

CHARAKTERYSTYKA WETERYNARYJNEGO PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA WETERYNARYJNEGO PRODUKTU LECZNICZEGO

Dormazolam 5 mg/ml roztwór do wstrzykiwań dla koni

Dormazolam 5 mg/ml solution for injection for horses (AT, BE, CZ, EE, HR, HU, LT, LU, LV, PO, PT, RO, SI, SK, UK)

Dormaquin vet 5 mg/ml solution for injection for horses (IS, NO, SE)

Midaquin Vet. 5 mg/ml solution for injection for horses (DK, FI)

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każdy ml zawiera:

Substancja czynna:

Midazolam 5,0 mg

Substancje pomocnicze:

Skład jakościowy substancji pomocniczych i pozostałych składników	Skład ilościowy, jeśli ta informacja jest niezbędna do prawidłowego podania weterynaryjnego produktu leczniczego.
Alkohol benzylowy (E1519)	10,0 mg
Sodu chlorek	
Kwas solny, rozcieńczony (do ustalenia pH)	
Sodu wodorotlenek (do ustalenia pH)	
Woda do wstrzykiwań	

Klarowny, bezbarwny roztwór.

3. DANE KLINICZNE

3.1 Docelowe gatunki zwierząt

Koń (nieprzeznaczony do produkcji żywności).

3.2 Wskazania lecznicze dla każdego z docelowych gatunków zwierząt

Indukcja znieczulenia w połączeniu z ketaminą do łagodnej indukcji i intubacji oraz głębokiego zwiótczenia mięśni w czasie znieczulenia.

3.3 Przeciwwskazania

Nie stosować u zwierząt z ciężką niewydolnością oddechową.

Nie stosować jako jedynego leku.

Nie stosować w przypadkach nadwrażliwości na substancję czynną lub na dowolną substancję pomocniczą.

3.4 Specjalne ostrzeżenia

Brak.

3.5 Specjalne środki ostrożności dotyczące stosowania

Specjalne środki ostrożności dotyczące bezpiecznego stosowania u docelowych gatunków zwierząt:

W przypadku zaburzeń czynności nerek lub wątroby lub depresji oddechowej ryzyko związane ze stosowaniem weterynaryjnego produktu leczniczego może wzrosnąć. Do stosowania jedynie po dokonaniu przez lekarza weterynarii oceny bilansu korzyści do ryzyka wynikającego ze stosowania produktu.

Weterynaryjny produkt leczniczy nie jest przeznaczony do stosowania jako jedyny lek; midazolam powoduje zwiótczenie mięśni, w przypadku stosowania jako jedynego leku konie mogą być lekko uspokojone, ale także niespokojne lub nawet pobudzone, gdy stają się ataktyczne/niestabilne.

Stosowanie weterynaryjnego produktu leczniczego może być powiązane z dłuższym czasem wybudzania (dłuższe przebywanie w pozycji leżącej i dłuższy czas do ekstubacji).

Nie określono bezpieczeństwa wielokrotnego dawkowania w postaci bolusa (dawka 0,06 mg/kg) w odstępach krótszych niż 4 dni. Na podstawie właściwości farmakokinetycznych substancji czynnej należy zachować ostrożność w przypadku podawania dawek wielokrotnych midazolamu w ciągu 24 godzin koniom, zwłaszcza nowonarodzonym źrebiętom (tzn. źrebiętom poniżej 3 tygodni życia), koniom otyłym i koniom z zaburzeniami czynności wątroby lub stanami związanymi z mniejszą perfuzją narządową z powodu możliwości gromadzenia się leku.

Należy zachować ostrożność podczas podawania weterynaryjnego produktu leczniczego koniom z hipoalbuminemią, ponieważ te zwierzęta mogą wykazywać większą wrażliwość na podaną dawkę.

Specjalne środki ostrożności dla osób podających weterynaryjny produkt leczniczy zwierzętom:

Midazolam jest lekiem hamującym czynność OUN i może powodować sedację i indukcję snu. Należy zachować ostrożność, aby uniknąć samoiniekcji. Po przypadkowej samoiniekcji należy niezwłocznie zwrócić się o pomoc lekarską oraz przedstawić lekarzowi ulotkę informacyjną. **NIE PROWADZIĆ POJAZDÓW**, ponieważ mogą wystąpić sedacja i zaburzenia czynności mięśni.

Midazolam i jego metabolity mogą być szkodliwe dla nienarodzonego dziecka oraz przenikają w niewielkich ilościach do mleka matki, co ma farmakologiczny wpływ na karmione dziecko. Kobiety w ciąży i karmiące piersią powinny z tego powodu zachować dużą ostrożność podczas pracy z tym weterynaryjnym produktem leczniczym, a w przypadku narażenia należy niezwłocznie zwrócić się o pomoc lekarską.

Midazolam i alkohol benzyłowy mogą powodować reakcje nadwrażliwości. Osoby o znanej nadwrażliwości na te substancje powinny unikać kontaktu z weterynaryjnym produktem leczniczym. W przypadku wystąpienia reakcji nadwrażliwości zwrócić się o pomoc lekarską. Ten weterynaryjny produkt leczniczy zawiera alkohol benzyłowy może powodować podrażnienie skóry i (lub) oczu. Unikać styczności ze skórą i oczami. W razie kontaktu ze skórą umyć wodą z mydłem. Zanieczyszczone oczy przemyć natychmiast dużą ilością wody, a w przypadku utrzymywania się podrażnienia zwrócić się o pomoc lekarską.

Umyć ręce po użyciu.

Dla lekarza:

Podobnie jak inne benzodiazepiny, midazolam często wywołuje senność, ataksję, dyzartrię, niepamięć następczą i oczopląs. Przedawkowanie midazolamu rzadko stanowi zagrożenie dla życia w przypadku samodzielnego stosowania tego leku, ale może prowadzić do arefleksji, bezdechu, niedociśnienia, depresji układu krążenia i oddychania, a w rzadkich przypadkach do śpiączki.

Należy monitorować parametry życiowe pacjenta i stosować działania wspomagające zgodnie ze stanem klinicznym pacjenta. Objawy oddechowe i hemodynamiczne należy leczyć objawowo.

Specjalne środki ostrożności dotyczące ochrony środowiska:
Nie dotyczy.

3.6 Zdarzenia niepożądane

Docelowe gatunki zwierząt: koń (nieprzeznaczony do produkcji żywności).

Często (1 do 10 zwierząt/100 leczonych zwierząt):	Ataksja ^a , brak koordynacji. ^a
Niezbyt często (1 do 10 zwierząt/1 000 leczonych zwierząt):	Depresja oddechowa ^b , samoistne oddawanie moczu. ^b

^apodczas wybudzania ze znieczulenia

^bpo indukcji znieczulenia

Zgłaszanie zdarzeń niepożądanych jest istotne, ponieważ umożliwia ciągle monitorowanie bezpieczeństwa stosowania weterynaryjnego produktu leczniczego. Zgłoszenia najlepiej przesłać za pośrednictwem lekarza weterynarii do właściwych organów krajowych lub do podmiotu odpowiedzialnego lub jego lokalnego przedstawiciela za pośrednictwem krajowego systemu zgłaszania. Właściwe dane kontaktowe znajdują się w ulotce informacyjnej.

3.7 Stosowanie w ciąży, podczas laktacji lub w okresie nieśności

Ciąża i laktacja:

Badania laboratoryjne u myszy, szczurów i królików nie wykazały działania teratogennego, toksycznego dla płodu ani szkodliwego dla samicy. U ludzi stosowanie benzodiazepiny pod koniec trzeciego trymestru ciąży lub podczas porodu było powiązane ze zdarzeniami niepożądanymi u płodu/novorodka, w tym łagodną sedacją, hipotonią, niechęcią do ssania, bezdechem, sinicą i upośledzoną reakcją metaboliczną na stres spowodowany niską temperaturą. Midazolam występuje w niewielkich ilościach w mleku zwierząt podczas laktacji.

Bezpieczeństwo weterynaryjnego produktu leczniczego stosowanego w czasie ciąży i laktacji nie zostało określone u gatunków docelowych. Do stosowania jedynie po dokonaniu przez lekarza weterynarii oceny bilansu korzyści do ryzyka wynikającego ze stosowania produktu.

3.8 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Przed zastosowaniem połączenia midazolamu z innymi weterynaryjnymi produktami leczniczymi należy zapoznać się z drukami informacyjnymi innych produktów.

Midazolam nasila działanie niektórych leków uspokajających i znieczulających, zmniejszając wymaganą dawkę, w tym agonistów receptora alfa-2 (detomidyna, ksylazyna), propofolu i niektórych leków wziewnych.

Jednoczesne stosowanie midazolamu z lekami przeciwhistaminowymi (antagoniści receptora H₂, np. cymetydyna), barbituranami, lekami do znieczulenia miejscowego, opioidowymi lekami przeciwbólowymi lub lekami hamującymi czynność OUN może nasilać działanie uspokajające.

W połączeniu z innymi lekami (np. opioidowymi lekami przeciwbólowymi, wziewnymi lekami znieczulającymi) można zaobserwować zwiększenie depresji oddechowej.

Erytromycyna i leki przeciwgrzybicze z grupy pochodnych azolowych (flukonazol, ketokonazol) hamują metabolizm midazolamu, prowadząc do większego stężenia midazolamu w osoczu i większej

sedacji.

Leki indukujące metabolizm z udziałem cytochromu CYP450, takie jak ryfampicyna, mogą zmniejszać stężenie w osoczu i działanie midazolamu.

3.9 Droga podania i dawkowanie

Do podania dożylnego.

Po prawidłowej sedacji konia znieczulenie jest indukowane poprzez wstrzyknięcie dożylnie: midazolamu w dawce 0,06 mg na kg masy ciała, co odpowiada 1,2 ml roztworu na 100 kg, w połączeniu z ketaminą w dawce 2,2 mg na kg masy ciała. Midazolam i ketaminę można łączyć i podawać w tej samej strzykawce.

Aby zapewnić prawidłowe dawkowanie, należy jak najdokładniej określić masę ciała zwierzęcia.

3.10 Objawy przedawkowania (oraz sposób postępowania przy udzielaniu natychmiastowej pomocy i odtrutki, w stosownych przypadkach)

Objawami przedawkowania są przede wszystkim nasilenie farmakologicznego działania midazolamu: senności i zwiótczenia mięśni.

Po przypadkowym przedawkowaniu midazolamu może wystąpić niepokój lub pobudzenie w połączeniu z przedłużającym się osłabieniem mięśni, gdy ustępuje działanie ketaminy w skojarzonym znieczuleniu midazolamem i ketaminą.

Po dawce 0,18 mg midazolamu na kg masy ciała (3-krotne przedawkowanie) w skojarzeniu z ketaminą (2,2 mg/kg dożylnie) po premedykacji detomidyną (20 µg/kg dożylnie) obserwowano następujące działania związane z midazolamem: słabe wybudzenie (więcej prób wstawania, większa ataksja), nieznacznie zmniejszenie hematokrytu, depresja oddechowa, objawiająca się nieznacznym spadkiem częstości oddychania, niższym pO_2 , zasadowicą metaboliczną i nieznacznym zmniejszeniem pH krwi tętniczej, oraz wydłużonym czasem wybudzenia. Dawka 0,3 mg midazolamu na kg masy ciała (5-krotne przedawkowanie) przy zastosowaniu takiego samego skojarzenia prowadziła do gwałtownego wybudzenia, tzn. konia próbującego wstać przy nadal utrzymującym się głębokim osłabieniu mięśni.

Do odwrócenia działania związanego z przedawkowaniem midazolamu można zastosować antagonistę benzodiazepiny, flumazenil, chociaż doświadczenie kliniczne u koni jest ograniczone.

3.11 Szczególne ograniczenia dotyczące stosowania i specjalne warunki stosowania, w tym ograniczenia dotyczące stosowania przeciwdrobnoustrojowych i przeciw pasożytniczych weterynaryjnych produktów leczniczych w celu ograniczenia ryzyka rozwoju oporności

Do podawania wyłącznie przez lekarza weterynarii.

3.12 Okresy karencji

Produkt niedopuszczony do stosowania u koni przeznaczonych do spożycia przez ludzi.

4. DANE FARMAKOLOGICZNE

4.1 Kod ATCvet: QN05CD08

4.2 Dane farmakodynamiczne

Midazolam jest imidazobenzodiazepiną, różniącą się strukturalnie od innych benzodiazepin obecnością pierścienia imidazolowego w pozycjach 1 i 2 jądra benzodiazepiny. Midazolam wykazuje

podobne działania farmakologiczne jak inne benzodiazepiny. Czynność poziomów podkorowych (głównie limbiczne, wzgórzowe i podwzgórzowe) OUN ulega stłumieniu przez benzodiazepiny, powodując obserwowane łagodne działanie uspokajające (u koni), zwiotczające mięśnie szkieletowe i przeciwdrgawkowe.

Agoniści benzodiazepiny działają poprzez nasilenie hamującego synaptycznego przekazywania nerwowego, pośredniczonego przez kwas gamma-aminomasłowy (GABA), poprzez wiązanie do miejsca wiązania benzodiazepiny na receptore GABA_A, kanale chlorkowym bramkowanym ligandem, składającym się z pięciu podjednostek. Wrażliwość na benzodiazepiny wynika z obecności podjednostki γ . na podstawie obecności podjednostek $\alpha 1$, $\alpha 2$, $\alpha 3$ lub $\alpha 5$ można wyróżnić cztery rodzaje receptorów GABA_A wrażliwych na benzodiazepinę. Receptory $\alpha 1$ GABA_A podlegają ekspresji głównie w obszarach korowych i we wzgórzu, receptory $\alpha 2$ i $\alpha 5$ GABA_A podlegają rozległej ekspresji w układzie limbicznym, a receptory $\alpha 3$ GABA_A podlegają wybiórczej ekspresji w neuronach noradrenergicznych i serotonergicznym aktywującego układu siatkowego.

Badania na zmodyfikowanych genetycznie myszach wykazały, że działanie uspokajające i częściowo przeciwdrgawkowe benzodiazepin jest pośredniczone przez receptory GABA_A typu $\alpha 1$, a działanie przeciwlękowe ligandów receptorów benzodiazepin wydaje się być pośredniczone przez receptory GABA_A zawierające podjednostkę $\alpha 2$. Działanie benzodiazepin zwiotczające mięśnie również wydaje się być pośredniczone przez wrażliwe na benzodiazepinę receptory GABA_A innego typu niż $\alpha 1$.

W warunkach kwaśnych (pH poniżej 4) pierścień benzepinowy midazolamu jest otwarty, prowadząc do większej rozpuszczalności w wodzie. Jednak przy fizjologicznym pH pierścień zamyka się i midazolam staje się lipofilny, co jest przyczyną szybkiego początku jego działania. W przypadku stosowania midazolamu w skojarzeniu z ketaminą do współindukcji znieczulenia czas do uzyskania bocznej pozycji leżącej wynosi około 1 minuty, a czas do intubacji wynosi około 1,5 minuty.

4.3 Dane farmakokinetyczne

Dystrybucja

Rozmieszczenie midazolamu po podaniu dożylnym koniom charakteryzuje się bardzo szybko i względnie rozległą dystrybucją (V_D wynosi 0,62 l/kg po podaniu zalecanej dawki). Midazolam wiąże się w wysokim stopniu z białkami (94-97%) i szybko przenika przez barierę krew-mózg.

Metabolizm

Midazolam podlega biotransformacji w wyniku utleniania mikrosomalnego w wątrobie, a następnie poprzez połączenie z kwasem glukuronowym.

Eliminacja

Midazolam jest wydalany z organizmu prawie wyłącznie w wyniku procesów metabolicznych. Lek ma średni klirens z krwi (0,52 l/kg/godz. po podaniu zalecanej dawki) i okres półtrwania w fazie eliminacji wynoszący około 3,48 godzin u koni.

Główną drogą wydalania są nerki, głównie w postaci metabolitów po procesie glukuronidacji.

5. DANE FARMACEUTYCZNE

5.1 Główne niezgodności farmaceutyczne

Ponieważ nie wykonywano badań dotyczących zgodności, weterynaryjnego produktu leczniczego nie wolno mieszać z innymi weterynaryjnymi produktami leczniczymi, z wyjątkiem ketaminy w postaci roztworu do wstrzykiwań 100 mg/ml.

5.2 Okres ważności

Okres ważności weterynaryjnego produktu leczniczego zapakowanego do sprzedaży: 4 lata.

Okres ważności po pierwszym otwarciu opakowania bezpośredniego: 28 dni.

5.3 Specjalne środki ostrożności przy przechowywaniu

Przechowywać fiolkę w opakowaniu zewnętrznym w celu ochrony przed światłem.
Brak specjalnych środków ostrożności dotyczących temperatury przechowywania weterynaryjnego produktu leczniczego.

5.4 Rodzaj i skład opakowania bezpośredniego

Fiolki z bezbarwnego szkła typu I o pojemności 5 ml, 10 ml, 20 ml i 50 ml, zamykane powlekany korkiem z gumy bromobutyłowej i wieczkiem aluminiowym pakowane w pudełko tekturowe.

Niektóre wielkości opakowań mogą nie być dostępne w obrocie.

5.5 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania niezużytych weterynaryjnych produktów leczniczych lub pochodzących z nich odpadów

Leków nie należy usuwać do kanalizacji ani wyrzucać do śmieci.

Należy skorzystać z krajowego systemu odbioru odpadów w celu usunięcia niewykorzystanego weterynaryjnego produktu leczniczego lub materiałów odpadowych pochodzących z jego zastosowania w sposób zgodny z obowiązującymi przepisami oraz krajowymi systemami odbioru odpadów dotyczącymi danego weterynaryjnego produktu leczniczego.

6. NAZWA PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

Dechra Regulatory B.V.

7. NUMER(-Y) POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

2912/19

8. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 18/09/2019.

9. DATA OSTATNIEJ AKTUALIZACJI CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO WETERYNARYJNEGO

10. KLASYFIKACJA WETERYNARYJNYCH PRODUKTÓW LECZNICZYCH

Wydawany na receptę weterynaryjną.

Szczegółowe informacje dotyczące powyższego weterynaryjnego produktu leczniczego są dostępne w unijnej bazie danych produktów (<https://medicines.health.europa.eu/veterinary>).