

BD/2021/REG NL 101435/zaak 877861

DE MINISTER VAN LANDBOUW, NATUUR EN VOEDSELKwaliteit,

In overeenstemming met de

MINISTER VAN VOLKSGEZONDHEID, WELZIJN EN SPORT,

Gezien het verzoek van Jurox (Ireland) Limited te Dublin d.d. 19 april 2021 tot wijziging van de handelsvergunning voor het diergeneesmiddel **Alfaxan 10 mg/ml oplossing voor injectie voor honden en katten**, ingeschreven onder nummer **REG NL 101435**;

Gelet op artikel 2.16 en artikel 2.18 van het Besluit diergeneesmiddelen;

Gehoord de Commissie Registratie Diergeneesmiddelen;

BESLUIT:

1. De wijziging van de handelsvergunning voor het diergeneesmiddel **Alfaxan 10 mg/ml oplossing voor injectie voor honden en katten**, ingeschreven onder nummer **REG NL 101435**, zoals aangevraagd d.d. 19 april 2021, is goedgekeurd.
2. De gewijzigde Samenvatting van Productkenmerken behorende bij het diergeneesmiddel **Alfaxan 10 mg/ml oplossing voor injectie voor honden en katten**, **REG NL 101435** treft u aan als bijlage I behorende bij dit besluit.
3. De gewijzigde etikettering- en bijsluiterteksten behorende bij het diergeneesmiddel **Alfaxan 10 mg/ml oplossing voor injectie voor honden en katten**, **REG NL 101435** treft u aan als bijlage II behorende bij dit besluit.
4. Aan deze handelsvergunning zijn de volgende voorwaarden verbonden:

Na wijziging van de handelsvergunning op verzoek van de handelsvergunninghouder dient:

- de fabrikant het diergeneesmiddel met ongewijzigde productinformatie (etikettering en bijsluiter) niet meer te vervaardigen;

BD/2021/REG NL 101435/zaak 877861

- de bestaande voorraad met ongewijzigde productinformatie (etikettering en bijsluiter) binnen 6 maanden te worden afgeleverd aan de groot- en/of kleinhandel.
5. Dit besluit wordt aangetekend in het register bedoeld in artikel 7.2, eerste lid van de Wet dieren.
6. De gewijzigde handelsvergunning treedt in werking op de datum van dagtekening dat dit besluit bekend is gemaakt in de Staatscourant.

Een belanghebbende kan tegen dit besluit een met redenen omkleed bezwaarschrift indienen bij de Minister van Landbouw, Natuur en Voedselkwaliteit. Als een bezwaarschrift wordt ingediend, moet dit binnen 6 weken na dagtekening van dit besluit in de Staatscourant worden verzonden naar:

Rijksdienst voor Ondernemend Nederland, afdeling Juridische Zaken, postbus 40219, 8004 DE Zwolle en een afschrift hiervan aan het agentschap College ter Beoordeling van Geneesmiddelen (aCBG) – afdeling Bureau Diergeneesmiddelen (BD), Postbus 8275, 3503 RG Utrecht.

DE MINISTER VAN LANDBOUW, NATUUR EN VOEDSELKWALITEIT,

namens deze:

Utrecht, 18 juni 2021

A handwritten signature in black ink, appearing to be 'F. Verheijen', written in a cursive style.

dhr. ir. F. Verheijen
Hoofd Bureau Diergeneesmiddelen

BIJLAGE I
SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET DIERGENEESMIDDEL

ALFAXAN 10 mg/ml oplossing voor injectie voor honden en katten

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Per ml:

Werkzaam bestanddeel:

Alfaxalone 10 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 Doeldierssoorten

Hond en kat.

4.2 Indicaties voor gebruik met specificatie van de doeldierssoorten

Als inductiemiddel voor inhalatieanesthesie voor honden en katten. 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.

4.4 Speciale waarschuwingen voor elke diersoort waarvoor het diergeneesmiddel bestemd is

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.

4.5 Speciale voorzorgsmaatregelen bij gebruik

Speciale voorzorgsmaatregelen voor gebruik bij dieren

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

De veiligheid van het diergeneesmiddel bij dieren die jonger zijn dan 12 weken 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.

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.

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 de patiënt nuchter is vóór toediening van het anestheticum;
- 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.

Bij een klein aantal honden en katten die ontwaken uit anesthesie met het diergeneesmiddel kan psychomotorische excitatie optreden. Postanesthetisch herstel moet derhalve op een geschikte locatie en met voldoende bewaking plaatsvinden. Gebruik van een benzodiazepine als enig diergeneesmiddel voor premedicatie kan het risico op psychomotorische excitatie verhogen.

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

Indien het diergeneesmiddel in contact komt met de ogen of de huid, onmiddellijk spoelen met water. In geval van accidentele zelfinjectie dient onmiddellijk een arts te worden geraadpleegd en de bijsluiter of het etiket te worden getoond.

4.6 Bijwerkingen (frequentie en ernst)

In klinische studies met het diergeneesmiddel trad bij 44% van de honden en 19% van de katten postinductie apneu op, hetgeen gedefinieerd was als het ophouden met ademen gedurende 30 seconden of meer. De gemiddelde duur van de apneu bij deze dieren was 100 seconden bij honden en 60 seconden bij katten. Endotracheale intubatie en zuurstoftoediening moeten daarom worden ingezet.

Neurologische symptomen (convulsies, myoclonus, tremor, langdurige anesthesie), cardiorespiratoire symptomen (hartstilstanden, bradycardie, bradypneu) en gedragsveranderingen (hyperactiviteit, vocaliseren) zijn zeer zelden gemeld op basis van veiligheidservaring na markttoelating.

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)

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 behandelende dierenarts. Het diergeneesmiddel is veilig gebruikt bij honden voor de inductie van anesthesie voorafgaand aan de geboorte van puppies met een keizersnede. In deze studies werd geen premedicatie toegediend aan de honden en werd een dosis van 1-2 mg / kg opgetrokken (dwz iets lager dan de gebruikelijke 3 mg / kg dosis, zie rubriek 4.9) en het diergeneesmiddel werd toegediend zoals aanbevolen, op effect.

4.8 Interactie met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

De veiligheid van het diergeneesmiddel werd aangetoond bij gebruik in combinatie met de volgende diergeneesmiddelen voor premedicatie:

Soort geneesmiddel	Voorbeelden
Fenothiazines	acepromazinemaleaat
Anticholinerge middelen	atropinesulfaat
Benzodiazepines	diazepam, midazolamhydrochloride
Alfa-2-adrenoceptoragonisten	xylazinehydrochloride, medetomidinehydrochloride
Opiaten	methadon, morfinesulfaat, butorfanoltartraat, buprenorfinehydrochloride
NSAID's	carprofen, meloxicam

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 diergeneesmiddelen 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 antageneren.

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

Inductie van anesthesie:

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

De aanbevolen doseringen voor inductie van anesthesie zijn de volgende:

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

De injectiespuit moet worden klaargemaakt met de aangegeven dosis. Het diergeneesmiddel 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:

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 diergeneesmiddel 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) en tot 5 keer de aanbevolen dosis van 5 mg/kg bij de kat (dit is tot 25 mg/kg). Bij zowel honden als katten 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 Wachttijden

Niet van toepassing.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

Farmacotherapeutische groep: 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 steroïdmolecule 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

Het distributievolume na een enkele injectie van de klinische doses van 2 en 5 mg alfaxalone per kg lichaamsgewicht bij honden en katten is respectievelijk 2,4 l/kg en 1,8 l/kg. *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.

Bij katten is de gemiddelde halfwaardetijd voor eliminatie uit het plasma ($t_{1/2}$) voor alfaxalone ongeveer 45 minuten voor een dosis van 5 mg/kg. De gemiddelde plasmaklaring voor een dosis van 5 mg/kg is $25,1 \pm 7,6$ ml/kg/min.

Bij honden is de gemiddelde halfwaardetijd voor eliminatie uit het plasma ($t_{1/2}$) voor alfaxalone ongeveer 25 minuten voor een dosis van 2 mg/kg. De plasmaklaring voor een dosis van 2 mg/kg is $59,4 \pm 12,9$ ml/kg/min.

Zowel bij honden als katten vertoont de eliminatie van alfaxalone een niet-lineaire (dosisafhankelijke) farmacokinetiek.

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

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Hydroxypropylbetadex
Natriumchloride
Dinatriumfosfaat anhydraat
Kaliumdiwaterstoffosfaat
Natriumhydroxide (voor pH regeling)
Zoutzuur, geconcentreerd (voor pH regeling)
Water voor injecties

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: 2 jaar.
Dit diergeneesmiddel bevat geen antimicrobieel conserveermiddel. Restanten van het diergeneesmiddel in de injectieflacon na gebruik van de vereiste dosis, dienen te worden weggegooid.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Beschermen tegen bevrozing. Bewaren in de oorspronkelijke verpakking.

6.5 Aard en samenstelling van de primaire verpakking

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

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 VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

REG NL 101435

9. DATUM EERSTE VERGUNNINGVERLENING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste vergunningverlening: 25 april 2008.
Datum van laatste verlenging: 3 mei 2011.

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

18 juni 2021

KANALISATIE

UDD

BIJLAGE II
ETIKETTERING EN BIJSLUITER

A. ETIKETTERING

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD
GEGEVENS DIE OP DE PRIMAIRE VERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD**Kartonnen doos 10 ml****1. BENAMING VAN HET DIERGENEESMIDDEL**

Alfaxan 10 mg/ml oplossing voor injectie voor honden en katten
Alfaxalone

2. GEHALTE AAN WERKZAME BESTANDDELEN

Alfaxalone 10 mg/ml

3. FARMACEUTISCHE VORM

Oplossing voor injectie

4. VERPAKKINGSGROOTTE

10 ml

5. DOELDIERSOORTEN WAARVOOR HET DIERGENEESMIDDEL BESTEMD IS**6. INDICATIES****7. WIJZE VAN GEBRUIK EN VAN TOEDIENINGSWEG(EN)**

Lees vóór gebruik de bijsluiter. Voor intraveneuze toediening.

8. WACHTTIJDEN**9. SPECIALE WAARSCHUWINGEN, INDIEN NOODZAKELIJK**Waarschuwing voor de gebruiker:

Indien het diergeneesmiddel in contact komt met de ogen of de huid, onmiddellijk spoelen met water.
In geval van accidentele zelfinjectie dient onmiddellijk een arts te worden geraadpleegd en de bijsluiter of het etiket te worden getoond.

10. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP. {maand/jaar}

11. BIJZONDERE BEWAARVOORSCHRIFTEN

Niet in de vriezer bewaren.
Dit diergeneesmiddel bevat geen antimicrobieel conserveringsmiddel.
De resterende oplossing dient na het opzuigen van de vereiste dosering te worden weggegooid.
Bewaren in de oorspronkelijke verpakking.

**12. SPECIALE VOORZORGSMATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-
GEBRUIKTE DIERGENEESMIDDELEN OF EVENTUELE RESTANTEN HIERVAN**

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

**13. VERMELDING “UITSLUITEND VOOR DIERGENEESKUNDIG GEBRUIK” EN
VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN VAN DE LEVERING EN HET
GEBRUIK, INDIEN VAN TOEPASSING**

Uitsluitend voor diergeneeskundig gebruik – UDD

14. VERMELDING “BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN BEWAREN”

Buiten het zicht en bereik van kinderen bewaren.

**15. NAAM EN ADRES 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

16. NUMMER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

REG NL 101435

17. PARTIJNUMMER FABRIKANT

Lot

MINIMALE GEGEVENS DIE OP KLEINE VERPAKKINGSEENHEDEN MOETEN WORDEN VERMELD**Glazen injectieflacon 10 ml****1. BENAMING VAN HET DIERGENEESMIDDEL**

Alfaxan 10 mg/ml oplossing voor injectie voor honden en katten
Alfaxalone

2. GEHALTE AAN WERKZAME BESTANDDELEN**3. SAMENSTELLING PER GEWICHT, PER VOLUME OF AANTAL EENHEDEN**

10 ml

4. TOEDIENINGSWEG(EN)

Lees vóór gebruik de bijsluiter. Voor intraveneuze toediening

5. WACHTTIJDEN**6. PARTIJNUMMER**

Lot

7. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP. {maand/jaar}

8. VERMELDING “UITSLUITEND VOOR DIERGENEESKUNDIG GEBRUIK”

Uitsluitend voor diergeneeskundig gebruik – UDD

9. NUMMER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

REG NL 101435

B. BIJSLUITER

BIJSLUITER**Alfaxan 10 mg/ml oplossing voor injectie voor honden en katten****1. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN EN DE FABRIKANT VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE, INDIEN VERSCHILLEND**

Houder van de vergunning voor het in de handel brengen en fabrikant verantwoordelijk voor vrijgifte:
Jurox (Ireland) Limited
The Black Church
St. Mary's Place, Dublin D07 P4AX, Ierland

2. BENAMING VAN HET DIERGENEESMIDDEL

Alfaxan 10 mg/ml oplossing voor injectie voor honden en katten
Alfaxalone

3. GEHALTE AAN WERKZAME EN OVERIGE BESTANDDELEN

Alfaxalone 10 mg/ml
Heldere, kleurloze oplossing voor injectie

4. INDICATIES

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

5. CONTRA-INDICATIES

Niet gebruiken in combinatie met andere intraveneuze anesthetica.

6. BIJWERKINGEN

In klinische studies met het diergeneesmiddel, trad bij 44% van de honden en 19% van de katten postinductie apneu op, hetgeen gedefinieerd was als het ophouden met ademen gedurende 30 seconden of meer. De gemiddelde duur van de apneu bij deze dieren was 100 seconden bij honden en 60 seconden bij katten. Endotracheale intubatie en zuurstoftoediening moeten daarom worden ingezet.

Neurologische symptomen (convulsies, myoclonus, tremor, langdurige anesthesie), cardiorespiratoire symptomen (hartstilstanden, bradycardie, bradypneu) en gedragsveranderingen (hyperactiviteit, vocaliseren) zijn zeer zelden gemeld (minder dan 1 van de 10.000 behandelde dieren) op basis van veiligheidservaring na markttoelating.

Indien u bijwerkingen vaststelt, zelfs wanneer die niet in deze bijsluiter worden vermeld, of u vermoedt dat het diergeneesmiddel niet werkzaam is, wordt u verzocht uw dierenarts hiervan in kennis te stellen.

7. DOELDIERSOORTEN

Hond en kat.

8. DOSERING VOOR ELKE DOELDIERSOORT , TOEDIENINGSWEG(EN) EN WIJZE VAN GEBRUIK

Inductie van anesthesie:

De inductiedosis van het middel 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 honden of katten (d.w.z. 90^{ste} percentieel).

De aanbevolen doseringen voor inductie van anesthesie zijn de volgende:

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

De injectiespuit moet worden klaargemaakt met de aangegeven dosis. Het diergeneesmiddel 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:

Na inductie van anesthesie met het diergeneesmiddel kan het dier geïntubeerd worden en kan de anesthesie onderhouden worden met het 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 diergeneesmiddel 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 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 van 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.

9. AANWIJZINGEN VOOR EEN JUISTE TOEDIENING

-

10. WACHTTIJDEN

Niet van toepassing

11. BIJZONDERE BEWAARVOORSCHRIFTEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen bewaren.

Niet in de vriezer bewaren. Bewaren in de oorspronkelijke verpakking.

Dit diergeneesmiddel bevat geen antimicrobieel conserveermiddel. Resterende oplossing in de injectieflacon dient na gebruik van de vereiste dosis te worden weggegooid.

12. SPECIALE WAARSCHUWINGEN

Onverenigbaarheden

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

Speciale voorzorgsmaatregelen voor gebruik bij dieren

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

De veiligheid van het diergeneesmiddel bij dieren die jonger zijn dan 12 weken is niet aangetoond. Voorbijgaande postinductie apneu treedt frequent op, vooral bij honden – zie rubriek 6 van de bijsluiter 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 (gedurende een periode van ongeveer 60 seconden) en niet als een snelle dosis.

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.

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 diergeneesmiddelen voor algemene anesthesie:

- wordt geadviseerd ervoor te zorgen dat de patiënt nuchter is voor toediening van het anestheticum.
- 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.

Bij een klein aantal honden en katten die ontwaken uit anesthesie met het diergeneesmiddel kan psychomotorische excitatie optreden. Postanesthetisch herstel moet derhalve op een geschikte locatie en met voldoende bewaking plaatsvinden. Gebruik van een benzodiazepine als enig diergeneesmiddel voor premedicatie kan het risico op psychomotorische excitatie verhogen.

Dracht of lactatie

De veiligheid van het diergeneesmiddel is niet bewezen in geval de dracht gecontinueerd moet worden of tijdens 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 behandelende dierenarts. Het diergeneesmiddel is veilig gebruikt bij honden voor de inductie van anesthesie voorafgaand aan de geboorte van puppies met een keizersnede. In deze studies werd geen premedicatie toegediend aan de honden en werd een dosis van 1-2 mg / kg opgetrokken (dwz iets lager dan de gebruikelijke 3 mg / kg dosis, zie rubriek “Inductie van anesthesie”) en het diergeneesmiddel werd toegediend zoals aanbevolen, op effect.

Interactie met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

De veiligheid van het diergeneesmiddel werd aangetoond bij gebruik in combinatie met de volgende diergeneesmiddelen voor premedicatie:

Soort geneesmiddel	Voorbeelden
Fenothiazines	acepromazinemaleaat
Anticholinerge middelen	atropinesulfaat
Benzodiazepines	diazepam, midazolamhydrochloride
Alfa-2-adrenoceptoragonisten	xylazinehydrochloride, medetomidinehydrochloride
Opiaten	methadon, morfinesulfaat, butorfanoltartraat, buprenorfinehydrochloride
NSAID's	carprofen, meloxicam

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

Het gebruik van één of meerdere diergeneesmiddelen 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 diergeneesmiddelen 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.

Overdosering (symptomen, procedures in noodgevallen, antidota)

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) en tot 5 keer de aanbevolen dosis van 5 mg/kg bij de kat (dit is tot 25 mg/kg). Bij zowel honden als katten 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.

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

Indien het diergeneesmiddel in contact komt met de ogen of de huid, onmiddellijk spoelen met water. In geval van accidentele zelfinjectie dient onmiddellijk een arts te worden geraadpleegd en de bijsluiter of het etiket te worden getoond.

13. SPECIALE VOORZORGSMATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET- GEBRUIKTE DIERGENEESMIDDELEN OF EVENTUEEL AFVALMATERIAAL

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

14. DE DATUM WAAROP DE BIJSLUITER VOOR HET LAATST IS HERZIEN

18 juni 2021

15. OVERIGE INFORMATIE**Farmacodynamische eigenschappen**

Alfaxalone (3- α -hydroxy-5- α -pregnane-11,20-dione) is een neuro-actieve steroïdmolecule 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.

Farmacokinetische eigenschappen

Het distributievolume na een enkele injectie van de klinische doses van 2 en 5 mg alfaxalone per kg lichaamsgewicht bij honden en katten is respectievelijk 2,4 l/kg en 1,8 l/kg.

Bij katten is de gemiddelde halfwaardetijd voor eliminatie uit het plasma ($t_{1/2}$) voor alfaxalone ongeveer 45 minuten voor een dosis van 5 mg/kg.

De gemiddelde plasmaklaring voor een dosis van 5 mg/kg is $25,1 \pm 7,6$ ml/kg/min.

Bij honden is de gemiddelde halfwaardetijd voor eliminatie uit het plasma ($t_{1/2}$) voor alfaxalone ongeveer 25 minuten voor een dosis van 2 mg/kg. De plasmaklaring voor een dosis van 2 mg/kg is $59,4 \pm 12,9$ ml/kg/min.

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

KANALISATIE

UDD

REG NL 101435