

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET DIERGENEESMIDDEL

Dormazolam 5 mg/ml oplossing voor injectie voor paarden

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Per ml:

Werkzaam bestanddeel:

Midazolam 5,0 mg

Hulpstoffen:

Kwalitatieve samenstelling van hulpstoffen en andere bestanddelen	Kwantitatieve samenstelling als die informatie onmisbaar is voor een juiste toediening van het diergeneesmiddel
Benzylalcohol (E1519)	10,0 mg
Natriumchloride	
Zoutzuur, verdund (voor pH-aanpassing)	
Natriumhydroxide (voor pH-aanpassing)	
Water voor injecties	

Heldere, kleurloze oplossing.

3. KLINISCHE GEGEVENS

3.1 Doeldiersoort

Paard (niet voedselproducerend).

3.2 Indicaties voor gebruik voor elke doeldiersoort

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

3.3 Contra-indicaties

Niet gebruiken bij dieren met ernstige ademhalingsinsufficiëntie.

Niet gebruiken als monotherapie.

Niet gebruiken bij overgevoeligheid voor het werkzame bestanddeel of één van de hulpstoffen.

3.4 Speciale waarschuwingen

Geen.

3.5 Speciale voorzorgsmaatregelen bij gebruik

Speciale voorzorgsmaatregelen voor veilig gebruik bij de doeldiersoort(en):

Bij nier- of leverstoornissen of ademhalingsdepressie is er een groter risico bij het gebruik van het diergeneesmiddel. Uitsluitend gebruiken overeenkomstig de baten-risicobeoordeling door de behandelende dierenarts.

Het diergeneesmiddel is niet bedoeld voor monotherapie; midazolam zorgt voor spierontspanning en indien het wordt gebruikt als enige diergeneesmiddel kunnen paarden iets verdoofd worden, maar ook rusteloos of zelfs geagiteerd wanneer ze atactisch/onstabiel worden.

Er kan een verlengde recovery (langer blijven liggen en langere tijd tot extubatie) optreden na het gebruik van het diergeneesmiddel.

De veiligheid van herhaalde bolusdosering (van 0,06 mg/kg) met intervallen van minder dan 4 dagen is niet vastgesteld. Op basis van de farmacokinetische eigenschappen van het werkzame bestanddeel moet voorzichtigheid in acht worden genomen wanneer binnen een periode van 24 uur herhaalde dosissen midazolam worden toegediend 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 diergeneesmiddel.

Bij het toedienen van het diergeneesmiddel aan paarden met hypoalbuminemie moet voorzichtigheid in acht worden genomen omdat deze dieren mogelijk sterker reageren op de toegediende dosis.

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

Midazolam onderdrukt het centrale zenuwstelsel 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. U mag NIET ZELF RIJDEN aangezien sedatie en een verminderde spierfunctie kunnen optreden.

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

Midazolam en benzylalcohol kunnen overgevoelighedsreacties veroorzaken. Personen met een bekende overgevoelighedsreactie voor deze stoffen moeten contact met het diergeneesmiddel vermijden. In het geval van overgevoelighedsreacties dient een arts te worden geraadpleegd.

Dit diergeneesmiddel kan huid- en/of oogirritatie veroorzaken.

Voorkom contact met de huid en ogen. Was met zeep en water in het geval van contact met de huid.

In geval van accidenteel contact van het diergeneesmiddel met de ogen, spoelen met grote hoeveelheden schoon water. Raadpleeg een arts wanneer de irritatie aanhoudt.

Handen wassen na gebruik.

Voor de arts:

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 functies van de patiënt en neem ondersteunende maatregelen zoals voor de klinische status van de patiënt gepast is. Respiratoire en hemodynamische verschijnselen moeten symptomatisch worden behandeld.

Speciale voorzorgsmaatregelen voor de bescherming van het milieu:

Niet van toepassing.

3.6 Bijwerkingen

Paard (niet voedselproducerend):

Vaak (1 tot 10 dieren/100 behandelde dieren):	Ataxie ^a , incoördinatie ^a
Soms (1 tot 10 dieren/1.000 behandelde dieren):	Ademhalingsdepressie ^b , urineren ^b

^a tijdens de recovery

^b bij inductie van de anesthesie

Het melden van bijwerkingen is belangrijk. Op deze manier kan de veiligheid van een diergeneesmiddel voortdurend worden bewaakt. De meldingen moeten, bij voorkeur via een dierenarts, worden gestuurd naar ofwel de houder van de vergunning voor het in de handel brengen of zijn lokale vertegenwoordiger ofwel de nationale bevoegde autoriteit via het nationale meldsysteem. Zie de bijsluiter voor de desbetreffende contactgegevens.

3.7 Gebruik tijdens dracht, lactatie of leg

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 geassocieerd met bijwerkingen bij de foetus/neonaat, waaronder lichte sedatie, hypotonie, matige zuigkracht, apnoe, cyanose en verminderde metabole reactie op koude-stress. Midazolam wordt in kleine hoeveelheden aangetroffen in de melk van lacterende dieren.

Bij de doeldiersoort is de veiligheid van het diergeneesmiddel niet bewezen tijdens dracht en lactatie. Uitsluitend gebruiken overeenkomstig de baten-risicobeoordeling door de behandelende dierenarts.

3.8 Interactie met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

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

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

Gelijktijdig gebruik van midazolam met antihistamines (H₂-receptorantagonisten, bijvoorbeeld cimetidine), barbituraten, lokale anesthetica, opioïde analgetica of onderdrukkers van het centrale zenuwstelsel, kan het sedatieve effect versterken.

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

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

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

3.9 Toedieningswegen en dosering

Voor intraveneus gebruik.

Wanneer het paard voldoende is gesedeerd, wordt anesthesie geïnduceerd door een intraveneuze injectie van:

Midazolam met een dosering van 0,06 mg per kg lichaamsgewicht wat overeenkomt met 1,2 ml van de oplossing per 100 kg, in combinatie met ketamine met een dosering van 2,2 mg per kg lichaamsgewicht. Midazolam en ketamine kunnen in dezelfde spuit worden gecombineerd en toegediend.

Om een juiste dosering te waarborgen dient het lichaamsgewicht zo nauwkeurig mogelijk bepaald te worden.

3.10 Symptomen van overdosering (en, in voorkomend geval, spoedbehandeling en tegengiften)

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, wanneer het ketamine-effect van de gecombineerde midazolam-ketamine-anesthesie afneemt.

Na een dosering van 0,18 mg midazolam per kg lichaamsgewicht (3 keer 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: moeizame recovery (meer pogingen om op te staan, meer ataxie), een lichte daling van het hematocriet, ademhalingsdepressie - vastgesteld door een lichte daling van de ademhalingsfrequentie, een lagere pO₂, een metabole alkalose en een lichte stijging van arteriële pH - en een verlengde recovery. Een dosering van 0,3 mg midazolam per kg lichaamsgewicht (5 keer overdosering) gebruikt in dezelfde combinatie leidde tot een heftige recovery, 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 van midazolam om te keren, hoewel de klinische ervaring bij paarden beperkt is.

3.11 Speciale beperkingen op het gebruik en speciale voorwaarden voor het gebruik, met inbegrip van beperkingen op het gebruik van antimicrobiële en antiparasitaire diergeneesmiddelen om het risico op ontwikkeling van resistentie te beperken

Niet van toepassing.

3.12 Wachtijd(en)

Niet goedgekeurd voor gebruik bij paarden die bestemd zijn voor humane consumptie.

4. FARMACOLOGISCHE GEGEVENS

4.1 ATCvet-code: QN05CD08.

4.2 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 een soortgelijke farmacologische werking als andere benzodiazepines. De subcorticale niveaus (primair limbisch, thalamisch en hypothalamisch) van het centrale zenuwstelsel worden door de benzodiazepines onderdrukt waardoor licht sedatieve (bij paarden), skeletspierontspannende en anticonvulsieve effecten worden opgewekt.

Benzodiazepine-agonisten werken door het verhogen van de inhiberende synaptische neurotransmissie die gemedieerd wordt door gamma-aminoboterzuur (GABA), door middel van de binding aan de

benzodiazepine-bindingsplaats op de GABA_A-receptor, een ligand-gemedieerd chloridekanaal bestaande uit vijf subeenheden. Gevoeligheid voor benzodiazepines wordt door de aanwezigheid van een γ -subeenheid bepaald. Er zijn vier soorten benzodiazepinegevoelige GABA_A-receptoren, deze kunnen verder worden onderscheiden op basis van de aanwezigheid van α 1-, α 2-, α 3- of α 5-subeenheden. De α 1 GABA_A-receptoren komen voornamelijk tot expressie in corticale gebieden en de thalamus, α 2 en α 5 GABA_A-receptoren komen voor het overgrote deel tot expressie in het limbische systeem, en α 3 GABA_A-receptoren komen selectief tot expressie in noradrenerge en serotonerge neuronen van het reticulair activatie systeem.

Onderzoeken met genetisch gemodificeerde muizen hebben aangetoond dat de sedatieve en deels de anticonvulsieve werking van benzodiazepines wordt gemedieerd door het α 1-type GABA_A-receptoren, terwijl de anxiolytische effecten van benzodiazepine-receptorliganden lijken te worden gemedieerd via GABA_A-receptoren met de α 2-subeenheid. De spierontspannende werking van benzodiazepines lijkt ook te worden gemedieerd door andere benzodiazepinegevoelige GABA_A-receptoren dan het α 1-type.

In een zuur milieu (pH minder dan 4) is de benzepine-ring van midazolam open, wat zorgt voor een verhoogde oplosbaarheid in water. Bij een fysiologische pH sluit de ring zich echter en wordt midazolam lipofiel, wat zorgt voor het snelle optreden van de werking. Wanneer midazolam wordt gebruikt in combinatie met ketamine voor de co-inductie van anesthesie, is de tijd tot het bereiken van een laterale ligging ongeveer 1 minuut en de tijd tot intubatie ongeveer 1,5 minuut.

4.3 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 0,62 l/kg na toediening van de aanbevolen dosering). Midazolam heeft een hoge mate van eiwitbinding (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 diergeneesmiddel heeft bij paarden een gemiddelde bloedklaring (0,52 l/kg/u na toediening van de aanbevolen dosis) en een eliminatiehalfwaardetijd van ongeveer 3,48 uur.

De belangrijkste eliminatieroute is renaal, voornamelijk als geglycuronideerde metabolieten.

5. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

5.1 Belangrijke onverenigbaarheden

Aangezien er geen onderzoek is verricht naar de verenigbaarheid, mag het diergeneesmiddel niet met andere diergeneesmiddelen worden gemengd, behalve met ketamine 100 mg/ml oplossing voor injectie.

5.2 Houdbaarheidstermijn

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

5.3 Bijzondere voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaar de injectieflacon in de buitenverpakking ter bescherming tegen licht.
Dit diergeneesmiddel vereist geen speciale voorzorgsmaatregelen ten aanzien van de temperatuur.

5.4 Aard en samenstelling van de primaire verpakking

Kleurloze type I glazen injectieflacons van 5 ml, 10 ml, 20 ml en 50 ml afgesloten met een gecoate broombutyl rubberstop en aluminium felscapsule in een kartonnen doos.

Het kan voorkomen dat niet alle verpakkingsgrootten in de handel worden gebracht.

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

Geneesmiddelen mogen niet verwijderd worden via afvalwater of huishoudelijk afval.

Maak gebruik van terugnameregelingen voor de verwijdering van ongebruikte diergeneesmiddelen of uit het gebruik van dergelijke middelen voortvloeiend afvalmateriaal in overeenstemming met de lokale voorschriften en nationale inzamelingssystemen die op het desbetreffende diergeneesmiddel van toepassing zijn.

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

Dechra Regulatory B.V.

7. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING(EN) VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

BE-V534862

8. DATUM EERSTE VERGUNNINGVERLENING

Datum van eerste vergunningverlening: 05/10/2018

9. DATUM VAN DE LAATSTE HERZIENING VAN DE SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

20/06/2025

10. INDELING VAN HET DIERGENEESMIDDEL

Diergeneesmiddel op voorschrift.

Gedetailleerde informatie over dit diergeneesmiddel is beschikbaar in de diergeneesmiddelendatabank van de Unie (<https://medicines.health.europa.eu/veterinary>).