

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET DIERGENEESMIDDEL

ALFAXAN Multidose 10 mg/ml oplossing voor injectie voor honden, katten en gezelschapskonijnen

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Per ml:

Werkzaam bestanddeel:

Alfaxalone 10 mg

Hulpstoffen:

Ethanol 150 mg

Chlorocresol 1 mg

Benzethoniumchloride 0,2 mg

Zie rubriek 6.1 voor de volledige lijst van hulpstoffen.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Oplossing voor injectie

Heldere, kleurloze oplossing

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Doeldiersoorten

Honden, katten en gezelschapskonijnen

4.2 Indicaties voor gebruik met specificatie van de doeldiersoorten

Als inductiemiddel vóór inhalatieanesthesie bij honden, katten en gezelschapskonijnen. Als enig anestheticum voor de inductie en het onderhoud van de anesthesie voor het uitvoeren van onderzoeken of chirurgische ingrepen bij honden en katten.

4.3 Contra-indicaties

Niet gebruiken in combinatie met andere intraveneuze anesthetica.

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

4.4 Speciale waarschuwingen voor elke diersoort waarvoor het diergeneesmiddel bestemd is

De pijnstillende eigenschap van alfaxalon is beperkt, daarom dient een geschikte peri-operatieve analgesie te worden verstrekt bij ingrepen waarvan verwacht wordt dat ze pijnlijk zijn.

4.5 Speciale voorzorgsmaatregelen bij gebruik

Speciale voorzorgsmaatregelen voor gebruik bij dieren:

De veiligheid van het diergeneesmiddel bij dieren die jonger zijn dan 12 weken (honden en katten) en 16 weken (konijnen) is niet aangetoond.

Voorbijgaande postinductie apneu treedt frequent op, vooral bij honden – zie rubriek 4.6 voor details. In deze gevallen moeten endotracheale intubatie en zuurstoftoediening worden toegepast. Voorzieningen voor intermitterende positieve-drukbeademing moeten voorhanden zijn. Om het risico op apneu te beperken, moet het diergeneesmiddel als een trage intraveneuze injectie worden toegediend en niet als een snelle dosis.

Bij konijnen is oxygenatie essentieel vóór inductie van anesthesie om het risico van levensbedreigende hypoxemie na inductie te verminderen, wat secundair kan zijn aan ademhalingsdepressie of apneu.

Bij konijnen moet een intraveneuze katheter worden gebruikt om het diergeneesmiddel toe te dienen vanwege mogelijke reacties (bijvoorbeeld hoofdschudden en krabben aan het oor) tijdens toediening (zie rubriek 4.6). Het gebruik van een voorgevormde katheter bij honden en katten wordt ook aanbevolen als beste methode voor anesthesieprocedures.

Vooraf bij gebruik van hogere doses van het diergeneesmiddel, kan dosisafhankelijke ademhalingsdepressie optreden. Zuurstof en/of intermitterende positieve-drukbeademing moeten worden toegediend om de dreigende hypoxemie/hypercapnie tegen te gaan. Dit is vooral belangrijk bij risicovolle anesthesie en wanneer de anesthesie gedurende langere tijd moet worden onderhouden. Bij konijnen is oxygenatie essentieel vóór inductie van anesthesie en gedurende de gehele narcoseprocedure.

Zowel bij honden als katten kan het nodig zijn het onderhoudsdosisinterval voor anesthesie door intermitterende bolustoediening te verlengen met meer dan 20% of de onderhoudsdosis voor intraveneuze infusie te verlagen met meer dan 20% indien de leverdoorbloeding sterk verminderd is of het hepatocellulair letsel ernstig is. Bij katten of honden met nierinsufficiëntie, kan vermindering van de dosis voor inductie en onderhoud nodig zijn.

Zoals bij alle middelen voor algemene anesthesie:

- wordt geadviseerd ervoor te zorgen dat honden en katten nuchter zijn vóór toediening van het anestheticum. Konijnen mogen niet nuchter zijn, maar het voedsel moet een uur voor de anesthesie worden verwijderd.
- zoals met andere intraveneuze anesthetica, is voorzichtigheid geboden bij dieren met een verminderde hart- of ademhalingsfunctie, of bij hypovolemische of verzwakte dieren.
- wordt aanvullende controle geadviseerd en moet bijzondere aandacht worden besteed aan de ademhalingsparameters bij oudere dieren of in gevallen van bijkomende fysiologische stress door reeds bestaande ziekte, shock of keizersnede.
- wordt na de inductie van anesthesie het gebruik van een endotracheale tube aanbevolen om de luchtwegen open te houden.
- wordt geadviseerd om tijdens het onderhoud van de anesthesie extra zuurstof toe te dienen.
- kunnen er ademhalingsproblemen optreden – ventilatie van de longen met zuurstof moet overwogen worden indien de verzadigingsgraad van hemoglobine met zuurstof (SpO₂%) onder de 90% komt of indien apneu langer dan 60 seconden aanhoudt.
- indien hartaritmieën worden vastgesteld, heeft ventilatie met zuurstof eerste prioriteit, gevolgd door de juiste hartbehandeling of interventie.

Tijdens het ontwaken bij voorkeur de dieren met rust laten en niet verplaatsen. Dit kan leiden tot peddelen, kleine spiertrekkingen of hevige bewegingen. Hoewel ze beter kunnen worden vermeden, hebben deze reacties geen klinische betekenis. Postanesthetisch herstel moet derhalve op een geschikte locatie en met voldoende bewaking plaatsvinden. Gebruik van een benzodiazepine als enig middel voor premedicatie bij honden en katten kan het risico op psychomotorische excitatie verhogen.

Bij een klein aantal konijnen kunnen spiertrekkingen/trillen worden waargenomen. Dergelijke reacties worden echter niet als klinisch significant beschouwd.

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

Dit diergeneesmiddel is een kalmeringsmiddel, wees voorzichtig en vermijd accidentele zelfinjectie. Gebruik bij voorkeur een beschermde naald tot het moment van injectie.

In geval van accidentele zelfinjectie dient onmiddellijk een arts te worden geraadpleegd en de bijsluiter/het etiket te worden getoond.

Het diergeneesmiddel kan irritatie veroorzaken als het in contact komt met de huid of ogen. Spoel eventuele spatten van de huid of ogen onmiddellijk met water.

4.6 Bijwerkingen (frequentie en ernst)

In klinische studies met het diergeneesmiddel trad postinductie apneu op, hetgeen gedefinieerd was als het ophouden met ademen gedurende 30 seconden of meer. Dit komt zeer vaak voor bij honden en katten en vaak bij konijnen.

De frequentie van bijwerkingen wordt als volgt gedefinieerd:

- Zeer vaak (meer dan 1 op de 10 behandelde dieren vertonen bijwerking(en))
- Vaak (meer dan 1 maar minder dan 10 van de 100 behandelde dieren)
- Soms (meer dan 1 maar minder dan 10 van de 1.000 behandelde dieren)
- Zelden (meer dan 1 maar minder dan 10 van de 10.000 behandelde dieren)
- Zeer zelden (minder dan 1 van de 10.000 behandelde dieren, inclusief geïsoleerde rapporten)

De gemiddelde duur van de apneu bij deze dieren was 100 seconden bij honden, 60 seconden bij katten en 53 seconden bij konijnen. Endotracheale intubatie en zuurstoftoediening moeten daarom worden ingezet.

Bij konijnen zijn defensieve reacties (zoals hoofdschudden, oorbewegingen en achteruit trappen) gewoonlijk vaak waargenomen tijdens intraveneuze (marginale oorader) toediening en daarom wordt toediening van het diergeneesmiddel via een vooraf geplaatste katheter in de marginale oorader aanbevolen. Premedicatie kan deze reacties ook voorkomen. In een veldonderzoek werden deze reacties niet waargenomen wanneer konijnen premedicatie kregen met medetomidine in combinatie met butorfanol of buprenorfine.

4.7 Gebruik tijdens dracht, lactatie of leg

De veiligheid van het diergeneesmiddel is niet bewezen in geval de dracht gecontinueerd moet worden of tijdens de lactatie. Effecten op de vruchtbaarheid werden niet onderzocht. Bij studies met alfaxalone bij drachtige muizen, ratten en konijnen werden echter geen schadelijke effecten vastgesteld op de dracht van de behandelde dieren noch op het voortplantingsvermogen van de nakomelingen. Het gebruik van het diergeneesmiddel bij drachtige dieren dient gebaseerd te zijn op een baten/risicobeoordeling door de dierenarts. Het diergeneesmiddel is veilig gebruikt bij honden voor de inductie van anesthesie voorafgaand aan de geboorte van puppies middels een keizersnede. In deze studies werd geen premedicatie toegediend aan de honden, en werd een dosis van 1-2 mg / kg opgetrokken (d.w.z. iets lager dan de gebruikelijke 3 mg / kg dosis, zie paragraaf 4.9) en het diergeneesmiddel werd toegediend als aanbevolen, op effect.

4.8 Interactie met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Bij honden en katten werd de veiligheid van het diergeneesmiddel aangetoond in combinatie met de volgende middelen voor premedicatie:

Soort geneesmiddel	Voorbeelden
Fenothiazines	acepromazinemaleaat
Anticholinerge middelen	atropinesulfaat
Benzodiazepines	diazepam, midazolamhydrochloride
Alfa-2-adrenoceptoragonisten	xylazinehydrochloride, medetomidinehydrochloride
Opiaten	methadon, morfine sulfaat, butorfanoltartraat, buprenorfinehydrochloride
NSAIDs	carprofen, meloxicam

In klinische studies met konijnen werd het diergeneesmiddel veilig gebruikt in de volgende premedicatie combinaties: (i) medetomidine hydrochloride in combinatie met buprenorfine

hydrochloride of butorphanoltartraat, en (ii) midazolamhydrochloride in combinatie met buprenorfine hydrochloride of butorphanoltartraat.

Bij gelijktijdig gebruik van andere depressoren van het centrale zenuwstelsel moet worden verwacht dat de onderdrukkende eigenschappen van het diergeneesmiddel worden versterkt, hetgeen een stopzetting vereist van verdere toediening van dit diergeneesmiddel, wanneer de gewenste diepte van anesthesie is bereikt.

Het gebruik van één of meerdere middelen voor premedicatie verlaagt vaak de benodigde dosis van het diergeneesmiddel.

Premedicatie met alfa-2-adrenoceptoragonisten zoals xylazine en medetomidine kan de duur van de anesthesie aanzienlijk verlengen, op een dosisafhankelijke manier. Om de duur van het ontwaken te verkorten kan het gewenst zijn om de werking van deze middelen voor premedicatie te antagoneren.

Benzodiazepines mogen niet worden gebruikt als enige premedicatie bij honden en katten, aangezien de kwaliteit van de anesthesie in sommige gevallen suboptimaal kan zijn. Benzodiazepines kunnen veilig en doeltreffend worden gebruikt in combinatie met andere premedicatie en dit diergeneesmiddel.

Zie rubriek 4.3.

4.9 Dosering en toedieningsweg

Voor intraveneus gebruik

Inductie van anesthesie (bij honden, katten en gezelschapskonijnen):

De inductiedosis van het diergeneesmiddel is gebaseerd op gegevens uit gecontroleerd laboratorium- en veldonderzoek en is de hoeveelheid geneesmiddel die nodig was voor een succesvolle inductie van anesthesie bij 9 op 10 patiënten (d.w.z. 90^{ste} percentiel).

De aanbevolen doseringen voor inductie van anesthesie zijn de volgende:

	HONDEN		KATTEN		KONIJNEN	
	Zonder premedicatie	Met premedicatie	Zonder premedicatie	Met premedicatie	Zonder premedicatie	Met premedicatie
mg/kg	3	2	5	5	5	4
ml/kg	0,3	0,2	0,5	0,5	0,5	0,4

Bij honden, katten en konijnen moet een intraveneuze katheter worden gebruikt om het diergeneesmiddel toe te dienen (zie rubriek 4.5 en 4.6).

De injectiespuit moet worden klaargemaakt met de aangegeven dosis. Het middel moet toegediend blijven worden tot volgens de clinicus een voldoende diepe anesthesie is bereikt voor endotracheale intubatie, of tot de volledige dosis werd toegediend. De vereiste snelheid van de injectie kan worden bereikt door toediening van een vierde ($\frac{1}{4}$) van de berekende dosis om de 15 seconden. De snelheid van de intraveneuze injectie moet zodanig zijn dat de volledige dosis, indien nodig, gedurende de eerste 60 seconden wordt toegediend. Indien 60 seconden na volledige toediening van de eerste inductiedosis nog altijd geen intubatie mogelijk is, kan nog eenzelfde dosis op effect worden toegediend.

Onderhouden van de anesthesie (bij honden en katten):

Na inductie van anesthesie met het diergeneesmiddel kan het dier geïntubeerd worden en kan de anesthesie onderhouden worden met dit diergeneesmiddel of een inhalatieanestheticum. Er kunnen onderhoudsdoses van het diergeneesmiddel worden toegediend als extra bolus of als infuus met constante snelheid. Het diergeneesmiddel werd veilig en doeltreffend gebruikt bij zowel honden als katten voor ingrepen die tot één uur in beslag namen. De volgende doses, die worden voorgesteld voor het onderhoud van de anesthesie, zijn gebaseerd op gegevens uit gecontroleerd laboratorium- en veldonderzoek en vertegenwoordigen de gemiddelde hoeveelheid geneesmiddel die nodig was om de

anesthesie bij een hond of kat te onderhouden. De werkelijke dosis moet echter gebaseerd worden op de reactie van de individuele patiënt.

De voorgestelde doses van het diergeneesmiddel voor onderhoud van de anesthesie zijn de volgende:

	HONDEN		KATTEN	
	Zonder premedicatie	Met premedicatie	Zonder premedicatie	Met premedicatie
Dosis voor infusie met constante snelheid				
mg/kg/uur	8 - 9	6 - 7	10 - 11	7 - 8
mg/kg/minuut	0,13 – 0,15	0,10 – 0,12	0,16 – 0,18	0,11 – 0,13
ml/kg/minuut	0,013 – 0,015	0,010 – 0,012	0,016 – 0,018	0,011 – 0,013
Bolusdosis per 10 minuten onderhoud				
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

Voor onderhoud van de anesthesie met het diergeneesmiddel bij ingrepen die langer dan 5 tot 10 minuten duren, kan een vlindernaald of katheter in de ader worden gelaten, en kunnen achtereenvolgens kleine hoeveelheden het diergeneesmiddel geïnjecteerd worden om het vereiste niveau en de vereiste duur van de anesthesie te onderhouden. In de meeste gevallen is de gemiddelde duur van herstel, bij gebruik van het diergeneesmiddel voor onderhoud, langer dan bij gebruik van een inhalatiegas als onderhoudsmiddel.

4.10 Overdosering (symptomen, procedures in noodgevallen, antidota), indien noodzakelijk

Acute tolerantie voor overdosering is aangetoond tot 10 keer de aanbevolen dosis van 2 mg/kg bij de hond (dit is tot 20 mg/kg), tot 5 keer de aanbevolen dosis van 5 mg/kg bij de kat (dit is tot 25 mg/kg) en tot 3 keer de aanbevolen dosis bij konijnen (dit is tot 15 mg/kg). Leidden deze excessieve doses, toegediend gedurende 60 seconden, tot apneu en een tijdelijke daling van de gemiddelde arteriële bloeddruk. De daling van de bloeddruk is niet levensbedreigend en wordt gecompenseerd door wijzigingen in het hartritme. Deze dieren kunnen worden behandeld met alleen intermitterende positieve-drukbeademing (indien nodig) met omgevingslucht of, bij voorkeur, met zuurstof. Het herstel is snel en zonder restverschijnselen.

4.11 Wachtijd(en)

Niet gebruiken bij konijnen die bestemd zijn voor humane consumptie.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

Farmacotherapeutische groep: Zenuwstelsel, andere middelen voor algemene anesthesie, alfaxalone.
ATCvet code: QN01AX05

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Alfaxalone (3- α -hydroxy-5- α -pregnane-11,20-dione) is een neuro-actieve steroidmolecule met de eigenschappen van een algemeen anestheticum. Het primaire mechanisme voor de verdovende werking van alfaxalone is modulatie van het neuronale celmembraantransport van chloridenionen, geïnduceerd door de binding van alfaxalone aan GABA_A receptoren aan het celoppervlak.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Bij katten is na een eenmalige intraveneuze dosis alfaxalone met 5 mg/kg lg, de gemiddelde plasma-eliminatiehalfwaardetijd ($t_{1/2}$) ongeveer 45 minuten. De plasmaklaring is 25 ml/kg/min. Het distributievolume is 1,8 l/kg.

Bij honden is na een eenmalige intraveneuze dosis alfaxalone bij 2 mg/kg lg, de gemiddelde plasma-eliminatiehalfwaardetijd ($t_{1/2}$) ongeveer 25 minuten. De plasmaklaring voor een dosis van 2 mg/kg is 59 ml/kg/min. Het distributievolume is 2,4 l/kg.

Bij konijnen is na een enkelvoudige intraveneuze dosis alfaxalone met 5 mg/kg lichaamsgewicht, de gemiddelde plasma-eliminatiehalfwaardetijd ($t_{1/2}$) ongeveer 46 minuten. De plasmaklaring is 56 ml/kg/min. Het distributievolume is 3,6 l/kg.

Bij honden, katten en konijnen vertoont de eliminatie van alfaxalone een niet-lineaire (dosisafhankelijke) farmacokinetiek.

In vitro onderzoek bij hepatocyten van katten en honden wijst uit dat alfaxalone zowel Fase I (door cytochroom P450) als Fase II (door conjugatie) metabolisme ondergaat. Zowel katten als honden vormen dezelfde vijf (5) Fase I alfaxalone metabolieten. De Fase II metabolieten die bij katten werden waargenomen zijn alfaxalonesulfaat en alfaxaloneglucuronide, terwijl bij honden alfaxaloneglucuronide werd waargenomen.

Alfaxalone metabolieten worden bij honden, katten en konijnen normaal gezien verwijderd via de hepatische/fecale en renale routes, overeenkomend met andere soorten.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Hydroxypropylbetadex
Natriumchloride
Watervrij dinatriumfosfaat
Kaliumdiwaterstoffosfaat
Chloorokresol
Benzethoniumchloride
Ethanol
Natriumhydroxide (voor pH regeling)
Zoutzuur, geconcentreerd (voor pH regeling)
Water voor injectie

6.2 Belangrijke onverenigbaarheden

Aangezien er geen onderzoek is verricht naar de verenigbaarheid, mag het diergeneesmiddel niet met andere diergeneesmiddelen worden gemengd.

6.3 Houdbaarheidstermijn

Houdbaarheid van het diergeneesmiddel in de verkoopverpakking: 3 jaar.
Houdbaarheid na eerste opening van de primaire verpakking: 28 dagen.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren beneden 25 °C
Bewaar de container in de buitenverpakking ter bescherming tegen licht.

6.5 Aard en samenstelling van de primaire verpakking

Kartonnen doos met een glazen injectieflacon van 10 ml of 20 ml met een broombutylrubber stop en een aluminium felscapsule.

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

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

Ongebruikte diergeneesmiddelen of restanten hiervan dienen in overeenstemming met de lokale vereisten te worden verwijderd.

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

Jurox (Ireland) Limited
The Black Church
St. Mary's Place, Dublin D07 P4AX, Ierland.

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

BE-V531484

9. DATUM EERSTE VERGUNNINGVERLENING / VERLENGING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste vergunningverlening: 22/06/2018

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

01/04/2019

KANALISATIE

Op diergeneeskundig voorschrift