

DODATAK I
SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA

NERFASIN 20 mg/mL,
otopina za injekciju
KLASA: UP/I-322-05/18-01/304
URBROJ: 525-10/0549-20-4

Ministarstvo poljoprivrede

siječanj 2020.

ODOBRENO

1/23

1. NAZIV VETERINARSKO-MEDICINSKOG PROIZVODA

NERFASIN, 20 mg/mL, otopina za injekciju, za goveda, konje, pse i mačke

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedan mL otopine za injekciju sadržava:

Djelatna tvar:

Ksilazin 20,0 mg
(odgovara 23,31 mg ksilazinklorida)

Pomoćne tvari:

Metilparahidroksibenzoat (E218) 1,0 mg

Potpuni popis pomoćnih tvari vidi u odjeljku 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Otopina za injekciju.

Bistra, bezbojna otopina.

4. KLINIČKE POJEDINOSTI

4.1 Ciljne vrste životinja

Govedo, konj, pas i mačka

4.2 Indikacije za primjenu, navesti ciljne vrste životinja

Sedacija.

Premedikacija u kombinaciji s anestetikom.

4.3 Kontraindikacije

Ne primjenjivati životinjama preosjetljivim na djelatnu ili bilo koju pomoćnu tvar.

Ne primjenjivati životinjama sa želučano-crijevnom opstrukcijom jer je vjerojatno da miorelaksantna svojstva ovoga veterinarsko-medicinskog proizvoda (VMP) pojačavaju učinak opstrukcije, kao i zbog mogućeg povraćanja.

Ne primjenjivati životinjama s teškim oštećenjima bubrega ili jetre, poremećajima u disanju, nepravilnostima u radu srca, te stanjima sniženog tlaka i/ili šoka.

Ne primjenjivati životinjama sa šećernom bolesti.

Ne primjenjivati životinjama kojima se u anamnezi spominju grčevi.

Ne primjenjivati teladi mlađoj od tjedan dana, ždrebadu mlađoj od 2 tjedna, a štenadi i mačićima mladim od 6 tjedana.

Ne primjenjivati u zadnjem stadiju gravidnosti (opasnost preranog porođaja), osim u vrijeme porođaja (vidi odjeljak 4.7).

4.4 Posebna upozorenja za svaku od ciljnih vrsta životinja

Konji:

Ksilazin koči normalan motilitet crijeva. Stoga se smije primjenjivati samo konjima s kolikama koji ne odgovaraju na primjenu analgetika. Primjenu ksilazina treba izbjegavati u konja s poremećenom funkcijom slijepog crijeva.

NERFASIN 20 mg/mL,
otopina za injekciju
KLASA: UP/I-322-05/18-01/304
URBROJ: 525-10/0549-20-4

Ministarstvo poljoprivrede

siječanj 2020.

ODOBRENO

Nakon primjene ksilazina konji nevoljko hodaju te stoga, kada je god moguće, ksilazin treba aplicirati na mjestu na kojem će životinja biti pregledana/liječena.

Ovaj VMP treba s oprezom primijeniti jedinkama koje su sklone laminitisu/kopitna kočina (upala kopitnog korijuma).

Konjima s bolestima ili umanjenom funkcijom dišnih putova može se nakon aplikacije ksilazina razviti dispneja opasna po život.

Treba primijeniti što je moguće manju dozu VMP-a.

Primjenu ksilazina u kombinaciji s drugim VMP-om za uvod u anesteziju ili s anestetima treba temeljiti na procjeni koristi i rizika. Prilikom procjene treba uzeti u obzir sastav VMP-a, njegovu dozu te vrstu kirurškog zahvata. Preporučene doze vjerojatno se razlikuju u skladu s izborom kombinacije anestetika.

Mačke i psi:

Ksilazin koči normalnu pokretljivost crijeva, te stoga sedacija ksilazinom može biti nepoželjna za radiološke pretrage prednjih dijelova želučano-crijevnog trakta jer se time potiče punjenje želuca plinom, a interpretacija je manje sigurna.

U brachicefalnih pasmina pasa s respiratornim bolestima ili sa slabijom funkcijom dišnih putova može se razviti dispneja opasna po život.

Primjena ksilazina u kombinaciji s drugim pre-anestetima ili anestetima treba se temeljiti na procjeni koristi i rizika. Prilikom procjene treba uzeti u obzir sastav VMP-a, njegovu dozu te vrstu kirurškog zahvata. Preporučene doze vjerojatno se razlikuju u skladu s izborom anestetičke kombinacije.

Goveda:

Preživači su vrlo osjetljivi na učinke ksilazina. Goveda u pravilu ostanu stajati nakon primjene manjih doza, no neke životinje mogu leći. Nakon aplikacije najvećih preporučenih doza većina životinja legne, a neke leže postrance.

Motoričke funkcije buraga i kapure umanjene su nakon injekcije ksilazina što može rezultirati nadmom. Savjetuje se uskratiti hranu i vodu nekoliko sati prije primjene ksilazina.

U goveda je tijekom sedacije smanjena no zadržana sposobnost podrigivanja, kašljanja i gutanja. Stoga ih se tijekom oporavka mora pažljivo nadzirati i životinje zadržati u trbušnoprsnom položaju.

U goveda se nakon primjene ksilazina u dozi većoj od 0,5 mg/kg tjelesne mase (t.m.) mogu javiti učinci opasni po život (zakazivanje disanja i krvotoka). Stoga VMP treba vrlo točno dozirati.

Primjena ksilazina u kombinaciji s drugim pre-anestetima ili anestetima treba se temeljiti na procjeni koristi i rizika. Prilikom procjene treba uzeti u obzir sastav VMP, njegovu dozu te vrstu tj. težinu kirurškog zahvata. Preporučene doze vjerojatno se razlikuju u skladu s izborom anestetičke kombinacije.

4.5 Posebne mjere opreza prilikom primjene

Posebne mjere opreza prilikom primjene na životinjama

Životinje treba držati u tihom i mirnom prostoru jer mogu reagirati na vanjske podražaje.

Treba izbjegavati intra-arterijsku aplikaciju.

U goveda koja leže i ne mogu se dići ponekad se javi nadam, a to se može izbjeći postavljanjem životinje u prsno-trbušni položaj.

Kako bi se izbjeglo udisanje sline ili hrane potrebno je spustiti glavu i vrat životinje. Prije aplikacije VMP-a životinji je potrebno uskratiti hranu.

Starije i iscrpljene jedinke osjetljivije su na ksilazin, dok razdražljivim i vrlo uzbuđenim životinjama ponekad treba primijeniti relativno veću dozu.

U slučaju dehidracije ksilazin treba primijeniti oprezno.

Povraćanje se u pravilu može pojaviti 3-5 minuta nakon primjene ksilazina psima i mačkama.

Preporuča se psima i mačkama uskratiti hranu 12 sati prije operativnog zahvata, ali im se može dozvoliti neometan pristup vodi.

NERFASIN 20 mg/mL,

otopina za injekciju

KLASA: UP/I-322-05/18-01/304

URBROJ: 525-10/0549-20-4

Ministarstvo poljoprivrede

siječanj 2020.

ODOBRENO

Premedikacija atropinom može u pasa i mačaka umanjiti slinjenje i učinke bradikardije.

Ne smije se primijeniti doza VMP-a veća od preporučene.

Nakon primjene životinjama treba omogućiti da se smire u tihom i mirnom prostoru dok ne nastupi potpuni učinak.

Savjetuje se hladiti životinje ako je temperatura okoliša viša od 25 °C, a držati ih na toplom pri niskim temperaturama.

Za bolne zahvate ksilazin treba uvijek primijeniti u kombinaciji s lokalnim ili općim anestetikom.

Ksilazin uzrokuje određeni stupanj ataksije te ga stoga treba oprezno primijeniti pri zahvatima na distalnim dijelovima ekstremiteta ili prilikom kastracije konja u stajaćem položaju.

Do spontanog nestanka učinka ksilazina treba nadzirati životinje, uključujući srčane i respiratorne funkcije u razdoblju nakon operacije, te ih odvojiti od drugih jedinki kako bi se izbjeglo uznemiravanje.

Upotreba ksilazina i ograničenja za primjenu u mladim životinjama navedena su u odjeljku 4.3.

Ako se ovaj VMP namjerava primijeniti mladim životinjama tj. mladim od preporučene dobi, veterinar mora procijeniti odnos koristi i rizika.

Posebne mjere opreza koje mora poduzeti osoba koja primjenjuje veterinarsko-medicinski proizvod na životinjama

U okolnostima slučajnog peroralnog unosa ili samoinjiciranja odmah treba potražiti savjet/pomoć liječnika i pokazati mu uputu/etiketu. Izložene osobe NE SMIJU UPRAVLJATI VOZILOM zbog moguće sedacije i promjene krvnog tlaka.

Treba izbjegavati dodir ovoga VMP s kožom, očima ili sluznicama.

Ako ovaj VMP dospije na kožu odmah ga treba isprati s velikom količinom vode.

Kontaminiranu odjeću koja je u izravnom dodiru s kožom treba ukloniti.

U slučaju kontakta proizvoda s očima treba ih obilno isprati čistom vodom. Ako se pojave simptomi treba potražiti savjet/pomoć liječnika.

Ako trudnice rukuju ovim VMP-om nužan je poseban oprez kako bi se izbjeglo samoinjiciranje, a zbog sustavne resorpcije mogu se javiti kontrakcije uterusa i pad krvnog tlaka fetusa.

Liječniku:

Ksilazin je agonist alfa-2-adrenoreceptora koji nakon apsorpcije može potaknuti kliničke učinke uključujući sedaciju ovisnu o dozi, depresiju disanja, bradikardiju, hipotenziju, suhoću usta i hiperglikemiju.

Postoje i izvještaji o pojavi ventrikulske aritmije. Simptome poremećaja u radu dišnog sustava te srca i krvotoka treba liječiti simptomatski.

4.6 Nuspojave (učestalost i ozbiljnost)

U pravilu mogu se pojaviti nuspojave tipične za agoniste alfa-2-adrenoceptora kao što su bradikardija, reverzibilna aritmija i hipotenzija. Termoregulacija također može biti poremećena te se tjelesna temperatura može povećavati ili smanjivati ovisno o temperaturi okoliša. Smanjenje frekvencije disanja i/ili prestanak disanja mogu se pojaviti posebno u mačaka.

Psi i mačke

Mačke i psi često povraćaju u vrijeme nastupa sedacije inducirane ksilazinom, posebno ako su životinje neposredno prije nahranjene.

Nakon injekcije ksilazina životinje mogu obilno sliniti.

Druge nuspojave u pasa i mačaka mogu biti mišićni tremor, bradikardija s AV-blokom, hipotenzija, smanjena frekvencija disanja, pojačane reakcije na glasne zvučne podražaje, hiperglikemija te opsežnije mokrenje u mačaka.

U mačaka ksilazin uzrokuje kontrakcije maternice i može inducirati prerani porodaj.

U pasa su nuspojave u pravilu izraženije nakon potkožne primjene u odnosu na aplikaciju u mišić, a učinak je teže predvidjeti.

NERFASIN 20 mg/mL,

otopina za injekciju

KLASA: UP/I-322-05/18-01/304

URBROJ: 525-10/0549-20-4

Ministarstvo poljoprivrede

siječanj 2020.

ODOBRENO

U osjetljivih pasmina pasa s velikim prsnim košem (njemačka doga, irski seter...) zamijećeni su rijetki slučajevi želučanog nadma.

U anestetiziranih životinja, uglavnom tijekom i nakon razdoblja oporavka, rijetko kada se mogu utvrditi poremećaji rada srca i disanja (srčani arrest, otežano disanje, usporeno disanje, edem pluća, pad krvnog tlaka) te neurološki simptomi (grčevi, krajnja iznemoglost, poremećaji pupilarnog refleksa, tremor).

Goveda

U krava ksilazin može inducirati prerani porođaj i također umanjiti implantaciju jajnih stanica.

Goveda kojima je primijenjena velika doza ksilazina ponekad tijekom 24 sata nakon primjene VMP-a imaju mekši izmet.

Druge nuspojave su hrkanje, obilno slinjenje, atonija buraga, atonija jezika, regurgitacija, nadam, nosni šum, hipotermija, usporen rad srca, opsežnije mokrenje i reverzibilni prolaps penisa.

U goveda, nuspojave su u pravilu izraženije nakon primjene u mišić u usporedbi s onima koje se mogu pojaviti nakon primjene u venu.

Konji

Konji se često znoje prilikom prestanka učinka sedacije.

Izrazito usporeni rad srca i usporeno disanje zamijećen je posebno u konja.

Krvni tlak u konja često prolazno poraste nakon primjene VMP-a, a zatim se snizi.

U konja je nakon primjene uočeno učestalije mokrenje.

Ataksija i prolazni prolaps penisa mogu se također pojaviti u konja nakon primjene VMP-a.

U vrlo rijetkim slučajevima ksilazin može uzrokovati blage kolike zbog prijevremenog smanjenja pokretljivosti crijeva. Kako bi se ovo stanje spriječilo, konjima je potrebno uskratiti hranu nakon sedacije, sve dok njihovi učinci u potpunosti nestanu.

Može se javiti mišićni tremor i iznenadne kretnje kao odgovor na prodorne zvučne i fizičke podražaje.

Učestalost nuspojava je određena sukladno sljedećim pravilima:

- vrlo česte (više od 1 na 10 tretiranih životinja pokazuju nuspojavu(e))
- česte (više od 1 ali manje od 10 životinja na 100 tretiranih životinja)
- manje česte (više od 1 ali manje od 10 životinja na 1.000 tretiranih životinja)
- rijetke (više od 1 ali manje od 10 životinja na 10.000 tretiranih životinja)
- vrlo rijetke (manje od 1 životinje na 10.000 tretiranih životinja, uključujući izolirane slučajeve).

4.7 Primjena tijekom graviditeta, laktacije ili nesenja

Premda laboratorijska istraživanja na štakorima nisu ukazala na teratogene ili fetotoksične učinke ksilazina, ovaj VMP se smije koristiti u prve dvije trećine gravidnosti samo ako veterinar prethodno procjeni odnos koristi i rizika.

VMP se ne smije primjenjivati u kasnijem stadiju gravidnosti (posebno ne u goveda i mačaka) osim u vrijeme porođaja, budući da ksilazin uzrokuje kontrakcije maternice i može inducirati prerani porođaj. VMP se ne smije primjenjivati kravama kojima je transplantirana oplođena jajna stanica, jer povećani tonus uterusa umanjuje izgleda za implantaciju jajne stanice.

4.8 Interakcije s drugim medicinskim proizvodima i drugi oblici interakcija

Ako se usporedo s ksilazinom primjenjuju drugi depresori SŽS-a (barbiturati, anestetici, trankvilizatori i dr.) može se pojačati depresija središnjeg živčanog sustava (SŽS). Ponekad je potrebno umanjiti doze navedenih sredstava. Stoga ksilazin treba oprezno primjenjivati u kombinaciji s neurolepticima ili trankvilizatorima.

Ksilazin se ne smije koristiti u kombinaciji sa simpatomimeticima, primjerice adrenalinom, jer može uslijediti ventrikulska aritmija.

Postoje izvještaji da usporedna primjena potenciranih sulfonamida u venu i alfa-2-agonista uzrokuje srčane aritmije koje mogu biti smrtonosne. Iako se takvi učinci ne spominju s ovim VMP-om, ne

preporučuje se konjima sediranim ksilazinom intravenski primijeniti neku od kombinacija trimetoprim/sulfonamidi.

4.9 Količine koje se primjenjuju i put primjene

Goveda: u venu, u mišić.

Konji: u venu.

Psi: u mišić.

Mačke: u mišić, pod kožu.

Tjelesnu masu životinje treba odrediti što je moguće točnije kako bi se osigurala primjena točne doze.

Ksilazin se u venu mora ubrizgati polagano, posebno konjima.

Goveda:

Doziranje:

Doze za goveda			
Veličina doze *	Ksilazin (mg/kg t.m.)	Nerfasin 20 mg/mL (mL/100 kg t.m.)	Nerfasin 20 mg/mL (mL/500 kg t.m.)
A. U mišić			
I	0,05	0,25	1,25
II	0,1	0,5	2,5
III	0,2	1	5
IV	0,3	1,5	7,5
B. U venu			
I	0,016 - 0,024	0,08 - 0,12	0,4 - 0,6
II	0,034 - 0,05	0,17 - 0,25	0,85 - 1,25
III	0,066 - 0,10	0,33 - 0,5	1,65 - 2,5

- * Doza I: Plitka sedacija i blago smanjen tonus mišića. Goveda i dalje mogu stajati.
Doza II: Sedacija, znatno smanjen mišićni tonus i blagi stupanj analgezije. Životinja obično ostaje u stojećem položaju, ali može i leći.
Doza III: Duboka sedacija, dodatno smanjen mišićni tonus i jači stupanj analgezije. Goveda najčešće legnu.
Doza IV: Vrlo duboka sedacija, znatno smanjen mišićni tonus i izraziti stupanj analgezije. Životinje leže.

Konji

Doza: jednokratna doza ksilazina je 0,6-1 mg/kg t.m. (3-5 mL proizvoda na 100 kg tjelesne mase).

Psi

Doza: jednokratna doza ksilazina je 0,5-3 mg/kg t.m. (0,025-0,15 mL proizvoda na kg t.m.).

Mačke

Doza: jednokratna doza ksilazina u mišić ili pod kožu je 0,5-1 mg/kg t.m. (0,025-0,05 mL proizvoda na kg t.m.).

Čep se smije probosti najviše 20 puta.

Broj probadanja čepa treba zabilježiti na vanjskom pakovanju.

NERFASIN 20 mg/mL,
otopina za injekciju
KLASA: UP/I-322-05/18-01/304
URBROJ: 525-10/0549-20-4

Ministarstvo poljoprivrede

siječanj 2020.
ODOBRENO

4.10 Predoziranje (simptomi, hitni postupci, antidoti), ako je nužno

U slučaju predoziranja može se javiti srčana aritmija, pad krvnog tlaka, usporeno disanje i duboka depresija SŽS-a. Nakon primjene prekomjernih doza zabilježeni su i slučajevi grčeva.

Učinak ksilazina može se poništiti davanjem alfa-2-adrenergičnih antagonista.

Za liječenje depresije disanja zbog učinka ksilazina može se preporučiti mehanička stimulacija to jest manualno poticanje kontrakcija prsnog koša (masaža) s ili bez primjene stimulatora respiracije (npr. doksapram).

4.11 Karencija

Govedo:

Meso i jestive iznutrice: 1 dan.

Mlijeko: nula sati.

Konj:

Meso i jestive iznutrice: 1 dan.

Mlijeko: nula sati.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

Farmakoterapijska grupa: živčani sustav, ostali hipnotici i sedativi, ksilazin

ATCvet kod: QN05CM92

5.1 Farmakodinamička svojstva

Ksilazin je uvršten u agoniste alfa-2-adrenoceptora. Agonisti alfa-2-adrenoceptora djeluju tako da stimuliraju centralne i periferne alfa-2-adrenoceptore. Zbog centralne stimulacije alfa-2-adrenoceptora ksilazin iskazuje snažnu antinociceptivnu aktivnost. Osim alfa-2-adrenergične aktivnosti, ksilazin iskazuje i alfa-2-adrenergične učinke.

Ksilazin također relaksira skeletne mišiće kočenjem prijenosa impulsa kroz živce u središnjem dijelu SŽS-a. Analgetski i miorelaksantni učinci ksilazina na skeletne mišiće znatno se razlikuju među životinjskim vrstama. Zadovoljavajuća analgezija u pravilu se postiže samo u kombinaciji s drugim VMP-om. U mnogih vrsta nakon primjene ksilazina pojavi se kratkotrajni porast arterijskog tlaka nakon čega slijedi duže razdoblje hipotenzije i bradikardije. Ovi suprotni učinci na arterijski tlak očito su u vezi s alfa-2- i alfa-1-adrenergičnim učincima ksilazina.

Ksilazin iskazuje nekoliko endokrinih učinaka. Postoje izvještaji da ksilazin djeluje na: inzulin (posredstvom alfa-2-receptora u beta-stanicama gušterače koje koče otpuštanje inzulina), ADH (umanjuje stvaranje ADH, uzrokuje poliuriju) i FSH (umanjuje).

5.2 Farmakokinetički podaci

U kratkom vremenu nakon injekcije u mišić ksilazin se apsorbira i počinje djelovati. Vršnu koncentraciju postigne vrlo brzo (najčešće unutar 15 minuta), a potom mu se razina spušta eksponencijalno.

Ksilazin je izrazito liposolubilna organska molekula alkalnih svojstava te opsežno i brzo prodire u tkiva (Vd 1,9-2,7). Unutar nekoliko minuta nakon injekcije u venu ksilazin se može utvrditi u velikoj koncentraciji u bubrezima, jetri, SŽS-u, hipofizi i ošitu.

Ksilazin brzo prelazi iz krvi u tkiva. Biodostupnost nakon injekcije u mišić nije potpuna i različita je: u pasa je u rasponu od 52-90%, a u konja od 40-48%.

Ksilazin se opsežno biotransformira i brzo izlučuje ($\pm 70\%$ mokraćom i $\pm 30\%$ putem žuči).

Brza eliminacija ksilazina prije svega se temelji na opsežnoj razgradnji, a ne na brzom eliminaciji izvorne molekule bubrezima.

NERFASIN 20 mg/mL,
otopina za injekciju
KLASA: UP/1-322-05/18-01/304
URBROJ: 525-10/0549-20-4

Ministarstvo poljoprivrede

siječanj 2020.

ODOBRENO

Svojstva koja se tiču zaštite okoliša
Nema opasnosti ako se VMP koristi u skladu s uputom.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

Metilparahidroksibenzoat (E218)
Natrijev klorid
Natrijev hidrogenkarbonat (prilagodba pH)
Kloridna kiselina (prilagodba pH)
Voda za injekcije

6.2 Glavne inkompatibilnosti

U nedostatku ispitivanja kompatibilnosti ovaj veterinarsko-medicinski proizvod se ne smije miješati s drugim veterinarsko-medicinskim proizvodima.

6.3 Rok valjanosti

Rok valjanosti veterinarsko-medicinskog proizvoda kad je zapakiran za prodaju: 3 godine.
Rok valjanosti poslije prvog otvaranja unutarnjeg pakovanja: 28 dana.

6.4. Posebne mjere pri čuvanju

Ne hladiti ili zamrzavati.

6.5 Osobine i sastav unutarnjeg pakovanja

Bezbojna staklena bočica (staklo tipa II) od 10 mL, 30 mL ili 50 mL, zatvorena brombutilnim čepom i aluminijskom kapicom, u kartonskoj kutiji s 10 mL, 25 mL i 50 mL proizvoda.
Ne moraju sve veličine pakovanja biti u prometu.

6.6 Posebne mjere opreza prilikom odlaganja neupotrijebljenog veterinarsko-medicinskog proizvoda ili otpadnih materijala dobivenih primjenom tih proizvoda

Bilo koji neupotrijebljeni veterinarsko-medicinski proizvod ili otpadni materijali dobiveni primjenom tih veterinarsko-medicinskih proizvoda trebaju se odlagati u skladu s propisima o zbrinjavanju otpada.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE U PROMET

GENERA d.d.
Svetonedeljska cesta 2, Kalinovica,
10436 Rakov Potok, Republika Hrvatska
Tel: +385 1 33 88 888
Fax: +385 1 33 88 650
E-mail: info.hr@dechra.com

8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE U PROMET

UP/I-322-05/18-01/304

NERFASIN 20 mg/mL,
otopina za injekciju
KLASA: UP/I-322-05/18-01/304
URBROJ: 525-10/0549-20-4

Ministarstvo poljoprivrede

siječanj 2020.

ODOBRENO

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA/PRODULJENJA ODOBRENJA

Dana 09. siječnja 2020. godine.

10 DATUM REVIZIJE TEKSTA

Dana 09. siječnja 2020. godine.

ZABRANA PRODAJE, OPSKRBE I/ILI PRIMJENE

Nije primjenjivo.

NERFASIN 20 mg/mL,
otopina za injekciju
KLASA: UP/I-322-05/18-01/304
URBROJ: 525-10/0549-20-4

Ministarstvo poljoprivrede

siječanj 2020.

ODOBRENO