

1. VETERINÆRPREPARATETS NAVN

Dormaquin vet 5 mg/ml injeksjonsvæske, oppløsning til hest

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Hver ml inneholder:

Virkestoff:

Midazolam 5,0 mg

Hjelpestoff(er):

Kvalitativt innhold av hjelpestoffer og andre bestanddeler	Kvantitativt innhold dersom denne informasjonen er avgjørende for riktig administrasjon av preparatet
Benzylalkohol (E1519)	10,0 mg
Natriumklorid	
Saltsyre, fortynnet (til pH)	
Natriumhydroksid (til pH)	
Vann til injeksjonsvæsker	

Klar, fargeløs oppløsning.

3. KLINISK INFORMASJON

3.1 Dyrearter som preparatet er beregnet til (målarter)

Hest

3.2 Indikasjoner for bruk hos hver mållart

Intravenøs induksjon av anestesi sammen med ketamin for jevn induksjon og intubering og dyp muskelavslapping under anestesi.

3.3 Kontraindikasjoner

Skal ikke brukes til dyr med alvorlig respirasjonssvikt.

Skal ikke brukes som eneste middel.

Skal ikke brukes ved kjent overfølsomhet for virkestoffet, eller noen av hjelpestoffene.

3.4 Særlige advarsler

Ingen.

3.5 Særlige forholdsregler for bruk

Særlige forholdsregler for sikker bruk hos mållartene:

Ved nyre- eller leverdysfunksjon eller nedsatt respirasjon kan det være større risiko forbundet med bruk av preparatet. Skal bare brukes i samsvar med nytte/risikovurdering gjort av ansvarlig veterinær.

Midazolam gir muskelavslapning. Ved bruk som eneste middel kan hester bli lettere sedert, men også rastløse eller til og med opphissede når de blir ataktiske/ustø.

Forlenget rekonvalesens (forlenget liggetid og tid til ekstubasjon) kan være assosiert med bruk av preparatet.

Sikkerheten ved gjentatt bolusdosering (ved 0,06 mg/kg) ved intervaller på mindre enn 4 dager har ikke blitt fastslått. Basert på farmakokinetikken til virkestoffet, skal det utvises forsiktighet når det administreres gjentatte doser med midazolam i løpet av 24 timer til hester, spesielt nyfødte føll (dvs. føll som er under 3 uker gamle), overvektige hester og hester med nedsatt leverfunksjon eller tilstander forbundet med redusert organperfusjon, på grunn av muligheten for legemiddelakkumulering.

Det skal utvises forsiktighet når preparatet administreres til hester med hypoalbuminemi ettersom disse dyrene kan være mer følsomme overfor en gitt dose.

Før midazolam brukes i kombinasjon med andre preparater skal preparatomtalene for de andre preparatene leses.

Særlige forholdsregler for personer som håndterer preparatet:

Midazolam virker undertrykkende på sentralnervesystemet og kan forårsake søvnighet. Det skal utvises forsiktighet for å unngå selvinjeksjon. Ved utilsiktet selvinjeksjon, søk straks legehjelp og vis legen pakningsvedlegget eller etiketten, men du MÅ IKKE KJØRE ettersom sedasjon og nedsatt muskelfunksjon kan forekomme.

Midazolam og dens metabolitter kan være skadelig for ufødte barn, og skilles ut i morsmelken i små mengder og har således en farmakologisk effekt på ammende spedbarn. Gravide og ammende kvinner skal derfor utvise stor forsiktighet ved håndtering av dette preparatet, og skal ved eksponering straks søke legehjelp.

Personer med kjent hypersensitivitet overfor midazolam eller hjelpestoffene bør unngå kontakt med preparatet.

Dette preparatet inneholder benzylalkohol og kan forårsake hudirritasjon. Unngå kontakt med huden. I tilfelle kontakt med huden, vask med såpe og vann. Dersom irritasjonen vedvarer, søk legehjelp. Vask hendene etter bruk.

Preparatet kan forårsake øyeirritasjon. Unngå kontakt med øynene. Dersom preparatet kommer i kontakt med øynene, skylle øynene umiddelbart med store mengder vann og søk legehjelp dersom irritasjonen vedvarer.

Til legen:

Som med andre benzodiazepiner forårsaker midazolam vanligvis søvnighet, ataksi, dysartri anterograd amnesi og nystagmus. Overdosering med midazolam er sjeldent livstruende dersom legemidlet tas alene, men kan føre til arefleksi, apné, hypotensjon, kardiorespiratorisk depresjon og i sjeldne tilfeller koma.

Overvåk pasientens livstegn og gi støttende tiltak ved behov i henhold til pasientens kliniske status. Respiratoriske og hemodynamiske symptomer skal behandles symptomatisk.

Særlige forholdsregler for beskyttelse av miljøet:

Ikke relevant.

3.6 Bivirkninger

Målarter: hest

Vanlige (1 til 10 dyr / 100 behandlede dyr):	Ataksi, koordinasjonssvikt. *
Mindre vanlige (1 til 10 dyr / 1 000 behandlede dyr):	Respirasjonsdepresjon, urinering. **

*under oppvåkning fra anestesi

**ved induksjon av anestesi

Det er viktig å rapportere bivirkninger. Det tillater kontinuerlig sikkerhetsovervåking av et preparat. Rapporter skal sendes, fortrinnsvis via veterinær, til innehaveren av markedsføringstillatelsen eller den lokale representanten eller den nasjonale legemiddelmyndigheten via det nasjonale rapporteringssystemet, www.legemiddelverket.no/bivirkningsmelding-vet. Se også avsnitt «Kontaktinformasjon» i pakningsvedlegget.

3.7 Bruk under drektighet og diegiving

Drektighet og diegiving:

Laboratoriestudier på mus, rotte og kanin har ikke vist tegn på teratogene, føtotoksiske eller maternotoksiske effekter. Hos mennesker har bruk av benzodiazepiner i siste trimester av graviditeten eller under fødselen blitt assosiert med bivirkninger hos fosteret/spedbarnet, inkludert mild sedasjon, hypotoni, manglende sugeevne, apné, cyanose og nedsatt metabolsk respons på kuldestress. Midazolam finnes i små mengder i melken hos diegivende dyr.

Preparatets sikkerhet ved bruk under drektighet og diegiving er ikke klarlagt i målartene. Skal bare brukes i samsvar med nytte/risikovurdering gjort av ansvarlig veterinær.

3.8 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Midazolam fremmer effekten av visse bedøvelses- og anestesimidler, og reduserer den nødvendige dosen, inkludert av alfa-2-agonister (detomidin, xylazin), propofol og visse inhalasjonsmidler.

Samtidig bruk av midazolam med antihistaminer (H₂-reseptorantagonister, f.eks. cimetidin), barbiturater, lokalanestesi, opioidanalgetika eller sentralnervesystemhemmere kan øke den bedøvende effekten.

I kombinasjon med andre midler (f.eks. opioidanalgetika, inhalasjonsanestetika) kan en økt respirasjonsdepresjon observeres.

Erytromycin og azole antimykotika (fluconazol, ketokonazol) hemmer metabolismen av midazolam, noe som fører til økte plasmakonsentrasjoner av midazolam og økt sedasjon.

Legemidler som induserer CYP450-mediert metabolisme, som rifampin, kan redusere plasmakonsentrasjonene og effektene av midazolam.

3.9 Administrasjonsvei(er) og dosering

Til intravenøs bruk.

Når hesten er ordentlig sedert induseres anestesi med en intravenøs injeksjon med: Midazolam med en dose på 0,06 mg per kg kroppsvekt tilsvarende 1,2 ml oppløsning per 100 kg, i kombinasjon med ketamin med en dose på 2,2 mg per kg kroppsvekt. Midazolam og ketamin kan kombineres og administreres i samme sprøyte.

For å sikre riktig dosering skal kroppsvekt bestemmes så nøyaktig som mulig.

3.10 Symptomer på overdosering (og når relevant, nødprosedyrer og antidoter)

Symptomene på overdosering er hovedsakelig en intensivering av de farmakologiske effektene av midazolam: søvnighet og muskelavslapning.

I tilfelle utilsiktet overdosering med midazolam kan rastløshet eller agitasjon i kombinasjon med forlenget muskelsvakhets utvikles når effekten av ketamin i den kombinerte midazolam-ketamin-anestesi avtar.

Etter en dose på 0,18 mg midazolam per kg kroppsvekt (3 ganger overdose) i kombinasjon med ketamin (2,2 mg/kg intravenøst) etter premedisinering med detomidin (20 µg/kg intravenøst) ble følgende effekter som kunne tilskrives midazolam observert: dårlig rekonvalesens (flere forsøk på å reise seg, mer ataksi), en liten reduksjon i hematokrit, respirasjonsdepresjon - påvist av en svak reduksjon av pustefrekvensen, lavere pO₂, metabolsk alkalose og en svak økning av arteriell pH - og en forlenget rekonvalesens. En dose på 0,3 mg midazolam per kg kroppsvekt (5 ganger overdose) ved bruk av den samme kombinasjonen førte til en voldsom rekonvalesens, dvs. hesten prøver å reise seg mens den fortsatt har uttalt muskelsvakhet.

Benzodiazepin-antagonisten flumazenil kan brukes til å reversere effektene forbundet med en overdose av midazolam, selv om den kliniske erfaringen hos hester er begrenset.

3.11 Særlige restriksjoner for bruk og særlige vilkår for bruk, inkludert restriksjoner vedrørende bruk av antimikrobielle og antiparasittiske preparater for å begrense risikoen for utvikling av resistens

Ikke relevant.

3.12 Tilbakeholdelsestider

Ikke godkjent for hester som er ment til konsum.

4. FARMAKOLOGISK INFORMASJON

4.1 ATCvet-kode: QN05CD08

4.2 Farmakodynamikk

Midazolam er et imidazobenzodiazepin, som skiller seg strukturelt fra andre benzodiazepiner ved tilstedeværelsen av en imidazol-ring spleiset sammen på posisjon 1 og 2 på benzodiazepinets kjerne. Midazolam viser lignende farmakologiske virkninger som andre benzodiazepiner. De subkortikale nivåene (hovedsakelig limbisk, talamisk og hypotalamisk) i sentralnervesystemet undertrykkes av benzodiazepiner, og produserer således en mild sedasjon (hos hester), skjelettmuskelavslappende og antikonvulsive effekter ses.

Benzodiazepin-agonisten virker ved å forsterke hemmende synaptiske signaloverføringer mediert av gamma-aminosmørsyre (GABA), gjennom binding til benzodiazepinets bindingssted på GABA_A-reseptoren, en ligandstyrt kloridkanal som består av fem underenheter. Sensitivitet for benzodiazepiner konfereres av tilstedeværelsen av en γ -underenhet. Fire typer benzodiazepin-sensitive GABA_A-reseptorer kan ytterligere skilles ut basert på tilstedeværelsen av $\alpha 1$ -, $\alpha 2$ -, $\alpha 3$ - eller $\alpha 5$ -underenheter. $\alpha 1$ GABA_A-reseptorene uttrykkes hovedsakelig i kortikale områder og talamus, $\alpha 2$ og $\alpha 5$ GABA_A-reseptorene uttrykkes hovedsakelig i det limbiske systemet, og $\alpha 3$ GABA_A-reseptorene uttrykkes selektivt i noradrenergiske og serotonergiske nerveceller i det retikulære aktiveringssystemet.

Studier med genetisk modifiserte mus har vist at den sedative og delvis de antikonvulsive virkningene av benzodiazepiner er mediert av $\alpha 1$ -type GABA_A-reseptorer, mens de angstdempende effektene av benzodiazepin-reseptor-ligander synes å være mediert av GABA_A-reseptorer som inneholder $\alpha 2$ -underenheten. Den myorelaxerende effekten av benzodiazepiner synes også å være mediert av andre benzodiazepin-sensitive GABA_A-reseptorer enn $\alpha 1$ -typen.

Ved sure tilstander (pH under 4) er benzepin-ringen i midazolam åpen, noe som fører til økt vannløselighet. Ved fysiologisk pH lukkes imidlertid ringen og midazolam blir lipofil, noe som forklarer den raske tilslagstiden. Når midazolam brukes i kombinasjon med ketamin for ko-induksjon av anestesi, går det ca. 1 minutt til det oppnås sideleie og ca. 1,5 minutter til intubering.

4.3 Farmakokinetikk

Distribusjon

Midazolams fordeling etter intravenøs administrering hos hester kjennetegnes av en svært rask og relativt omfattende distribusjon (V_D er 2,14 l/kg etter administrering av den anbefalte dosen). Midazolam har høy proteinbinding (94–97 %) og krysser blod-hjernebarrieren raskt.

Metabolisme

Midazolam gjennomgår biotransformasjon ved hepatisk mikrosomal oksidering etterfulgt av en konjugering med glukuronsyre.

Eliminasjon

Midazolam elimineres nesten helt av metabolske prosesser. Legemidlet har middels blodclearance (8,8 ml/kg/min etter administrering av den anbefalte dosen) og en halveringstid på ca. 4 timer hos hester.

Størstedelen av utskillelsen skjer gjennom nyrene, hovedsakelig som glukuroniderte metabolitter.

5. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

5.1 Relevante uforlikeligheter

Skal ikke blandes med andre preparater, unntatt ketamin 100 mg/ml injeksjonsvæske, oppløsning.

5.2 Holdbarhet

Holdbarhet for preparatet i uåpnet salgspakning: 4 år.

Holdbarhet etter anbrudd av indre emballasje: 28 dager

5.3 Oppbevaringsbetingelser

Oppbevar hetteglasset i ytteremballasjen for å beskytte mot lys.

Dette preparatet krever ingen spesielle oppbevaringsbetingelser vedrørende temperatur.

5.4 Indre emballasje, type og sammensetning

Fargeløst hetteglass av type I glass med 5 ml, 10 ml, 20 ml og 50 ml, lukket med en belagt bromobulylgummipropp og aluminiumslokk i en pappeske.

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

5.5 Særlige forholdsregler for håndtering av ubrukt preparat eller avfall fra bruken av slike preparater

Preparatet skal ikke avhendes via avløpsvann eller husholdningsavfall.

Bruk returordninger for avhending av ubrukt preparat eller avfall fra bruken av slike preparater, i samsvar med lokale krav og med nasjonale innsamlingssystemer som er egnet for det aktuelle preparatet.

6. NAVN PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDFØRINGSTILLATELSEN

Dechra Regulatory B.V.

7. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER(NUMRE)

18-12186

8. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE

24.09.2018

9. DATO FOR SISTE OPPDATERING AV PREPARATOMTALEN

01.10.2023

10. RESEPTSTATUS

Preparat underlagt reseptplikt.

Detaljert informasjon om dette preparatet er tilgjengelig i Unionens preparatdatabase (<https://medicines.health.europa.eu/veterinary>).