

1. DET VETERINÄRMEDICINSKA LÄKEMEDLETS NAMN

Alfaxan Multidose 10 mg/ml injektionsvätska, lösning för hund, katt och husdjurskanin.

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

1 ml lösning innehåller:

Aktiv substans:

Alfaxalon 10 mg

Hjälpämnen:

Etanol 150 mg

Klorokresol 1 mg

Bensetoniumklorid 0,2 mg

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELFORM

Injektionsvätska, lösning

Klar, färglös lösning.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Djurslag

Hund, katt och husdjurskanin.

4.2 Indikationer, med djurslag specificerade

Som ett induktionsmedel före inhalationsanestesi hos hund, katt och husdjurskanin. Som enda anestesimedel för induktion och fortsatt anestesi eller vid undersökning eller kirurgiska ingrepp hos hund och katt.

4.3 Kontraindikationer

Använd inte tillsammans med andra intravenösa anestesimedel.

Använd inte vid överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne.

4.4 Särskilda varningar för respektive djurslag

Alfaxalon har begränsade smärtstillande egenskaper, och därför bör lämplig perioperativ analgesi ges vid smärtsamma ingrepp.

4.5 Särskilda försiktighetsåtgärder vid användning

Särskilda försiktighetsåtgärder för djur

Läkemedlets säkerhet har inte testats på djur som är yngre än tolv veckor (hund och katt) och yngre än sexton veckor (kanin).

Efter induktion är övergående apné vanligt, i synnerhet hos hundar. Se avsnitt 4.6 för mer information. I sådana fall bör man intubera och ge syrgas via endotrakealtub. Det bör finnas möjlighet till IPPV (intermittent övertrycksventilation).

För att minimera risken för apné ska Alfaxan administreras långsamt som en intravenös injektion (över en period av cirka 60 sekunder), inte som en snabb dos.

Hos kanin är syresättning före administration av produkten för induktion av anestesi nödvändig för att reducera risken för livshotande post-induktionshypoxemi som kan uppträda sekundärt till andningsdepression eller apné.

En intravenös kateter bör användas till kanin för att administrera produkten på grund av biverkningsrisken (d.v.s. huvudskakningar och öronklåda) under administration (se även avsnitt 4.6).

Användningen av en förinsatt kateter hos hundar och katter rekommenderas också enligt bästa praxis för bedövningsprocedurer.

I synnerhet vid högre doser av läkemedlet kan en dosberoende andningsdepression inträffa. Syrgas och/eller IPPV bör administreras, för att motverka eventuell hypoxi och hyperkapni. Detta är särskilt viktigt vid riskfylld anestesi och om narkosen ska vara länge. Syresättning är nödvändig före induktion av anestesi samt under hela anestesiproceduren hos kanin.

Vid kraftigt reducerat hepatiskt blodflöde eller allvarliga hepatocellulära skador hos hundar och katter, kan doseringsintervallet för intermittenta bolusdoser för fortsatt anestesi behöva utökas med mer än 20 %, eller så kan underhållsdosen via intravenös infusion behöva minskas med mer än 20 % hos både hund och katt. Hos katter eller hundar med nedsatt njurfunktion kan doser för induktion och underhåll behöva minskas.

Som med alla generella anestesimedel gäller följande:

- Se till att hundar och katter är fastande innan anestesimedlet ges. Kaniner behöver ej vara fastande men fodret skall avlägsnas en timme före anestesi.
- Som med andra intravenösa bedövningsmedel bör försiktighet utövas hos djur med nedsatt hjärtsjukdom eller respiration eller hos hypovolemiska eller försvagade djur.
- Noggrann övervakning rekommenderas. Hos äldre djur, eller vid fall av ökad fysiologisk stress, orsakad av befintlig patologi, chock eller kejsarsnitt, bör andningsparametrarna uppmärksammas extra noga.
- Efter induktion av anestesi rekommenderas att en endotrakealtub används, för att hålla luftvägarna öppna.
- Syrgastillförsel rekommenderas under narkosen.
- Andningen kan påverkas. Syrgasventilering bör övervägas om syremättnaden (SpO₂-värdet) faller under 90 % eller om apné varar längre än 60 sekunder.
- Om hjärtarytmi upptäcks är syrgasventilation första prioritet följt av lämplig hjärtbehandling eller annan åtgärd.

Under uppvakning ska djuret helst inte flyttas eller störas, då detta kan leda till paddelrörelser, små muskelsammandragningar eller mer våldsamma rörelser. Dessa reaktioner är oväsentliga i kliniskt hänseende, men bör ändå undvikas. Uppvakningen bör därför ske på lämplig plats och under övervakning. Användning av ett bensodiazepinmedel som enda premedicinering kan öka sannolikheten för psykomotorisk agitation hos hund och katt.

Muskelryckningar/darrningar kan ses hos en liten andel kaniner som sövs med detta läkemedel. Dock anses inte dessa darrningar vara kliniskt relevanta.

Särskilda försiktighetsåtgärder för personer som administrerar läkemedlet till djur

Läkemedlet är ett sedativum, varför produkten bör hanteras med försiktighet för att undvika oavsiktlig självinjektion.

Nålen bör helst skyddas med lock fram till injektionstillfället.

Vid oavsiktlig självinjektion, uppsök genast läkare och visa produktinformationen.

Läkemedlet kan orsaka irritation vid kontakt med hud eller ögon.

Skölj eventuellt stänk från huden eller ögonen omedelbart med vatten.

4.6 Biverkningar (frekvens och allvarlighetsgrad)

I kliniska studier med det veterinärmedicinska läkemedlet var apné efter induktion, vilket definieras som ett andningsstopp i 30 sekunder eller mer, mycket vanliga hos hund och katt och vanliga hos kanin.

Frekvensen av biverkningar anges enligt följande konvention:

- Mycket vanliga (fler än 1 av 10 behandlade djur som uppvisar biverkningar)
- Vanliga (fler än 1 men färre än 10 djur av 100 behandlade djur)
- Mindre vanliga (fler än 1 men färre än 10 djur av 1 000 behandlade djur)
- Sällsynta (fler än 1 men färre än 10 djur av 10 000 behandlade djur)
- Mycket sällsynta (färre än 1 djur av 10 000 behandlade djur, enstaka rapporterade händelser inkluderade)

I genomsnitt varade apné hos dessa djur 100 sekunder hos hund, 60 sekunder hos katt och 53 sekunder hos kanin. Därför rekommenderas endotrakeal intubering och syrgastillförsel.

Hos kanin, är beteendeförändringar (som huvudskakning, öronryckningar och tillbakadragande) vanligt förekommande vid intravenös administrering (via yttre öronvenen), därför rekommenderas administration av produkten med hjälp av en öronvenskateter. Premedicinering kan också förhindra dessa reaktioner. I en fältstudie observerades inte dessa reaktioner när kaniner hade förmedicinerats med medetomidin i kombination med antingen butorfanol eller buprenorfin.

4.7 Användning under dräktighet, laktation eller äggläggning

Läkemedlets säkerhet har inte fastställts i fall då dräktigheten önskas fortgå eller under digivning. Effekterna på fertiliteten har inte utvärderats, men i studier där alfaxalon använts till dräktiga möss, råttor och kaniner har inga skadliga effekter påvisats vid dräktighet hos de behandlade djuren eller på avkommans reproduktionsförmåga. Den enskilda veterinären får göra ett övervägande av risken och nyttan med att använda läkemedlet till dräktiga djur. Läkemedlet har visat sig vara säkert hos hundar för induktion av anestesi före födsel av valpar med kejsarsnitt. I dessa studier var hundarna inte premedicerade, en dos på 1-2 mg/kg förbereddes (d.v.s. något lägre än den vanliga dosen 3 mg/kg, se avsnitt 4.9) och läkemedlet administrerades enligt rekommendation tills effekt erhöles.

4.8 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Det veterinärmedicinska läkemedlet har hos hund och katt visat sig vara säkert vid användning i kombination med följande klasser av preparat för premedicinering:

Läkemedelsklass	Exempel
Fenotiaziner	acepromazinmaleat
Antikolinerga medel	atropinsulfat
Bensodiazepiner	diazepam, midazolamhydroklorid
Alfa-2-adrenoreceptoragonister	xylazinhydroklorid, medetomidinhydroklorid
Opiater	metadon, morfinsulfat, butorfanoltartrat, buprenorfinhydroklorid
NSAID	karprofen, meloxicam

I kliniska studier på kanin, användes läkemedlet säkert i kombination med följande pre-medicinering: (i) medetomidinhydroklorid kombinerat med buprenorfinhydroklorid eller butorfanoltartrat, och (ii) midazolamhydroklorid i kombination med buprenorfinhydroklorid eller butorfanoltartrat.

Samtidig användning av andra medel som hämmar det centrala nervsystemet kan också förväntas potentiella de hämmande effekterna av det veterinärmedicinska läkemedlet, vilket innebär att administrering av läkemedlet ska upphöra när det önskade anestesidjupet nås.

Används ett eller en kombination av premediceringsläkemedel behövs oftast en mindre dos av Alfaxan Multidose.

Premedicinering med alfa-2-adrenoreceptoragonister, t.ex. xylazin och medetomidin, kan öka narkosens varaktighet markant på ett dosberoende sätt. För att förkorta uppvakningsperioden kan det bli nödvändigt att motverka premediceringsverkan.

Bensodiazepiner bör inte användas som enda läkemedel för premedicinering till hund och katt, eftersom det kan leda till sämre anestesiqualitet hos vissa patienter. Bensodiazepiner kan användas säkert och effektivt i kombination med andra premediceringsläkemedel och det veterinärmedicinska läkemedlet.

Se avsnitt 4.3.

4.9 Dosering och administreringsätt

För intravenös användning

Induktion av anestesi (hund, katt och husdjurskanin):

Induktionsdosen för läkemedlet baseras på data från kontrollerade laboratorie- och fältstudier, och är den mängd av läkemedlet som krävs för att framgångsrikt inducera anestesi hos nio av tio patienter (dvs. 90:e percentilen).

För induktion av anestesi rekommenderas följande dosering:

	HUND		KATT		KANIN	
	Utan premedicinering	Med premedicinering	Utan premedicinering	Med premedicinering	Utan premedicinering	Med premedicinering
mg/kg	3	2	5	5	5	4
ml/kg	0,3	0,2	0,5	0,5	0,5	0,4

Hos hund, katt och kanin, bör en intravenös kateter användas för att administrera läkemedlet (se även avsnitt 4.5 och 4.6).

Dosspjutningen bör förberedas att innehålla ovan nämnda dos. Administrering ska fortsätta till dess att veterinären anser att tillräckligt anestesidjup nås för endotrakeal intubering, eller till dess att hela dosen administrerats. Injektionstakten uppnås genom att man ger en fjärdedel ($\frac{1}{4}$) av den beräknade dosen var 15:e sekund, så att hela dosen, om så krävs, administreras under de första 60 sekunderna. Om intubering fortfarande inte är möjlig 60 sekunder efter det att den första induktionsdosen getts, kan ytterligare en dos administreras.

Anestesiunderhåll (hund och katt)

Efter induktion med det veterinärmedicinska läkemedlet kan djuret intuberas och underhållas med det veterinärmedicinska medlet eller med ett inhalationsanestesimedel. Underhållsdoser av det veterinärmedicinska läkemedlet kan ges som bolusdoser eller som en kontinuerlig infusion med konstant hastighet (CRI). Det veterinärmedicinska läkemedlet har använts säkert och effektivt både på hundar och katter vid ingrepp som varar upp till en timme. De doser som rekommenderas för anestesiunderhåll nedan baseras på data från kontrollerade laboratorie- och fältstudier, och representerar den genomsnittliga mängd läkemedel som krävs för att underhålla narkosen hos en hund eller katt. Den faktiska dosen måste dock anpassas efter den enskilda patientens svar.

Följande doser rekommenderas för anestesiunderhåll:

	HUND		KATT	
	Utan premedicinering	Med premedicinering	Utan premedicinering	Med premedicinering
Dos vid kontinuerlig infusion med konstant hastighet				
mg/kg/timme	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
Bolusdos för underhåll var 10:e minut				
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

Vid anestesiunderhåll med läkemedlet för ingrepp som varar längre än 5–10 minuter kan man lämna en fjärlskanyl eller en kateter i venen, och små mängder av det veterinärmedicinska medlet injiceras sedan, för att bibehålla önskat anestesidjup och varaktighet.

I de flesta fall blir den genomsnittliga uppvakningsperioden längre om läkemedlet används för underhåll, än om man använder en inhalationsgas som underhållspreparat.

4.10 Överdoser (symptom, akuta åtgärder, motgift), om nödvändigt

Man har kunnat visa att den akuta toleransen mot överdos är upp till tio gånger den rekommenderade dosen på 2 mg/kg hos hund (dvs. upp till 20 mg/kg), upp till fem gånger den rekommenderade dosen på 5 mg/kg hos katt (dvs. upp till 25 mg/kg) och upp till tre gånger den rekommenderade dosen hos kanin (dvs. upp till 15 mg/kg). Hos både hund och katt orsakar dessa överdoser, som administrerades över 60 sekunder, apné och en tillfällig sänkning av det arteriella blodtrycket. Blodtryckssänkningen är inte livshotande och kompenseras av en ändrad hjärtfrekvens. Djuren kan behandlas med endast IPPV (om så behövs) med luft eller, företrädesvis, syrgas. Återhämtningen går snabbt, och utan några kvarstående effekter.

4.11 Karenstid(er)

Använd ej till kaniner avsedda för humankonsumtion.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

Farmakoterapeutisk grupp: Nervsystemet, andra medel för allmän anestesi, alfaxalon.
ATCvet-kod: QN01AX05.

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Alfaxalon (3-alfahydroxi-5-alfapregnan-11,20-dion) är en neuroaktiv steroidmolekyl lämpad för generell anestesi. Den primära mekanismen hos alfaxalon som anestesimedel är modulering av kloridjontransporten genom neuronernas cellmembran, vilket möjliggörs genom att alfaxalon binder till GABA_A-receptorer på cellytan.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Hos katt är den genomsnittliga terminala halveringstiden för plasmaeliminering ($t_{1/2}$) efter en intravenös administration av 5 mg/kg kroppsvikt alfaxalon, cirka 45 minuter. Den genomsnittliga plasmaelimineringen är 25 ml/kg/min. Distributionsvolymen är 1,8 l/kg.

Hos hund är den genomsnittliga terminala halveringstiden för plasmaeliminering ($t_{1/2}$), efter en intravenös administration av 2 mg/kg kroppsvikt alfaxalon cirka 25 minuter. Den genomsnittliga plasmaelimineringen vid en dos om 2 mg/kg är 59 ml/kg/min. Distributionsvolymen är 2,4 l/kg.

Hos kanin är den genomsnittliga terminala halveringstiden för plasmaeliminering ($t_{1/2}$) efter en intravenös administration av 5 mg/kg kroppsvikt alfaxalon, cirka 45 minuter. Den genomsnittliga plasmaelimineringen är 56 ml/kg/min. Distributionsvolymen är 3,6 l/kg.

Hos både hund, katt och kanin uppvisar elimineringen av alfaxalon en icke-linjär (dosberoende) farmakokinetik.

Vid *in vitro*-studier av leverceller hos hund och katt har alfaxalon uppvisat såväl fas I- (cytokrom P450-beroende) och fas II- (konjugationsberoende) metabolism. Både katter och hundar bildar samma fem (5) fas I-alfaxalonmetaboliter. Fas II-metaboliterna hos katt är alfaxalonsulfat och alfaxalonglukoronid, och hos hund alfaxalonglukoronid.

Alfaxalonmetaboliter elimineras sannolikt från hund, katt och kanin via de hepatiska/fekala och renala vägarna, i likhet med andra arter.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Hydroxipropylbetadex
Natriumklorid
Dinatriumfosfat, vattenfritt
Kaliumdivätefosfat
Klorokresol
Benzetoniumklorid
Etanol
Natriumhydroxid (för pH-justering)
Saltsyra, koncentrerad (för pH-justering)
Vatten för injektionsvätskor

6.2 Viktiga inkompatibiliteter

Då blandbarhetsstudier saknas ska detta läkemedel inte blandas med andra läkemedel.

6.3 Hållbarhet

Hållbarhet i öppnad förpackning: 3 år.
Hållbarhet i öppnad innerförpackning: 28 dagar.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras under 25 °C
Förvara förpackningen i ytterkartongen. Ljuskänsligt.

6.5 Inre förpackning (förpackningstyp och material)

Förpackning med en injektionsflaska om 10 ml eller 20 ml med en propp i bromobutylgummi och en aluminiumförslutning.
Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda försiktighetsåtgärder för destruktions av ej använt läkemedel eller avfall efter användningen

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

56383

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för första godkännandet: 2018-05-18

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

2019-04-03

FÖRBUD MOT FÖRSÄLJNING, TILLHANDAHÅLLANDE OCH/ELLER ANVÄNDNING

Ej relevant.