

20. november 2018

PRODUKTRESUMÉ

for

Alfaxan, injektionsvæske, opløsning

0. D.SP.NR.
29404

1. VETERINÆRLÆGEMIDLETS NAVN
Alfaxan

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING
Aktivt stof: Alfaxalon 10 mg/ml

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1

3. LÆGEMIDDELFORM
Injektionsvæske, opløsning.
Klar, farveløs væske.

4. KLINISKE OPLYSNINGER

4.1 Dyrearter
Hunde og katte.

4.2 Terapeutiske indikationer
Som induktionsstof forud for inhalationsanæstesi. Som eneste anæstesistof til induktion og opretholdelse af anæstesi ved udførelse af undersøgelser eller kirurgiske procedurer.

4.3 Kontraindikationer
Må ikke anvendes i kombination med andre intravenøse anæstesistoffer.

4.4 Særlige advarsler
Dyret må helst ikke røres eller forstyrres under restitueringen. Det kan føre til padlen, mindre muskeltrækninger eller mere voldsomme bevægelser. Selvom de helst skal undgås, har sådanne reaktioner ingen klinisk betydning.

4.5 Særlige forsigtighedsregler vedrørende brugen

Særlige forsigtighedsregler for dyret

Alfaxalon har begrænsede analgetiske egenskaber ved kliniske doser, hvorfor der bør gives passende peri-operativ analgesi i tilfælde, hvor procedurerne forventes at være smertefulde. Sikkerheden for det veterinærmedicinske lægemiddel er ikke påvist for dyr, der er under 12 uger gamle.

Forbigående post-induktions apnø optræder ofte, især hos hunde – se nærmere i pkt. 4.6. I sådanne tilfælde bør der anlægges endotrakeal intubering og suppleres med ilt. Der bør være adgang til intermitterende ventilation med positivt tryk.

For at minimere risikoen for apnø skal det veterinærmedicinske lægemiddel indgives gennem langsom intravenøs injektion og ikke som en hurtig dosis.

Især hvis der bruges større doser af det veterinærmedicinske lægemiddel kan der opstå en dosisafhængig respiratorisk depression. Ilt og/eller intermitterende ventilation med positivt tryk skal administreres for at modvirke truende hypoxæmi/hyperkapni. Dette er især vigtigt i risikable anæstesitilfælde og når anæstesen skal foretages for et længere tidsrum.

Hos både hunde og katte kan dosisintervallet til opretholdelse af anæstesi ved intermitterende bolusindgift kræve en forlængelse på mere end 20 %, eller vedligeholdelsesdosis ved intravenøs infusion kan kræve en reduktion på mere end 20 %, når den hepatiske blodgennemstrømning er mindsket alvorligt eller der er alvorlig hepatocellulær læsion. I hunde eller katte med nyreinsufficiens kan doser til induktion og vedligeholdelse kræve reduktion.

Som for alle almene anæstetiske stoffer:

- Det tilrådes at sikre, at patienten har fastet inden narkose.
- Ekstra overvågning tilrådes og der bør udvises særlig opmærksomhed over for de respiratoriske parametre hos ældre dyr eller i tilfælde, hvor der kan være øget fysiologisk belastning fra forudgående patologi, chok eller kejsersnit.
- Efter induktion af anæstesi anbefales anlæggelse af en endotrakeal tubus for at sikre åbne luftveje.
- Det tilrådes at indgive supplerende ilt under vedligeholdelsen af anæstesen.
- Der kan optræde respiratoriske problemer – ventilation af lungerne med ilt bør overvejes, hvis hæmoglobinmætningen med ilt (SpO₂%) falder til under 90 % eller hvis apnø vedvarer i mere end 60 sekunder.
- Hvis der konstateres hjertearytmier, har opmærksomhed på respiratorisk ventilation med ilt første prioritet efterfulgt af passende hjertebehandling eller intervention.

Psykomotorisk ophidselse kan opleves hos et fåtal af hunde og katte, der restituerer efter anæstesi med det veterinærmedicinske lægemiddel. Opvågning efter anæstesi bør derfor ske i passende omgivelser og under tilstrækkeligt opsyn. Brug af et benzodiazepin som eneste præmedicin kan øge sandsynligheden for psykomotorisk ophidselse.

Særlige forsigtighedsregler for personer, der administrerer lægemidlet

Vask omgående med vand, hvis lægemidlet kommer i kontakt med huden eller øjnene. Ved uforvarende selvinjektion skal der omgående søges lægebehandling og produktdokumentationen forevises lægen.

Andre forsigtighedsregler

-

4.6 Bivirkninger

I kliniske forsøg med det veterinærmedicinske lægemiddel oplevede 44 % af hundene og 19 % af kattene post-induktionsapnø, defineret som åndedrætsophør i 30 sekunder eller mere. Den gennemsnitlige varighed af apnøen hos disse dyr var 100 sekunder hos hunde og 60 sekunder hos katte. Derfor bør der anvendes endotrakeal intubation og iltsupplering.

4.7 Drægtighed, diegivning eller æglægning

Det veterinærmedicinske lægemiddels sikkerhed er ikke påvist i tilfælde, hvor drægtighed skal fortsættes eller ved diegivning. Lægemiddelets påvirkning af fertiliteten er ikke vurderet. Forsøg med anvendelse af alfaxalon hos drægtige mus, rotter og kaniner har dog vist skadelige påvirkninger af de behandlede dyrs drægtighed eller deres afkoms forplantningsevne. Lægemidlet bør anvendes til drægtige dyr efter dyrlægens afvejning af risici og fordele. Lægemidlet har været anvendt sikkert til induktion af anæstesi inden fødsel af hvalpe ved kejsersnit. I disse undersøgelser blev hunde ikke præmedicineret. En dosis på 1-2 mg/kg blev udarbejdet (dvs. lidt lavere end de sædvanlige 3 mg/kg dosis, se pkt. 4.9), og lægemidlet blev administreret som anbefalet, til opnået effekt.

4.8 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion

Det veterinærmedicinske lægemiddel er påvist at være sikkert, når det anvendes i kombination med følgende præmedicinklasser:

Lægemiddelklasse	Eksempler
Phenothiaziner	Acepromazinmaleat
Antikolinerge midler	Atropinsulfat
Benzodiazepiner	Diazepam, midazolamhydrochlorid
Alfa-2-adrenoceptoragonister	Xylazinhydrochlorid, medetomidinhydrochlorid
Opiater	Metadon, morfinsulfat, butorphanoltartrat, buprenorphinhydrochlorid
Non-steroide antiinflammatoriske midler (NSAID)	Carprofen, meloxicam

Samtidig brug af andre CNS-depressiva må forventes at potentiere det veterinærmedicinske lægemiddels depressive effekt, hvilket gør det nødvendigt at indstille videre indgift af det veterinærmedicinske lægemiddel, når den krævede anæstesidybde er nået.

Brugen af et præmedicinmiddel eller en kombination af præmedicinmidler nedsætter ofte den nødvendige dosis af det veterinærmedicinske lægemiddel.

Præmedicinering med alfa-2-adrenoceptoragonister som f.eks. xylazin og medetomidin kan øge anæstesiens varighed betydeligt på en måde, der afhænger af dosis. For at afkorte restitutionperioden kan det være ønskeligt at slå disse præmedicinmidlers virkning ned.

Benzodiazepiner bør ikke anvendes som eneste præmedicin til hunde eller katte, idet kvaliteten af anæstesen hos nogle patienter da kan blive suboptimal. Benzodiazepiner kan anvendes sikkert og effektivt i kombination med andre præmedicinmidler og det veterinærmedicinske lægemiddel.

Se pkt. 4.3.

4.9 Dosering og indgivelsesmåde

Induktion af anæstesi:

Induktionsdosis af det veterinærmedicinske lægemiddel er baseret på data fra kontrollerede laboratorie- og feltforsøg og er den mængde af lægemidlet, der kræves til vellykket induktion af anæstesi hos 9 ud af 10 hunde eller katte (dvs. 90-percentilen).

Dosisanbefalingerne til induktion af anæstesi er følgende:

	HUNDE		KATTE	
	Uden præmedicinering	Med præmedicinering	Uden præmedicinering	Med præmedicinering
mg/kg	3	2	5	5
ml/kg	0,3	0,2	0,5	0,5

Doseringsprøjten skal forberedes til at indeholde den ovennævnte dosis. Indgiften bør fortsætte, indtil dyrlægen mener at anæstesidybden er tilstrækkelig til endotrakeal intubering, eller indtil hele dosis er indgivet. Det nødvendige injiceringsstempo kan opnås ved indgift af en fjerdedel ($\frac{1}{4}$) af den beregnede dosis hvert 15. sekund, således at den samlede dosis, om nødvendigt, indgives i løbet af de første 60 sekunder. Hvis intubation stadig ikke er mulig 60 sekunder efter indgift af denne første induktionsdosis, kan der indgives endnu en lignende dosis for at opnå virkning.

Opretholdelse af anæstesi:

Efter induktion af anæstesi med det veterinærmedicinske lægemiddel kan dyret intuberes og bibeholdes på det veterinærmedicinske lægemiddel eller et anæstesistof til inhalation. Vedligeholdelsesdoser af det veterinærmedicinske lægemiddel kan gives som supplerende boli eller som konstant infusion. Det veterinærmedicinske lægemiddel har været anvendt sikkert og effektivt til både hunde og katte ved procedurer med en varighed af op til en time. De følgende doser, som foreslås til opretholdelse af anæstesi, er baseret på data fra kontrollerede laboratorie- og feltforsøg og er den gennemsnitlige mængde lægemiddel, der kræves til at tilvejebringe opretholdende anæstesi for en hund eller en kat. Den faktiske dosis vil dog være baseret på den enkelte patients respons.

Dosisanbefalingerne til opretholdelse af anæstesi er følgende:

	HUNDE		KATTE	
	Uden præmedicinering	Med præmedicinering	Uden præmedicinering	Med præmedicinering
Dosis til konstant infusion				
mg/kg/time	8-9	6-7	10-11	7-8
mg/kg/minut	0,13-0,15	0,10-0,12	0,16-0,18	0,11-0,13
ml/kg/minut	0,013-0,015	0,010-0,012	0,016-0,018	0,011-0,013
Bolusdosis til hver 10-minutters opretholdelse				
mg/kg	1,3-1,5	1,0-1,2	1,6-1,8	1,1-1,3
ml/kg	0,13-0,15	0,10-0,12	0,16-0,18	0,11-0,13

Hvor opretholdelse af anæstesi sker med det veterinærmedicinske lægemiddel ved procedurer, der varer mere end 5 til 10 minutter, kan der anlægges en sommerfugl eller et kateter i venen og små mængder af det veterinærmedicinske lægemiddel injiceres løbende for at opretholde det krævede niveau og den krævede varighed af anæstesien. I de fleste tilfælde vil den gennemsnitlige varighed af restitutionen ved anvendelse af det veterinærmedicinske lægemiddel til opretholdelse være længere end hvis der anvendes en inhalationsgas som opretholdelsesstof.

4.10 Overdosering

Akut tolerance over for overdosis er påvist for op til 10 gange den anbefalede dosis på 2 mg/kg hos hunde (dvs. op til 20 mg/kg) og op til 5 gange den anbefalede dosis på 5 mg/kg hos katte (dvs. op til 25 mg/kg). Hos både hunde og katte forårsager disse ekstremt høje doser indgivet i løbet af 60 sekunder apnø og et forbigående fald i det arterielle middelblodtryk. Faldet i blodtryk er ikke livstruende og kompenseres af ændringer i hjertefrekvensen. Disse dyr kan behandles alene med intermitterende ventilation med positivt tryk (såfremt påkrævet) med enten rumluft eller, helst, ilt. Restituerende er hurtig uden tilbageværende virkninger.

4.11 Tilbageholdelsestid

Ikke relevant.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER

Farmakoterapeutisk gruppe: Anden almen anæstesi, alfaxalon.
ATCvet-kode: QN01AX05

5.1 Farmakodynamiske egenskaber

Alfaxalon (3- α -hydroxy-5- α -pregnan-11,20-dion) er et neuroaktivt steroidmolekyle med et almindeligt anæstesimiddels egenskaber. Den primære mekanisme i alfaxalons anæstetiske virkning er modulation af den neuronale cellemembrantransport af chloridioner, induceret ved at binde alfaxalon til GABA_A-celleoverfladereceptorer.

5.2 Farmakokinetiske egenskaber

Distributionsvolumen efter en enkelt injektion af kliniske doser på 2 og 5 mg/kg kropsvægt alfaxalon til hunde og katte er hhv. 2,4 l/kg og 1,8 l/kg. *In vitro-studier af katte- og hundehepatocytter* viser, at alfaxalon oplever både fase I (cytokrom P450-afhængig) og fase II (konjugation-afhængig) metabolisme. Både katte og hunde danner de samme fem (5) fase I alfaxalonmetabolitter. De fase II-metabolitter, der er observeret hos katte, er

alfaxalonsulfat og alfaxaloneglucuronid, mens alfaxalonglucuronid er observeret hos hunde.

Hos katte er den gennemsnitlige terminale plasmahalveringstid ($t_{1/2}$) for alfaxalon ca. 45 minutter for en 5 mg/kg-dosis. Den gennemsnitlige plasmaclearance for en 5 mg/kg dosis er $25,1 \pm 7,6$ ml/kg/min.

Hos hunde er den gennemsnitlige terminale plasmahalveringstid ($t_{1/2}$) for alfaxalon ca. 25 minutter for en 2 mg/kg-dosis. Den gennemsnitlige plasmaclearance for en 2 mg/kg dosis er $59,4 \pm 12,9$ ml/kg/min.

Hos både hunde og katte viser elimineringen af alfaxalon ikke-lineær (dosis-afhængig) farmakokinetik.

Alfaxalonmetabolitter elimineres sandsynligvis fra hunden og katten ad hepatisk/fækal og renal vej, på lignende måde som hos andre arter.

5.3 Miljømæssige forhold

-

6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER

6.1 Hjælpestoffer

Hydroxypropylbetadex
Natriumchlorid
Vandfrit dinatriumfosfat
Kaliumdihydrogenfosfat
Natriumhydroxid (til pH-justering)
Koncentreret hydrochlorsyre (til pH-justering)
Vand til injektionsvæsker

6.2 Uforligeligheder

Da der ikke foreligger undersøgelser vedrørende eventuelle uforligeligheder, bør dette lægemiddel ikke blandes med andre lægemidler.

6.3 Opbevaringstid

I salgspakning: 5 år.
Dette lægemiddel indeholder ikke antimikrobielt konserveringsmiddel. Eventuel resterende opløsning i hætteglasset efter opslugning af den krævede dosis bør kasseres.

6.4 Særlige opbevaringsforhold

Må ikke nedfryses.
Opbevar beholderen i den ydre karton.

6.5 Emballage

Papæske med et hætteglas indeholdende 10 ml og med prop af bromobutylgummi samt aluminiumforsegling.

- 6.6 Særlige forholdsregler ved bortskaffelse af rester af lægemidlet eller affald**
Ikke anvendte veterinærlægemidler, samt affald heraf bør destrueres i henhold til lokale retningslinier.
- 7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**
Jurox (UK) Limited
Microbial Developments Building
Spring Lane North, Malvern Link
Worcestershire WR14 1BU
Storbritannien
- 8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (NUMRE)**
54590
- 9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE**
3. juni 2015
- 10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN**
20. november 2018
- 11. UDLEVERINGSBESTEMMELSE**
B