

10. december 2024

PRODUKTRESUMÉ

for

Midaquin Vet., injektionsvæske, opløsning

0. D.SP.NR.
33687

1. VETERINÆRLÆGEMIDLETS NAVN
Midaquin Vet.

Lægemiddelform: Injektionsvæske, opløsning
Styrke(r): 5 mg/ml

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING
Hver ml indeholder:

Aktivt stof:
Midazolam 5,0 mg

Hjælpestoffer:

Kvalitativ sammensætning af hjælpestoffer og andre bestanddele	Kvantitativ sammensætning, hvis oplysningen er vigtig for korrekt administration af veterinærlægemidlet
Benzylalkohol (E1519)	10,0 mg
Natriumchlorid	
Saltsyre, fortyndet (ad pH)	
Natriumhydroxid (ad pH)	
Vand til injektionsvæsker	

Klar, farveløs opløsning.

3. KLINISKE OPLYSNINGER

3.1 Dyrearter, som lægemidlet er beregnet til

Hest (ikke beregnet til konsum).

3.2 Terapeutiske indikationer for hver dyreart, som lægemidlet er beregnet til

Co-induktion af anæstesi med ketamin for en jævn induktion og intubering og dyb muskelafslapning under anæstesi.

3.3 Kontraindikationer

Må ikke anvendes til dyr med svær respirationssvigt.

Må ikke anvendes som enkeltstof.

Må ikke anvendes i tilfælde af overfølsomhed over for de aktive stof eller over for et eller flere af hjælpestofferne.

3.4 Særlige advarsler

Ingen.

3.5 Særlige forholdsregler vedrørende brugen

Særlige forholdsregler vedrørende sikker brug hos de dyrearter, som lægemidlet er beregnet til

I tilfælde af nyre- eller leverdysfunktion eller respirationsundertrykkelse kan der være en større risiko forbundet med anvendelsen af veterinærlægemidlet. Må kun anvendes i overensstemmelse med den ansvarlige dyrlæges vurdering af benefit/risk-forholdet.

Dette veterinærlægemiddel er ikke beregnet til at blive anvendt alene. Midazolam fremkalder muskelafslapning, og hvis det anvendes som enkeltstof kan hestene være let sederede, men også rastløse eller endda ophidsede, når de bliver ataksiske/ustabile.

Forlænget restitutionstid (forlænget liggetid og tid til ekstubering) kan være forbundet med brugen af veterinærlægemidlet.

Sikkerheden ved gentagen bolusdosering (ved 0,06 mg/kg) med intervaller på mindre end 4 dage er ikke klarlagt. Baseret på det aktive stofs farmakokinetik skal der udvises forsigtighed ved administration af gentagne doser midazolam inden for en 24-timers periode til heste, især nyfødte føl (dvs. føl, der er under 3 uger), overvægtige heste og heste med nedsat leverfunktion eller tilstande forbundet med nedsat organperfusion, på grund af muligheden for lægemiddelakkumulering.

Der skal udvises forsigtighed ved administration af veterinærlægemidlet til heste med hypoalbuminæmi, da disse dyr kan have større følsomhed over for en given dosis.

Særlige forholdsregler for personer, der administrerer veterinærlægemidlet til dyr

Midazolam er et CNS-undertrykkende middel, og det kan forårsage sedering og søvninduktion. Der bør udvises forsigtighed for at undgå selvinjektion.

I tilfælde af utilsigtet selvinjektion ved hændeligt uheld skal der straks søges lægehjælp, og indlægssedlen bør vises til lægen, men der MÅ IKKE FØRES MOTORKØRETØJ, da der kan opstå sedering og nedsat muskelfunktion.

Midazolam og dets metabolitter kan være skadelige for det ufødte barn, og de udskilles i brystmælken i små mængder, og udøver derved en farmakologisk virkning på det ammede barn. Gravide og ammende kvinder skal derfor udvise stor forsigtighed ved håndtering af dette veterinærlægemiddel, og straks søge lægehjælp i tilfælde af eksponering.

Midazolam og benzylalkohol kan medføre overfølsomhedsreaktioner. I tilfælde af overfølsomhed over for disse stoffer bør kontakt med veterinærlægemidlet undgås. Søg lægehjælp i tilfælde af overfølsomhedsreaktioner.

Dette veterinærlægemiddel kan forårsage hud- og/eller øjenirritation.

Undgå kontakt med huden og øjnene. I tilfælde af kontakt med huden vaskes med vand og sæbe. I tilfælde af kontakt med øjnene, skylles straks med rigeligt vand. Hvis irritationen varer ved, skal der søges lægehjælp.

Vask hænderne efter brug.

Til lægen:

Midazolam kan ligesom andre benzodiazepiner almindeligvis forårsage døsigthed, ataksi, dysartri, anterograd amnesi og nystagmus. En overdosering af midazolam er sjældent livstruende, hvis lægemidlet tages alene, men kan føre til areflexi, apnø, hypotension, kardiorespirationsundertrykkelse og i sjældne tilfælde til koma.

Overvåg patientens vitale tegn, og iværksæt støttende behandling, hvis patientens kliniske tilstand indikerer dette. Respiratoriske og hæmodynamiske symptomer skal behandles symptomatisk.

Særlige forholdsregler vedrørende beskyttelse af miljøet

Ikke relevant.

3.6 Bivirkninger

Dyrearter: Hest (ikke beregnet til konsum).

Almindelig (1 til 10 dyr ud af 100 behandlede dyr):	Ataksi ^a , manglende koordination ^a
Ikke almindelig (1 til 10 dyr ud af 1 000 behandlede dyr):	Respirationsundertrykkelse ^b , vandladning ^b

^aunder restitutionen fra anæstesi

^bVed induktion af anæstesi

Indberetning af bivirkninger er vigtigt, da det muliggør løbende sikkerhedsovervågning af et veterinærlægemiddel. Indberetningerne sendes, helst via en dyrlæge, til enten indehaveren af markedsføringstilladelsen eller dennes lokale repræsentant eller til den nationale kompetente myndighed via det nationale indberetningssystem. Se også sidste afsnit i indlægssedlen for de relevante kontaktoplysninger.

3.7 Anvendelse under drægtighed, laktation eller æglægning

Drægtighed og laktation:

Laboratorieundersøgelser af mus, rotter og kaniner har ikke afsløret teratogene, føtotoksiske eller maternotoksiske virkninger. Hos mennesker har brug af benzodiazepiner i slutningen af tredje trimester af graviditeten eller under fødslen været forbundet med bivirkninger hos fosteret/den nyfødte, herunder let sedering, hypotoni, modvilje mod at suge, apnø, cyanose og nedsat metabolisk respons på kuldestress. Midazolam findes i lave mængder i mælken hos diegivende dyr.

Veterinærlægemidlets sikkerhed under drægtighed og laktation er ikke fastlagt hos den dyreart, præparatet er bestemt for. Må kun anvendes i overensstemmelse med den ansvarlige dyrlæges vurdering af benefit/risk-forholdet.

3.8 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion

Før der anvendes kombinationer af midazolam sammen med andre veterinærlægemidler, skal produktokumentationen for de øvrige præparater overholdes.

Midazolam forstærker virkningen af nogle sederende og anæstetiske midler, hvilket reducerer den påkrævede dosis, herunder alfa-2-agonister (detomidin, xylazin), propofol og nogle inhalationsmidler.

Samtidig brug af midazolam og antihistaminer (H₂-receptorantagonister, f.eks. cimetidin), barbiturater, lokalanæstetika, opioide analgetika eller CNS-undertrykkende midler kan øge den sederende virkning.

I kombination med andre midler (f.eks. opioide analgetika, inhalationsanæstesi) kan der observeres en stigning i respirationsundertrykkelse.

Erythromycin og azol-svampemidler (fluconazol, ketoconazol) hæmmer metabolismen af midazolam, hvilket fører til øgede plasmakoncentrationer af midazolam og øget sedering.

Lægemidler, der inducerer CYP450-medieret metabolisme, såsom rifampin, kan nedsætte plasmakoncentrationerne og virkningerne af midazolam.

3.9 Administrationsveje og dosering

Intravenøs anvendelse.

Når hesten er korrekt sederet, induceres anæstesi ved intravenøs injektion af:

Midazolam ved en dosis på 0,06 mg pr. kg legemsvægt, svarende til 1,2 ml opløsning pr. 100 kg, i kombination med ketamin ved en dosis på 2,2 mg pr. kg legemsvægt. Midazolam og ketamin kan kombineres og administreres i samme sprøjte.

For at sikre korrekt dosering bør legemsvægten beregnes så nøjagtigt som muligt.

3.10 Symptomer på overdosering (og, hvis relevant, nødforanstaltninger og modgift)

Symptomerne på overdosering er hovedsageligt en intensivering af de farmakologiske virkninger af midazolam: døsighed og muskelafslapning.

I tilfælde af utilsigtet overdosering af midazolam kan der udvikles rastløshed eller ophidselse i kombination med langvarig muskelsvaghed, når ketaminvirkningen af den kombinerede midazolam/ketamin-anæstesi aftager.

Efter en dosis på 0,18 mg midazolam pr. kg legemsvægt (3 gange overdosering) i kombination med ketamin (2,2 mg/kg intravenøst) efter præmedicinering med detomidin

(20 µg/kg intravenøst) blev følgende virkninger, der kunne tilskrives midazolam, observeret: dårlig restitution (flere forsøg på at stå, mere ataksi), et lille fald i hæmatokrit, respirationsundertrykkelse - hvilket fremgår af et lille fald i respirationsraten, en lavere pO₂, en metabolisk alkalose og en lille stigning i arteriel pH - og en langvarig restitution. En dosis på 0,3 mg midazolam pr. kg legemsvægt (5 gange overdosering) ved hjælp af den samme kombination førte til en voldsom restitution, dvs. hesten forsøgte at rejse sig, mens den stadig havde dyb muskelsvaghed.

Benzodiazepinantagonisten flumazenil kan anvendes til at revertere virkninger forbundet med en overdosering af midazolam, selvom klinisk erfaring med heste er begrænset.

3.11 Særlige begrænsninger og betingelser for anvendelse, herunder begrænsninger for anvendelsen af antimikrobielle og antiparasitære veterinærlægemidler for at begrænse risikoen for udvikling af resistens

Ikke relevant.

3.12 Tilbageholdelsestid(er)

Må ikke anvendes til heste bestemt til menneskeføde.

4. FARMAKOLOGISKE OPLYSNINGER

4.1 ATCvet-kode
QN05CD08

4.2 Farmakodynamiske oplysninger

Midazolam er et imidazolbenzodiazepin, der strukturelt adskiller sig fra andre benzodiazepiner ved tilstedeværelsen af en fusioneret imidazolring ved position 1 og 2 i benzodiazepinkernen. Midazolam udviser farmakologiske virkninger svarende til andre benzodiazepiner. De subkortikale niveauer (primært limbiske, thalamiske og hypothalamiske) af CNS undertrykkes af benzodiazepinerne, hvilket fremkalder den observerede lette sedering (hos heste), afslappende virkning på skeletmuskulaturen og antikonvulsive virkning.

Benzodiazepinagonister virker ved at forbedre den hæmmende synaptiske neurotransmission medieret af gamma-aminosmørsyre (GABA) gennem binding til benzodiazepinbindingsstedet på GABA_A-receptoren, en ligand-gated chloridkanal bestående af fem underenheder. Følsomhed over for benzodiazepiner tildeles ved tilstedeværelsen af en γ-underenhed. Fire typer benzodiazepinfølsomme GABA_A-receptorer kan yderligere adskilles på grundlag af tilstedeværelsen af α1-, α2-, α3- eller α5- underenheder. α1 GABA_A-receptorerne udtrykkes hovedsageligt i kortikale områder og thalamus, α2- og α5 GABA_A-receptorerne udtrykkes hovedsageligt i det limbiske system, og α3 GABA_A-receptorerne udtrykkes selektivt i noradrenerge og serotonerge neuroner i det retikulære aktiveringssystem.

Forsøg med genetisk modificerede mus har vist, at benzodiazepinernes sederende og delvist antikonvulsive virkning medieres af α1-type GABA_A-receptorer, hvorimod de angstdæmpende virkninger af benzodiazepinreceptorligander synes at være medieret via GABA_A-receptorer indeholdende α2-underenheden. Den muskelafslappende virkning af

benzodiazepiner synes også at være medieret af andre benzodiazepinfølsomme GABA-receptorer end $\alpha 1$ -typen.

Under sure forhold (pH mindre end 4) er benzepinringen af midazolam åben, hvilket fører til øget vandopløselighed. Ved en fysiologisk pH-værdi lukker ringen imidlertid, og midazolam bliver lipofil, hvilket tegner sig for dets hurtige virkning. Når midazolam anvendes i kombination med ketamin til co-induktion af anæstesi, er tiden til opnåelse af en liggende tilstand ca. 1 minut, og tiden til intubering er ca. 1,5 minutter.

4.3 Farmakokinetiske oplysninger

Fordeling

Disponeringen af midazolam efter intravenøs administration til heste er karakteriseret ved en meget hurtig og relativt omfattende fordeling (V_D er 0,62 l/kg efter administration af den anbefalede dosis). Midazolam er stærkt proteinbundet (94 - 97 %) og krydser hurtigt blod-hjerne-barrieren.

Metabolisme

Midazolam gennemgår biotransformation ved hepatisk mikrosomal oxidation efterfulgt af binding til glucuronsyre.

Elimination

Midazolam elimineres næsten udelukkende ved metaboliske processer. Lægemidlet har en middel blodclearance (0,52 l/kg/t efter administration af den anbefalede dosis) og en eliminationshalveringstid på ca. 3,48 timer hos heste.

Den primære udskillelsesvej er gennem nyrerne, hovedsageligt som glucuroniderede metabolitter.

5. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER

5.1 Væsentlige uforligeligheder

Da der ikke foreligger kompatibilitetstudier må dette veterinærlægemiddel ikke blandes med andre veterinærlægemidler, undtagen ketamin 100 mg/ml injektionsvæske, opløsning.

5.2 Opbevaringstid

Opbevaringstid for veterinærlægemidlet i salgspakning: 4 år.

Opbevaringstid efter første åbning af den indre emballage: 28 dage.

5.3 Særlige forholdsregler vedrørende opbevaring

Opbevar hætteglasset i den ydre æske for at beskytte mod lys.

Der er ingen særlige krav vedrørende opbevaringstemperaturer for dette veterinærlægemiddel.

5.4 Den indre emballages art og indhold

Farveløse type I-hætteglas (glas) med 5 ml, 10 ml, 20 ml og 50 ml, lukket med en prop belagt med brombutylgummi og et aluminiumslåg i en kartonæske.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

5.5 Særlige forholdsregler vedrørende bortskaffelse af ubrugte veterinærlægemidler eller affaldsmaterialer fra brugen heraf

Lægemidler må ikke bortskaffes sammen med spildevand eller husholdningsaffald.

Benyt returordninger ved bortskaffelse af ubrugte veterinærlægemidler eller affaldsmaterialer herfra i henhold til lokale retningslinjer og nationale indsamlingsordninger, der er relevante for det pågældende veterinærlægemiddel.

6. NAVN PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Dechra Regulatory B.V.

7. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

MT nr. 70582

8. DATO FOR FØRSTE TILLADELSE

06/03/2024

9. DATO FOR SENESTE ÆNDRING AF PRODUKTRESUMÉET

10. december 2024

10. KLASSIFICERING AF VETERINÆRLÆGEMIDLER

B