

3. december 2021

PRODUKTRESUMÉ

for

Bupredine Vet., injektionsvæske, opløsning

0. D.SP.NR.
29497

1. VETERINÆRLÆGEMIDLETS NAVN
Bupredine Vet.

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING
1 ml indeholder:

Aktivt stof:

Buprenorphin (som hydrochlorid) 0,3 mg
(svarende til 0,324 mg buprenorphinhydrochlorid)

Hjælpestoffer

Chlorocresol 1,35 mg

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

3. LÆGEMIDDELFORM
Injektionsvæske, opløsning.

Klar, farveløs, vandig opløsning.

4. KLINISKE OPLYSNINGER

4.1 Dyrearter
Hunde, katte og heste.

4.2 Terapeutiske indikationer
Hund og kat: postoperativ analgesi.
Hest: postoperativ analgesi, i kombination med sedering.
Hund og hest: potensering af den sederende virkning af centralt virkende stoffer.

4.3 Kontraindikationer

Bør ikke administreres intratekalt eller periduralt.

Bør ikke anvendes præoperativt ved kejsersnit (se pkt. 4.7).

Bør ikke anvendes i tilfælde af overfølsomhed over for det aktive stof eller over for et eller flere af hjælpestofferne.

4.4 Særlige advarsler

Da buprenorphin metaboliseres af leveren, kan virkningens intensitet og varighed være påvirket hos dyr med nedsat leverfunktion.

4.5 Særlige forsigtighedsregler vedrørende brugen

Særlige forsigtighedsregler for dyret

Sikkerheden ved brugen af buprenorphin er ikke blevet påvist hos kattekillinger eller hundehvalpe, der er under 7 uger, eller hos heste under 10 måneder og som vejer under 150 kg. Derfor bør anvendelsen til disse dyr baseres på en dyrlæges vurdering af risk-benefit-forholdet.

Sikkerheden er ikke fuldstændigt evalueret hos klinisk kompromitterede katte eller heste.

Buprenorphins sikkerhed ved langvarig brug er ikke blevet undersøgt ved mere end 5 på hinanden følgende dages indgivelse hos katte eller 4 separate indgivelser i tre på hinanden følgende dage hos heste.

Virkningen af opioider på hovedtraumer afhænger af skadens type og sværhedsgrad samt den administrerede respirationsunderstøttelse.

I tilfælde af nyre-, hjerte eller leverdysfunktion eller shock kan der være en større risiko forbundet med anvendelsen af produktet. I alle disse tilfælde skal produktet bruges i henhold til en dyrlæges vurdering af risk-benefit-forholdet.

Buprenorphin kan til tider forårsage respirationsdepression, og som for andre opioide lægemidler skal der udvises forsigtighed, når dyr med nedsat respirationsfunktion eller dyr, der får lægemidler, som kan forårsage respirationsdepression, behandles.

Gentagen indgivelse med kortere interval end det anbefalede gentagelsesinterval, der er nævnt under pkt. 4.9, frarådes.

Hos heste er anvendelsen af opioider blevet forbundet med ophidselse, men virkningen af buprenorphin er minimal ved administration sammen med sedativa og beroligende midler, såsom detomidin, romifidin, xylazin og acepromazin.

Ataksi er en kendt virkning ved detomidin og tilsvarende midler. Som følge heraf kan ataksi blive observeret efter indgivelse af buprenorphin sammen med disse stoffer. Ataksi kan til tider være markant. For at sikre, at ataksiske heste sederet med detomidin/buprenorphin ikke mister balancen, bør de ikke flyttes eller håndteres på nogen anden måde, som kan kompromittere deres stabilitet.

Særlige forsigtighedsregler for personer, der administrerer lægemidlet

Da buprenorphin har en opioidlignende aktivitet, skal der udvises forsigtighed, så selvinjektion eller indgift undgås. I tilfælde af selvinjektion eller indgift ved hændeligt uheld skal der straks søges lægehjælp, og indlægssedlen eller etiketten bør vises til lægen. Præparatet kan forårsage hud- eller øjenirritation eller overfølsomhedsreaktioner, hvis der opstår kontakt. Efter øjen-, hud- eller mundkontakt skylles det berørte område grundigt med vand. Søg lægehjælp i tilfælde af overfølsomhedsreaktioner eller hvis irritationen varer ved. Vask hænder efter brug.

Til lægen:

Naloxon skal være tilgængeligt i tilfælde af selvinjektion ved hændeligt uheld.

Andre forsigtighedsregler

-

4.6 Bivirkninger

Salivation, bradykardi, hypotermi, ophidselse, dehydrering og miosis kan opstå hos hunde, og i sjældne tilfælde hypertension og takykardi.

Mydriasis og tegn på eufori opstår almindeligvis hos katte (katten spinder for voldsomt, pacer og g nubber sig) og vil normalt gå væk inden for 24 timer.

Hos heste kan anvendelsen af buprenorphin uden tidligere anvendelse af sedativa forårsage ophidselse og spontan lokomotor-aktivitet.

Buprenorphin kan til tider forårsage respirationsdepression, se pkt. 4.5.

Hos heste er ophidselsen minimal ved brug efter anvisningerne sammen med sederende eller beroligende midler, men ataksi kan til tider være markant. Buprenorphin kan nedsætte motiliteten i mave-tarm-kanalen hos heste, men der er kun sjældent rapporteret kolik.

Hyppigheden af bivirkninger er defineret som:

- Meget almindelig (flere end 1 ud af 10 behandlede dyr, der viser bivirkninger i løbet af en behandling)
- Almindelige (flere end 1, men færre end 10 dyr af 100 behandlede dyr)
- Ikke almindelige (flere end 1, men færre end 10 dyr af 1.000 behandlede dyr)
- Sjældne (flere end 1, men færre end 10 dyr ud af 10.000 behandlede dyr)

- Meget sjælden (færre end 1 dyr ud af 10.000 behandlede dyr, herunder isolerede rapporter)

4.7 Drægtighed, diegivning eller æglægning

Drægtighed

Laboratorieundersøgelser af rotter har ikke afsløret teratogene virkninger. Disse studier har imidlertid vist post-implantationstab og tidlig fosterdød.

Da der ikke er udført studier af reproduktionstoksicitet hos måldyret, må præparatet kun anvendes i overensstemmelse med den ansvarlige dyrlæges vurdering af risk-benefit-forholdet.

Lægemidlet må ikke anvendes præoperativt ved kejsersnit på grund af risikoen for respirationsdepression hos afkommet under fødslen og må kun anvendes med særlig forsigtighed postoperativt (se nedenfor).

Diegivning

Studier hos diegivende rotter har vist, at koncentrationerne af uændret buprenorphin i mælken efter intramuskulær indgivelse af buprenorphin var lig med eller større end koncentrationen i plasma. Da det er sandsynligt, at buprenorphin vil blive udskilt i mælken hos andre arter, frarådes anvendelse under laktation. Må kun anvendes i overensstemmelse med den ansvarlige dyrlæges vurdering af risk-benefit-forholdet.

4.8 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion

Buprenorphin kan forårsage nogen dødsghed, som kan forstærkes af andre centralt virkende midler, herunder beroligende midler, sedativa og hypnotika.

Hos mennesker er der evidens for at indikere, at terapeutiske doser af buprenorphin ikke nedsætter den analgetiske virkning af standarddoser af en opioidagonist, og når buprenorphin indsættes med en dosis inden for det normale terapeutiske område, kan standarddoser af opioidagonister administreres, før virkningen af buprenorphin er ophørt uden at kompromittere den analgetiske virkning.

Det anbefales imidlertid, at buprenorphin ikke anvendes sammen med morfin eller andre analgetika af opioidtypen, f.eks. etorfin, fentanyl, pethidin, metadon, papaveretum eller butorphanol.

Buprenorphin er blevet anvendt sammen med acepromazin, alphaxalon/alphadalon, atropin, detomidin, dexmedetomidin, halothan, isofluran, ketamin, medetomidin, propofol, romifidin, sevofluran, thiopenton og xylazin.

Når buprenorphin anvendes i kombination med sedativa, kan den undertrykkende virkning på hjertefrekvensen og respirationen forstærkes.

4.9 Dosering og indgivelsesmåde

Dyreart og indgivelsesvej	Postoperativ analgesi	Potensering af sederende virkning
Hund Intramuskulær eller intravenøs injektion	10-20 µg/kg* (0,3-0,6 ml præparat pr. 10 kg), der om nødvendigt gentages efter 3-4 timer med 10 µg/kg eller efter 5-6 timer med doser på 20 µg/kg	10-20 µg/kg (0,3-0,6 ml præparat pr. 10 kg)
Kat Intramuskulær eller intravenøs injektion	10-20 µg/kg (0,3-0,6 ml præparat pr. 10 kg), der om nødvendigt gentages én gang efter 1-2 timer	--
Heste Intravenøs injektion	10 µg/kg (3,3 ml præparat pr. 100 kg) 5 minutter efter indgivelse af et intravenøst sedativum. Dosis kan om nødvendigt gentages én gang efter mindst 1-2 timer, i kombination med intravenøs sedering.	5 µg/kg (1,7 ml præparat pr. 100 kg) 5 minutter efter indgivelse af et intravenøst sedativum, der om nødvendigt gentages efter 10 minutter.

* Doseringerne udtrykt i µg/kg i tabellen ovenfor henviser til buprenorphin (som hydrochlorid). Kg i tabellen henviser til kropsvægt.

Når buprenorphin anvendes til heste, skal der administreres et intravenøst sedativum inden for fem minutter før injektionen.

Hos hunde indtræder den sederende virkning 15 minutter efter indgivelse.

Fuld smertestillende effekt indtræder først op til 30 minutter efter indgivelse. For at sikre analgesi under operationen og umiddelbart efter opvågningen, skal præparatet administreres præoperativt som en del af præmedicineringen.

Ved indgivelse for at potensere sedering eller som en del af præmedicineringen, skal dosis af andre centralt virkende midler, såsom acepromazin eller medetomidin, reduceres.

Reduktionen vil afhænge af hvor meget sedering er nødvendig, det enkelte dyr, typen af

andre midler i præmedicineringen samt hvordan anæsthesien skal induceres og opretholdes. Det kan også være muligt at reducere mængden af inhalationsanæstetika.

Når dyr får opioider med sederende eller analgetiske egenskaber, kan de udvise variabelt respons. Derfor skal responset hos det enkelte dyr overvåges, og de efterfølgende doser skal justeres i henhold hertil. I nogle tilfælde kan det forekomme, at gentagne doser ikke giver yderligere analgesi. I disse tilfælde bør det overvejes at anvende et egnet injicerbart NSAID.

Der skal anvendes en sprøjte med passende gradueringer for at administrere en nøjagtig dosis.

Lukningen må ikke gennembrydes over 100 gange (med en 21G- eller 23G-kanyler).

4.10 Overdosering

I tilfælde af overdosering skal der iværksættes støttende forholdsregler, og der kan om nødvendigt anvendes naloxon eller respirationsstimulantia.

Når buprenorphin administreres som en overdosering til hunde, kan det forårsage letargi. Ved meget høje doser kan der observeres bradykardi og miosis.

I studier med heste, hvor buprenorphin er blevet administreret sammen med sedativa, blev der påvist meget få virkninger ved op til fem gange den anbefalede dosis, men ved indgivelse alene kan det forårsage uro.

Når lægemidlet anvendes med henblik på en analgetisk virkning til heste, ses der sjældent sedering, men det kan opstå ved dosering over de anbefalede niveauer.

Naloxon kan med fordel anvendes til at revertere en nedsat respirationsfrekvens.

I toksikologistudier hos hunde med buprenorphinhydrochlorid blev der observeret biliær hyperplasi efter oral indgivelse i et år ved doseringsniveauer på 3,5 mg/kg/dag og derover. Der blev ikke observeret biliær hyperplasi efter daglige intramuskulære injektioner ved dosisniveauer på op til 2,5 mg/kg/dag i 3 måneder. Dette er meget højere end noget klinisk doseringsprogram til hunde (se også pkt. 4.5 og 4.6).

4.11 Tilbageholdelsestid

Må ikke anvendes til heste bestemt til menneskeføde.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER

Farmakoterapeutisk gruppe: Opioider, oripavin-derivater, buprenorphin.

ATCvet-kode: QN 02 AE 01.

5.1 Farmakodynamiske egenskaber

Samlet er buprenorphin et potent, langvarigt analgetikum, som virker på opiatreceptorer i det centrale nervesystem.

Buprenorphin kan potentiere virkningen af andre centralt virkende midler, men i modsætning til de fleste opiatreceptorer er buprenorphins egen sederende effekt ved kliniske doser kun begrænset.

Buprenorphin udøver sin analgetiske effekt via højaffinitetsbinding til forskellige undergrupper af opiatreceptorer, især μ , i det centrale nervesystem. Ved kliniske dosisniveauer for analgetika binder buprenorphin til opiatreceptorer med en høj affinitet og

med en høj receptoraviditet, således at dissociationen fra receptorstedet er langsom, som vist i *in vitro*-studier.

Denne unikke egenskab ved buprenorphin kunne forklare den længere aktivitet, sammenlignet med morfin. I omstændigheder, hvor en anden opioidagonist allerede har mættet opioidreceptorerne, kan buprenorphin udøve en narkotisk antagonistisk aktivitet som følge af den høje affinitet for opiatreceptorer, således at en antagonistisk virkning på morfin svarende til naloxon, er blevet vist.

Buprenorphin har kun en lille virkning på mave-tarm-kanalens motilitet.

5.2 Farmakokinetiske egenskaber

Buprenorphin absorberes hurtigt efter intramuskulær injektion hos forskellige dyrearter. Midlet er meget lipofilt, og fordelingsvoluminet i kroppen er stort.

Farmakologiske virkninger (f.eks. mydriasis) kan forekomme i løbet af minutter efter indgivelse, og tegn på sedering opstår normalt efter 15 minutter.

Analgetiske virkninger hos hunde og katte opstår efter ca. 30 minutter, og den maksimale virkning observeres normalt efter ca. 1-1,5 timer.

Hos heste uden smerter opstår den antinociceptive virkning i løbet af de første 15-30 minutter. Den maksimale antinociceptive virkning opstår fra 45 minutter til 6 timer efter indgivelse.

Efter intravenøs indgivelse til hunde ved en dosis på 20 µg/kg var den gennemsnitlige terminale halveringstid 9 timer, og den gennemsnitlige clearance var 24 ml/kg/min. Der er imidlertid en betydelig variabilitet fra hund til hund med hensyn til farmakokinetiske parametre.

Efter intramuskulær indgivelse til katte var den gennemsnitlige terminale halveringstid 6,3 timer, og den gennemsnitlige clearance var 23 ml/kg/min. Der er imidlertid en betydelig variabilitet fra kat til kat med hensyn til farmakokinetiske parametre.

Efter intravenøs indgivelse til heste har buprenorphin en gennemsnitlig opholdstid på ca. 150 minutter, et fordelingsvolumen på ca. 2,5 l/kg og en clearance-hastighed på 10 l/minut. Kombinerede farmakokinetiske og farmakodynamiske studier har vist en udpræget hysteres mellem plasmakoncentrationen og den analgetiske virkning.

Plasmakoncentrationerne for buprenorphin bør ikke anvendes til at bestemme doseringsprogrammer til de enkelte dyr. De bør bestemmes ved at overvåge patientens respons.

Den primære udskillelsesvej i alle arter, undtagen kaniner (hvor udskillelse hovedsageligt finder sted via urinen), er i fæces.

Buprenorphin gennemgår N-dealkylering og glukuronid-konjugering i tarmvæggen, og metabolitterne udskilles via galden i mave-tarm-kanalen.

I studier af vævsfordelingen udført hos rotter og rhesusaber blev de højeste koncentrationer af lægemiddelrelateret materiale observeret i leveren, lungerne og hjernen. Maksimale niveauer (C_{max}) opstod hurtigt og faldt til lave niveauer 24 timer efter dosering.

Proteinbindingsstudier hos rotter har vist, at buprenorphin i høj grad er bundet til plasmaproteiner, primært til alfa- og betaglobuliner.

5.3 Miljømæssige forhold

-

6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER

6.1 Hjælpestoffer

Chlorocresol
Glucosemonohydrat
Saltsyre, fortyndet (pH-justering)
Natriumhydroxid (pH-justering)
Vand til injektionsvæsker

6.2 Uforligeligheder

Da der ikke foreligger undersøgelser vedrørende eventuelle uforligeligheder, bør dette lægemiddel ikke blandes med andre lægemidler.

6.3 Opbevaringstid

I salgspakning
2 år.

Efter første åbning af den indre emballage
28 dage.

6.4 Særlige opbevaringsforhold

Dette veterinærlægemiddel kræver ingen særlige forholdsregler vedrørende opbevaringen.

6.5 Emballage

Gennemsigtigt type I hætteglas lukket med en prop belagt med brombutylgummi og et aluminiumslåg, i en kartonæske.

Pakningsstørrelser: 5, 10, 20, 50 og 100 ml.
Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

6.6 Særlige forholdsregler ved bortskaffelse af rester af lægemidlet eller affald

Ikke anvendte veterinærlægemidler samt affald heraf bør destrueres i henhold til lokale retningslinier.

7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Le Vet Beheer B.V.
Wilgenweg 7
3421 TV Oudewater
Holland

Repræsentant

Dechra Veterinary Products A/S
Mekuvej 9
7171 Uldum

8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (NUMRE)

54940

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE

11. november 2015

10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN
3. december 2021

11. UDLEVERINGSBESTEMMELSE
A