



1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT VÉTÉRINAIRE

Alfaxan Multidose 10 mg/ml ad us. vet., solution injectable

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

1 ml de solution injectable contient :

Substance active :
Alfaxalonum 10 mg

Excipients :
Ethanolum 150 mg
Chlorocresolum 1 mg
Benzethonium chloridum 0.2 mg

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Solution injectable
Solution limpide, incolore

4. INFORMATIONS CLINIQUES

4.1 Espèces cibles

Chien, chat et lapin

4.2 Indications d'utilisation, en spécifiant les espèces cibles

Pour l'induction de l'anesthésie avant une anesthésie par inhalation chez les chiens, les chats et les lapins

Comme unique anesthésiant pour l'induction et le maintien d'une anesthésie nécessaire lors d'examen chez les chiens et les chats. Lors d'interventions douloureuses, une analgésie pré-opératoire appropriée est nécessaire.

4.3 Contre-indications

Ne pas utiliser en association avec d'autres anesthésiques généraux intraveineux.

Ne pas utiliser en cas d'hypersensibilité au principe actif ou à un autre composant.

4.4 Mises en garde particulières à chaque espèce cible

Les propriétés analgésiques de l'alfaxalone sont limitées, c'est pourquoi une analgésie pré-opératoire appropriée doit être prévue lors d'interventions douloureuses.

4.5 Précautions particulières d'emploi

Précautions particulières d'emploi chez l'animal

L'innocuité du médicament chez des animaux âgés de moins de 12 semaines (chiens et chats) et de 16 semaines (lapins) n'a pas été démontrée.

Etant donné que des apnées transitoires peuvent survenir après l'induction de l'anesthésie, il est nécessaire d'armer les capacités techniques permettant de mettre en place une ventilation artificielle (ventilation intermittente à pression positive) (plus de détails à la rubrique 4.6). Afin de réduire au minimum le risque d'apnée transitoire, administrer le médicament vétérinaire par une injection intraveineuse lente et non en une injection rapide.

Chez le **lapin**, l'oxygénation avant l'administration du produit pour l'induction de l'anesthésie et durant toute la durée de l'anesthésie est essentielle afin de réduire le risque mortel d'hypoxémie post-induction pouvant survenir secondairement à une dépression respiratoire ou à une apnée.

Chez le **lapin**, un cathéter intraveineux doit être utilisé pour administrer le produit du fait des réactions possibles durant l'administration (par ex. mouvements de la tête, grattage de l'oreille) (voir rubrique 4.6). La mise en place d'un cathéter chez les chiens et les chats est également recommandée comme étant la meilleure pratique pour les procédures anesthésiques.

En particulier lors d'utilisation de doses élevées de ce médicament vétérinaire, une dépression respiratoire dose-dépendante peut survenir. De l'oxygène et/ou une ventilation intermittente à pression positive doivent alors être mis en place pour réduire le risque d'hypoxémie / hypercapnie. Ceci est particulièrement important en cas d'anesthésie à risque et lors d'anesthésie de longue durée.

Chez les chiens et les chats, un allongement de 20 % de l'intervalle entre 2 doses lors de l'entretien de l'anesthésie par administration intermittente de bolus ou une réduction de 20 % de la dose de maintien par perfusion intraveineuse peut être nécessaire en cas de flux sanguin hépatique sévèrement diminué ou de lésions hépatocellulaires sévères. Chez les chats ou les chiens présentant une insuffisance rénale, il peut être nécessaire de réduire les doses d'induction et l'entretien.

Comme pour tous les anesthésiques généraux, il est nécessaire de prendre en compte les points suivants :

- Il est recommandé de s'assurer que les chiens et les chats soient à jeun au moment de l'anesthésie. Les lapins ne devraient pas être à jeun, mais la nourriture devrait être enlevée une heure avant l'anesthésie.
- Comme avec les autres anesthésiques intraveineux, la prudence s'impose chez les animaux présentant une insuffisance cardiaque ou respiratoire, ou chez les animaux hypovolémiques ou affaiblis.
- Les paramètres respiratoires doivent être surveillés. Ceci est particulièrement important chez les animaux âgés ou en cas de stress physiologique associé à des pathologies préexistantes, à un état de choc ou à une gestation.
- Suite à l'induction de l'anesthésie, il est recommandé d'effectuer une intubation endotrachéale.
- Il est conseillé de supplémenter en oxygène pendant l'entretien de l'anesthésie.
- Des troubles respiratoires peuvent survenir, une ventilation des poumons avec de l'oxygène doit être envisagée si la saturation de l'hémoglobine en oxygène (SpO₂%) devient inférieure à 90 % ou si l'apnée persiste plus de 60 secondes.
- Si des arythmies cardiaques sont détectées, la surveillance de la ventilation respiratoire est prioritaire, suivie du traitement approprié des troubles cardiaques.

En phase de réveil, il est préférable que les animaux ne soient pas manipulés ou dérangés. Ceci pourrait conduire à des mouvements de pédalage, des trémulations musculaires faibles ou des mouvements plus violents. Même s'il vaut mieux les éviter, ces réactions sont cliniquement insignifiantes. La phase de réveil devrait

donc se passer dans un endroit tranquille sans risque de blessures et sous une surveillance appropriée. La prémédication et l'analgésie devraient être adaptées au tempérament de l'animal ainsi qu'au type et à la durée de l'intervention effectuée. L'utilisation d'une benzodiazépine seule comme agent de prémédication chez les chiens et les chats peut accroître la probabilité d'agitation psychomotrice.

Dans les cas où ces réactions apparaissent tout de même, une sédation doit être envisagée. Lors de réactions plus fortes, une courte anesthésie peut être indiquée. La stratégie thérapeutique considérée comme appropriée est l'administration de dexmédétomidine à un dosage de 1 µg/kg ou d'acépromazine à un dosage de 0,02 – 0,05 mg/kg. En contrepartie, il a été rapporté que, lors de l'utilisation de benzodiazépines après l'administration d'alfaxalone, les signes cliniques d'agitation sont rallongés. Celles-ci ne sont donc pas recommandées. Quand il est supposé que le patient a des douleurs après le réveil de l'anesthésie, l'animal doit recevoir une couverture analgésique supplémentaire.

Précautions particulières à prendre par la personne qui administre le médicament vétérinaire aux animaux

Ce produit est un sédatif. Veillez à prendre toutes les précautions pour éviter une auto-injection accidentelle. Utiliser de préférence une aiguille protégée jusqu'au moment de l'injection.

En cas d'auto-injection accidentelle, demandez immédiatement conseil à un médecin et montrez-lui la notice ou l'étiquette.

Le produit peut entraîner des irritations en cas de contact avec la peau ou les yeux. En cas de contact avec la peau ou les yeux, rincer immédiatement à l'eau.

4.6 Effets indésirables (fréquence et gravité)

Au cours des essais cliniques avec ce médicament vétérinaire, une apnée post-induction, définie comme un arrêt respiratoire de 30 secondes ou plus, était très fréquent chez les chiens et les chats et fréquent chez les lapins.

La durée moyenne de l'apnée pour ces animaux était de 100 secondes chez les chiens, 60 secondes chez les chats et 53 secondes chez les lapins. L'apnée peut parfois durer plusieurs minutes. Une intubation endotrachéale et un apport d'oxygène sont alors recommandés.

Chez les lapins, des réactions défensives (comme des mouvements de la tête, des secouements d'oreilles et des mouvements de recul) sont fréquemment observés pendant l'administration intraveineuse (veine auriculaire marginale). L'administration du produit via un cathéter pré-placé dans la veine auriculaire marginale est donc recommandée. La prémédication peut également prévenir ces réactions. Dans une étude sur le terrain, ces réactions n'ont pas été observées lorsque des lapins avaient été prémédiqués avec de la médétomidine (par ex. Dorbene[®]) en association avec du butorphanol (par ex. Morphasol[®] 4[®]) ou de la buprénorphine.

Des douleurs au site d'injection peuvent apparaître fréquemment.

Sur la base de l'expérience acquise en matière de sécurité après la commercialisation, des troubles neurologiques (convulsions, myoclonies, tremblements, anesthésie prolongée), des symptômes cardiorespiratoires (arrêts cardiaques, bradycardie, bradypnée) et des troubles du comportement (hyperactivité, vocalisation) ont été très rarement rapportés.

La fréquence des effets indésirables est définie comme suit :

- très fréquent (effets indésirables chez plus d'1 animal sur 10 animaux traités).
- fréquent (entre 1 et 10 animaux sur 100 animaux traités).
- peu fréquent (entre 1 et 10 animaux sur 1 000 animaux traités)
- rare (entre 1 et 10 animaux sur 10 000 animaux traités)
- très rare (moins d'un animal sur 10 000 animaux traités, y compris les cas isolés)

4.7 Utilisation en cas de gestation, de lactation ou de ponte

L'innocuité du médicament vétérinaire n'a pas été établie en cas de gestation et de lactation. Ses effets sur la fertilité n'ont pas été évalués. L'utilisation ne doit se faire qu'après évaluation du rapport bénéfice/risque établie par le vétérinaire responsable.

Gestation et lactation

Les études de laboratoire sur des souris, des ratte et des lapines gravides n'ont pas mis en évidence d'effets tératogènes, foetotoxiques ou materno-toxiques.

Le produit a été utilisé de manière sûre chez les chiennes pour l'induction de l'anesthésie avant la naissance de chiots par césarienne. Dans ces études, les chiens n'étaient pas prémédiqués, une dose de 1-2 mg/kg a été administrée (soit une dose un peu plus faible que la dose clinique de 3 mg/kg, voir rubrique 4.9) et le produit a été administré, selon la réponse clinique, comme recommandé.

Fertilité

Les études de laboratoire sur des souris, des ratte et des lapines gravides n'ont pas mis en évidence d'effets néfastes sur la performance reproductrice de leur descendance.

4.8 Interactions médicamenteuses et autres formes d'interventions

Chez les chiens et les chats, l'innocuité du médicament vétérinaire a été démontrée lorsqu'il est utilisé en association avec les agents de prémédication suivants :

Classe de médicaments	Exemples
Phénothiazines	acépromazine
Agents anticholinergiques	atropine
Benzodiazépines	diazépam, midazolam
Agonistes des récepteurs adrénergiques α ₂	xylazine, médétomidine
Opiacés	méthadone, sulfate de morphine, butorphanol, buprénorphine
AINS	carprofène, méloxicam

Pendant les études cliniques chez le lapin, le produit a été utilisé de façon sûre avec les associations d'agents de prémédication suivantes : (i) médétomidine (sous forme de chlorhydrate) en association avec la buprénorphine (sous forme de chlorhydrate) ou le butorphanol (sous forme de tartrate) et (ii) le midazolam (sous forme de chlorhydrate) en association avec la buprénorphine (sous forme de chlorhydrate) et le butorphanol (sous forme de tartrate).

Lors de l'utilisation simultanée d'autres déresseurs du SNC, on peut s'attendre à une potentialisation des effets déresseurs du médicament, nécessitant l'arrêt de l'administration du produit lorsque le niveau requis d'anesthésie est atteint.

L'utilisation d'un ou d'une association de plusieurs agents de prémédication réduit généralement la dose nécessaire du médicament.

Une prémédication avec des agonistes des récepteurs α₂-adrénergiques, tels que la xylazine et la médétomidine, peut augmenter significativement la durée de l'anesthésie, de manière dose dépendante. Afin de réduire la durée du réveil, il peut être souhaitable d'antagoniser les effets de ces agents de prémédication.

Les benzodiazépines ne devraient pas être utilisées seules en prémédication chez les chiens et les chats car la qualité de l'anesthésie peut ne pas être optimale chez certains animaux. Les benzodiazépines peuvent être utilisées de façon sûre et efficace en association avec ce médicament vétérinaire et d'autres agents de prémédication. Se référer à la rubrique 4.3.

4.9 Posologie et voie d'administration

Voie intraveineuse

Induction de l'anesthésie (chiens, chats et lapins) :

La dose d'induction de ce médicament est basée sur les données provenant d'études contrôlées de laboratoire et de terrain et correspond à la quantité de médicament nécessaire pour que l'anesthésie soit induite avec succès chez 9 animaux sur 10 (90 %). Les recommandations de dosage en induction de l'anesthésie sont les suivantes :

	CHIENS		CHATS		LAPINS	
	sans prémédication	avec prémédication	sans prémédication	avec prémédication	sans prémédication	avec prémédication
mg/kg	3	2	5	5	5	4
ml/kg	0,3	0,2	0,5	0,5	0,5	0,4

Chez le chien, le chat et le lapin, un *cathéter intraveineux* doit être utilisé pour administrer le produit (se référer aux rubriques 4.5 et 4.6).

La dose recommandée ci-dessus doit être prélevée avec une seringue d'injection. L'administration doit se poursuivre jusqu'à ce que le clinicien estime que l'anesthésie est suffisante pour une *intubation endotrachéale*. La *vitesse d'injection* nécessaire peut être atteinte en administrant ¼ de la dose calculée toutes les 15 secondes de sorte que la dose totale, si nécessaire, est administrée sur les 60 premières secondes. Si l'intubation n'est toujours pas possible 60 secondes après l'administration complète de cette première dose d'induction, une deuxième dose identique peut être administrée.

Entretien de l'anesthésie (chiens et chats) :

Après l'induction de l'anesthésie avec ce médicament, l'animal peut être intubé et maintenu sous alfaxalone ou sous un anesthésique volatil administré par inhalation. Les doses d'entretien du médicament peuvent être administrées sous forme de bolus supplémentaires ou de perfusion à vitesse constante. Le médicament a été utilisé de manière sûre et efficace aussi bien chez le chien que chez le chat pour des interventions d'une durée allant jusqu'à une heure. Les doses suivantes suggérées en entretien de l'anesthésie se basent sur des données provenant d'études contrôlées de laboratoire et de terrain et représentent la quantité moyenne de médicament requise pour assurer l'entretien de l'anesthésie chez un chien ou un chat. La dose effective dépendra cependant de la réaction de chaque animal.

Les doses de ce médicament suggérées en entretien de l'anesthésie sont les suivantes :

	CHIENS		CHATS	
	sans prémédication	avec prémédication	sans prémédication	avec prémédication
Dose pour perfusion à vitesse constante				
mg/kg/heure	8 - 9	6 - 7	10 - 11	7 - 8
mg/kg/minute	0.13 – 0.15	0.10 – 0.12	0.16 – 0.18	0.11 – 0.13
ml/kg/minute	0.013 – 0.015	0.010 – 0.012	0.016 – 0.018	0.011 – 0.013
Dose du bolus pour 10 minutes d'entretien				
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

Lorsque ce médicament est utilisé en entretien de l'anesthésie pour des interventions d'une durée supérieure à 5 - 10 minutes, une aiguille à ailettes (Butterfly) ou un cathéter peuvent être laissés dans la veine, ce qui permet d'injecter de petites quantités de ce médicament vétérinaire pour conserver le niveau requis et la durée de l'anesthésie. Dans la plupart des cas, la durée moyenne du réveil lors de l'utilisation de ce médicament vétérinaire en entretien sera plus longue qu'en cas d'utilisation d'un agent anesthésique volatil par inhalation.

Le bouchon peut être percé maximum 36 fois.

4.10 Surdosage (symptômes, conduite d'urgence, antidotes), si nécessaire

En cas de surdosage, la tolérance au médicament a été démontrée jusqu'à 10 fois la dose recommandée de 2 mg/kg chez le chien (jusqu'à 20 mg/kg), jusqu'à 5 fois la dose recommandée de 5 mg/kg chez le chat (jusqu'à 25 mg/kg) et jusqu'à 3 fois la dose recommandée chez le lapin (soit jusqu'à 15 mg/kg). Ces doses excessives administrées sur 60 secondes provoquent des apnées et une diminution temporaire de la pression sanguine artérielle moyenne. La diminution de la pression sanguine ne constitue pas un risque vital et est compensée par des variations de la fréquence cardiaque.

Ces animaux peuvent être traités uniquement par ventilation intermittente à pression positive (si nécessaire) avec de l'air ambiant ou, mieux, de l'oxygène. Le réveil est rapide et sans effets résiduels.

4.11 Temps d'attente

Ne pas utiliser chez les lapins destinés à la production de denrées alimentaires.

5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

Groupe pharmacothérapeutique : système nerveux, autres anesthésiques généraux, alfaxalone

Code ATCvet: QN01AX05

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

L'alfaxalone (3-*α*-hydroxy-5-*α*-pregnane-11,20-dione) est une molécule neuroactive de structure stéroïdique possédant les propriétés d'un anesthésique général. Le mécanisme principal de l'action anesthésique de l'alfaxalone est la modulation du transport de l'ion chlorure de la membrane cellulaire neuronale, induite par la liaison de l'alfaxalone à des récepteurs GABA_A de la surface cellulaire.

5.2 Caractéristiques pharmacocinétiques

Chez le chat, suite à une unique dose intraveineuse d'alfaxalone de 5 mg/kg de poids corporel, la demi-vie d'élimination plasmatique moyenne est de 45 minutes. La clairance plasmatique est de 25 ml/kg/min. Le volume de distribution est de 1.8 l/kg. Chez le chien, suite à une unique dose intraveineuse d'alfaxalone de 2 mg/kg de poids corporel, la demi-vie d'élimination plasmatique moyenne est de 25 minutes. La clairance plasmatique pour une dose de 2 mg/kg est de 59 ml/kg/min. Le volume de distribution est de 2.4 l/kg.

Chez le lapin, suite à une unique dose intraveineuse d'alfaxalone de 5 mg/kg de poids corporel, la demi-vie d'élimination plasmatique moyenne est de 46 minutes. La clairance plasmatique est de 56 ml/kg/min. Le volume de distribution est de 3.6 l/kg. L'élimination de l'alfaxalone chez les chiens, les chats et les lapins montre une cinétique non linéaire (dose-dépendante).

Des études *in vitro* sur les hépatocytes du chien et du chat montrent que l'alfaxalone connaît à la fois un métabolisme de phase I (cytochrome P450 dépendant) ainsi qu'un métabolisme de Phase II (conjugaison dépendant). Les chiens comme les chats forment les cinq mêmes métabolites de Phase I de l'alfaxalone. Les métabolites de Phase II décelés chez le chat sont le sulfate d'alfaxalone et le glucuronide d'alfaxalone, tandis que chez le chien, on observe uniquement du glucuronide d'alfaxalone.

Les métabolites de l'alfaxalone sont susceptibles d'être éliminés chez le chien le chat et le lapin par voies hépatique / fécale et rénale, comme chez les autres espèces.

6. INFORMATIONS PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Hydroxypropylbédexum	Benzethonium chloridum
Natrii chloridum	Ethanolum anhydricum
Dinatrii phosphas	Natrii hydroxidum
Kalii dihydrogenophosphas	Acidum hydrochloricum dilutum
Chlorocresolum	Aqua ad iniectionabilia

6.2 Incompatibilités majeures

En l'absence d'études de compatibilité, ce médicament vétérinaire ne doit pas être mélangé avec d'autres médicaments vétérinaires.

6.3 Durée de conservation

Durée de conservation du médicament vétérinaire tel que conditionné pour la vente : 3 ans
Durée de conservation après première ouverture du conditionnement primaire : 28 jours

6.4 Précautions particulières de conservation

À conserver à une température ne dépassant pas 25°C.
Conserver le flacon dans l'emballage extérieur de façon à protéger de la lumière.

6.5 Nature et composition du conditionnement primaire

Flacon en verre de 10 et 20 ml dans un carton

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6 Précautions particulières à prendre lors de l'élimination de médicaments vétérinaires non utilisés ou de déchets dérivés de médicaments

Tous médicaments vétérinaires non utilisés ou déchets dérivés de ces médicaments doivent être éliminés conformément aux exigences locales.

7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Dr. E. Graeub AG
Reihgasse 83
3018 Bern
Tél. : 031 980 27 27
Fax : 031 980 27 28
info@graeb.com



Fabricant responsable de la libération des lots

Jurox Pty Limited
85 Gardiner Street,
Rutherford NSW 2320
Australia



8. NUMEROS D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Swissmedic 67 539 001 10 mg/ml 1 flacon de 10 ml
Swissmedic 67 539 002 10 mg/ml 1 flacon de 20 ml
Catégorie de remise B : remise sur ordonnance vétérinaire

9. DATE DE PREMIÈRE AUTORISATION/RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION

Date de première autorisation : 17.04.2020

10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE

17.08.2021

INTERDICTION DE VENTE, DÉLIVRANCE ET/OU D'UTILISATION

Sans objet