRANCIA



[Signature]
 AXEL CABRERA MARTÍNEZ
 CONSUL GENERAL DE CHILE

Legalizada en el Ministerio de
Relaciones Exteriores de Chile
Firma del Señor D. L. G. Vargas
15 ABR 2014
 MIGUEL REYES VARGAS
 Oficial de Legalizaciones

Instructions générales

General instructions

1. Pour des informations plus complètes sur la façon de remplir le présent formulaire et sur l'application du système, prière de se reporter au texte des directives.
Please refer to the guidelines for full instructions on how to complete this form and information on the implementation of the scheme.
2. Ces formulaires peuvent être établis par ordinateur. Ils doivent toujours être soumis dactylographiés.
These forms may be produced by computer. They must always be submitted in typeface.
3. Ajouter, si nécessaire, des feuilles supplémentaires pour les remarques et explications.
Additional sheets should be appended, as necessary, to accomodate remarks and explanations.

Notes explicatives

Explanatory notes

1. Ce certificat, conforme à la présentation recommandée par l'OMS, indique le statut du médicament et du demandeur du certificat dans le pays exportateur. Il ne s'applique qu'à un seul médicament, car les modalités de fabrication et l'information approuvée pour différentes formes pharmaceutiques et différentes concentrations peuvent varier.
In accordance with the format recommended by the WHO, this certificate indicates the status of the medicinal product and of the applicant for the certificate in the exporting country. Each certificate applies to a single medicinal product only, as the manufacturing process and the approved information for different pharmaceutical forms and different concentrations may vary.
2. Utilisez autant que possible la dénomination commune internationale (DCI) ou la dénomination commune nationale.
Use, whenever possible, the international non-proprietary name (INN) or the national non-proprietary name.
3. La formule (composition complète) de la forme pharmaceutique doit être précisée sur le certificat ou annexée.
The formulation (full composition) of the pharmaceutical form should be specified on the certificate or appended.
4. La composition quantitative en excipients sera indiquée sous réserve de l'accord du titulaire de l'autorisation de mise sur le marché.
The quantitative composition of excipients should be indicated subject to the agreement of the marketing authorisation holder.
5. La section 2A concerne les médicaments avec autorisation de mise sur le marché, la section 2B les médicaments sans autorisation de mise sur le marché, les sections 2A et 2B s'excluant mutuellement.
As section 2A concerns medicinal products with a marketing authorisation and section B concerns medicinal products without a marketing authorisation, sections 2A and 2B are mutually exclusive.
6. Précisez si le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché ou, pour les médicaments sans autorisation de mise sur le marché, si le demandeur du certificat :
Specify whether the marketing authorisation holder or, for medicinal products without a marketing authorisation, the applicant for the certificate:
 - a) est le fabricant ou l'importateur en France responsable de la libération des lots ;
is the manufacturer or the importer in France responsible for batch release;
 - b) participe à une des étapes de la fabrication du produit fini sans être le fabricant ou l'importateur en France responsable de la libération des lots ;
is involved in one of the steps of the finished product manufacturing without being the manufacturer or the importer in France responsible for the batch release;
 - c) ne participe à aucune des opérations mentionnées en a) et b).
is involved in none of the operations mentioned in a) and b).

- 7 Ces renseignements ne peuvent être communiqués qu'avec l'autorisation du titulaire d'autorisation de mise sur le marché. Si aucune réponse ne figure dans cette section (2A.3.1), cela signifie que la partie concernée a refusé l'inclusion de cette information.
Il convient de noter que les renseignements se rapportant au fabricant ou à l'importateur en France responsable de la libération des lots sont inclus dans l'autorisation de mise sur le marché.
This information can only be provided with the consent of the marketing authorisation holder. If no response is given in this section (2A.3.1), this will indicate that the concerned party has refused the inclusion of this information. Please note that the information relating to the manufacturer or the importer in France responsible for the batch release is provided in the marketing authorisation.
- 8 Il s'agit du document, préparé par certaines autorités nationales de réglementation, qui récapitule les données techniques ayant conduit à la délivrance de l'autorisation de mise sur le marché.
This refers to the document prepared by some national regulatory authorities which summarizes the technical data leading to the marketing authorisation issue.
- 9 Ceci se réfère à l'information du médicament approuvée par l'autorité nationale compétente telle que le résumé des caractéristiques du produit (RCP), la notice et l'étiquetage. Le RCP précise notamment les conditions de délivrance et d'utilisation du médicament (précautions particulières de conservation et d'emploi, contre-indications).
This refers to the information on the medicinal product approved by the competent national authority such as the Summary of Product Characteristics (SPC), the patient information leaflet and the labelling. The SPC specifies the conditions for delivery and use of the medicinal product in particular (special precautions for storage and use, contra-indications).
- 10 Uniquement si le demandeur n'est pas le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché. Il doit alors préciser les conditions de délivrance et d'utilisation du médicament (précautions particulières de conservation et d'emploi, contre-indications). Dans tous les autres cas, la copie de l'autorisation de mise sur le marché doit être obligatoirement fournie.
Only if the applicant is not the marketing authorisation holder. The conditions of delivery and use of the medicinal product (special precautions for storage and use, contra-indications) should be specified. In all other cases, the copy of the marketing authorisation must be provided.
- 11 Dans ce cas, une autorisation est exigée du titulaire de l'autorisation de mise sur le marché pour la délivrance du certificat. Cette autorisation doit être communiquée à l'autorité par le demandeur.
In this case, the consent of the marketing authorisation holder is required for the certificate to be issued. This consent must be communicated to the authority by the applicant.
- 12 Prière d'indiquer la(les) raison(s) pour laquelle (lesquelles) le demandeur n'a pas déposé de demande d'autorisation de mise sur le marché :
Please indicate the reason(s) why the applicant has not submitted an application for marketing authorisation:
- a) le médicament a été mis au point exclusivement pour le traitement de maladies, notamment de maladies tropicales, qui ne sont pas endémiques dans le pays exportateur ;
the medicinal product has been exclusively developed for the treatment of diseases - especially for tropical diseases - which are not endemic in the exporting country;
 - b) le médicament a été reformulé afin d'améliorer sa stabilité dans des conditions tropicales ;
the medicinal product has been reformulated in order to improve its stability under tropical conditions;
 - c) le médicament a été reformulé pour exclure des excipients non approuvés dans le pays d'importation ;
the medicinal product has been reformulated to exclude excipients which are not approved in the importing country;
 - d) le médicament a été reformulé pour tenir compte d'une exigence concernant la posologie pour un principe actif ;
the medicinal product has been reformulated to comply with a requirement regarding the dosage of an active ingredient ;

- e) le médicament bénéficie d'une autorisation de mise sur le marché pour un autre dosage, une autre forme pharmaceutique ou une formulation différente ;
the medicinal product has a marketing authorisation for another dose, another pharmaceutical form or a different formulation ;
 - f) autre raison (précisez).
other reason (specify).
- 13 Sans objet signifie que le médicament est fabriqué dans un pays autre que celui qui délivre le certificat et que l'inspection est conduite sous la responsabilité de l'autorité compétente du pays où est fabriqué le médicament.
"Not applicable" indicates that the medicinal product is manufactured in a country other than the one which issues the certificate and that the inspection is carried out on the responsibility of the competent authority in the country where the medicinal product is manufactured.
- 14 Les règles de bonnes pratiques applicables à la fabrication des médicaments et au contrôle de leur qualité mentionnées dans le certificat sont celles qui figurent dans le trente-deuxième rapport du Comité OMS d'experts des spécifications relatives aux préparations pharmaceutiques (OMS, Série de Rapports techniques N° 823, 1992). Des recommandations spécifiquement applicables aux produits biologiques ont été formulées par le Comité OMS d'experts de la standardisation biologique et sont publiées dans la Série de Rapports techniques de l'OMS.
The rules of Good Practices applicable to the manufacture of medicinal products and to their quality control mentioned in the certificate are those which are provided in the thirty-second report of the WHO Experts Committee on specifications relating to pharmaceutical preparations (WHO, Technical Reports Series, n°823, 1992). Recommendations specifically applicable to biological products have been formulated by the WHO Experts Committee on biological standardization and are published in the WHO Technical Report Series.
- 15 Ces données présentent une importance particulière lorsque des fournisseurs étrangers ou lorsque plusieurs fabricants participent à la fabrication du produit. En l'occurrence, le demandeur doit fournir à l'autorité certificatrice des informations permettant d'identifier les parties contractuelles responsables de chaque étape de la fabrication de la forme pharmaceutique finie et de définir la nature et l'étendue de tout contrôle exercé sur chacune de ces parties. Toute information complémentaire relative à ces sites de fabrication, qui serait souhaitée par l'autorité certificatrice, devra être fournie par le demandeur.
These data have particular importance when foreign suppliers or when several manufacturers are involved in the medicinal product manufacture. In this case, the applicant must provide to the certifying authority information identifying the contractual parties responsible for each step of the manufacture of the finished pharmaceutical form and defining the nature and the extent of all controls applied on each of these parties. All additional information about these manufacture sites, which may be required by the certifying authority, should be provided by the applicant.

ANNEXE I

RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

HYPNOVEL 5 mg/ml, solution injectable

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque ml contient 5 mg de midazolam (sous forme de chlorhydrate)

Une ampoule de 1 ml contient 5 mg de midazolam,

Une ampoule de 3 ml contient 15 mg de midazolam,

Une ampoule de 10 ml contient 50 mg de midazolam.

Ce médicament contient du sodium. Le taux de sodium est inférieur à 1 mmol (23 mg) par ampoule, c'est-à-dire « sans sodium ».

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Solution injectable, solution pour perfusion ou solution rectale.

Solution claire, incolore.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1. Indications thérapeutiques

HYPNOVEL est un hypnotique et un sédatif à action rapide dont les indications sont:

Chez l'adulte

- SEDATION VIGILE, avant et pendant les procédures à visée diagnostique ou thérapeutique, avec ou sans anesthésie locale.
- ANESTHESIE:
 - Prémédication avant l'induction de l'anesthésie.
 - Induction de l'anesthésie.
 - Agent sédatif en association avec d'autres agents anesthésiques/analgésiques.
- SEDATION EN UNITE DE SOINS INTENSIFS.

Chez l'enfant

- SEDATION VIGILE, avant et pendant les procédures à visée diagnostique ou thérapeutique, avec ou sans anesthésie locale.
- ANESTHESIE:
 - Prémédication avant l'induction de l'anesthésie.
- SEDATION EN UNITE DE SOINS INTENSIFS.

4.2. Posologie et mode d'administration

POSOLOGIES STANDARD

Le midazolam est un agent sédatif puissant qui nécessite d'être administré lentement et en appliquant la méthode de titration. La titration est fortement recommandée pour obtenir le niveau de sédation recherché en fonction du besoin clinique, de l'état physique, de l'âge et des médicaments associés. Chez l'adulte âgé de plus de 60 ans, ou l'adulte en mauvais état général ou l'adulte atteint de maladie chronique, et en pédiatrie, la posologie doit être déterminée avec prudence et les facteurs de risque individuels doivent être pris en compte systématiquement. Les posologies standards sont fournies dans le tableau ci-dessous à titre indicatif. Pour plus de détails, référez-vous au texte après le tableau.

Indication	Adultes < 60 ans	Adultes ≥ 60 ans ou adulte en mauvais état général ou adulte avec maladie chronique	Enfants
------------	------------------	---	---------

Sédation vigile	I.V. Dose initiale: 2-2,5 mg Dose de titration: 1 mg Dose totale: 3,5-7,5 mg	I.V. Dose initiale: 0,5-1 mg Dose de titration: 0,5-1 mg Dose totale: < 3,5 mg	I.V.: de 6 mois à 5 ans Dose initiale: 0,05-0,1 mg/kg Dose totale: < 6 mg I.V.: de 6 à 12 ans Dose initiale: 0,025 -0,05 mg/kg Dose totale: < 10 mg voie rectale: > 6 mois 0,3-0,5 mg/kg I.M.: de 1 à 15 ans 0,05-0,15 mg/kg
Anesthésie prémédication	I.V. 1-2 mg à renouveler I.M. 0,07-0,1 mg/kg	I.V. Dose initiale: 0,5 mg Doses supplémentaires par titration lente si besoin I.M. 0,025-0,05 mg/kg	voie rectale: > 6 mois 0,3-0,5 mg/kg I.M.: de 1 à 15 ans 0,08-0,2 mg/kg
Anesthésie induction	I.V. 0,15-0,2 mg/kg (0,3-0,35 sans prémédication)	I.V. 0,05-0,15 mg/kg (0,15-0,3 sans prémédication)	
Anesthésie agent sédatif en association avec d'autres agents anesthésiques/ analgésiques	I.V. Doses intermittentes de 0,03-0,1 mg/kg ou perfusion continue de 0,03-0,1 mg/kg/h	I.V. Doses inférieures à celles recommandées pour l'adulte < 60 ans	
Sédation en unité de soins intensifs	I.V. Dose de charge: 0,03-0,32,5 mg/kg par fractions de 12,5mg Dose d'entretien: 0,03-0,2 mg/kg/h.		I.V.: nouveau-nés < 32 semaines d'âge de gestation 0,03 mg/kg/h I.V.: nouveau-nés > 32 semaines et enfants jusqu'à 6 mois 0,06 mg/kg/h I.V.: > 6 mois Dose de charge: 0,05 -0,2 mg/kg Dose d'entretien: 0,06 - 0,12 mg/kg/h

POSOLOGIE EN SEDATION VIGILE

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

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

Adultes

L'injection I.V. doit être administrée lentement à une vitesse d'environ 1 mg en 30 secondes.

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

Enfants

Administration I.V.: le midazolam doit être administré lentement selon la méthode de titration jusqu'à l'obtention de l'effet clinique recherché. La dose initiale de midazolam doit être administrée en 2 à 3 minutes. Il faut ensuite attendre entre 2 et 5 minutes pour pouvoir pleinement évaluer l'effet sédatif avant de commencer la procédure prévue ou de répéter la dose. Si un niveau de sédation plus important est nécessaire, continuer d'utiliser la méthode de titration avec augmentation croissante de la dose par petits paliers jusqu'à l'obtention du niveau de sédation recherché. Chez les nourrissons et les jeunes enfants de moins de 5 ans, des doses sensiblement plus élevées (mg/kg) que chez les enfants plus âgés et chez les adolescents peuvent être nécessaires.

- Enfants de moins de 6 mois: ces enfants sont particulièrement sensibles aux obstructions des voies aériennes et à l'hypoventilation. Pour cette raison, l'utilisation dans la sédation vigile chez les enfants de moins de 6 mois n'est pas recommandée.
- Enfants de 6 mois à 5 ans: dose initiale de 0,05 à 0,1 mg/kg. Une dose totale allant jusqu'à 0,6 mg/kg peut être nécessaire pour obtenir l'effet recherché, mais la dose totale ne doit pas dépasser 6 mg. Aux doses plus élevées une sédation prolongée et un risque d'hypoventilation peuvent être associés.
- Enfants de 6 à 12 ans: dose initiale de 0,025 à 0,05 mg/kg. Une dose totale allant jusqu'à 0,4 mg/kg avec un maximum de 10 mg peut être nécessaire. Aux doses plus élevées une sédation prolongée et un risque d'hypoventilation peuvent être associés.
- Enfants entre 12 et 16 ans: la posologie de l'adulte doit être appliquée.

Administration rectale: la dose totale de midazolam utilisée habituellement est comprise entre 0,3 et 0,5 mg/kg. L'administration rectale de la solution en ampoule se fait par l'intermédiaire d'un dispositif plastique fixé à l'extrémité d'une seringue. Si le volume à administrer est trop faible, de l'eau peut être ajoutée jusqu'à un volume total de 10 ml.

La dose totale doit être administrée en une fois, l'administration répétée par voie rectale devant être évitée.

L'utilisation chez l'enfant de moins de 6 mois n'est pas recommandée, les données disponibles dans cette population étant limitées.

Administration I.M.: la dose utilisée est comprise entre 0,05 et 0,15 mg/kg. Une dose totale supérieure à 10 mg n'est habituellement pas nécessaire. Cette voie ne doit être utilisée qu'exceptionnellement. Il est préférable d'utiliser la voie rectale, car l'injection I.M. est douloureuse.

Chez les enfants dont le poids est inférieur à 15 kg, il n'est pas recommandé d'utiliser les solutions de midazolam de concentration supérieure à 1 mg/ml. Les concentrations plus élevées doivent être diluées pour obtenir une concentration de 1 mg/ml.

POSOLOGIE EN ANESTHESIE

PREMEDICATION

La prémédication avec le midazolam administré peu de temps avant une procédure anesthésique permet d'obtenir une sédation (induction de l'endormissement ou somnolence et diminution de l'appréhension) et une diminution de la mémorisation préopératoire. Le midazolam peut également être administré en association avec des anti-cholinergiques. Dans cette indication, le midazolam doit être administré par voie intraveineuse ou par voie intramusculaire profonde dans une masse musculaire importante 20 à 60 minutes avant l'induction de l'anesthésie, ou de préférence par voie rectale chez les enfants (voir ci-dessous).

Après administration de la prémédication, une surveillance étroite et continue du patient est obligatoire, car la sensibilité interindividuelle est variable et des symptômes de surdosage peuvent survenir.

Adultes

Pour obtenir une sédation préopératoire et une diminution de la mémorisation préopératoire, la dose recommandée pour les adultes âgés de moins de 60 ans, ASA I - II, est de 1 - 2 mg I.V. à renouveler si besoin ou de 0,07 à 0,1 mg/kg en injection I.M. La dose doit être réduite et adaptée individuellement lorsque le midazolam est administré chez des adultes âgés de plus de 60 ans, des adultes en mauvais état général ou des adultes atteints de maladie chronique.

La dose initiale I.V. recommandée est de 0,5 mg et doit être complétée par titration lente si besoin. Une dose de 0,025 à 0,05 mg/kg administrée par voie I.M. est recommandée. La dose de midazolam doit être réduite en cas d'administration concomitante avec un narcotique. La dose usuelle est de 2 à 3 mg.

Enfants

Nouveau-nés et enfants jusqu'à 6 mois:

L'utilisation chez les enfants de moins de 6 mois n'est pas recommandée car les données disponibles dans cette population sont limitées.

Enfants de plus de 6 mois:

Administration par voie rectale: la dose totale de midazolam, est habituellement comprise entre 0,3 et 0,5 mg/kg, elle doit être administrée 15 à 30 minutes avant l'induction de l'anesthésie. L'administration rectale de solution en ampoule est effectuée à l'aide d'un dispositif plastique fixé à l'extrémité d'une seringue. Si le volume à administrer est trop faible, de l'eau peut être ajoutée jusqu'à un volume total de 10 ml.

Administration par voie I.M.: l'administration par voie I.M. étant douloureuse, cette voie ne doit être utilisée que dans des cas exceptionnels. On doit lui préférer l'administration par voie rectale. Cependant, l'efficacité et la sécurité d'emploi d'une dose comprise entre 0,08 et 0,2 mg/kg de midazolam administrée en I.M. ont été démontrées. Chez les enfants entre 1 et 15 ans, des doses proportionnellement plus élevées en fonction du poids corporel que chez l'adulte sont nécessaires.

Chez les enfants dont le poids est inférieur à 15 kg, il n'est pas recommandé d'utiliser les solutions de midazolam dont les concentrations sont supérieures à 1 mg/ml. Les concentrations supérieures doivent être diluées pour obtenir une concentration de 1 mg/ml.

INDUCTION

Adultes

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

- Chez l'adulte prémédiqué âgé de moins de 60 ans, une dose I.V. de 0,15 à 0,2 mg/kg est normalement suffisante. Chez l'adulte âgé de moins de 60 ans non prémédiqué, la dose peut être supérieure (0,3 à 0,35 mg/kg I.V.). Pour compléter l'induction si nécessaire, des fractions d'environ 25% de la dose initiale utilisée pourront être administrées. L'induction peut aussi être complétée par des agents anesthésiques par inhalation. Dans des cas résistants, une dose totale allant jusqu'à 0,6 mg/kg peut être utilisée pour obtenir l'induction, mais de telles doses peuvent entraîner un retard de réveil.
- Chez l'adulte prémédiqué âgé de plus de 60 ans, l'adulte en mauvais état général ou l'adulte atteint de maladie chronique, la dose doit être significativement réduite, par exemple à 0,05 - 0,15 mg/kg, administrée en I.V. en 20 - 30 secondes permettant un effet au bout de deux minutes.

L'adulte âgé de plus de 60 ans non prémédiqué nécessite habituellement une dose supérieure de midazolam pour l'induction; une dose initiale de 0,15 à 0,30 mg/kg est recommandée. Le patient non prémédiqué atteint d'une maladie systémique sévère ou autre facteur débilitant, requiert habituellement une dose moindre de midazolam pour l'induction. Une dose initiale de 0,15 à 0,25 mg/kg est habituellement suffisante.

AGENT SEDATIF EN ASSOCIATION AVEC D'AUTRES AGENTS ANESTHESIQUES / ANALGESIQUES

Adultes

Le midazolam peut être donné comme agent sédatif en association avec d'autres agents anesthésiques en l'administrant soit par petites doses I.V. intermittentes (comprises entre 0,03 et 0,1 mg/kg) soit en perfusion continue (entre 0,03 et 0,1 mg/kg/h) généralement en association avec des analgésiques. La dose et les intervalles entre les doses varient en fonction de la réponse individuelle du patient.

Chez l'adulte âgé de plus de 60 ans, l'adulte en mauvais état général ou l'adulte atteint de maladie chronique, des doses d'entretien plus faibles peuvent être nécessaires.

SEDATION EN UNITE DE SOINS INTENSIFS

Le niveau de sédation recherché est atteint par la méthode de titration (doses fractionnées de midazolam), suivie soit par une perfusion continue soit par des injections intermittentes en bolus, en fonction du besoin clinique, de l'état physique, de l'âge et des médicaments associés (voir rubrique 4.5).

Adultes

La dose de charge I.V. de 0,03 à 0,3 mg/kg doit être administrée lentement par fractions. Chaque fraction de 1 à 2,5 mg doit être injectée en 20 à 30 secondes en attendant 2 minutes entre deux injections successives. Chez les patients en hypovolémie, ou en vasoconstriction, ou en hypothermie, la dose de charge devra être réduite ou supprimée.

Lorsque le midazolam est associé à des analgésiques puissants, ces derniers doivent être administrés en premier de façon à ce que l'effet sédatif du midazolam puisse être contrôlé par titration par rapport à la sédation provoquée par les analgésiques.

Dose d'entretien I.V.: les doses peuvent être comprises entre 0,03 et 0,2 mg/kg/h. Chez les patients en hypovolémie, en vasoconstriction, ou en hypothermie, la dose d'entretien devra être réduite. Le niveau de sédation devra être réévalué régulièrement. Lors d'une sédation prolongée, un phénomène d'échappement thérapeutique peut se développer et une augmentation de la dose peut être nécessaire.

Nouveau-nés et enfants jusqu'à 6 mois

Le midazolam doit être administré en perfusion I.V. continue, en commençant par 0,03 mg/kg/h (0,5 µg/kg/min) chez les nouveau-nés avec un âge de gestation < 32 semaines, ou 0,06 mg/kg/h (1 µg/kg/min) chez les nouveau-nés avec un âge de gestation > 32 semaines et chez les enfants jusqu'à 6 mois.

Une dose de charge intraveineuse n'est pas recommandée chez les prématurés, les nouveau-nés et les enfants jusqu'à 6 mois; en conséquence la vitesse de perfusion continue peut être plus rapide pendant les premières heures afin d'atteindre les taux plasmatiques thérapeutiques. Cette vitesse de perfusion doit être prudemment et fréquemment réévaluée, en particulier après les premières 24 heures, de manière à administrer la plus petite dose efficace et à réduire le risque d'accumulation du produit.

Il est nécessaire de surveiller étroitement la fréquence respiratoire et la saturation en oxygène.

Enfants de plus de 6 mois

Chez les enfants intubés ou ventilés, une dose de charge de 0,05 à 0,2 mg/kg en I.V. doit être administrée lentement en au moins 2 à 3 minutes afin d'obtenir l'effet clinique recherché. Le midazolam ne doit pas être administré en injection intraveineuse rapide. La dose de charge est suivie d'une perfusion continue de 0,06 à 0,12 mg/kg/h (1 à 2 µg/kg/min). La vitesse de perfusion peut être augmentée ou diminuée (généralement de 25% de la vitesse initiale ou en cours) si nécessaire, ou des doses supplémentaires de midazolam I.V. peuvent être administrées pour augmenter ou entretenir l'effet recherché.

Lorsque l'on instaure une perfusion avec le midazolam chez des patients dont l'équilibre hémodynamique est instable, la dose de charge habituelle doit être administrée selon la méthode de titration avec des doses fractionnées faibles et le patient doit être surveillé à la recherche d'une instabilité hémodynamique, par exemple une hypotension. Ces patients sont particulièrement sensibles aux effets dépresseurs respiratoires du midazolam et nécessitent une surveillance étroite de la fréquence respiratoire et de la saturation en oxygène.

Chez les prématurés, les nouveau-nés et les enfants dont le poids est inférieur à 15 kg, il n'est pas recommandé d'utiliser les solutions de midazolam dont la concentration est supérieure à 1 mg/ml. Les concentrations supérieures doivent être diluées pour obtenir une concentration de 1 mg/ml.

Populations particulières

Insuffisants rénaux

Chez des patients insuffisants rénaux (clairance de la créatinine < 10 ml/min), la pharmacocinétique de la fraction non liée du midazolam, après administration d'une dose I.V. unique, est similaire à celle observée chez des volontaires sains. Cependant, après une perfusion prolongée chez des patients en unité de soins intensifs, la durée moyenne de l'effet sédatif a été considérablement prolongée chez les insuffisants rénaux, très vraisemblablement en raison d'une accumulation d'a-hydroxymidazolam glucuronide. Il n'existe aucune donnée spécifique chez des patients présentant une insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine inférieure à 30 ml/min) recevant du midazolam pour l'induction de l'anesthésie.

Insuffisants hépatiques

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

Enfants

Voir ci-dessus et rubrique 4.4.

4.3. Contre-indications

Utilisation de ce produit chez les patients ayant une hypersensibilité connue aux benzodiazépines ou à tout excipient du produit.

Utilisation de ce produit pour la sédation vigile de patients avec une insuffisance respiratoire sévère ou une dépression respiratoire aiguë.

4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Tolérance

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

Dépendance

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

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

Syndrome de sevrage

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

Le risque des symptômes de sevrage étant augmenté après arrêt brutal du traitement, il est recommandé de diminuer progressivement les doses.

Amnésie

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

Réactions paradoxales

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

Modification de l'élimination du midazolam

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

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

Prématurés et nouveau-nés

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

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

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

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

Enfants de moins de 6 mois

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

Prise concomitante d'alcool/Dépresseurs du SNC:

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

Antécédents d'alcool ou de toxicomanie

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

Critères de sortie de l'hôpital

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

Ce médicament contient du sodium. Le taux de sodium est inférieur à 1 mmol (23 mg) par ampoule, c'est-à-dire « sans sodium ».

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

Interactions pharmacocinétiques

Le midazolam est métabolisé par l'isoenzyme CYP3A4.

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

Les interactions pharmacocinétiques avec les inhibiteurs ou les inducteurs du CYP3A4 sont plus importantes quand le midazolam est administré par voie orale comparativement à la voie I.V. car le CYP3A 4 est également présent dans les voies digestives supérieures. En effet, lors d'une administration par voie orale, la clairance systémique et la disponibilité sont toutes deux modifiées tandis que lors d'une administration par voie parentérale, seule la clairance systémique est modifiée.

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

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

Il est donc recommandé de surveiller attentivement les effets cliniques et les signes vitaux pendant l'administration du midazolam, en tenant compte du fait que ces effets peuvent être plus puissants et prolongés avec l'administration concomitante d'un inhibiteur du CYP3A4, même administré une seule fois.

L'administration de doses élevées ou de perfusions prolongées de midazolam chez des patients recevant de puissants inhibiteurs du CYP3A4, par exemple lors de soins intensifs, peut entraîner des effets hypnotiques durables, un retard de récupération et une dépression respiratoire nécessitant donc une adaptation de posologie.

En ce qui concerne l'induction, il faut tenir compte du fait que le processus d'induction nécessite plusieurs jours avant d'atteindre son effet maximum et met également plusieurs jours à se dissiper. Contrairement à un traitement de plusieurs jours par un inducteur, il est attendu qu'un traitement à court terme entraîne moins d'interactions significatives avec le midazolam. Cependant pour les inducteurs puissants, une induction significative ne peut pas être exclue, même dans le cas d'un traitement à court terme.

Le midazolam ne modifierait pas la pharmacocinétique des autres médicaments.

Inhibiteurs du CYP3A

+ Antifongiques azolés

- Le kétoconazole a augmenté de 5 fois les concentrations plasmatiques du midazolam intraveineux et a augmenté d'environ 3 fois sa demi-vie terminale. L'administration concomitante de midazolam par voie parentérale et de kétoconazole, puissant inhibiteur du CYP3A, doit se faire dans une unité de soins intensifs ou dans un lieu permettant une étroite surveillance et une prise en charge médicale adéquate en cas de dépression respiratoire et/ou de sédation prolongée. Une administration fractionnée ainsi qu'une adaptation de la posologie doivent être envisagées, notamment si plusieurs doses intraveineuses de midazolam sont administrées. La même recommandation peut également s'appliquer à d'autres antifongiques azolés (voir ci-dessous), car une augmentation de l'effet sédatif du midazolam, bien que moindre, a été décrite.
- Le voriconazole a augmenté de 3 fois l'exposition au midazolam intraveineux et a augmenté d'environ 3 fois sa demi-vie d'élimination.
- Le fluconazole et l'itraconazole ont augmenté de 2 à 3 fois les concentrations plasmatiques du midazolam intraveineux et ont augmenté sa demi-vie terminale de respectivement 1,5 fois et 2,4 fois.
- Le posaconazole a quasiment doublé les concentrations plasmatiques du midazolam intraveineux.
- L'exposition au midazolam administré par voie orale sera considérablement plus élevée que celles ci-dessus mentionnées, notamment avec le kétoconazole, l'itraconazole et le voriconazole.

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

+ Antibiotiques macrolides

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

Informations supplémentaires obtenues avec le midazolam par voie orale

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

+ Inhibiteurs de la protéase du VIH

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

Informations supplémentaires obtenues avec le midazolam par voie orale

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

+ Inhibiteurs calciques

- Diltiazem: une dose unique de diltiazem a augmenté d'environ 25% les concentrations plasmatiques du midazolam intraveineux et de 43% sa demi-vie terminale.

Informations supplémentaires obtenues avec le midazolam par voie orale.

- Le vérapamil et le diltiazem ont augmenté de respectivement 3 fois et 4 fois les concentrations plasmatiques du midazolam oral et de respectivement 41% et 49% sa demi-vie terminale.

+ Médicaments divers/Préparations d'herboristerie

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

Informations supplémentaires obtenues avec le midazolam par voie orale.

- La néfazodone a augmenté de 4,6 fois les concentrations plasmatiques du midazolam oral et a augmenté de 1,6 fois sa demi-vie terminale.
- L'aprepitant a augmenté de façon dose-dépendante les concentrations plasmatiques du midazolam oral. Les concentrations plasmatiques ont augmenté de 3,3 fois après 80 mg/jour et sa demi-vie terminale a augmenté d'environ 2 fois.

Inducteurs du CYP3A

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

Informations supplémentaires obtenues avec le midazolam par voie orale

- La rifampicine a diminué de 96 % les concentrations plasmatiques du midazolam oral chez des volontaires sains avec une disparition presque totale des effets psychomoteurs du midazolam.
- Carbamazépine/phénytoïne: une administration répétée de carbamazépine ou de phénytoïne a entraîné une diminution des concentrations plasmatiques du midazolam oral allant jusqu'à 90 %, ainsi qu'une diminution de 60 % de la demi-vie terminale.
- Efavirenz: une augmentation de 5 fois du rapport a-hydroxymidazolam (métabolite généré par le CYP3A4) sur le midazolam confirme son effet inducteur du CYP3A4.

Préparations d'herboristerie et aliments

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

Interactions médicamenteuses pharmacodynamiques

L'administration concomitante du midazolam avec d'autres sédatifs/hypnotiques et déprimeurs du SNC, dont l'alcool, peut entraîner un accroissement de la sédation et de la dépression respiratoire.

Exemples: dérivés opiacés (administrés à titre d'antalgiques, d'antitussifs ou de traitements de substitution), antipsychotiques, autres benzodiazépines administrées à titre d'anxiolytiques ou d'hypnotiques, barbituriques, propofol, kétamine, étomidate; antidépresseurs sédatifs, anciens anti-histaminiques et antihypertenseurs d'action centrale.

L'alcool peut majorer de façon importante l'effet sédatif du midazolam. L'absorption d'alcool doit être strictement évitée en cas d'administration de midazolam (voir rubrique 4.4).

Le midazolam diminue la concentration alvéolaire minimum (CAM/MAC) des anesthésiques inhalés.

4.6. Grossesse et allaitement

Grossesse

Les données disponibles sur le midazolam sont insuffisantes pour évaluer sa sécurité d'emploi chez la femme enceinte. Les études chez l'animal n'indiquent pas d'effet tératogène, mais, comme avec les autres benzodiazépines, un effet fœtotoxique a été observé.

Il n'y a pas de données disponibles sur des grossesses exposées au cours des deux premiers trimestres. Il a été rapporté que l'administration de doses élevées de midazolam pendant le dernier trimestre de la grossesse, au cours du travail ou lors de l'induction d'une anesthésie pour césarienne, peut produire des effets indésirables pour la mère ou le fœtus (risque d'inhalation pour la mère, irrégularité du rythme cardiaque fœtal, hypotonie, faible succion, hypothermie et détresse respiratoire du nouveau-né).

De plus, les enfants nés de mères ayant reçu un traitement au long cours par des benzodiazépines en fin de grossesse peuvent présenter une dépendance physique et des symptômes de sevrage dans la période post-natale.

En conséquence, le midazolam peut être utilisé au cours de la grossesse en cas de nécessité absolue, mais il est préférable d'éviter de l'utiliser pour les césariennes.

En cas d'administration du midazolam, pour des raisons chirurgicales, en fin de grossesse, le risque pour le nouveau-né doit être pris en considération.

Allaitement

Le midazolam passe en faible quantité dans le lait maternel. Les mères qui allaitent doivent être informées de la nécessité de suspendre l'allaitement pendant les 24 heures qui suivent une administration du midazolam.

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

La sédation, l'amnésie, l'altération de l'attention et de la fonction musculaire peuvent affecter l'aptitude à conduire des véhicules ou à utiliser des machines.

Avant l'administration du midazolam, le patient doit être averti de ne pas conduire un véhicule ou d'utiliser une machine avant d'être complètement rétabli. Le médecin doit décider du moment où ces activités peuvent être reprises. Il est recommandé que le patient soit accompagné lorsqu'il retourne chez lui après qu'il ait été autorisé à quitter l'hôpital.

4.8. Effets indésirables

Les effets indésirables suivants ont été rapportés avec une fréquence indéterminée (qui ne peut être estimée sur la base des données disponibles) lors de l'administration du midazolam :

Très fréquent $\geq 1/10$

Fréquent $\geq 1/100$ à $< 1/10$

Peu fréquent $\geq 1/1\ 000$ à $< 1/100$

Rare $\geq 1/10\ 000$ à $< 1/1\ 000$

Très rare $< 1/10\ 000$

Fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

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

d'administration	
Fréquence indéterminée	Fatigue, érythème et douleur au point d'injection
Lésions, intoxications et complications liées aux procédures	
Fréquence indéterminée	Chute, fracture***
Caractéristiques socio-environnementales	
Fréquence indéterminée	Agressions*

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

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

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

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

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

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 le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de Santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. www.ansm.sante.fr.

4.9. Surdosage

Symptômes

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

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

Traitement

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

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

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

Ce traitement doit être uniquement administré sous étroite surveillance. La demi-vie du flumazénil est courte (environ une heure), ce qui nécessite une surveillance après la disparition de l'effet de ce produit. Le flumazénil doit être administré avec une extrême prudence en présence de médicaments qui abaissent le seuil

épileptogène (antidépresseurs tricycliques par exemple). Consulter le résumé des caractéristiques du produit du flumazénil pour des informations supplémentaires relatives à une utilisation correcte de ce produit.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1. Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique:hypnotiques et sédatifs: (dérivés des benzodiazépines), code ATC:N05CD08.

Le midazolam est un dérivé du groupe des imidazobenzodiazépines. La base libre est une substance lipophile peu soluble dans l'eau.

La base azotée en position 2 du noyau imidazobenzodiazépine permet à la partie active du midazolam de former avec des composés acides des sels hydrosolubles. Cela produit une solution pour injection stable et bien tolérée.

L'action pharmacologique du midazolam est caractérisée par sa courte durée d'action due à une dégradation rapide. Le midazolam présente une action sédatrice et hypnotique intense. Il exerce également des activités anxiolytique, anticonvulsivante et myorelaxante.

Après une administration par voie I.V. ou I.M. il apparaît une amnésie antérograde de courte durée (le patient ne se souvient plus des événements qui se sont produits lors de l'activité maximale du produit).

5.2. Propriétés pharmacocinétiques

Absorption après administration par voie I.M.

Après administration par voie intramusculaire, le midazolam est absorbé rapidement et complètement. Les concentrations plasmatiques maximales sont atteintes en 30 minutes. La biodisponibilité absolue est de plus de 90 %.

Absorption après administration par voie rectale

Après administration par voie rectale, le midazolam est absorbé rapidement. La concentration plasmatique maximale est atteinte dans les 30 minutes. La biodisponibilité absolue est d'environ 50 %.

Distribution

Après administration de midazolam par voie I.V., la courbe concentration plasmatique-temps montre une ou deux phases distinctes de distribution. Le volume de distribution à l'état d'équilibre est de 0,7 à 1,2 l/kg.

96 % - 98 % du midazolam est lié aux protéines plasmatiques, principalement à l'albumine. Le passage du midazolam dans le liquide céphalo-rachidien est lent et quantitativement non significatif. Chez l'homme, il a été montré que le midazolam traverse lentement le placenta et pénètre dans la circulation fœtale. De faibles quantités de midazolam ont été retrouvées dans le lait maternel.

Métabolisme

Le midazolam est presque entièrement 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 métabolite principal, urinaire et plasmatique est l'alpha-hydroxymidazolam. Les concentrations plasmatiques de l'alpha-hydroxymidazolam représentent 12 % de celles de la molécule mère. L'alpha-hydroxymidazolam est pharmacologiquement actif, mais il ne contribue que faiblement (environ 10 %) à l'effet du midazolam administré par voie intraveineuse.

Élimination

Chez le volontaire sain, la demi-vie d'élimination du midazolam est comprise entre 1,5 et 2,5 heures. La clairance plasmatique se situe entre 300 et 500 ml/min. Le midazolam est éliminé principalement par voie rénale (60 à 80 % de la dose administrée) et est retrouvé sous forme d'alpha-hydroxymidazolam glucuroconjugué. Moins de 1 % de la dose administrée est retrouvée sous forme inchangée dans les urines. La demi-vie d'élimination de l'alpha-hydroxymidazolam est de moins d'une heure. Lorsque le midazolam est administré en perfusion intraveineuse, sa cinétique d'élimination n'est pas différente de celle qui suit une administration en bolus.

Pharmacocinétique dans les populations particulières

Sujets âgés

Chez l'adulte de plus de 60 ans, la demi-vie d'élimination peut être prolongée jusqu'à quatre fois.

Enfants

Le taux d'absorption après administration par voie rectale chez l'enfant est similaire à celui des adultes, mais la biodisponibilité est plus faible (5-18 %). La demi-vie d'élimination après administration I.V et rectale est plus courte chez les enfants âgés de 3 à 10 ans (1 - 1,5 heures) que chez les adultes. La différence est compatible avec une augmentation de la clairance métabolique chez les enfants.

Nouveau-nés

Chez les nouveau-nés, la demi-vie d'élimination est comprise entre 6 et 12 heures probablement en raison de l'immaturité du foie et de la réduction de la clairance plasmatique (voir rubrique 4.4).

Obèses

La demi-vie moyenne est supérieure chez le patient obèse comparée au patient non-obèse (5,9 h versus 2,3 h). Cela est dû à une augmentation d'environ 50 % du volume de distribution corrigé pour un poids corporel total. La clairance plasmatique n'est pas significativement différente chez les patients obèses et non-obèses.

Patients ayant une insuffisance hépatique

La demi-vie d'élimination des patients cirrhotiques peut être plus longue et la clairance plasmatique plus faible que celles observées chez les volontaires sains (voir rubrique 4.4).

Patients ayant une insuffisance rénale

La demi-vie d'élimination des patients ayant une insuffisance rénale chronique est similaire à celle des volontaires sains.

Patients en unité de soins intensifs

La demi-vie d'élimination du midazolam peut être prolongée de six fois chez les patients en réanimation.

Patients ayant une insuffisance cardiaque

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

5.3. Données de sécurité préclinique

Il n'y a pas de données précliniques dont la pertinence donnerait aux prescripteurs des informations complémentaires qui ne soient déjà incluses dans les autres rubriques du RCP.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1. Liste des excipients

Chlorure de sodium, acide chlorhydrique, hydroxyde de sodium, eau pour préparations injectables.

6.2. Incompatibilités

Ne pas diluer les ampoules de HYPNOVEL avec du dextran à 6 % glucosé.

HYPNOVEL ne doit pas être mélangé avec des solutions alcalines. Le midazolam précipite avec le bicarbonate de sodium.

HYPNOVEL ne doit pas être mélangé avec d'autres solutions à l'exception de celles mentionnées dans la rubrique 6.6.

6.3. Durée de conservation

5 ans.

La stabilité physico-chimique de la solution diluée a été démontrée pendant 24 heures à température ambiante ou pendant 3 jours à 5°C.

Toutefois, du point de vue microbiologique, le produit doit être utilisé immédiatement. En cas d'utilisation non immédiate, les durées et conditions de conservation avant utilisation relèvent de la seule responsabilité de l'utilisateur et ne devraient pas dépasser 24 heures à une température comprise entre 2°C et 8°C, sauf en cas de dilution réalisée en conditions d'asepsie dûment contrôlées et validées (pour la dilution, voir également la rubrique 6.6).

6.4. Précautions particulières de conservation

Conserver les ampoules dans l'emballage extérieur d'origine, à l'abri de la lumière.

Pour les conditions de conservation du médicament dilué, voir rubrique 6.3.

6.5. Nature et contenu de l'emballage extérieur

1 ml en ampoule (verre de type I), boîte de 1 ou 6.

3 ml en ampoule (verre de type I), boîte de 6

10 ml en ampoule (verre de type I), boîte de 5 ou 6.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6. Précautions particulières d'élimination et de manipulation

Compatibilité avec les solutions de perfusion suivantes:

- chlorure de sodium à 0,9 %,
- glucose à 5 %,
- glucose à 10 %,
- lévulose à 5 %,
- solution de Ringer,
- solution de Hartmann.

La stabilité chimique et physique a été démontrée pendant 24 heures à température ambiante ou pendant 3 jours à 5 °C.

D'un point de vue microbiologique, le produit doit être utilisé immédiatement. S'il n'est pas utilisé immédiatement, les délais et conditions de conservation avant utilisation sont sous la responsabilité de l'utilisateur et ne devraient normalement pas dépasser 24 heures entre 2°C et 8°C, sauf en cas de dilution réalisée en conditions d'asepsie dûment contrôlées et validées.

Afin d'éviter d'éventuelles incompatibilités avec d'autres solutions, HYPNOVEL ne doit pas être mélangé avec d'autres solutions à l'exception de celles mentionnées ci-dessus (voir rubrique 6.2).

Les ampoules de HYPNOVEL sont à usage unique. Toute solution non utilisée doit être éliminée.

La solution doit être inspectée visuellement avant utilisation. Seule une solution limpide sans particules doit être utilisée.

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

ROCHE

30, COURS DE L'ILE SEGUIN

92100 BOULOGNE BILLANCOURT

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

- 563 906.6: 1 ml en ampoule (verre), boîte de 1.
- 556 370.7: 1 ml en ampoule (verre), boîte de 6.
- 556 369.9: 3 ml en ampoule (verre), boîte de 6.
- 557 747.7: 10 ml en ampoule (verre), boîte de 5.
- 557 766.1: 10 ml en ampoule (verre), boîte de 6.

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

[à compléter par le titulaire]

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

[à compléter par le titulaire]

11. DOSIMETRIE

Sans objet.

12. INSTRUCTIONS POUR LA PREPARATION DES RADIOPHARMACEUTIQUES

Sans objet.

CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

Liste I.

Médicament réservé à l'usage hospitalier.

Médicament pouvant être administré par tout médecin spécialisé en anesthésie-réanimation ou en médecine d'urgence dans les cas où il intervient 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).

ANNEXE IIIB

NOTICE : INFORMATION DE L'UTILISATEUR

Dénomination du médicament

HYPNOVEL 5 mg/ml, solution injectable

Midazolam

Encadré

Veillez lire attentivement l'intégralité de cette notice avant d'utiliser ce médicament.

- Gardez cette notice, vous pourriez avoir besoin de la relire.
- Si vous avez toute autre question, si vous avez un doute, demandez plus d'informations à votre médecin ou à votre pharmacien.
- Ce médicament vous a été personnellement prescrit. Ne le donnez jamais à quelqu'un d'autre, même en cas de symptômes identiques, cela pourrait lui être nocif.
- Si l'un des effets indésirables devient grave ou si vous remarquez un effet indésirable non mentionné dans cette notice, parlez-en à votre médecin ou à votre pharmacien.

Sommaire notice

Dans cette notice :

1. QU'EST-CE QUE HYPNOVEL 5 mg/ml, solution injectable ET DANS QUELS CAS EST-IL UTILISE ?
 2. QUELLES SONT LES INFORMATIONS A CONNAITRE AVANT DE PRENDRE HYPNOVEL 5 mg/ml, solution injectable ?
 3. COMMENT PRENDRE HYPNOVEL 5 mg/ml, solution injectable ?
 4. QUELS SONT LES EFFETS INDESIRABLES EVENTUELS ?
 5. COMMENT CONSERVER HYPNOVEL 5 mg/ml, solution injectable ?
 6. INFORMATIONS SUPPLEMENTAIRES
1. QU'EST-CE QUE HYPNOVEL 5 mg/ml, solution injectable ET DANS QUELS CAS EST-IL UTILISE ?

Classe pharmacothérapeutique

HYPNOVEL contient un médicament appelé le midazolam. Il appartient à une classe de médicaments appelés les "benzodiazépines".

Indications thérapeutiques

HYPNOVEL agit rapidement afin de vous rendre somnolent ou de vous endormir. Il vous rend également calme et entraîne un relâchement de vos muscles.

HYPNOVEL est utilisé chez l'adulte:

- Comme anesthésique général pour endormir ou maintenir endormi.

HYPNOVEL est également utilisé chez l'adulte et l'enfant:

- Pour les rendre calmes et somnolents s'ils sont en unité de soins intensifs. C'est ce que l'on appelle la "sédation".
- Avant et pendant un examen ou une procédure médicale où ils vont rester éveillés. Cela les rend calmes et somnolents. C'est ce que l'on appelle la "sédation vigile".
- Pour les rendre calmes et somnolents avant de leur administrer un anesthésique.

2. QUELLES SONT LES INFORMATIONS A CONNAITRE AVANT DE PRENDRE HYPNOVEL 5 mg/ml, solution injectable ?

Liste des informations nécessaires avant la prise du médicament

Sans objet.

Contre-indications

N'utilisez jamais HYPNOVEL 5 mg/ml, solution injectable dans les cas suivants:

- Si vous êtes allergique (hypersensible) au midazolam ou à l'un des autres composants contenus dans ce médicament (voir rubrique 6 « Informations supplémentaires »).
 - Si vous êtes allergique à d'autres benzodiazépines, par exemple le diazépam ou le nitrazépam.
 - Si vous avez des difficultés respiratoires sévères à cause d'une maladie des poumons (insuffisance respiratoire sévère) et que vous allez recevoir HYPNOVEL pour obtenir une "sédation vigile".
- Vous ne devez pas recevoir HYPNOVEL si vous êtes dans l'une des situations ci-dessus. Si vous n'êtes pas sûr, demandez l'avis de votre médecin ou de votre infirmière avant de recevoir ce médicament.

Précautions d'emploi ; mises en garde spéciales

Faites attention avec HYPNOVEL 5 mg/ml, solution injectable:

Prévenez votre médecin ou votre infirmière avant de recevoir HYPNOVEL si:

- Vous êtes âgé de plus de 60 ans.
- Vous avez une maladie chronique (de longue durée), par exemple des troubles respiratoires ou des troubles du rein, du foie ou du cœur.
- Vous avez une maladie qui vous donne le sentiment d'être très faible, abattu et sans énergie.
- Vous souffrez d'une "myasthénie" (maladie caractérisée par une faiblesse musculaire).
- Vous avez déjà eu des problèmes avec l'alcool.
- Vous avez déjà eu des problèmes de drogue.

Si vous êtes dans l'une des situations ci-dessus (ou si vous n'êtes pas sûr), demandez l'avis de votre médecin ou de votre infirmière avant de recevoir HYPNOVEL.

Si votre enfant doit recevoir ce médicament:

- Prévenez votre médecin ou votre infirmière si votre enfant se trouve dans l'une des situations ci-dessus.
- En particulier, prévenez votre médecin ou votre infirmière si votre enfant a des troubles cardiaques ou respiratoires.

Interactions avec d'autres médicaments

Prise ou utilisation d'autres médicaments

Si vous prenez ou avez pris récemment un autre médicament, y compris un médicament obtenu sans ordonnance ou un médicament à base de plantes, parlez-en à votre médecin ou à votre infirmière. En effet, HYPNOVEL peut modifier les effets des autres médicaments et certains autres médicaments peuvent modifier les effets d'HYPNOVEL.

En particulier, prévenez votre médecin ou votre infirmière si vous prenez l'un des médicaments suivants:

- Médicaments contre la dépression.
- Hypnotiques (pour vous endormir).
- Sédatifs (pour vous rendre calme ou somnolent).
- Tranquillisants (contre l'anxiété ou pour vous endormir).
- Carmabazépine ou phénytoïne (qui peuvent être utilisés pour les convulsions).
- Rifampicine (contre la tuberculose).
- Médicaments contre le VIH appelés "inhibiteurs de protéase" (par exemple le saquinavir).
- Antibiotiques appelés "macrolides" pour traiter une infection par des bactéries (par exemple l'érythromycine ou la clarithromycine).
- Médicaments pour traiter les infections à champignons (par exemple le kétoconazole, le voriconazole, le fluconazole, l'itraconazole, le posaconazole).
- Antalgiques puissants (contre la douleur).
- Atorvastatine (contre l'hypercholestérolémie).
- Antihistaminiques (contre les réactions allergiques).
- Extrait de millepertuis (médicament à base de plantes contre la dépression).
- Médicaments contre l'hypertension artérielle appelés "inhibiteurs calciques" (par exemple le diltiazem).

Si vous êtes dans l'une des situations ci-dessus (ou si vous n'êtes pas sûr), demandez l'avis de votre médecin ou de votre infirmière avant de recevoir HYPNOVEL.

Interactions avec les aliments et les boissons

Aliments et boissons

Consommation d'alcool

Ne buvez pas d'alcool si vous avez reçu HYPNOVEL car cela pourrait vous rendre très somnolent et vous causer des troubles respiratoires.

Interactions avec les produits de phytothérapie ou thérapies alternatives

Sans objet.

Utilisation pendant la grossesse et l'allaitement

Grossesse et allaitement

Avant de recevoir HYPNOVEL, vous devez prévenir votre médecin si vous êtes enceinte ou si vous pensez l'être. Votre médecin décidera si ce médicament est adapté à votre cas.

Après avoir reçu HYPNOVEL, vous ne devez pas allaiter pendant 24 heures car HYPNOVEL peut passer dans le lait maternel.

Sportifs

Sans objet.

Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules ou à utiliser des machines

Conduite de véhicules et utilisation de machines

Après l'administration d'HYPNOVEL, vous ne devez pas conduire de véhicules ni utiliser d'outils ou de machines. Pour la reprise de la conduite, demandez l'avis de votre médecin.

HYPNOVEL peut vous rendre somnolent, étourdi ou altérer votre concentration et votre coordination. Ces effets peuvent nuire à vos performances lors de la conduite de véhicules et de l'utilisation d'outils ou de machines.

Après votre traitement, vous devrez toujours être raccompagné à votre domicile par un adulte qui pourra s'occuper de vous.

Liste des excipients à effet notoire

Informations importantes concernant certains composants d'HYPNOVEL 5 mg/ml, solution injectable

HYPNOVEL est considéré "sans sodium" car il contient moins de 1 mmol de sodium (23 mg) par ampoule.

3. COMMENT PRENDRE HYPNOVEL 5 mg/ml, solution injectable ?

Instructions pour un bon usage

HYPNOVEL doit être uniquement administré par un médecin expérimenté dans un lieu totalement équipé pour la surveillance et le maintien des fonctions respiratoires et cardiovasculaires et par une personne spécifiquement formée à la reconnaissance et à la prise en charge des événements indésirables attendus.

Posologie, Mode et/ou voie(s) d'administration, Fréquence d'administration et Durée du traitement

HYPNOVEL vous sera administré par un médecin ou une infirmière dans un lieu équipé pour surveiller votre état et traiter les effets indésirables éventuels. Votre respiration, votre cœur et votre circulation seront particulièrement surveillés.

L'utilisation d'HYPNOVEL n'est pas recommandée chez le nourrisson et l'enfant de moins de 6 mois. Toutefois, si le médecin l'estime nécessaire, HYPNOVEL peut être administré à un nourrisson ou un enfant de moins de 6 mois hospitalisé en unité de soins intensifs.

Comment HYPNOVEL vous sera administré ?

HYPNOVEL vous sera administré de l'une des façons suivantes:

- Par injection lente dans une veine (injection intraveineuse).
- Par goutte-à-goutte dans l'une de vos veines (perfusion intraveineuse).
- Par injection dans un muscle (injection intramusculaire).
- Par voie rectale.

Quelle quantité de HYPNOVEL vous sera administrée ?

La dose d'HYPNOVEL varie d'un patient à l'autre. Le médecin décidera de la dose à vous administrer. Celle-ci dépendra de votre âge, de votre poids et de votre état général. Elle dépendra également:

- de la raison pour laquelle vous recevez ce médicament,
- de votre réponse au traitement,
- des autres médicaments que vous recevez au même temps.

Après avoir reçu HYPNOVEL

Après avoir reçu HYPNOVEL, vous devrez toujours être raccompagné à votre domicile par un adulte qui pourra s'occuper de vous. En effet, HYPNOVEL peut vous rendre somnolent, étourdi ou altérer votre concentration et votre coordination.

Si vous recevez HYPNOVEL pendant une longue durée, par exemple en unité de soins intensifs, vous pourriez vous habituer au médicament et son efficacité pourrait diminuer au cours du temps.

Symptômes et instructions en cas de surdosage

Si vous avez utilisé plus d'HYPNOVEL 5 mg/ml, solution injectable que vous n'auriez dû:

Le médicament vous sera administré par un médecin ou une infirmière. Il est donc peu probable que vous receviez plus d'HYPNOVEL que vous ne devriez. Toutefois, si par erreur vous avez reçu plus d'HYPNOVEL que vous n'auriez dû, vous pourriez présenter les troubles suivants:

- Somnolence et perte de la coordination et des réflexes.
- Troubles de la parole et mouvements anormaux des yeux.
- Pression artérielle basse. Cela peut entraîner des étourdissements ou des vertiges.
- Ralentissement ou arrêt de la respiration ou des battements du cœur et perte de conscience (coma).

Si vous recevez HYPNOVEL en soins intensifs pour une sédation, pendant une longue durée:

- HYPNOVEL pourrait être moins efficace.
- Vous pouvez devenir dépendant à ce médicament, et ressentir des symptômes de sevrage à l'arrêt du traitement (voir le paragraphe « Si vous arrêtez d'utiliser HYPNOVEL 5 mg/ml, solution injectable »)

Instructions en cas d'omission d'une ou de plusieurs doses

Sans objet.

Risque de syndrome de sevrage

Si vous arrêtez d'utiliser HYPNOVEL 5 mg/ml, solution injectable:

Si vous recevez HYPNOVEL pendant une longue durée, par exemple en unité de soins intensifs, vous pourriez présenter des symptômes de sevrage à l'arrêt du médicament. Ces symptômes sont les suivants:

- Modifications de l'humeur.
- Convulsions.
- Maux de tête.
- Douleurs musculaires.
- Troubles du sommeil (insomnie).
- Sensation de grande inquiétude (anxiété), de tension, d'agitation, de confusion ou de mauvaise humeur (irritabilité).
- Impression de voir et peut-être d'entendre des choses qui n'existent pas réellement (hallucinations).

Votre médecin réduira progressivement la dose afin d'éviter l'apparition de symptômes de sevrage.

4. QUELS SONT LES EFFETS INDESIRABLES EVENTUELS ?

Description des effets indésirables

Comme tous les médicaments, HYPNOVEL 5 mg/ml, solution injectable est susceptible d'avoir des effets indésirables, bien que tout le monde n'y soit pas sujet.

Les effets indésirables suivants peuvent se produire lors de l'administration du midazolam (avec une fréquence non déterminée : ne pouvant être estimée sur la base des données disponibles).

Arrêtez d'utiliser HYPNOVEL et consultez immédiatement un médecin si vous présentez l'un des effets indésirables suivants. Ces effets peuvent menacer le pronostic vital et vous pourriez avoir besoin d'un traitement médical en urgence :

- Réaction allergique sévère (choc anaphylactique). Les signes peuvent être une éruption cutanée d'apparition brutale, des démangeaisons ou une urticaire (boutons) et un gonflement du visage, des lèvres, de la langue ou d'autres parties du corps. Vous pourriez également présenter un essoufflement, une respiration sifflante ou des difficultés à respirer.
- Crise cardiaque (arrêt cardiaque). Les signes peuvent inclure des douleurs thoraciques.
- Troubles respiratoires, parfois responsables d'un arrêt de la respiration.
- Spasme musculaire (contraction) autour de la gorge, responsable d'étouffement.

Les effets indésirables mettant en danger la vie peuvent être plus fréquents chez les adultes de plus de 60 ans et chez les personnes ayant des troubles respiratoires ou cardiaques préexistants, particulièrement lorsque l'injection est réalisée trop rapidement ou lorsqu'une dose élevée est administrée.

Autres effets indésirables éventuels :

Troubles mentaux et du système nerveux

- Diminution de la vigilance.

- Confusion.
- Sensation exagérée de bien-être ou d'excitation (euphorie).
- Sensation de fatigue ou de somnolence ou de sédation pendant une longue durée.
- Impression de voir ou peut-être d'entendre des choses qui n'existent pas réellement (hallucinations).
- Maux de tête.
- Etourdissements.
- Difficulté de coordination des mouvements.
- Crises convulsives chez les prématurés et les nouveau-nés.
- Perte temporaire de la mémoire. La durée de cet effet dépend de la dose d'HYPNOVEL qui vous a été administrée. Occasionnellement, cet effet a été prolongé.
- Sensation d'agitation, de colère ou d'agressivité. Vous pourriez aussi présenter des spasmes musculaires ou des secousses musculaires non contrôlées (tremblements). Ces réactions ont été plus souvent observées lors de l'administration d'une dose élevée d'HYPNOVEL ou lorsque l'administration est effectuée trop rapidement. Les enfants et les personnes âgées sont plus exposés à ces réactions.

Cœur et circulation

- Evanouissement.
- Fréquence cardiaque lente.
- Rougeur de la face et du cou (bouffées de chaleur).
- Pression artérielle basse. Vous pourriez présenter des étourdissements ou des vertiges.

Respiration

- Hoquet.
- Essoufflement.

Bouche, estomac et intestin

- Bouche sèche.
- Constipation.
- Nausées ou vomissements.

Peau

- Démangeaisons.
- Eruption, y compris urticaire (boutons).
- Rougeur, douleur, caillots sanguins ou gonflement de la peau au site de l'injection.

Troubles généraux

- Réactions allergiques y compris éruption cutanée et respiration sifflante.
- Symptômes de sevrage (voir le paragraphe "Si vous arrêtez d'utiliser HYPNOVEL 5 mg/ml, solution injectable" à la rubrique 3 ci-dessus).
- Chutes et fractures. Le risque augmente si vous prenez en même temps d'autres médicaments connus pour rendre somnolent (par exemples des calmants ou des somnifères), ou de l'alcool.

Personnes âgées

- L'utilisation d'HYPNOVEL peut augmenter le risque de chutes et de fractures.
- Les effets indésirables mettant en danger la vie peuvent être plus fréquents chez les adultes de plus de 60 ans.

Déclaration des effets secondaires

Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin ou votre pharmacien. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Vous pouvez également déclarer les effets indésirables directement via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. www.ansm.sante.fr. En signalant les effets indésirables, vous contribuez à fournir davantage d'informations sur la sécurité du médicament.

5. COMMENT CONSERVER HYPNOVEL 5 mg/ml, solution injectable ?

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

<i>Date de péremption</i>

Ne pas utiliser HYPNOVEL 5 mg/ml, solution injectable après la date de péremption mentionnée sur l'étiquette de l'ampoule et la boîte.

La date d'expiration fait référence au dernier jour du mois.

Conditions de conservation

Votre médecin ou votre pharmacien est responsable de la conservation d'HYPNOVEL. Il est aussi responsable de l'élimination de toute partie d'HYPNOVEL inutilisée.

Ne pas utiliser HYPNOVEL si l'ampoule ou l'emballage est endommagé.

Conserver les ampoules dans leur boîte pour les protéger de la lumière.

Si nécessaire, mises en garde contre certains signes visibles de détérioration

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

Liste complète des substances actives et des excipients

Que contient HYPNOVEL 5 mg/ml, solution injectable ?

La substance active est:

Midazolam5 mg

Chaque ampoule contient 5 mg de midazolam (sous forme de chlorhydrate)

Pour 1 ml de solution injectable.

Une ampoule de 1 ml contient 5 mg de midazolam,

Une ampoule de 3 ml contient 15 mg de midazolam,

Une ampoule de 10 ml contient 50 mg de midazolam.

Les autres composants sont:

Chlorure de sodium, acide chlorhydrique, hydroxyde de sodium, eau pour préparations injectables.

Forme pharmaceutique et contenu

Qu'est-ce que HYPNOVEL 5 mg/ml, solution injectable et contenu de l'emballage extérieur ?

Hypnovel se présente sous forme d'ampoules de verre incolore (petite bouteille). C'est un liquide incolore transparent (solution injectable).

Les tailles de conditionnement suivantes sont disponibles:

Ampoules de verre de 1 ml: boîte de 1 ou 6.

Ampoules de verre de 3 ml: boîte de 6.

Ampoules de verre de 10 ml: boîte de 5 ou 6.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

Nom et adresse du titulaire de l'autorisation de mise sur le marché et du titulaire de l'autorisation de fabrication responsable de la libération des lots, si différent

Titulaire

ROCHE

30, COURS DE L'ILE SEGUIN
92100 BOULOGNE BILLANCOURT

Exploitant

ROCHE

30, COURS DE L'ILE SEGUIN
92100 BOULOGNE BILLANCOURT

Fabricant

ROCHE

AVENUE FAIDHERBE
ZAC DE LA GARENNE

Noms du médicament dans les Etats membres de l'Espace Economique Européen

Ce médicament est autorisé dans les Etats membres de l'Espace Economique Européen sous les noms suivants:

Conformément à la réglementation en vigueur.

Date d'approbation de la notice

La dernière date à laquelle cette notice a été approuvée est le {date}.

AMM sous circonstances exceptionnelles

Sans objet.

Informations Internet

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site Internet de l'Afssaps (France).

Informations réservées aux professionnels de santé

Sans objet.

Autres

Sans objet.