

PŘÍLOHA I
SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV VETERINÁRNÍHO LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Alfaxan Multidose 10 mg/ml injekční roztok pro psy a kočky

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Každý 1 ml roztoku obsahuje:

Léčivá látka:

Alfaxalonum 10 mg

Excipients:

Ethanol 150 mg

Chlorokresol 1 mg

Benzethonium-chlorid 0,2 mg

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Injekční roztok.

Čirý bezbarvý roztok.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Cílové druhy zvířat

Psi a kočky.

4.2 Indikace s upřesněním pro cílový druh zvířat

Jako indukční prostředek před inhalační anestézií. Jako jediné anestetikum k indukci a udržování anestezie pro provedení vyšetřovacích postupů nebo chirurgických zákroků.

4.3 Kontraindikace

Nepoužívejte v kombinaci s jinými intravenózními anestetiky.

Nepoužívat v případech přecitlivělosti na léčivou látku nebo na některou z pomocných látek.

4.4 Zvláštní upozornění pro každý cílový druh

Analgetické vlastnosti alfaxalonu jsou omezeny. V případě postupů, u kterých lze předpokládat, že vyvolají bolest, musí být poskytnuta vhodná perioperační analgésie.

4.5 Zvláštní opatření pro použití

Zvláštní opatření pro použití u zvířat

Bezpečnost veterinárního léčivého přípravku u zvířat mladších 12 týdnů nebyla prokázána.

Zejména u psů dochází často k přechodné post-indukční apnoe – podrobnosti viz bod 4.6. V takových případech je třeba provést endotracheální intubaci a zahájit podávání kyslíku. Před podáním přípravku je třeba se ujistit, že jsou k dispozici prostředky k zajištění přerušované ventilace pozitivním přetlakem. K minimalizaci rizika výskytu apnoe, aplikujte veterinární léčivý přípravek pomalu intravenózně a nikoli jako rychlý bolus. Použití zavedeného katetru u psů a koček se doporučuje jako nejlepší postup pro anestetické procedury.

Zejména při použití vyšších dávek veterinárního léčivého přípravku může dojít k respirační depresi závislé na velikosti podané dávky. V takovém případě je potřeba k odvrácení hrozící hypoxemie/hyperkapnie zahájit podávání kyslíku nebo zahájit přerušovanou ventilaci pozitivním přetlakem. To je zvláště důležité v případech, kdy anestezie představuje zvýšené riziko a v případech, kdy musí být anestezie udržována po delší dobu.

V případě výrazného snížení průtoku krve játry nebo závažného poškození jaterních buněk, může u psů i u koček dávkovací interval pro udržování anestézie přerušovaným podáním bolu přípravku vyžadovat prodloužení o více než 20%, nebo udržovací dávka při kontinuální intravenózní infuzi snížení o více než 20%. U koček nebo psů s renální insuficiencí může být potřebné snížení dávek pro indukci a udržování anestézie.

Stejně jako u všech celkových anestetik platí:

- Před podáním anestetika by zvíře mělo být vylučněno.
- Stejně jako u jiných intravenózních anestetik, u zvířat se srdečním nebo respiračním poškozením nebo u hypovolemických nebo oslabených zvířat je nutná opatrnost.
- Doporučuje se další monitorování a zvláštní pozornost je třeba věnovat respiračním parametrům u starších zvířat a v případech, kdy se u zvířat vyskytuje další fyziologický stres vyvolaný přítomností patologického procesu, šokem nebo císařským řezem.
- Po indukci anestézie se k udržení průchodnosti dýchacích cest doporučuje použití endotracheální trubice.
- Během fáze udržování anestézie je vhodné podávat přídavný kyslík.
- Může dojít k respiračním potížím – pokud nasycení hemoglobinu kyslíkem ($SpO_2\%$) klesne pod 90 % nebo pokud apnoe přetrvává déle než 60 sekund, je třeba zvážit ventilaci plic kyslíkem.
- Při detekci srdeční arytmie je třeba věnovat pozornost především respirační ventilaci kyslíkem a následně příslušné srdeční terapii nebo intervenci.

Ve fázi vyvedení z anestézie se doporučuje se zvířaty nemanipulovat, ani je nerušit. To může vyvolávat samovolné pádlovací pohyby končetin, drobné svalové záškuby nebo prudší pohyby. Je žádoucí přijmout opatření, která sníží riziko výskytu takových reakcí, v případě výskytu však tyto reakce nejsou klinicky významné. Použití benzodiazepinu jako jediné premedikační látky může pravděpodobnost psychomotorického podráždění zvýšit.

Zvláštní opatření určené osobám, které podávají veterinární léčivý přípravek zvířatům

Tento přípravek je sedativum, zabraňte náhodnému samopodání injekce.

Chraňte jehlu až do okamžiku podání přípravku.

V případě náhodného samopodání vyhledejte ihned lékařskou pomoc a ukažte příbalovou informaci nebo etiketu praktickému lékaři.

Přípravek může způsobit podráždění po kontaktu s pokožkou nebo očima.

Potřísněnou pokožku nebo oči ihned omyjte vodou.

4.6 Nežádoucí účinky (frekvence a závažnost)

V klinických studiích s tímto veterinárním léčivým přípravkem došlo velmi často, u 44 % psů a 19 % koček, k výskytu post-indukční apnoe, definované jako dechová zástava po dobu 30 sekund nebo déle. Průměrná doba trvání apnoe u těchto zvířat byla 100 sekund u psů a 60 sekund u koček. Proto by měla být zavedena endotracheální intubace a podávání kyslíku.

Na základě postmarketingových zkušeností s léčbou byly velmi vzácně hlášeny neurologické příznaky (křeče, myoklonus, třes, prodloužené buzení z anestézie), kardiopulmonální potíže (srdeční zástava, bradykardie, bradypnoe) a změny v chování (hyperaktivita, vokalizace).

Četnost nežádoucích účinků je charakterizována podle následujících pravidel:

- velmi časté (nežádoucí účinek se projevil u více než 1 z 10 ošetřených zvířat)

- časté (u více než 1, ale méně než 10 ze 100 ošetřených zvířat)
- neobvyklé (u více než 1, ale méně než 10 z 1000 ošetřených zvířat)
- vzácné (u více než 1, ale méně než 10 z 10000 ošetřených zvířat)
- velmi vzácné (u méně než 1 z 10000 ošetřených zvířat, včetně ojedinělých hlášení).

4.7 Použití v průběhu březosti, laktace nebo snášky

Nebyla stanovena bezpečnost veterinárního léčivého přípravku v případech, kdy je žádoucí zachování březosti nebo v průběhu laktace. Nebyly hodnoceny účinky na plodnost. Studie s alfaxalonem prováděné na březích myších, potkanech a králících nepodaly důkaz o škodlivých účincích na ošetřená zvířata nebo na reprodukční ukazatele u jejich potomstva. Přípravek by měl být použit u březích zvířat pouze na základě zvážení poměru terapeutického prospěchu a rizika příslušným veterinárním lékařem. Přípravek byl bezpečně používán u psů pro indukci anestezie před porodem štěňat císařským řezem. V těchto studiích nebyli psi premedikováni, byla stanovena dávka 1 až 2 mg / kg (tj. o něco nižší, než obvyklá 3 mg / kg, viz bod 4.9), a přípravek byl podáván za účelem požadovaného účinku, jak je doporučeno.

4.8 Interakce s dalšími léčivými přípravky a další formy interakce

Byla prokázána bezpečnost veterinárního léčivého přípravku při použití v kombinaci s následujícími skupinami léčiv používanými k premedikaci:

Třída léčiva	Příklady
Fenothiaziny	acepromazin maleát
Anticholinergní látky	atropin sulfát
Benzodiazepiny	diazepam, midazolam hydrochlorid
Agonisté alfa-2-adrenoceptoru	xylazin hydrochlorid, medetomidin hydrochlorid
Opiáty	metadon, morfin sulfát, butorfanol tartrát, buprenorfin hydrochlorid
Nesteroidní protizánětlivá léčiva	karprofen, meloxicam

V případě současného použití veterinárního léčivého přípravku s dalšími léčivy, které vyvolávají útlum centrálního nervového systému, je nutné očekávat zesílení tlumivých účinků veterinárního léčivého přípravku, které vyžaduje, aby po dosažení požadované hloubky anestezie bylo další podávání léčivého přípravku přerušeno.

Použití jednoho premedikačního léčiva nebo jejich kombinace obvykle snižuje potřebnou dávku veterinárního léčivého přípravku.

Premedikace agonisty alfa-2-adrenoreceptoru, například xylazinem nebo medetomidinem, může délku trvání anestezie v závislosti na dávce významně prodloužit. Ke zkrácení fáze vyvedení z anestezie může být žádoucí vyrušit účinky těchto premedikačních léčiv.

Benzodiazepiny by se neměly používat jako jediná premedikační léčiva u psů a koček, protože kvalita anestezie u některých pacientů nemusí být dostatečná. Benzodiazepiny je možné bezpečně a účinně použít v kombinaci s jinými premedikačními přípravky a veterinárním léčivým přípravkem.

Viz dále část 4.3.

4.9 Podávané množství a způsob podání

Intravenózní podání.

Indukce anestezie:

Indukční dávka veterinárního léčivého přípravku je založena na údajích získaných z kontrolovaných laboratorních a terénních studií a jedná se o dávku léčiva, potřebnou k úspěšné indukci anestézie pro 9 z 10 psů nebo koček (tj. 90. percentil)

Doporučené dávkování pro indukci anestézie je následující:

	PSI		KOČKY	
	nepremedikovaní	premedikovaní	nepremedikované	premedikované
mg/kg	3	2	5	5
ml/kg	0,3	0,2	0,5	0,5

Do dávkovacího aplikátoru určeného k podání přípravku je třeba připravit výše uvedenou dávku. S aplikací je třeba pokračovat až do doby, kdy lékař považuje hloubku anestézie za dostatečnou pro endotracheální intubaci, nebo do úplné aplikace celé dávky. Potřebné rychlosti injekčního podání lze dosáhnout aplikací jedné čtvrtiny ($\frac{1}{4}$) vypočtené dávky každých 15 sekund, aby celková dávka, pokud je potřeba ji skutečně celou podat, byla aplikována po dobu prvních 60 sekund. Pokud po uplynutí 60 sekund od úplné aplikace první indukční dávky není provedení intubace stále možné, je možné pro dosažení účinku aplikovat ještě jednu podobnou dávku.

Udržování anestézie:

Po indukci anestézie veterinárním léčivým přípravkem je možné zvíře intubovat a anestezii udržovat tímto veterinárním léčivým přípravkem, nebo inhalačním anestetikem. Udržovací dávky veterinárního léčivého přípravku je možné aplikovat jako přídavné bolusy, nebo jako infuzi konstantní rychlosti. Byla prokázána bezpečnost a účinnost veterinárního léčivého přípravku u psů i u koček při zákrocích trvajících až jednu hodinu. Následující dávky doporučené k udržování anestézie jsou založeny na údajích získaných z kontrolovaných laboratorních a terénních studií a představují průměrné množství léčiva potřebného k udržování anestézie u psů a koček. Aktuální dávka však bude záležet na reakci každého pacienta.

Doporučené dávkování k udržování anestézie:

	PSI		KOČKY	
	nepremedikovaní	premedikovaní	nepremedikované	premedikované
Dávka pro konstantní rychlost infuze				
mg/kg/h	8–9	6–7	10–11	7–8
mg/kg/min	0,13–0,15	0,10–0,12	0,16–0,18	0,11–0,13
ml/kg/min	0,013–0,015	0,010–0,012	0,016–0,018	0,011–0,013
Dávka bolusu na každých 10 minut udržování				
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

Tam, kde je pro udržování anestézie pro zákroky trávající déle než 5 až 10 minut použit tento veterinární léčivý přípravek, lze pro udržení požadované úrovně anestézie a její trvání ponechat v žíle motýlkovou jehlu nebo kanylu a malá množství veterinárního léčivého přípravku potřebná k udržení hloubky a délky trvání anestézie následně aplikovat injekčně. Při použití veterinárního léčivého přípravku k udržení anestézie trvá fáze vyvedení z anestézie ve většině případů v průměru déle než při použití inhalačního plynu jako udržovací látky.

4.10 Předávkování (symptomy, první pomoc, antidota), pokud je to nutné

Bylo prokázáno, že veterinární léčivý přípravek je snášen i v případě předávkování až do 10násobku doporučené dávky 2 mg/kg u psa (tj. až do 20 mg/kg) a až do 5násobku doporučené dávky 5 mg/kg u kočky (tj. až do 25 mg/kg). U psů i koček tyto nadměrné dávky aplikované během 60 sekund způsobí apnoe a přechodné snížení průměrného arteriálního krevního tlaku. Snížení krevního tlaku není život ohrožující a je kompenzováno změnami v srdeční frekvenci. Tato zvířata je možné ošetřit pouze ventilací přerušovaným přetlakem (v případě nutnosti) buď s použitím vzduchu v místnosti, nebo lépe kyslíkem. Zotavení je rychlé bez trvalých následků.

4.11 Ochranná(é) lhůta(y)

Není určeno pro potravinová zvířata.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

Farmakoterapeutická skupina: jiná celková anestetika, alfaxalon.
ATCvet kód: QN01AX05.

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Alfaxalon (3- α -hydroxy-5- α -pregnan-11,20-dion) je molekula neuroaktivního steroidu s vlastnostmi celkového anestetika. Primárním mechanismem anestetického účinku alfaxalonu je ovlivnění transportu chloridových iontů na buněčné membráně neuronu, v důsledku vazby alfaxalonu na receptory GABA_A na povrchu buněk.

5.2 Farmakokinetické údaje

U koček po jednorázové intravenózní dávce alfaxalonu v dávce 5 mg/kg živé hmotnosti je průměrný poločas eliminace z plazmy ($t_{1/2}$) přibližně 45 minut. Plazmatická clearance je 25 ml/kg/min. Distribuční objem je 1,8 l/kg.

U psů po jednorázové intravenózní dávce alfaxalonu v dávce 2 mg/kg živé hmotnosti je průměrný poločas eliminace z plazmy ($t_{1/2}$) přibližně 25 minut. Plazmatická clearance je 59 ml/kg/min. Distribuční objem je 2.4 l/kg.

U psů i koček vykazuje eliminace alfaxalonu nelineární (na dávce závislou) farmakokinetiku.

V *in vitro* studii s použitím hepatocytů u koček a psů bylo prokázáno, že se alfaxalon zapojuje jak do metabolismu fáze I (závislém na cytochromu P450) tak fáze II (závislém na konjugaci). Jak kočky, tak psi tvoří pět (5) shodných metabolitů fáze I alfaxalonu. Metabolity fáze II zjištěné u koček jsou alfaxalon sulfát a alfaxalon glukuronid, zatímco u psů byl zjištěn alfaxalon glukuronid.

Metabolity alfaxalonu jsou psy i kočkami eliminovány pravděpodobně jaterně-fekální a renální cestou, podobně jako u jiných druhů.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Hydroxypropylbetadex
Chlorid sodný
Bezvodý hydrogenfosforečnan sodný
Dihydrogenfosforečnan draselný
Chlorkresol
Benzethonium-chloride
Ethanol
Hydroxid sodný (pro úpravu pH)
Kyselina chlorovodíková, koncentrovaná (pro úpravu pH)
Voda pro injekci

6.2 Hlavní inkompatibility

Studie kompatibility nejsou k dispozici, a proto tento veterinární léčivý přípravek nesmí být mísen s žádnými dalšími veterinárními léčivými přípravky.

6.3 Doba použitelnosti

Doba použitelnosti veterinárního léčivého přípravku v neporušeném obalu: 3 roky.
Doba použitelnosti po prvním otevření vnitřního obalu: 28 dní.

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Uchovávejte při teplotě do 25 °C.
Uchovávejte lahvičku v papírové krabičce, aby byla chráněna před světlem.

6.5 Druh a složení vnitřního obalu

Papírová krabička s jednou skleněnou 10ml nebo 20ml injekční lahvičkou uzavřenou bromobutylovou pryžovou zátkou a hliníkovou pertlí.

6.6 Zvláštní opatření pro zneškodňování nepoužitého veterinárního léčivého přípravku nebo odpadu, který pochází z tohoto přípravku

Všechny nepoužité veterinární léčivé přípravky nebo odpad, který pochází z tohoto přípravku, musí být likvidován podle místních právních předpisů.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)

96/021/19-C

9. DATUM REGISTRACE/ PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

12. 3. 2019

10. DATUM REVIZE TEXTU

Únor 2021

DALŠÍ INFORMACE

Veterinární léčivý přípravek je vydáván pouze na předpis.