

1. ELÄINLÄÄKKEEN NIMI

Alfaxan Multidose 10 mg/ml injektioneste, liuos, koirille, kissoille ja lemmikkikaneille

2. LAADULLINEN JA MÄÄRÄLLINEN KOOSTUMUS

Yksi ml liuosta sisältää:

Vaikuttava aine:

Alfaksaloni 10 mg

Apuaineet:

Etanoli 150 mg

Kloorikresoli 1 mg

Bentsetoniumkloridi 0,2 mg

Täydellinen apuaineluettelo, katso kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Injektioneste, liuos.

Kirkas, väritön liuos.

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Kohde-eläinlajit

Koira, kissa ja lemmikkikani

4.2 Käyttöaiheet kohde-eläinlajeittain

Induktioaineena ennen inhalaatioanestesiaa koirille, kissoille ja lemmikkikaneille.

Ainoana anestesia-aineena anestesian induktioon ja ylläpitoon tutkimus- tai leikkaustoimenpiteiden aikana koirille ja kissoille.

4.3. Vasta-aiheet

Älä käytä valmistetta yhdessä muiden laskimonsisäisten anesteettien kanssa.

Ei saa käyttää tapauksissa, joissa esiintyy yliherkkyyttä vaikuttavalle aineelle tai apuaineelle.

4.4 Erityisvaroitukset kohde-eläinlajeittain

Alfaksalonilla on vain vähän analgeettisia ominaisuuksia, joten asianmukaista perioperatiivista kivunlievitystä on annettava tapauksissa, joissa toimenpide on odotettavasti kivulias.

4.5 Käyttöön liittyvät erityiset varotoimet

Eläimiä koskevat erityiset varotoimet

Eläinlääkevalmisteen turvallisuutta alle 12 viikon (kissa ja koira) tai alle 16 viikon (kani) ikäisten eläimien hoidossa ei ole osoitettu.

Ohimenevää induktion jälkeistä apneaa esiintyy usein etenkin koirilla – katso lisätiedot kohdasta 4.6.

Näissä tapauksissa eläin on intuboitava ja sille on annettava lisähappea. Käytettävissä on oltava laitteet jaksoittaiseen ylipaineventilaatioon. Minimoi apnean mahdollisuus antamalla eläinlääkevalmiste hitaana laskimonsisäisenä injektiona, ei nopeana annoksena.

Kaneilla happeuttaminen ennen valmisteen käyttämistä anestesian induktioon on olennaisen tärkeää induktionjälkeisen hengenvaarallisen hypoksemian riskin vähentämiseksi. Hypoksemiaa voi ilmetä hengityslaman tai apnean seurauksena.

Kaneille pitää käyttää laskimokatetria valmisteen antamiseksi, koska reaktiot (esim. pään ravistelu ja korvan raapiminen) ovat mahdollisia annon aikana (ks. kohta 4.6). Valmiiksi asetetun katetrin käyttöä suositellaan myös koirilla ja kissoilla parhaana anestesiatoimenpiteisiin liittyvänä käytäntönä.

Annosriippuvaista hengityslamaa saattaa esiintyä etenkin käytettäessä eläinlääkevalmisteen suuria annoksia. Uhkaava hypoksemia tai hyperkapnia on estettävä hapen annolla ja/tai jaksoittaisella ylipaineventilaatiolla. Tämä on erityisen tärkeää riskialttiissa anestesiatapauksissa ja anestesian jatkuessa pitkään. Kaneilla happeuttaminen on olennaisen tärkeää ennen anestesian induktiota ja koko anestesiatoimenpiteen ajan.

Jos maksan verenvirtaus on vaikea-asteisesti heikentynyt tai jos eläimellä on vaikea maksasolujen vaurio, koirien ja kissojen anestesian ylläpidossa ajoittaisten bolusten annosväliä on ehkä pidennettävä yli 20 % tai laskimonsisäisenä infuusiona annettavaa ylläpitoannosta on ehkä pienennettävä yli 20 %. Kissoilla ja koirilla, joilla on munuaisten vajaatoiminta, voi anestesian induktioon tai ylläpitoon tarvittavaa annosta olla tarvetta pienentää.

Kuten kaikkia yleisanesteetteja käytettäessä:

- On suositeltavaa varmistaa, että kissa tai koira on paastonnut ennen anesteetin saamista. Kaneja ei pidä paastottaa, mutta ruoka on otettava pois tuntia ennen anestesiaa.
- Kuten muitakin laskimoon annettavia anestesia-aineita käytettäessä, varovaisuutta on noudatettava eläimillä, joilla on sydämen tai hengityksen vajaatoiminta tai jotka ovat hypovoleemisia tai heikkokuntoisia.
- Lisäseurantaa suositellaan ja erityistä huomiota on kiinnitettävä hengitysparametreihin, jos eläin on ikääntynyt tai jos olemassa oleva sairaus, sokki tai keisarinleikkaus saattaa aiheuttaa eläimelle fysiologista lisärasitusta.
- Anestesian induktion jälkeen suositellaan intubaatioputken käyttöä, jotta hengitystiet pysyvät avoimina.
- On suositeltavaa antaa lisähappea anestesian ylläpidon aikana.
- Hengitysvaikeuksia saattaa esiintyä – keuhkojen ventilaatiota hapella tulee harkita, jos hemoglobiinin happisaturaatio (SpO₂ %) laskee alle 90 prosenttiin tai jos apnea jatkuu yli 60 sekuntia.
- Jos rytmihäiriöitä havaitaan, ensisijaisesti on huolehdittava ventilaatiosta hapella ja sitten asianmukaisesta sydänhoidosta tai interventiosta.

Heräämisen aikana on suositeltavaa, että eläimiä ei käsitellä tai häiritä. Koirilla ja kissoilla se saattaa johtaa raajojen liikkeisiin, lihasten lievään nykimiseen tai näitä väkivaltaisempiin liikkeisiin. Vaikka näitä reaktioita on parempi välttää, niillä ei ole kliinistä merkitystä. Anestesiasta heräämisen tulisi siksi tapahtua asianmukaisissa tiloissa ja riittävässä valvonnassa. Bentsodiatsepiinin käyttö ainoana esilääkkeenä koirille ja kissoille saattaa lisätä psykomotorisen kiihtyneisyyden todennäköisyyttä.

Pienellä osalla tällä valmisteella anestesoituista kaneista saattaa esiintyä lihasnykäyksiä/lihasvapinaa. Tällaisia reaktioita ei kuitenkaan pidetä kliinisesti merkittävänä.

Erityiset varotoimenpiteet, joita eläinlääkevalmistetta antavan henkilön on noudatettava

Tämä valmiste on sedatiivi, noudata varovaisuutta välttääksesi injisoimasta vahingossa itseäsi.

Pidä neula mieluiten suojattuna injektiohetken saakka.

Jos vahingossa injisoit itseesi valmistetta, käänny välittömästi lääkärin puoleen ja näytä pakkausselostetta tai myyntipäällystä.

Valmiste voi aiheuttaa ärsytystä, jos sitä joutuu kosketuksiin ihon tai silmien kanssa.

Huuhtelee mahdolliset roiskeet iholta tai silmistä välittömästi vedellä.

4.6 Haittavaikutukset (yleisyys ja vakavuus)

Kliinisissä tutkimuksissa, joissa käytettiin eläinlääkevalmistetta, induktion jälkeinen apnea, joka määriteltiin vähintään 30 sekuntia kestäväksi hengityspysähdykseksi, oli hyvin yleinen koirilla ja kissoilla ja yleinen kaneilla.

Markkinoille saattamisen jälkeen saatujen kokemusten perusteella neurologisia oireita (kouristuksia, pakkoliikkeitä, vapinaa, pitkittynyttä anestesiaa), sydän- ja hengityselinoireita (sydänpysähdystä, sydämen harvallyöntisyyttä, hengitystiheyden alenemista) ja käytösmuutoksia (yliaktiivisuus, ääntely) on raportoitu hyvin harvoin.

Haittavaikutusten esiintyvyys määritellään seuraavasti:

- hyvin yleinen (useampi kuin 1 / 10 hoidettua eläintä saa haittavaikutuksen)
- yleinen (useampi kuin 1 mutta alle 10 / 100 hoidettua eläintä)
- melko harvinainen (useampi kuin 1 mutta alle 10 / 1000 hoidettua eläintä)
- harvinainen (useampi kuin 1 mutta alle 10 / 10 000 hoidettua eläintä)
- hyvin harvinainen (alle 1 / 10 000 hoidettua eläintä, mukaan lukien yksittäiset ilmoitukset).

Apnean keskimääräinen kesto näillä eläimillä oli 100 sekuntia koirilla, 60 sekuntia kissoilla ja 53 sekuntia kaneilla. Siksi eläimet on intuboitava ja niille on annettava lisähapetta.

Kaneilla esiintyy yleisesti puolustusreaktioita (kuten pään ravistelua, korvien nykimistä ja pois peruuttamista) laskimoon (korvan reunalaskimoon) tapahtuvan annon aikana. Siksi on suositeltavaa antaa valmiste ennalta korvan reunalaskimoon asetetun katetrin kautta. Esilääkitys voi myös ehkäistä näitä reaktioita. Kenttätutkimuksessa reaktioita ei havaittu, kun kaneille oli annettu esilääkityksenä medetomidinia yhdistelmänä joko butorfanolin tai buprenorfiinin kanssa.

4.7 Käyttö tiineyden, imetyksen tai muninnan aikana

Eläinlääkevalmisteen turvallisuutta ei ole osoitettu tapauksissa, joissa tiineyden halutaan jatkuvan, tai laktation aikana. Sen vaikutuksia hedelmällisyyteen ei ole arvioitu. Tutkimuksissa, joissa käytettiin alfaksalonia tiineille hiirille, rotille ja kaneille, ei ole kuitenkaan havaittu haitallisia vaikutuksia hoidettujen eläinten tiineyteen tai niiden jälkeläisten lisääntymiseen. Valmistetta tulee käyttää tiineille eläimille eläinlääkärin tekemän hyöty-haitta-arvion perusteella. Valmistetta on käytetty turvallisesti koirilla anestesian induktioon ennen keisarileikkausta. Näissä tutkimuksissa koiria ei esilääkitty, annos 1-2 mg/kg vedettiin ruiskuun (eli hieman pienempi kuin tavallinen 3 mg/kg annos, katso kohta 4.9), ja valmistetta annettiin vasteen mukaan, kuten suositellaan.

4.8 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Eläinlääkevalmiste on osoitettu turvallisiksi kissoille ja koirille, kun sitä käytetään yhdessä seuraavien lääkeryhmien esilääkkeiden kanssa:

Lääkeryhmä	Esimerkkejä
Fentiaasiinit	asepromatsiinimaleaatti
Antikolinergit	atropiinisulfaatti
Bentsodiatsepiinit	diatsepaami, midatsolaamihydrokloridi,
Alfa-2-adrenoreseptoriagonistit	ksylatsiinihydrokloridi, medetomidinihydrokloridi
Opiaatit	metadoni, morfiinisulfaatti, butorfanolitartraatti, buprenorfiinihydrokloridi
Ei-steroidaaliset tulehduskipulääkkeet (NSAID)	karprofeeni, meloksikaami

Kaneilla tehdyissä kliinisissä tutkimuksissa tämä eläinlääkevalmiste oli turvallinen seuraavien esilääkeyhdistelmien kanssa: (i) medetomidinihydrokloridi yhdistelmänä buprenorfiinihydrokloridin tai butorfanolitartraatin kanssa, ja (ii) midatsolaamihydrokloridi yhdistelmänä buprenorfiinihydrokloridin tai butorfanolitartraatin kanssa.

On odotettavissa, että muiden keskushermostoa (CNS) lamaavien aineiden samanaikainen käyttö voimistaa eläinlääkevalmisteen lamaavia vaikutuksia, mikä edellyttää eläinlääkevalmisteen annostelun lopettamista, kun haluttu anestesian syvyys on saavutettu.

Yhden esilääkkeen tai esilääkeyhdistelmän käyttö pienentää usein eläinlääkevalmisteen tarvittavaa annosta.

Esilääkitys alfa-2-adrenoreseptoriagonisteilla, kuten ksylatsiinilla ja medetomidinilla, voi pidentää anestesian kestoa huomattavasti. Kesto pitenee annosriippuvaisesti. Jos heräämisvaihetta halutaan nopeuttaa, näiden esilääkkeiden vaikutuksen kumoaminen on ehkä tarpeen.

Bentsodiatsepiineja ei tule käyttää ainoana esilääkkeinä koirille ja kissoille, koska tällöin joidenkin potilaiden anestesian laatu ei ehkä ole optimaalinen. Bentsodiatsepiineja voidaan käyttää turvallisesti ja tehokkaasti yhdistettynä muihin esilääkkeisiin ja eläinlääkevalmisteeseen.

Katso kohta 4.3.

4.9 Annostus ja antotapa

Laskimoon.

Anestesian induktio (koirat, kissat ja lemmikkikanit):

Eläinlääkevalmisteen induktioannos perustuu kontrolloiduista laboratorio- ja kenttätutkimuksista saatuihin tietoihin ja on lääkemäärä, joka tarvitaan yhdeksälle potilaalle kymmenestä (eli 90 prosentille eläimistä), jotta anestesian induktio onnistuu.

Annostussuosituksot anestesian induktioon ovat seuraavat:

	KOIRAT		KISSAT		KANIT	
	Ilman esilääkitystä	Esilääkityksen kanssa	Ilman esilääkitystä	Esilääkityksen kanssa	Ilman esilääkitystä	Esilääkityksen kanssa
mg/kg	3	2	5	5	5	4
ml/kg	0,3	0,2	0,5	0,5	0,5	0,4

Koirille, kissoille ja kaneille pitää käyttää laskimokatetria valmisteen antamiseen (ks. kohdat 4.5 ja 4.6).

Annosteluruisku on valmisteltava niin, että se sisältää edellä mainitun annoksen. Antoa on jatkettava, kunnes lääkäri on varmistunut, että anestesian syvyys riittää intubaatioon, tai kunnes koko annos on annettu. Tarvittava injektio nopeus saavutetaan antamalla yksi neljännes ($\frac{1}{4}$) lasketusta annoksesta 15 sekunnin välein, siten, että koko annos (jos se tarvitaan) annostellaan ensimmäisten 60 sekunnin aikana. Jos intubaatio ei ole vielä mahdollista, kun koko tämän ensimmäisen induktioannoksen annosta on kulunut 60 sekuntia, toinen samanlainen annos voidaan antaa vaikutuksen aikaansaamiseksi.

Anestesian ylläpito (koirat ja kissat):

Kun anestesia on indusoitu eläinlääkevalmisteella, eläin voidaan intuboida ja anestesiaa voidaan ylläpitää eläinlääkevalmisteella tai inhalaatioanesteetilla. Eläinlääkevalmisteen ylläpitoannokset voidaan antaa lisäboluksina tai infuusiona tasaisella nopeudella. Eläinlääkevalmisteen käytön turvallisuus ja teho sekä koirilla että kissoilla on osoitettu enintään yhden tunnin kestävässä toimenpiteissä. Seuraavat anestesian ylläpitoon suositellut annokset perustuvat kontrolloiduista laboratorio- ja kenttätutkimuksista saatuihin tietoihin ja vastaavat keskimääräistä koiran tai kissan

anestesian ylläpitoon tarvittavaa lääkemäärää. Todellinen annos perustuu kuitenkin yksittäisen potilaan vasteeseen.

Annostussuosituksset anestesian ylläpitoon ovat seuraavat:

	KOIRAT		KISSAT	
	Ilman esilääkitystä	Esilääkityksen kanssa	Ilman esilääkitystä	Esilääkityksen kanssa
Infuusioannos vakionopeudella				
mg/kg/tunti	8–9	6–7	10–11	7–8
mg/kg/ minuutti	0,13–0,15	0,10–0,12	0,16–0,18	0,11–0,13
ml/kg/ minuutti	0,013–0,015	0,010–0,012	0,016–0,018	0,011–0,013
Bolusannos jokaista kymmentä ylläpitominuuttia kohti				
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

Jos anestesiaa ylläpidetään eläinlääkevalmisteella ja toimenpide kestää pitempään kuin 5 – 10 minuuttia, siipineula tai katetri voidaan jättää laskimoon ja pieniä määriä eläinlääkevalmistetta voidaan injisoida myöhemmin anestesian halutun syvyyden ja keston ylläpitämiseksi. Kun ylläpidossa käytetään eläinlääkevalmistetta, heräämisvaihe kestää yleensä keskimäärin pitempään kuin käytettäessä ylläpitoaineena inhalaatiokaasua.

4.10 Yliannostus (oireet, hätätoimenpiteet, vastalääkkeet) (tarvittaessa)

Yliannostuksen akuutti siedettävyyden on osoitettu koirilla enintään suositellun annoksen 2 mg/kg kymmenkertaisilla annoksilla (eli enintään annoksella 20 mg/kg), kissoilla enintään suositellun annoksen 5 mg/kg viisinkertaisilla annoksilla (eli enintään annoksella 25 mg/kg) ja kaneilla enintään suositellun annoksen kolminkertaisilla annoksilla (eli enintään annoksella 15 mg/kg). Nämä liian suuret annokset aiheuttavat 60 sekunnin aikana annettuina apnean ja keskivaltimopaineen väliaikaisen laskun. Verenpaineen lasku ei ole hengenvaarallinen, ja sykemuutokset kompensoivat sen. Näitä eläimiä voidaan hoitaa ainoastaan jaksoittaisella ylipaineventilaatiolla (jos tarpeen) käyttämällä huoneilmaa tai happea (hapen antoa suositellaan). Herääminen on nopeaa, eikä jäännösvaikutuksia ole.

4.11 Varo aika

Ei saa käyttää elintarvikkeeksi tarkoitetuille kaneille.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Hermostoon vaikuttavat lääkkeet, muut yleisanesteetit.
ATCvet-koodi: QN01AX05.

5.1 Farmakodynamiikka

Alfaksaloni (3- α -hydroksi-5- α -pregnaani-11,20-dioni) on neuroaktiivinen steroidimolekyyli, jolla on yleisanesteetin ominaisuuksia. Alfaksalonin ensisijainen anesteettinen vaikutustapa on hermosolujen solukalvon kloridi-ionien kuljetuksen modulaatio, joka johtuu alfaksalonin sitoutumisesta solun pinnan GABA_A-reseptoreihin.

5.2 Farmakokinetiikka

Kissoilla keskimääräinen eliminaation puoliintumisaika plasmassa ($t_{1/2}$) on noin 45 minuuttia laskimoon annetun 5 mg/kg alfaksalonikerta-annoksen jälkeen. Plasmapuhdistuma on 25 ml/kg/min. Jakautumistilavuus on 1,8 l/kg.

Koirilla keskimääräinen eliminaation puoliintumisaika plasmassa ($t_{1/2}$) on noin 25 minuuttia laskimoon annetun 2 mg/kg alfaksalonikerta-annoksen jälkeen. Plasmapuhdistuma on 59 ml/kg/min.

Jakautumistilavuus on 2,4 l/kg.

Kaneilla keskimääräinen eliminaation puoliintumisaika plasmassa ($t_{1/2}$) on noin 46 minuuttia laskimoon annetun 5 mg/kg alfaksalonikerta-annoksen jälkeen. Plasmapuhdistuma on 56 ml/kg/min. Jakautumistilavuus on 3,6 l/kg.

Koirilla, kissoilla ja kaneilla alfaksalonin eliminaatio vahvistaa ei-lineaariset (annosriippuvaliset) farmakokineettiset ominaisuudet.

Kissoilla ja koirilla tehdyissä *in vitro*-hepatosyyttitutkimuksissa on osoitettu, että alfaksalonille tapahtuu sekä vaiheen I (sytokromi P450:stä riippuvaa) ja vaiheen II (konjugaatiosta riippuvaa) metaboliaa. Sekä kissoilla että koirilla muodostuu samaa viittä (5) vaiheen I alfaksalonin metaboliittia. Kissoilla havaittuja vaiheen II metaboliitteja ovat alfaksalonisulfaatti ja alfaksaloniglukuronidi, kun taas koirilla on havaittu alfaksaloniglukuronidia.

Alfaksalonin metaboliitit eliminoituvat koirasta ja kissasta muiden lajien tavoin todennäköisesti maksan, ulosteen ja munuaisten kautta.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Hydroksipropylibetadeksi
Natriumkloridi
Dinatriumfosfaatti
Kaliumdivetyfosfaatti
Kloorikresoli
Bentsetoniumkloridi
Etanoli
Natriumhydroksidi (pH:n säätöön)
Kloorivetyhappo, väkevä (pH:n säätöön)
Injektionesteisiin käytettävä vesi

6.2 Tärkeimmät yhteensopimattomuudet

Koska yhteensopimattomuustutkimuksia ei ole tehty, eläinlääkevalmistetta ei saa sekoittaa muiden eläinlääkevalmisteiden kanssa.

6.3 Kestoaika

Avaamattoman pakkauksen kesto aika: 3 vuotta.
Sisäpakkauksen ensimmäisen avaamisen jälkeinen kesto aika: 28 vuorokautta.

6.4 Säilytystä koskevat erityiset varotoimet

Säilytä alle 25 °C. Säilytä injektio pullo ulkopakkauksessa. Herkkä valolle.

6.5 Pakkaustyyppi ja sisäpakkauksen kuvaus

Pahvirasia, jossa on yksi 10 ml:n tai 20 ml:n lasinen injektio pullo. Injektio pullossa on bromibutylikumitulppa ja alumiinisuoju s.

Kaikkia pakkauskojia ei välttämättä ole markkinoilla.

6.6 Erityiset varotoimet käyttämättömien lääkevalmisteiden tai niistä peräisin olevien jättemateriaalien hävittämiselle

Käyttämättömät eläinlääkevalmisteet tai niistä peräisin olevat jättemateriaalit on hävitettävä paikallisten määräysten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

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

8. MYYNTILUVAN NUMERO

35207

**9. ENSIMMÄISEN MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ
/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

Ensimmäisen myyntiluvan myöntämispäivämäärä: 28.06.2018

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

04.12.2020

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

Klorkresol 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.

Baserat på säkerhet efter marknadsföring har neurologiska tecken (kramper, muskelryckningar, darning, förlängd anestesi), hjärt-respiratoriska tecken (hjärtstopp, bradykardi, bradypné) och beteende tecken (hyperaktivitet, vokalisering) rapporterats mycket sällsynt.

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 anestesikvalitet 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).

Dossprutan 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

Hydroxietylpropylbetadex
Natriumklorid
Dinatriumfosfat
Kaliumdivätefosfat
Klorkresol
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 injektionsflaskan 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

35207

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för första godkännandet: 28.06.2018

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

04.12.2020

FÖRBUD MOT FÖRSÄLJNING, TILLHANDAHÅLLANDE OCH/ELLER ANVÄNDNING

Ej relevant.