

RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT**1. NOM DU MEDICAMENT VETERINAIRE**

DORMAZOLAM 5 MG/ML SOLUTION INJECTABLE POUR CHEVAUX

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque mL contient :

Substance active :

Midazolam 5,0 mg

.....

Excipients :

Composition qualitative en excipients et autres composants	Composition quantitative si cette information est essentielle à une bonne administration du médicament vétérinaire
Alcool benzylique (E1519)	10,0 mg
Chlorure de sodium	
Acide chlorhydrique dilué (au pH)	
Hydroxyde de sodium (au pH)	
Eau pour préparations injectables	

Solution limpide, incolore.

3. INFORMATIONS CLINIQUES**3.1 Espèces cibles**

Cheval (non producteur de denrées).

3.2 Indications d'utilisation pour chaque espèce cible

Co-induction d'une anesthésie par kétamine pour une induction et une intubation facilitées, et une myorelaxation profonde pendant l'anesthésie.

3.3 Contre-indications

Ne pas utiliser chez les animaux présentant une insuffisance respiratoire sévère.

Ne pas utiliser seul.

Ne pas utiliser en cas d'hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients.

3.4 Mises en garde particulières

Aucune.

3.5 Précautions particulières d'emploi**Précautions particulières pour une utilisation sûre chez les espèces cibles**

En cas d'insuffisance rénale ou hépatique ou de détresse respiratoire, le risque associé à l'utilisation du médicament vétérinaire est susceptible d'être plus important. L'utilisation ne doit se faire qu'après évaluation du rapport bénéfice/risque établie par le vétérinaire responsable.

Le médicament vétérinaire n'est pas prévu pour être utilisé seul ; le midazolam induit une myorelaxation. Lorsqu'il est utilisé seul, les chevaux sont susceptibles d'être légèrement sédatisés, mais aussi nerveux, voire agités, lorsqu'ils deviennent ataxiques/instables.

Un allongement du temps de récupération (position allongée et durée avant extubation plus longues) peut être associé à l'utilisation du médicament vétérinaire.

L'innocuité des doses répétées de bolus (à 0,06 mg/kg) à des intervalles de moins de 4 jours n'a pas été établie. D'après la pharmacocinétique de la substance active, il convient d'administrer avec prudence des doses répétées de midazolam sur une période de 24 heures aux chevaux, en particulier aux poulains nouveau-nés (ayant moins de 3 semaines), aux chevaux obèses et aux chevaux présentant une insuffisance hépatique ou des pathologies associées à une perfusion des organes réduite, en raison du risque d'accumulation du médicament.

Le médicament vétérinaire doit être administré avec prudence aux chevaux présentant une hypoalbuminémie, car ces animaux sont susceptibles d'être plus sensibles à la dose administrée.

Précautions particulières à prendre par la personne qui administre le médicament vétérinaire aux animaux

Le midazolam est un déprimeur du SNC qui peut provoquer une sédation et l'induction du sommeil. Des précautions doivent être prises pour éviter toute auto-injection. En cas d'auto-injection accidentelle, demandez immédiatement conseil à un médecin et montrez-lui la notice, mais NE CONDUISEZ PAS, car une sédation et un trouble de la fonction musculaire sont possibles.

Le midazolam et ses métabolites sont susceptibles d'être nocifs pour l'enfant à naître et sont sécrétés dans le lait maternel en petites quantités, exerçant ainsi un effet pharmacologique sur le nouveau-né allaité. Les femmes enceintes et qui allaitent doivent donc être très prudentes lorsqu'elles manipulent ce médicament vétérinaire et, en cas d'exposition, doivent consulter immédiatement un médecin.

Le midazolam et l'alcool benzylique peuvent provoquer des réactions d'hypersensibilité. Les personnes présentant une hypersensibilité connue à ces substances doivent éviter tout contact avec le médicament vétérinaire. Consulter un médecin en cas de réaction d'hypersensibilité.

Ce médicament vétérinaire peut provoquer une irritation cutanée et/ou oculaire.

Éviter tout contact avec la peau et les yeux. En cas de contact avec la peau, rincer avec du savon et de l'eau. Si le médicament vétérinaire entre en contact avec les yeux, rincer immédiatement ces derniers abondamment à l'eau. Si l'irritation persiste, consulter un médecin.

Se laver les mains après usage.

Pour le médecin :

Comme les autres benzodiazépines, le midazolam provoque fréquemment une somnolence, une ataxie, une dysarthrie, une amnésie antérograde et un nystagmus. Un surdosage de midazolam est rarement mortel si le médicament est pris seul, mais il peut entraîner une aréflexie, une apnée, une hypotension, une détresse cardiorespiratoire et, dans de rares cas, un coma.

Surveiller les signes vitaux du patient et prendre les mesures de soutien indiquées par son état clinique. Les symptômes respiratoires et hémodynamiques doivent être traités de manière symptomatique.

Précautions particulières concernant la protection de l'environnement

Sans objet.

3.6 Effets indésirables

Espèce cible : cheval (non producteur de denrées).

Fréquent (1 à 10 animaux / 100 animaux traités) :	Ataxie ^a , incoordination. ^a
Peu fréquent (1 à 10 animaux / 1 000 animaux traités) :	Détresse respiratoire ^b , miction. ^b

^a pendant la phase de récupération de l'anesthésie

^b lors de la phase d'induction de l'anesthésie

Il est important de notifier les effets indésirables. La notification permet un suivi continu de l'innocuité d'un médicament vétérinaire. Les notifications doivent être envoyées, de préférence par l'intermédiaire d'un vétérinaire, soit au titulaire de l'autorisation de mise sur le marché ou à son représentant local, soit à l'autorité nationale compétente par l'intermédiaire du système national de notification. Voir la notice pour les coordonnées respectives.

3.7 Utilisation en cas de gestation, de lactation ou de ponte

Gestation et lactation :

Les études de laboratoire sur les souris, les rats et les lapins n'ont pas mis en évidence d'effets tératogènes, fœtotoxiques ou maternotoxiques. Chez l'être humain, l'utilisation de benzodiazépines à la fin du dernier trimestre de grossesse ou pendant le travail a été associée à des effets indésirables sur le fœtus/nouveau-né, notamment une légère sédation, une hypotonie, une réticence à téter, une apnée, une cyanose et un trouble de la réponse métabolique au stress lié au froid. Le midazolam est présent en faibles quantités dans le lait des animaux en lactation.

L'innocuité du médicament vétérinaire n'a pas été établie chez l'espèce cible en cas de gestation et de lactation. L'utilisation ne doit se faire qu'après évaluation du rapport bénéfice/risque établie par le vétérinaire responsable.

3.8 Interactions médicamenteuses et autres formes d'interactions

Avant d'utiliser du midazolam avec d'autres médicaments vétérinaires, il convient de consulter la documentation relative aux autres produits.

Le midazolam potentialise l'effet de certains produits sédatifs et anesthésiques, réduisant ainsi la dose requise, notamment les agonistes alpha-2 (détomidine, xylazine), le propofol et certains agents inhibiteurs.

L'utilisation concomitante de midazolam d'antihistaminiques (antagonistes des récepteurs H₂, par ex. cimétidine), de barbituriques, d'anesthésiques locaux, d'antalgiques opioïdes ou de dépresseurs du SNC est susceptible d'amplifier l'effet sédatif.

S'il est utilisé conjointement à d'autres agents (par ex. antalgiques opioïdes, anesthésiques volatiles), une augmentation de la détresse respiratoire peut être observée.

L'érythromycine et les antifongiques azolés (fluconazole, kétoconazole) inhibent le métabolisme du midazolam, ce qui entraîne une hausse des concentrations plasmatiques en midazolam et une sédation accrue.

Les médicaments induisant un métabolisme médié par le cytochrome CYP450, comme la rifampicine,

peuvent diminuer les concentrations plasmatiques et les effets du midazolam.

3.9 Voies d'administration et posologie

Voie intraveineuse.

Une fois le cheval correctement sédaté, l'anesthésie est induite par injection intraveineuse de : une dose de 0,06 mg de midazolam par kg de poids corporel, soit 1,2 mL de solution pour 100 kg, conjointement à de la kétamine à une dose de 2,2 mg par kg de poids corporel. Le midazolam et la kétamine peuvent être combinés et administrés dans la même seringue.

Afin de garantir une posologie appropriée, le poids corporel doit être déterminé aussi précisément que possible.

3.10 Symptômes de surdosage (et, le cas échéant, conduite d'urgence et antidotes)

Les symptômes du surdosage sont principalement liés à une intensification des effets pharmacologiques du midazolam : somnolence et myorelaxation.

En cas de surdosage accidentel de midazolam, une nervosité ou une agitation associée à une faiblesse musculaire prolongée sont susceptibles de se développer lors de la dissipation de l'effet de la kétamine dans l'anesthésie combinée par midazolam-kétamine.

Après une dose de 0,18 mg de midazolam par kg de poids corporel (3 fois la dose recommandée) en association avec de la kétamine (2,2 mg/kg par voie intraveineuse) après prémédication avec de la détomidine (20 µg/kg par voie intraveineuse), les effets imputables au midazolam observés sont les suivants : une récupération difficile (davantage de tentatives pour se relever, ataxie plus importante), une légère baisse de l'hématocrite, une détresse respiratoire (mise en évidence par une légère chute de la fréquence respiratoire, une pO₂ basse, une alcalose métabolique et une légère hausse du pH artériel) et un temps de récupération prolongé. Une dose de 0,3 mg de midazolam par kg de poids corporel (5 fois la dose recommandée) selon la même combinaison a entraîné une récupération violente, c.-à-d. que le cheval a tenté de se relever, tout en ayant toujours une faiblesse musculaire profonde.

L'antagoniste de la benzodiazépine, le flumazénil, peut être utilisé pour inverser les effets associés à un surdosage de midazolam, bien que l'expérience clinique soit limitée sur le cheval.

3.11 Restrictions d'utilisation spécifiques et conditions particulières d'emploi, y compris les restrictions liées à l'utilisation de médicaments vétérinaires antimicrobiens et antiparasitaires en vue de réduire le risque de développement de résistance

Sans objet.

3.12 Temps d'attente

Ne pas utiliser chez les chevaux destinés à la consommation humaine.

4. INFORMATIONS PHARMACOLOGIQUES

4.1 Code ATCvet

QN05CD08.

4.2 Propriétés pharmacodynamiques

Le midazolam est une imidazo-benzodiazépine qui se distingue structurellement des autres benzodiazépines par la présence d'un cycle imidazole en positions 1 et 2 du noyau des benzodiazépines. Le midazolam a une action pharmacologique similaire à celle des autres benzodiazépines. Les niveaux

sous-corticaux (principalement limbique, thalamique et hypothalamique) du SNC sont déprimés par les benzodiazépines, ce qui produit les légers effets sédatif (chez les chevaux), relaxant musculosquelettique et anticonvulsivant.

Les agonistes de la benzodiazépine agissent en amplifiant la neurotransmission synaptique inhibitrice médiée par l'acide gamma-aminobutyrique (GABA) en se liant au site de liaison de la benzodiazépine sur le récepteur GABA_A, un canal chlorure dépendant du ligand composé de cinq sous-unités. La sensibilité aux benzodiazépines est conférée par la présence d'une sous-unité γ . Quatre types de récepteurs GABA_A sensibles aux benzodiazépines peuvent être distingués plus précisément par la présence de la sous-unité $\alpha 1$, $\alpha 2$, $\alpha 3$ ou $\alpha 5$. Les récepteurs GABA_A $\alpha 1$ sont principalement exprimés dans les zones corticales et le thalamus, les récepteurs GABA_A $\alpha 2$ et $\alpha 5$ sont largement exprimés dans le système limbique et les récepteurs GABA_A $\alpha 3$ sont exprimés sélectivement dans les neurones noradrénergiques et sérotoninergiques du système d'activation réticulaire.

Des études menées sur des souris génétiquement modifiées ont démontré que les effets sédatifs et partiellement anticonvulsivants des benzodiazépines étaient médiés par les récepteurs GABA_A de type $\alpha 1$, tandis que les effets anxiolytiques des ligands des récepteurs des benzodiazépines semblaient médiés par les récepteurs GABA_A contenant la sous-unité $\alpha 2$. L'effet myorelaxant des benzodiazépines semble également médié par les récepteurs GABA_A sensibles aux benzodiazépines autres que le type $\alpha 1$.

Dans des conditions acides (pH inférieur à 4), le cycle de benzépine du midazolam est ouvert, ce qui augmente la solubilité dans l'eau. Cependant, au pH physiologique, le cycle se ferme et le midazolam devient lipophile, ce qui explique son délai d'action rapide. Lorsque le midazolam est utilisé conjointement à la kétamine pour la co-induction d'une anesthésie, le temps avant d'atteindre un décubitus latéral est d'environ 1 minute et le temps avant intubation est d'environ 1,5 minute.

4.3 Propriétés pharmacocinétiques

Distribution

Le comportement du midazolam après administration par voie intraveineuse aux chevaux se manifeste par une distribution très rapide et relativement intense (V_D de 0,62 L/kg après administration de la dose recommandée). Le midazolam est fortement lié aux protéines (94 - 97 %) et traverse rapidement la barrière hémato-encéphalique.

Métabolisme

Le midazolam subit une biotransformation par oxydation microsomale hépatique suivie par la conjugation à l'acide glucuronique.

Élimination

Le midazolam est éliminé quasiment exclusivement par des processus métaboliques. Le médicament présente une clairance sanguine moyenne (0,52 L/kg/h après administration de la dose recommandée) et une demi-vie d'élimination d'environ 3,48 heures chez le cheval.

L'excrétion se fait principalement par les reins, majoritairement sous forme de métabolites glucuronidés.

5. DONNÉES PHARMACEUTIQUES

5.1 Incompatibilités majeures

En l'absence d'études de compatibilité, ce médicament vétérinaire ne doit pas être mélangé avec d'autres médicaments vétérinaires, à l'exception de la solution injectable de kétamine à 100 mg/mL.

5.2 Durée de conservation

Durée de conservation du médicament vétérinaire tel que conditionné pour la vente : 4 ans.

Durée de conservation après première ouverture du conditionnement primaire : 28 jours.

5.3 Précautions particulières de conservation

À conserver le flacon dans l'emballage extérieur de façon à le protéger de la lumière.
Ce médicament vétérinaire ne nécessite pas de conditions particulières de conservation en ce qui concerne la température.

5.4 Nature et composition du conditionnement primaire

Flacons en verre de type I incolores de 5 mL, 10 mL, 20 mL et 50 mL fermés avec un bouchon en caoutchouc revêtu de bromobutyle et une capsule en aluminium dans une boîte en carton.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

5.5 Précautions particulières à prendre lors de l'élimination de médicaments vétérinaires non utilisés ou de déchets dérivés de l'utilisation de ces médicaments

Ne pas jeter les médicaments dans les égouts ou dans les ordures ménagères.

Utiliser les dispositifs de reprise mis en place pour l'élimination de tout médicament vétérinaire non utilisé ou des déchets qui en dérivent, conformément aux exigences locales et à tout système national de collecte applicable au médicament vétérinaire concerné.

6. NOM DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

DECHRA REGULATORY B.V.

7. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

BE-V534862

8. DATE DE PREMIÈRE AUTORISATION

Date de première autorisation : 05/10/2018

9. DATE DE LA DERNIÈRE MISE À JOUR DU RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT

20/06/2025

10. CLASSIFICATION DES MÉDICAMENTS VÉTÉRINAIRES

Médicament vétérinaire soumis à ordonnance.

Des informations détaillées sur ce médicament vétérinaire sont disponibles dans la base de données de l'Union sur les médicaments (<https://medicines.health.europa.eu/veterinary>).