

1. ELÄINLÄÄKKEEN NIMI

Midaquin Vet. 5 mg/ml injektioneste, liuos hevoselle

2. LAADULLINEN JA MÄÄRÄLLINEN KOOSTUMUS

Yksi ml sisältää:

Vaikuttava aine:

Midatsolaami 5,0 mg

Apuaineet:

Apuaineiden ja muiden ainesosien laadullinen koostumus	Määrällinen koostumus, jos tämä tieto on tarpeen eläinlääkkeen annostelemiseksi oikein
Bentsyylialkoholi (E1519)	10,0 mg
Natriumkloridi	
Kloorivetyhappo, laimea (pH:n säätöön)	
Natriumhydroksidi (pH:n säätöön)	
Injektionesteisiin käytettävä vesi	

Kirkas, väritön liuos.

3. KLIINISET TIEDOT

3.1 Kohde-eläinlaji(t)

Hevonen (elintarviketuotannosta poissuljettu).

3.2 Käyttöaiheet kohde-eläinlajeittain

Anestesian induktioon yhdessä ketamiinin kanssa pyrittäessä sujuvaan induktioon ja intubaatioon sekä voimakkaaseen lihasrelaksaatioon anestesian aikana.

3.3 Vasta-aiheet

Ei saa käyttää eläimille, joilla on vaikea hengitysvajaus.

Ei saa käyttää ainoana lääkeaineena.

Ei saa käyttää tapauksissa, joissa esiintyy yliherkkyyttä vaikuttavalle aineelle tai apuaineille.

3.4 Erityisvaroitukset

Ei ole.

3.5 Käyttöön liittyvät erityiset varotoimet

Erityiset varotoimet, jotka liittyvät turvalliseen käyttöön kohde-eläinlajeilla:

Eläinlääkkeen käyttöön liittyvät riskit voivat olla suurempia, jos eläimellä on munuaisten tai maksan toimintahäiriö tai hengityslama. Voidaan käyttää ainoastaan hoitavan eläinlääkärin hyöty-riskiarvion perusteella.

Tätä eläinlääkettä ei ole tarkoitettu käytettäväksi yksinään. Midatsolaami rentouttaa lihaksia, ja yksinään käytettynä se voi saada hevoselle aikaan lievän sedaation mutta myös aiheuttaa levottomuutta tai kiihtymystä liikkeiden muuttuessa haparoiviksi/epävakaiksi.

Eläinlääkkeen käyttöön voi liittyä heräämisen pitkittymistä (tavallista pidempi aika makuulla ja tavallista pidempi aika ekstubaatioon).

Alle 4 vuorokauden välein annettujen toistuvien bolusannosten (0,06 mg/kg) turvallisuutta ei ole varmistettu. Vaikuttavan aineen farmakokinetiikan perusteella on syytä noudattaa varovaisuutta, jos midatsolaamia annetaan 24 tunnin ajanjakson aikana toistuvasti hevosille ja etenkin vastasyntyneille (eli alle 3 viikon ikäisille) varsoille, liikalihaville hevosille tai hevosille, joilla on maksan vajaatoimintaa tai tiloja, joihin liittyy elinten perfuusion heikkenemistä. Tämä johtuu lääkkeen kertymisen mahdollisuudesta.

Varovaisuutta on noudatettava annettaessa eläinlääkettä hevosille, joilla on hypoalbuminemia, sillä nämä eläimet saattavat olla tavallista herkempiä annetuille annoksille.

Erityiset varotoimenpiteet, joita eläinlääkettä eläimille antavan henkilön on noudatettava:

Midatsolaami on keskushermostoa lamaava aine, joka voi aiheuttaa sedaatiota ja indusoida nukahtamista. Ole varovainen, ettet injisoi valmistetta itseesi.

Jos vahingossa injisoi itseesi valmistetta, käänny välittömästi lääkärin puoleen ja näytä hänelle pakkausseoste, mutta ÄLÄ AJA AUTOA, sillä valmiste voi aiheuttaa sedaatiota ja heikentää lihasten toimintaa.

Midatsolaami ja sen metaboliitit saattavat vahingoittaa syntymätöntä lasta, ja koska ne erittyvät vähäisinä määrinä äidinmaitoon, niillä voi olla farmakologisia vaikutuksia myös imettävään lapsella. Siksi raskaana olevien ja imettävien naisten on oltava hyvin varovaisia käsitellessään tätä eläinlääkettä ja käännyttävä altistustapauksissa välittömästi lääkärin puoleen.

Midatsolaami ja bentsyylialkoholi voivat aiheuttaa yliherkkyysoireita. Henkilöiden, jotka ovat näille aineille, tulee välttää kosketusta tuotteen kanssa. Käänny lääkärin puoleen, jos yliherkkyysoireita ilmenee.

Tämä tuote voi aiheuttaa iho- ja/tai silmä-ärsytystä. Valmisteen pääsyä iholle ja silmiin on vältettävä. Jos valmistetta pääsee iholle, pese iho vedellä ja saippualla. Jos eläinlääkettä pääsee silmiin, huuhtelee silmät välittömästi runsaalla vedellä ja käänny lääkärin puoleen, jos ärsytys jatkuu. Pese kädet käytön jälkeen.

Lääkärille:

Muiden bentsodiatsepiinien tavoin midatsolaami aiheuttaa yleisesti uneliaisuutta, ataksiaa, dysartriaa, anterogradista muistinmenetystä ja silmävärvettä. Midatsolaamin yliannostus on harvoin henkeä uhkaava, jos lääkettä on käytetty yksinään, mutta se voi aiheuttaa arefleksiaa, hengityskatkoksia, hypotensiota, sydämen ja hengityksen vajaatoimintaa ja harvinaisissa tapauksissa kooman. Seuraa potilaan elintoimintoja ja aloita potilaan kliinisen tilan vaatimat tukitoimet. Hengityselimistön oireet ja hemodynaamiset oireet on hoidettava oireenmukaisesti.

Erityiset varotoimet, jotka liittyvät ympäristön suojeluun:

Ei oleellinen.

3.6 Haittatapahtumat

Kohde-eläinlajit: Hevonen (elintarviketuotannosta poissuljettu).

Yleinen	Ataksia ^a , koordinaatiohäiriöt. ^a
---------	--

(1–10 eläintä 100 hoidetusta eläimestä):	
Melko harvinainen (1–10 eläintä 1 000 hoidetusta eläimestä):	Hengityslama ^b , virtsaaminen. ^b

^aanestesiasta toipumisen aikana

^banestesian induktion yhteydessä

Haittatapahtumista ilmoittaminen on tärkeää. Se mahdollistaa eläinlääkkeiden turvallisuuden jatkuvan seurannan. Ilmoitukset lähetetään mieluiten eläinlääkärin kautta joko myyntiluvan haltijalle tai sen paikalliselle edustajalle tai kansalliselle toimivaltaiselle viranomaiselle kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta. Lisätietoja yhteystiedoista on pakkausselosteessa.

3.7 Käyttö tiineyden, laktation tai muninnan aikana

Tiineys ja laktatio:

Voidaan käyttää ainoastaan hoitavan eläinlääkärin hyöty-riskiarvion perusteella.

Laboratoriotutkimuksissa hiirillä, rotilla ja kaneilla ei ole löydetty näyttöä epämuodostumia aiheuttavista, sikiötoksisista tai emolle toksisista vaikutuksista. Ihmisillä bentsodiatsepiinien käyttöön raskauden viimeisen kolmanneksen aikana tai synnytyksen aikana on liittynyt sikiöön/vastasyntyneeseen kohdistuneita haittavaikutuksia, kuten lievää sedaatiota, hypotoniaa, imemisvaikeuksia, hengityskatkoksia, syanoosia ja heikentynyttä metabolista vastetta kylmästressille. Midatsolaami erittyy vähäisinä määrinä imettävien eläinten maitoon.

Eläinlääkkeen turvallisuutta tiineyden ja imetyksen aikana ei ole varmistettu kohde-eläinlajeilla.

Voidaan käyttää ainoastaan hoitavan eläinlääkärin hyöty-riskiarvion perusteella.

3.8 Yhteisvaikutukset muiden lääkkeiden kanssa ja muunlaiset yhteisvaikutukset

Ennen kuin midatsolaamia annetaan yhdessä muiden eläinlääkkeiden kanssa on tutustuttava kyseisten valmisteiden valmistetietoihin.

Midatsolaami voimistaa joidenkin sedatiivien ja anestesia-aineiden vaikutuksia ja pienentää siten niiden tarvittavaa annosta. Näitä ovat esimerkiksi: alfa-2-agonistit (detomidiini, ksylatsiini), propofoli ja jotkin inhaloitavat aineet.

Midatsolaamin käyttäminen samanaikaisesti antihistamiinien (H₂-reseptorin salpaajien, esim. simetidiinin), barbituraattien, paikallispuudutteiden, opioidikipulääkkeiden tai keskushermostoa lamaavien aineiden kanssa saattaa voimistaa sedatiivista vaikutusta.

Jos samanaikaisesti käytetään muita aineita (esim. opioidikipulääkkeitä, inhalaatioanesteetteja), hengityslamaa voi esiintyä enemmän.

Erytromysiini ja atsolisienilääkkeet (flukonatsoli, ketokonatsoli) estävät midatsolaamin metaboliaa, mikä suurentaa plasman midatsolaamipitoisuuksia ja lisää sedaatiota.

CYP450-välitteistä metaboliaa indusoivat lääkkeet, kuten rifampisiini, saattavat pienentää plasman midatsolaamipitoisuuksia ja heikentää midatsolaamin vaikutuksia.

3.9 Antoreitit ja annostus

Laskimoon.

Kun hevonen on asianmukaisesti sedatoitu, anestesia indusoidaan antamalla laskimoinjektiona: Midatsolaamia annoksena 0,06 mg painokiloa kohti, mikä vastaa 1,2 ml:aa liuosta 100 kg:aa kohti, ja ketamiinia annoksena 2,2 mg painokiloa kohti. Midatsolaami ja ketamiini voidaan yhdistää ja antaa samalla ruiskulla.

Oikean annostuksen varmistamiseksi eläimen paino on määritettävä mahdollisimman tarkasti.

3.10 Yliannostuksen oireet (sekä tarvittaessa toimenpiteet hätätilanteessa ja vasta-aineet)

Yliannostuksen oireita ovat pääasiassa midatsolaamin farmakologisten vaikutusten eli uneliaisuuden ja lihasrelaksaation voimistuminen.

Jos midatsolaamin ja ketamiinin yhdistelmällä toteutetun anestesian yhteydessä tapahtuu midatsolaamin tahaton yliannostus, eläimellä voi ilmetä levottomuutta tai kiihtymystä yhdessä pitkittyneen lihasheikkouden kanssa, kun ketamiinin vaikutus lakkaa.

Kun midatsolaamia annettiin annoksena 0,18 mg painokiloa kohti (3-kertainen yliannos) yhdessä ketamiinin (2,2 mg/kg laskimoon) kanssa detomidinilla (20 µg/kg laskimoon) toteutetun esilääkityksen jälkeen, todettiin seuraavia midatsolaamista johtuvia vaikutuksia: heikko herääminen nukutuksesta (enemmän yrityksiä nousta seisomaan, enemmän ataksiaa), hematokriittiarvon lievä lasku, hengityslama (jonka paljastivat hengitystiheyden lievä lasku, pienempi pO₂-arvo, metabolinen alkaloosi ja valtimoveren pH-arvon lievä nousu) ja nukutuksesta heräämisen pitkittyminen. Samaa lääkeyhdistelmää käytettäessä midatsolaami annoksena 0,3 mg painokiloa kohti (5-kertainen yliannos) aiheutti rajuja heräämisiä nukutuksesta, eli hevonen yritti nousta seisomaan, vaikka sillä esiintyi vielä voimakasta lihasheikkoutta.

Midatsolaamin yliannostukseen liittyvien vaikutusten kumoamiseen voidaan käyttää flumatseniilia, joka on bentsodiatsepiiniantagonisti, mutta hevosista on vain vähän kliinistä kokemusta.

3.11 Käyttöä koskevat erityiset rajoitukset ja erityiset käyttöehdot, mukaan lukien mikrobilääkkeiden ja eläimille tarkoitettujen loislääkkeiden käytön rajoitukset resistenssin kehittymisriskin rajoittamiseksi

Ei oleellinen.

3.12 Varoajat

Ei saa käyttää hevosille, jotka on tarkoitettu elintarvikkeeksi.

4. FARMAKOLOGISET TIEDOT

4.1 ATCvet-koodi: QN05CD08

4.2 Farmakodynamiikka

Midatsolaami on imidatsobentsodiatsepiini, jonka rakenne eroaa muista bentsodiatsepiineista siten, että sillä on bentsodiatsepiiniytimen asemaan 1 ja 2 kiinnittynyt imidatsolirengas. Midatsolaamin farmakologiset vaikutukset ovat samankaltaisia kuin muillakin bentsodiatsepiineilla.

Bentsodiatsepiinit lamaavat keskushermoston subkortikaalisia tasoja (pääasiassa limbistä, talaamista ja hypotalaamista), mikä saa aikaan lievän sedatiivisen vaikutuksen (hevosilla), luustolihasia rentouttavan vaikutuksen ja kouristuksia estävän vaikutuksen.

Bentsodiatsepiiniagonistit tehostavat inhibitorista gamma-aminovoihappovälitteistä (GABA-välitteistä) neurotransmissiota synapseissa sitoutumalla bentsodiatsepiinin sitoutumiskohtaan GABA_A-reseptorissa, joka on viidestä alayksiköstä koostuva ligandiohjattu kloridikanava.

Bentsodiatsepiiniherkkyyden saa aikaan γ-alayksikkö. Neljän tyyppisiä bentsodiatsepiiniherkkiä GABA_A-reseptoreita voidaan erottaa α1-, α2-, α3- tai α5-alayksikköjen perusteella. A1-GABA_A-reseptoreita esiintyy pääasiassa kortikaalisilla alueilla ja talamuksessa, α2- ja α5-GABA_A-reseptoreita

enimmäkseen limbisessä järjestelmässä ja $\alpha 3$ -GABA_A-reseptoreita selektiivisesti retikulaarisen aktivaatiojärjestelmän noradrenergisissa ja serotonergisissa neuroneissa.

Geneettisesti muunnelluilla hiirillä tehdyt tutkimukset ovat osoittaneet, että bentsodiatsepiinien sedatiiviset ja osittain myös kouristuksia estävät vaikutukset välittyvät $\alpha 1$ -tyypin GABA_A-reseptorien kautta, kun taas bentsodiatsepiinireseptorien ligandien anksiolyyttiset vaikutukset välittyvät ilmeisesti $\alpha 2$ -alayksikön sisältävien GABA_A-reseptorien kautta. Myös bentsodiatsepiinien lihaksia rentouttava vaikutus välittyy ilmeisesti muiden kuin $\alpha 1$ -tyypin bentsodiatsepiineille herkkien GABA_A-reseptorien kautta.

Happamissa olosuhteissa (pH alle 4) midatsolaamin bentsepiinirengas on avoin, mikä lisää midatsolaamin vesiliukoisuutta. Fysiologisessa pH-arvossa tämä rengas kuitenkin sulkeutuu ja midatsolaami muuttuu rasvaliukoiseksi, minkä vuoksi sen vaikutus alkaa niin nopeasti. Kun midatsolaamia käytetään yhdessä ketamiinin kanssa anestesian induktioon, aika hevosen kyljelleen kaatamiseen on noin 1 minuutti ja aika intubaatioon on noin 1,5 minuuttia.

4.3 Farmakokineetiikka

Jakautuminen

Hevosille laskimoon annetulle midatsolaamille on tyypillistä hyvin nopea ja suhteellisen laaja jakautuminen (V_D on 0,62 l/kg suositellun annoksen antamisen jälkeen). Midatsolaami sitoutuu suuressa määrin (94–97 %) proteiineihin ja läpäisee veri-aivoesteen nopeasti.

Metabolia

Midatsolaamin biotransformaatio tapahtuu maksan mikrosomeissa hapettumalla ja sen jälkeen konjugoitumalla glukuronihapon kanssa.

Eliminaatio

Midatsolaami eliminoituu lähes yksinomaan metabolisten prosessien kautta. Hevosilla lääkkeen puhdistuma verestä on keskitasoa (0,52 L/kg/h suositellun annoksen antamisen jälkeen) ja eliminaation puoliintumisaika noin 3,48 tuntia.

Se erittyy pääasiassa munuaisteitse, enimmäkseen glukuronidoituneina metaboliitteina.

5. FARMASEUTTISET TIEDOT

5.1 Merkittävät yhteensopimattomuudet

Koska yhteensopimattomuustutkimuksia ei ole tehty, eläinlääkettä ei saa sekoittaa muiden eläinlääkkeiden kanssa, lukuun ottamatta 100 mg/ml ketamiini-injektionestettä.

5.2 Kesto aika

Avaamattoman pakkauksen kesto aika: 4 vuotta.

Sisäpakkauksen ensimmäisen avaamisen jälkeinen kesto aika: 28 vuorokautta.

5.3 Säilytystä koskevat erityiset varotoimet

Pidä injektio pullo ulkopakkauksessa. Herkkä valolle.

Tämä eläin lääke ei vaadi lämpötilan suhteen erityisiä säilytysolosuhteita.

5.4 Pakkaustyyppi ja sisäpakkauksen kuvaus

Pahvikoteloon pakattu, värittömästä tyyppin I lasista valmistettu 5 ml:n, 10 ml:n, 20 ml:n tai 50 ml:n injektio pullo, joka on suljettu päällystetyllä bromibutyylimuovipallilla ja alumiinikorkilla. Kaikkia pakkauskojoja ei välttämättä ole markkinoilla.

5.5 Erityiset varotoimet käyttämättömien eläinlääkkeiden tai niistä peräisin olevien jättemateriaalien hävittämiselle

Lääkkeitä ei saa kaataa viemäriin eikä hävittää talousjätteiden mukana.

Eläinlääkkeiden tai niiden käytöstä syntyvien jättemateriaalien hävittämisessä käytetään lääkkeiden paikallisia palauttamisjärjestelyjä sekä kyseessä olevaan eläinlääkkeeseen sovellettavia kansallisia keräysjärjestelmiä.

6. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI

Dechra Regulatory B.V.

7. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

43080

8. ENSIMMÄISEN MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Ensimmäisen myyntiluvan myöntämispäivämäärä: PP/KK/VVVV.

9. VALMISTEYHTEENVEDON VIIMEISIMMÄN TARKISTUKSEN PÄIVÄMÄÄRÄ

12.08.2024

10. ELÄINLÄÄKKEIDEN LUOKITTELU

Eläinlääkemääräys.

Tätä eläinlääkettä koskevaa yksityiskohtaista tietoa on saatavilla unionin valmistetietokannassa (<https://medicines.health.europa.eu/veterinary>).

1. DET VETERINÄRMEDICINSKA LÄKEMEDLETS NAMN

Midaquin Vet. 5 mg/ml injektionsvätska, lösning för häst

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Varje ml innehåller:

Aktiv substans:

Midazolam 5,0 mg

Hjälpämnen:

Kvalitativ sammansättning av hjälpämnen och andra beståndsdelar	Kvantitativ sammansättning om informationen behövs för korrekt administration av läkemedlet
Bensylalkohol (E1519)	10,0 mg
Natriumklorid	
Saltsyra, utspädd (för pH-justering)	
Natriumhydroxid (för pH-justering)	
Vatten för injektionsvätskor	

Klar, färglös lösning.

3. KLINISKA UPPGIFTER

3.1 Djurslag

Häst (ej avsedd för livsmedelsproduktion).

3.2 Indikationer för varje djurslag

Induktion av anestesi tillsammans med ketamin för att underlätta induktion och intubering samt för djup muskelavslappning under anestesi.

3.3 Kontraindikationer

Använd inte till djur med svår andningssvikt.

Använd inte som ensamt läkemedel (monoterapi).

Använd inte vid överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något av hjälpämnena.

3.4 Särskilda varningar

Inga.

3.5 Särskilda försiktighetsåtgärder vid användning

Särskilda försiktighetsåtgärder för säker användning till avsedda djurslag

Vid nedsatt njur- eller leverfunktion eller vid andningssvikt kan en större risk associeras med användning av läkemedlet. Använd endast i enlighet med ansvarig veterinärs nytta/riskbedömning.

Detta veterinärmedicinska läkemedel är inte avsett att användas ensamt; midazolam orsakar

muskelavslappning och vid användning som ensamt läkemedel kan hästar bli lätt sederade, men också rastlösa eller till och med exalterade när de blir ataktiska/instabila.

Förlängd återhämtningstid (förlängd tid i liggande ställning och tid till extubering) kan vara associerad med användning av läkemedlet.

Säkerheten för upprepad bolusdosering (med 0,06 mg/kg) vid kortare tid än 4 dagars mellanrum har inte fastställts. Baserat på farmakokinetiken för den aktiva substansen ska försiktighet iaktas vid administrering av upprepade doser av midazolam inom en 24-timmarsperiod till hästar, särskilt till neonatala föl (dvs. föl som är yngre än 3 veckor), överviktiga hästar och hästar med nedsatt leverfunktion eller tillstånd som associeras med nedsatt organperfusion, på grund av risken för ackumulering.

Försiktighet ska iaktas vid administrering av läkemedlet till hästar med hypoalbuminemi eftersom dessa djur kan ha en högre känslighet för en given dos.

Särskilda försiktighetsåtgärder för personer som administrerar läkemedlet till djur

Midazolam är ett CNS-depressivt läkemedel och kan orsaka sedering och sömning. Försiktighet bör iaktas för att förhindra självinjektion. Vid oavsiktlig självinjektion, uppsök genast läkare och visa denna information eller etiketten. KÖR INTE BIL eftersom sedering och nedsatt muskelfunktion kan uppkomma.

Midazolam och dess metaboliter kan vara skadliga för ett ofött barn. De utsöndras i bröstmjolk i små mängder och har därmed en farmakologisk effekt på det ammande barnet. Gravida och ammande kvinnor ska därför iaktta stor försiktighet vid hantering av detta läkemedel och, i händelse av exponering, omedelbart söka läkare.

Midazolam och bensylalkohol kan orsaka överkänslighetsreaktioner. Personer med känd överkänslighet mot dessa substanser bör undvika kontakt med det veterinärmedicinska läkemedlet. Sök läkare vid överkänslighetsreaktioner.

Detta veterinärmedicinska läkemedel kan orsaka hud- och/eller ögonirritation.

Undvik kontakt med huden och ögonen. Vid hudkontakt, tvätta med tvål och vatten. Vid kontakt med ögonen, skölj omedelbart ögonen med riklig mängd vatten och uppsök läkare om irritationen kvarstår. Tvätta händerna efter användning.

Till läkaren:

I likhet med andra bensodiazepiner orsakar midazolam vanligtvis sömning, ataxi, dysartri, anterograd minnesförlust och nystagmus. Överdoser av midazolam är sällan livshotande om läkemedlet tas ensamt, men kan leda till areflexi, apné, hypotoni, hjärt- och lungsvikt och i sällsynta fall till koma.

Övervaka patientens vitala tecken och sätt in stödjande åtgärder efter patientens kliniska status. Symtom från andningsvägar och hemodynamiska symtom ska behandlas symtomatiskt.

Särskilda försiktighetsåtgärder för skydd av miljön:

Ej relevant.

3.6 Biverkningar

Djurslag: Häst (ej avsedd för livsmedelsproduktion).

Vanliga (1 till 10 av 100 behandlade djur):	Ataxi ^a , bristande koordination. ^a
Mindre vanliga (1 till 10 av 1 000 behandlade djur):	Andningssvikt ^b och urinavgång. ^b

^aunder återhämtning från anestesi

^bvid induktion av anestesi

Det är viktigt att rapportera biverkningar. Det möjliggör fortlöpande säkerhetsövervakning av ett läkemedel. Rapporter ska, företrädesvis via en veterinär, skickas till antingen innehavaren av godkännande för försäljning eller dennes lokala företrädare eller till den nationella behöriga myndigheten via det nationella rapporteringssystemet. Se bipacksedeln för respektive kontaktuppgifter.

3.7 Användning under dräktighet och laktation

Dräktighet och laktation

Laboratoriestudier på mus, råtta och kanin har inte gett belägg för teratogena, fetotoxiska, modertoxiska effekter. Hos människa har användning av bensodiazepiner under den senare delen av graviditetens tredje trimester eller under förlossning associerats med biverkningar hos fostret/det nyfödda barnet, inklusive lätt sedering, hypotoni, ovilja att suga, apné, cyanos och nedsatt metabolt svar på koldchock. Midazolam återfinns i små mängder i mjölken hos lakterande djur.

Säkerheten av detta läkemedel har inte fastställts under dräktighet och laktation hos häst. Använd endast i enlighet med ansvarig veterinärs nytta/riskbedömning.

3.8 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Innan kombinationer av midazolam används med andra läkemedel, ska litteraturen om dessa andra läkemedel beaktas.

Midazolam förstärker effekten av vissa sedativa och anestetiska läkemedel och minskar den dos som krävs, inklusive alfa-2-agonister (detomidin, xylazin), propofol och vissa inhalationsmedel.

Samtidig användning av midazolam och antihistaminer (H₂-receptorantagonister, t.ex. cimetidin), barbiturater, lokalanestetika, opioidanalgetika eller CNS-depressiva läkemedel kan förstärka den sedativa effekten.

I kombination med andra läkemedel (t.ex. opioidanalgetika, inhalationsanestetika) kan en ökad andningssvikt observeras.

Erytromycin och azoler mot svampinfektioner (flukonazol, ketokonazol) hämmar metabolismen av midazolam och leder till ökad koncentration av midazolam i plasma och ökad sedering.

Läkemedel som inducerar CYP450-medierad metabolism, såsom rifampin, kan minska plasmakoncentrationen och effekterna av midazolam.

3.9 Administreringsvägar och dosering

För intravenös användning.

När hästen är tillräckligt sederad, induceras anestesi genom intravenös injektion av: Midazolam med en dos på 0,06 mg per kg kroppsvikt, motsvarande 1,2 ml lösning per 100 kg, i kombination med ketamin med en dos på 2,2 mg per kg kroppsvikt. Midazolam och ketamin kan kombineras och administreras i samma spruta.

För att säkerställa att rätt dos ges bör kroppsvikten fastställas så noggrant som möjligt.

3.10 Symtom på överdosering (och i tillämpliga fall akuta åtgärder och motgift)

Symtomen på överdosering är i huvudsak en intensifiering av de farmakologiska effekterna av midazolam: sömnhet och muskelavslappning.

Vid en oavsiktlig överdosering av midazolam kan rastlöshet eller exaltering i kombination med förlängd muskelsvaghet utvecklas när ketamineffekten av den kombinerade midazolam-ketaminanestesi avtar.

Efter en dos på 0,18 mg midazolam per kg kroppsvikt (3 gångers överdosering) i kombination med ketamin (2,2 mg/kg intravenöst) efter premedicinering med detomidin (20 µg/kg intravenöst) har följande effekter som kan tillskrivas midazolam observerats: dålig återhämtning (flera försök att resa sig, ökad ataxi), en lätt minskning av hematokrit, andningssvikt som visar sig genom en lätt minskning av andningsfrekvensen, lägre pO₂, en metabolisk alkalos och en lätt ökning av arteriellt pH och förlängd återhämtning. En dos på 0,3 mg midazolam per kg kroppsvikt (5 gångers överdosering) med samma kombination ledde till en våldsam återhämtning, dvs. hästen försöker resa sig medan muskelsvagheten fortfarande är omfattande.

Bensodiazepinantagonisten flumazenil kan användas för att upphäva effekter som associeras med en överdosering av midazolam, även om klinisk erfarenhet hos hästar är begränsad.

3.11 Särskilda begränsningar för användning och särskilda villkor för användning, inklusive begränsningar av användningen av antimikrobiella och antiparasitära läkemedel för att begränsa risken för utveckling av resistens

Ej relevant.

3.12 Karenstider

Ej godkänt för användning till hästar avsedda för humankonsumtion.

4. FARMAKOLOGISKA UPPGIFTER

4.1 ATCvet-kod: QN05CD08

4.2 Farmakodynamik

Midazolam är en imidazobensodiazepin som strukturellt skiljer sig från andra bensodiazepiner genom förekomsten av en imidazolring vid position 1 och 2 på bensodiazepinkärnan. Midazolam uppvisar liknande farmakologiska effekter som andra bensodiazepiner. De subkortikala nivåerna (primärt de limbiska, talamiska och hypotalamiska) i CNS hämmas av bensodiazepiner och framkallar således de lätt sederande (hos hästar), skelettmuskelavslappande och antikonvulsiva effekter som ses.

Bensodiazepinagonister verkar genom att förstärka den hämmande synaptiska överföringen som medieras av gamma-aminosmörtsyra (GABA), genom att binda till den bensodiazepinbindande platsen på GABA_A-receptorn, en ligandstyrd kloridkanal som består av fem subenheter. Känslighet mot bensodiazepiner sker via förekomsten av en γ-subenhet. Fyra typer av bensodiazepinkänsliga GABA_A-receptorer kan också urskiljas baserat på förekomsten av subenheterna α1, α2, α3 eller α5. GABA_A-receptorerna α1 uttrycks i huvudsak i kortikala områden och talamus, GABA_A-receptorerna α2 och α5 uttrycks till stor del i det limbiska systemet och GABA_A-receptorerna α3 uttrycks selektivt i noradrenerga eller serotonerga neuroner i det retikulära aktiveringssystemet.

Studier på genetiskt modifierade möss har visat att de sederande och delvis de antikonvulsiva effekterna av bensodiazepiner medieras via GABA_A-receptorerna av α1-typ medan de anxiolytiska effekterna av bensodiazepin-receptorligander tycks medieras via GABA_A-receptorer som innehåller subenheten α2. Den muskelavslappande effekten av bensodiazepiner tycks också medieras av andra bensodiazepinkänsliga GABA_A receptorer än α1-typen.

Vid sura tillstånd (pH under 4) är bensenringen i midazolam öppen vilket leder till ökad vattenlöslighet. Vid fysiologiskt pH stängs dock ringen och midazolam blir lipofilt, vilket svarar för dessa snabba anslag. När midazolam används i kombination med ketamin för induktion av anestesi är tiden till lateralt liggande cirka 1 minut och tiden till intubering cirka 1,5 minuter.

4.3 Farmakokinetik

Distribution

Dispositionen av midazolam efter intravenös administrering till hästar kännetecknas av mycket snabb och relativt omfattande distribution (V_D är 0,62 l/kg efter administrering av den rekommenderade dosen). Midazolam är i hög grad bundet till protein (94-97 %) och passerar snabbt blod-hjärnbarriären.

Metabolism

Midazolam genomgår metabolism via hepatiske mikrosomal oxidation följt av konjugering med glukuronsyra.

Eliminering

Midazolam elimineras nästan uteslutande via metabola processer. Läkemedlet har en medelhög blodclearance (0,52 l/kg/timme efter administrering av den rekommenderade dosen) och en elimineringshalveringstid på cirka 3,48 timmar hos hästar.

Utsöndringen sker främst via njurarna, i huvudsak som glukuroniderade metaboliter.

5. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

5.1 Viktiga inkompatibiliteter

Då blandbarhetsstudier saknas ska detta läkemedel inte blandas med andra läkemedel förutom med ketamin 100 mg/ml, injektionsvätska, lösning.

5.2 Hållbarhet

Hållbarhet i öppnad förpackning: 4 år.

Hållbarhet i öppnad innerförpackning: 28 dagar.

5.3 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvara injektionsflaskan i ytterkartongen. Ljuskänsligt.

Inga särskilda temperaturanvisningar.

5.4 Inre förpackning (förpackningstyp och material)

Injektionsflaska av färglöst typ I-glas med 5 ml, 10 ml, 20 ml eller 50 ml, försluten med en belagd brombutylgummipropp och ett aluminiumlock, förpackad i en kartong. Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

5.5 Särskilda försiktighetsåtgärder för destruktion av ej använt läkemedel eller avfall efter användningen

Läkemedel ska inte kastas i avloppet eller bland hushållsavfall.

Använd retursystem för kassering av ej använt läkemedel eller avfall från läkemedelsanvändningen i enlighet med lokala bestämmelser.

6. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Dechra Regulatory B.V.

7. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

43080

8. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE

Datum för första godkännandet: DD/MM/ÅÅÅÅ.

9. DATUM FÖR SENASTE ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

12.08.2024

10. KLASSIFICERING AV DET VETERINÄRMEDICINSKA LÄKEMEDLET

Receptbelagt läkemedel.

Utförlig information om detta läkemedel finns i unionens produktdatabas (<https://medicines.health.europa.eu/veterinary>).