

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN**1. NAAM VAN HET DIERGENEESMIDDEL**

Dormazolam 5 mg/ml oplossing voor injectie voor paarden

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke ml bevat:

Werkzaam bestanddeel:

Midazolam 5,0 mg

Hulpstof(fen):

Benzylalcohol (E1519) 10,0 mg

Zie rubriek 6.1 voor de volledige lijst van hulpstoffen.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Oplossing voor injectie.
Heldere, kleurloze oplossing.

4. KLINISCHE GEGEVENS**4.1 Doeldiersoort**

Paarden

4.2 Indicatie(s) voor gebruik met specificatie van de doeldiersoort

Intraveneuze co-inductie van anesthesie met ketamine voor een soepele inductie en intubatie, en diepe spierontspanning tijdens anesthesie.

4.3 Contra-indicaties

Niet gebruiken bij dieren met ernstige ademhalingsinsufficiëntie.
Niet gebruiken als enige middel.
Niet gebruiken bij overgevoeligheid voor het werkzame bestanddeel of één van de hulpstoffen.

4.4 Speciale waarschuwingen voor elke diersoort waarvoor het diergeneesmiddel bestemd is

Geen.

4.5 Speciale voorzorgsmaatregelen bij gebruikSpeciale voorzorgsmaatregelen voor gebruik bij dieren

In geval van nier- of leverstoornissen of ademhalingsdepressie kan er een groter risico gepaard gaan met het gebruik van het product. Alleen gebruiken na een voordeel/risicobepaling door de verantwoordelijke veearts.

Midazolam zorgt voor spierontspanning. Indien het wordt gebruikt als enige middel kunnen paarden iets verdoofd raken, maar ook rusteloos of zelfs geagiteerd als ze atactisch/instabiel worden.

Er kan een langere recovery (langer neerliggen en langere tijd tot extubatie) gepaard gaan met het gebruik van het product.

De veiligheid van herhaalde bolusdosering (op 0,06 mg/kg) in intervallen van minder dan 4 dagen is niet vastgesteld. Op basis van de farmacokinetica van het werkzame bestanddeel moet voorzichtigheid in acht worden genomen bij het toedienen van herhaalde dosissen midazolam binnen een periode van 24 uur aan paarden, in het bijzonder neonatale veulens (d.w.z. veulens van minder dan 3 weken oud), obese paarden en paarden met leverfunctiestoornissen of aandoeningen die gepaard gaan met verminderde orgaanperfusie, door de mogelijkheid van accumulatie van het geneesmiddel.

Bij het toedienen van het product aan paarden met hypoalbuminemie moet voorzichtigheid in acht worden genomen omdat deze dieren mogelijk een hogere gevoeligheid hebben voor een bepaalde dosis.

Lees de productliteratuur van de andere producten voordat u combinaties van midazolam en andere diergeneesmiddelen gaat gebruiken.

Speciale voorzorgsmaatregelen te nemen door de persoon die het diergeneesmiddel aan de dieren toedient

Midazolam is een neurodepressor, en kan sedatie en slaapinductie veroorzaken. Voorzichtigheid is geboden om zelfinjectie te voorkomen. In geval van accidentele zelfinjectie, dient onmiddellijk een arts te worden geraadpleegd en de bijsluiter of het etiket te worden getoond. Bestuur echter **GEEN VOERTUIGEN** omdat sedatie en een verminderde spierfunctie kunnen optreden.

Midazolam en diens metabolieten kunnen schadelijk zijn voor het ongeboren kind, en worden in kleine hoeveelheden uitgescheiden in borstvoeding, waar het een farmacologisch effect heeft op de neonat die borstvoeding krijgt. Zwangere vrouwen en vrouwen die borstvoeding geven, moeten om die reden voorzichtig zijn bij het omgaan met dit product en moeten, in het geval van blootstelling, onmiddellijk een arts raadplegen.

Personen met een bekende overgevoeligheid voor midazolam of de hulpmiddelen moeten contact met het diergeneesmiddel vermijden.

Dit product bevat benzylalcohol en kan huidirritatie veroorzaken. Voorkom contact met de huid. Was met zeep en water in het geval van contact met de huid. Als de irritatie aanhoudt, moet u een arts raadplegen. Was de handen na gebruik.

Het product kan oogirritatie veroorzaken. Voorkom contact met de ogen. Als het product in contact komt met de ogen, spoelt u de ogen onmiddellijk uit met veel water en raadpleegt u een arts als de irritatie aanhoudt.

Advies aan artsen: Net zoals andere benzodiazepines, veroorzaakt midazolam vaak slaperigheid, ataxie, dysarthrie, anterograde amnesie en nystagmus. Een overdosis midazolam is zelden levensbedreigend als het geneesmiddel alleen wordt ingenomen, maar kan leiden tot areflexie, apnoe, hypotensie, cardiorespiratoire depressie en in zeldzame gevallen tot coma. Monitor de vitale tekenen van de patiënt en neem ondersteunende maatregelen zoals voor de klinische status van de patiënt gepast is. Respiratoire en hemodynamische symptomen moeten symptomatisch worden behandeld.

4.6 Bijwerkingen (frequentie en ernst)

Ataxie/gebrek aan coördinatie tijdens het bijkomen uit anesthesie treedt vaak op. Ademhalingsdepressie en spontaan urineren bij inductie van de anesthesie treden soms op.

De frequentie van bijwerkingen wordt als volgt gedefinieerd:

- Zeer vaak (meer dan 1 op de 10 behandelde dieren vertonen bijwerking(en))
- Vaak (meer dan 1 maar minder dan 10 van de 100 behandelde dieren)
- Soms (meer dan 1 maar minder dan 10 van de 1.000 behandelde dieren)
- Zelden (meer dan 1 maar minder dan 10 van de 10.000 behandelde dieren)

- Zeer zelden (minder dan 1 van de 10.000 behandelde dieren, inclusief geïsoleerde rapporten)

4.7 Gebruik tijdens dracht en lactatie

Uit laboratoriumonderzoek bij muizen, ratten en konijnen zijn geen gegevens naar voren gekomen die wijzen op teratogene, foetotoxische of maternotoxische effecten. Bij mensen is het gebruik van benzodiazepines in het late derde trimester van de zwangerschap of tijdens de bevalling gepaard gegaan met bijwerkingen bij de foetus/neonaat, waaronder lichte sedatie, hypotonie, minder bereidheid te zuigen, apnoe, cyanose en verminderde metabole reactie op koude-stress. Midazolam wordt in kleine hoeveelheden aangetroffen in de melk van zogende dieren.

De veiligheid van het diergeneesmiddel tijdens dracht en lactatie is niet vastgesteld bij de doeldiersoort. Alleen gebruiken na een voordeel/risicobepaling door de verantwoordelijke dierenarts.

4.8 Interactie met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Midazolam verhoogt het effect van sommige sedatie- en anesthesiemiddelen, waardoor de benodigde dosis wordt verlaagd, waaronder alfa-2-agonisten (detomidine, xylazine), propofol en sommige inhalatiemiddelen.

Gelijktijdig gebruik van midazolam met antihistamines (H₂-receptorantagonisten zoals cimetidine), barbituraten, locale anesthetica, opioïde analgetica of neurodepressors kunnen het sedatieve effect verhogen.

In combinatie met andere middelen (bv. opioïde analgetica, inhalatie-anesthetica), kan een verhoogde ademhalingsdepressie worden bemerkt.

Erythromycine en azole antischimmelmiddelen (fluconazol, ketoconazol) remmen het metabolisme van midazolam, wat verhoogde plasmaconcentraties van midazolam en verhoogde sedatie tot gevolg heeft.

Geneesmiddelen die het door CYP450 gemedieerde metabolisme induceren, zoals rifampine, kunnen de plasmaconcentraties en effecten van midazolam verlagen.

4.9 Dosering en toedieningsweg

Voor intraveneus gebruik.

Zodra het paard voldoende is geseedeerd, wordt anesthesie ingeleid door intraveneuze injectie van: Midazolam met een dosis van 0,06 mg per kg lichaamsgewicht wat overeenkomt met 1,2 ml oplossing per 100 kg, in combinatie met ketamine met een dosis van 2,2 mg per kg lichaamsgewicht. Midazolam en ketamine kunnen in dezelfde spuit worden gecombineerd en toegediend.

4.10 Overdosering (symptomen, procedures in noodgevallen, antidota), indien noodzakelijk

De symptomen van een overdosering bestaan voornamelijk uit een versterking van de farmacologische effecten van midazolam: slaperigheid en spierontspanning.

In geval van een accidentele overdosering van midazolam kan zich rusteloosheid of agitatie in combinatie met een langer durende spierzwakte ontwikkelen als het ketamine-effect van de gecombineerde midazolam-ketamine-anesthesie afneemt.

Na een dosis van 0,18 mg midazolam per kg lichaamsgewicht (3 keer de overdosering) in combinatie met ketamine (2,2 mg/kg intraveneus) na premedicatie met detomidine (20 µg/kg intraveneus) werden de volgende effecten waargenomen die toe te schrijven zijn aan midazolam:

moeizaam bijkomen (meer pogingen om op te staan, meer ataxie), een lichte daling van het hematocriet, ademhalingsdepressie - dat bewezen wordt door een lichte daling van de ademhalingsfrequentie, een lagere pO_2 , een metabole alkalose en een lichte stijging van arteriële pH - en een langer durende herstel. Een dosis van 0,3 mg midazolam per kg lichaamsgewicht (5 keer de overdosering) gebruikt in dezelfde combinatie leidde tot heftig bijkomen, d.w.z. het paard probeerde op te staan terwijl het nog ernstige spierzwakte had.

De benzodiazepine-antagonist flumazenil kan worden gebruikt om effecten die gepaard gaan met een overdosering midazolam, om te keren hoewel de klinische ervaring bij paarden beperkt is.

4.11 Wachtijd(en)

Het product is niet goedgekeurd voor gebruik bij paarden die bestemd zijn voor humane consumptie.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

Farmacotherapeutische groep: hypnotisch en sedatief, benzodiazepine-derivaat.
ATCvet-code: QN05CD08.

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Midazolam is een imidazobenzodiazepine dat structureel verschilt van andere benzodiazepines door de aanwezigheid van een imidazolring die op de posities 1 en 2 van de benzodiazepinenucleus is gekoppeld. Midazolam vertoont soortgelijke farmacologische werkingen als andere benzodiazepines. De subcorticale niveaus (primair limbisch, thalamisch en hypothalamisch) van het centrale zenuwstelsel worden door de benzodiazepines onderdrukt waardoor de bemerkte licht sedatieve (bij paarden), skeletspierontspannende en anticonvulsieve effecten worden opgewekt.

Benzodiazepine-agonisten werken door het verhogen van de remmende synaptische neurotransmissie die gemedieerd wordt door gamma-aminoboterzuur (GABA) door middel van de binding aan de benzodiazepine-bindingsplaats op de $GABA_A$ -receptor, en ligand-gated chloridekanaal bestaande uit vijf subeenheden. Gevoeligheid voor benzodiazepines wordt door de aanwezigheid van een γ -subeenheid aangegeven. De vier soorten benzodiazepinegevoelige $GABA_A$ -receptors kunnen verder worden onderscheiden op basis van de aanwezigheid van $\alpha 1$ -, $\alpha 2$ -, $\alpha 3$ - of $\alpha 5$ -subeenheden. De $\alpha 1$ $GABA_A$ -receptors komen voornamelijk tot expressie in corticale gebieden en de thalamus, $\alpha 2$ en $\alpha 5$ $GABA_A$ -receptors komen voor het overgrote deel tot expressie in het limbische systeem, en $\alpha 3$ $GABA_A$ -receptors komen selectief tot expressie in noradrenerge en serotonerge neuronen van het reticulair activerend systeem.

Onderzoeken met genetisch gemodificeerde muizen hebben aangetoond dat de sedatieve en deels de anticonvulsieve werkingen van benzodiazepines worden gemedieerd door het $\alpha 1$ -type $GABA_A$ -receptors, terwijl de anxiolytische werkingen van benzodiazepine-receptorliganden lijken te worden gemedieerd via $GABA_A$ -receptors met de $\alpha 2$ -subeenheid. De spierontspannende werking van benzodiazepines lijkt ook te worden gemedieerd door benzodiazepinegevoelige $GABA_A$ -receptors anders dan het $\alpha 1$ -type.

In zure omstandigheden (pH minder dan 4) is de benzepinering van midazolam open wat de verhoogde oplosbaarheid in water tot gevolg heeft. Maar bij een fysiologische pH sluit de ring zich en wordt midazolam lipofiel wat zorgt voor het snel intreden van de werking. Als midazolam wordt gebruikt in combinatie met ketamine voor de co-inductie van anesthesie, is de tijd tot het bereiken van laterale neerliggen ongeveer 1 minuut en de tijd tot intubatie ongeveer 1,5 minuut.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Distributie

De dispositie van midazolam na intraveneuze toediening bij paarden wordt gekenmerkt door een bijzonder snelle en relatief uitgebreide distributie (V_D is 2,14 l/kg na toediening van de aanbevolen dosis). Midazolam wordt voornamelijk gebonden aan eiwitten (94 - 97%) en passeert snel de bloed-hersenbarrière.

Metabolisme

Midazolam ondergaat biotransformatie door hepatische microsomale oxidatie gevolgd door conjugatie met glucuronzuur.

Eliminatie

Midazolam wordt bijna volledig door metabole processen geëlimineerd. Het geneesmiddel heeft bij paarden een gemiddelde bloedklaring (8,8 ml/kg/min na toediening van de aanbevolen dosis) en een eliminatiehalfwaardetijd van ongeveer 4 uur.

Het wordt voornamelijk renaal uitgescheiden, voornamelijk als geglucuronideerde metabolieten.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Benzylalcohol (E1519)
Natriumchloride
Zoutzuur, verdund (ad pH)
Natriumhydroxide (ad pH)
Water voor injectie

6.2 Belangrijke onverenigbaarheden

Niet mengen met enig andere diergeneesmiddelen, behalve met ketamine 100 mg/ml oplossing voor injectie.

6.3 Houdbaarheidstermijn

Houdbaarheid van het diergeneesmiddel in de verkoopverpakking: 4 jaar
Houdbaarheid na eerste opening van de primaire verpakking: 28 dagen

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaar de injectieflacon in de buitenverpakking ter bescherming tegen licht.
Dit diergeneesmiddel vereist geen speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren.

6.5 Aard en samenstelling van de primaire verpakking

Kleurloze glazen injectieflacons van type I van 5 ml, 10 ml, 20 ml en 50 ml gesloten met een gecoat bromobutylrubberen stopper en aluminium dop in een kartonnen doos.
Het kan voorkomen dat niet alle verpakkingsgrootten in de handel worden gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen van niet-gebruikte diergeneesmiddelen of afvalmateriaal voortkomend uit het gebruik van het diergeneesmiddel

Ongebruikte diergeneesmiddelen of restanten hiervan dienen in overeenstemming met de lokale vereisten te worden verwijderd.

7. NAAM VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Le Vet Beheer B.V.
Wilgenweg 7

3421 TV Oudewater
Nederland

8. NUMMER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

BE-V534862

9. DATUM EERSTE VERGUNNINGVERLENING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste vergunningverlening: 05/10/2018

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

05/10/2018

Op diergeneeskundig voorschrift