

PRODUKTRESUMÉ

1. DET VETERINÄRMEDICINSKA LÄKEMEDLETS NAMN

Bupredine vet 0,3 mg/ml injektionsvätska, lösning, för hund, katt och häst

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

1 ml innehåller:

Aktiv substans:

Buprenorfin (som hydroklorid) 0,3 mg
(motsvarande 0,324 mg buprenorfinhydroklorid)

Hjälpämnen:

Klorkresol 1,35 mg
För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Injektionsvätska, lösning.
Klar, färglös vattenlösning.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Djurslag

Hund, katt och häst.

4.2 Indikationer, med djurslag specificerade

Hund och katt: postoperativ smärtlindring.
Häst: postoperativ smärtlindring, i kombination med sedering.
Hund och häst: förstärkning av de sedativa effekterna av centralt verkande läkemedel.

4.3 Kontraindikationer

Administrera inte intratekalt eller periduralt.
Använd inte preoperativt vid kejsarsnitt (se avsnitt 4.7).
Använd inte vid överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot några hjälpämnen.

4.4 Särskilda varningar för respektive djurslag

Eftersom buprenorfin metaboliseras av levern kan dess effekt och verkningstid påverkas hos djur med nedsatt leverfunktion.

4.5 Särskilda försiktighetsåtgärder vid användning

Särskilda försiktighetsåtgärder för djur

Säkerheten för buprenorfin har inte visats hos kattungar och valpar som är yngre än 7 veckor eller hos hästar som är yngre än 10 månader och som väger mindre än 150 kg. Användning till sådana djur ska därför baseras på veterinärens nytta/riskbedömning.

Säkerheten har inte utvärderats fullt ut hos katter och hästar med nedsatt allmäntillstånd.
Långtidssäkerheten har inte undersökts utöver administrering under 5 dagar i rad till katt eller 4 separata administreringar under tre dagar i rad till häst.

Effekten av en opioid på skullskador beror på skadans typ och allvarlighetsgrad samt vilket andningsstöd som ges. Vid njur-, hjärt- eller leverdysfunktion, eller chock, kan riskerna som är förenade med användning av läkemedlet vara större. I samtliga dessa fall ska läkemedlet användas i enlighet med behandlade veterinärs nytta/riskbedömning.

Buprenorfin kan ibland orsaka andningsdepression och liksom för andra opioidläkemedel ska försiktighet iakttas vid behandling av djur med nedsatt andningsfunktion eller djur som får läkemedel som kan orsaka andningsdepression.

Upprepad administrering tidigare än det rekommenderade intervallet för upprepad dosering, som föreslås i avsnitt 4.9, rekommenderas ej.

Hos häst har användning av opioider varit associerad med upphetsning, men vid administrering av buprenorfin tillsammans med sederande och lugnande medel, som detomidin, romifidin, xylazin och acepromazin, är effekterna minimala.

Ataxi är en känd effekt av detomidin och liknande medel. Följaktligen kan ataxi ses efter administrering av buprenorfin tillsammans med sådana substanser. Ataxin kan ibland vara uttalad. För att säkerställa att ataktiska hästar sederade med detomidin/buprenorfin inte förlorar balansen ska de inte flyttas eller i övrigt hanteras på sådant sätt att deras stabilitet försämras.

Särskilda försiktighetsåtgärder för personer som administrerar läkemedlet till djur

Eftersom buprenorfin har opioidliknande aktivitet, ska försiktighet iakttas för att undvika självinjektion eller intag.

Vid oavsiktlig självinjektion eller intag, uppsök genast läkare och visa denna information eller etiketten.

Läkemedlet kan orsaka hud- eller ögonirritation eller överkänslighetsreaktioner vid kontakt. Vid kontakt med ögon, hud eller mun, tvätta det drabbade området noggrant med vatten. Kontakta läkare vid överkänslighetsreaktioner eller vid kvarstående irritation. Tvätta händerna efter användning.

För läkaren:

Naloxon bör finnas tillgängligt vid fall av oavsiktlig självinjektion.

4.6 Biverkningar (frekvens och allvarlighetsgrad)

Salivering, bradykardi, hypotermi, agitation, dehydrering och mios kan förekomma hos hund, och i sällsynta fall hypertoni och takykardi.

Mydriasis och tecken på eufori (att den spinner, trampar, stryker sig mer än normalt) förekommer ofta hos katt och försvinner vanligen inom 24 timmar.

Hos häst kan användning av buprenorfin utan föregående användning av ett sederande medel orsaka upphetsning och spontan lokomotorisk aktivitet.

Buprenorfin kan ibland orsaka andningsdepression, se avsnitt 4.5.

Vid användning tillsammans med sederande eller lugnande medel till häst, i enlighet med anvisningarna, är upphetsningen minimal men ataxin kan ibland vara uttalad. Buprenorfin kan minska den gastrointestinala motiliteten hos häst, men kolik rapporteras sällan.

Frekvensen av biverkningar anges enligt följande konvention:

- Mycket vanliga (fler än 1 av 10 behandlade djur som uppvisar biverkningar).
- Vanliga (fler än 1 men färre än 10 djur av 100 behandlade djur).
- Mindre vanliga (fler än 1 men färre än 10 djur av 1 000 behandlade djur).
- Sällsynta (fler än 1 men färre än 10 djur av 10 000 behandlade djur).
- Mycket sällsynta (färre än 1 djur av 10 000 behandlade djur, enstaka rapporterade händelser inkluderade).

4.7 Användning under dräktighet och laktation

Dräktighet:

Laboratoriestudier av råttor har inte givit belägg för teratogena effekter. I dessa studier har det emellertid förekommit förluster efter implantation och tidig fosterdöd.

Eftersom reproduktionstoxikologiska studier inte har utförts hos de indikerade djurslagen, ska läkemedlet endast användas i enlighet med ansvarig veterinärs nytta/riskbedömning.

Läkemedlet ska inte användas preoperativt vid kejsarsnitt, på grund av risken för andningsdepression hos avkomman i samband med nedkomsten, och ska endast användas postoperativt med särskild försiktighet (se nedan).

Laktation:

Studier av lakterande råttor har visat att koncentrationerna av oförändrat buprenorfin i mjölk efter intramuskulär administrering av buprenorfin var densamma som eller högre än koncentrationen i plasma. Eftersom det är troligt att buprenorfin utsöndras i mjölk hos andra djurslag rekommenderas inte användning under laktation. Använd endast i enlighet med ansvarig veterinärs nytta/riskbedömning.

4.8 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Buprenorfin kan orsaka viss dåsigheit som kan förstärkas av andra centralt verkande medel, däribland lugnande medel, sedativa och hypnotika.

Det finns belägg som tyder på att terapeutiska doser av buprenorfin hos människor inte minskar den smärtlindrande effekten av standarddoser av en opioidagonist och att standarddoser av opioidagonister kan administreras innan effekterna av det förstnämnda har upphört utan att smärtlindringen försämras, när buprenorfin används inom det normala terapeutiska intervallet. Dock rekommenderas att buprenorfin inte används tillsammans med morfin eller andra analgetika av opioidtyp, t.ex. etorfin, fentanyl, petidin, metadon, papaveretum eller butorfanol.

Buprenorfin har använts med acepromazin, alfaxalon/alfadalon, atropin, detomidin, dexmedetomidin, halotan, isofluran, ketamin, medetomidin, propofol, romifidin, sevofluran, tiopenton och xylazin.

Vid användning i kombination med sedativa kan de depressiva effekterna på hjärtfrekvensen och andningen förstärkas.

4.9 Dos och administreringsätt

Djurslag och administreringsätt	Postoperativ smärtlindring	Förstärkning av sederande effekter
Hund: Intramuskulär eller intravenös injektion	10-20 mikrogram/kg* (0,3-0,6 ml läkemedel per 10 kg), upprepas vid behov efter 3-4 timmar med dosen 10 mikrogram/kg eller efter 5-6 timmar med dosen 20 mikrogram/kg.	10-20 mikrogram/kg (0,3-0,6 ml läkemedel per 10 kg)
Katt: Intramuskulär eller intravenös injektion	10-20 mikrogram/kg (0,3-0,6 ml läkemedel per 10 kg), upprepas vid behov en gång efter 1-2 timmar.	--
Häst: Intravenös injektion	10 mikrogram/kg (3,3 ml läkemedel per 100 kg) 5 minuter efter administrering av ett i.v. sedativum. Dosen kan vid behov upprepas en gång, tidigast efter 1-2 timmar, i kombination med intravenös sedering.	5 mikrogram/kg (1,7 ml läkemedel per 100 kg) 5 minuter efter administrering av ett i.v. sedativum, upprepas vid behov efter 10 minuter.

* Doseringarna angivna i mikrogram/kg i tabellen ovan avser buprenorfin (som hydroklorid). Kg i tabellen avser kroppsvikt.

Vid användning till häst måste ett intravenöst sedativum administreras inom 5 minuter före injektionen av buprenorfin.

Hos hund föreligger sederande effekter 15 minuter efter administrering.

Det kan dröja 30 minuter innan den smärtlindrande effekten är fullt utvecklad. För att säkerställa att smärtlindring föreligger under operationen och omedelbart vid uppvaknandet, ska läkemedlet administreras preoperativt som en del av premedicineringen. Vid administrering för att förstärka sederingen eller som en del av premedicineringen, ska dosen av andra centralt verkande medel, som acepromazin eller medetomidin, minskas. Minskningens storlek beror på den önskade sederingsgraden, det enskilda djuret, typen av andra medel som ingår i premedicineringen och hur anestesi ska induceras och upprätthållas. Eventuellt kan man också minska den mängd inhalationsanestetika som används.

Svaret på opioider med sederande och smärtlindrande egenskaper kan variera hos djur. Det enskilda djurets svar ska därför övervakas och efterföljande doser justeras i enlighet med detta. I vissa fall kan det hända att upprepade doser inte ger ytterligare smärtlindring. I sådana fall ska användning av ett lämpligt, injicerbart NSAID övervägas.

En spruta med lämplig gradering måste användas för korrekt dosering.

Förslutningen får inte punkteras fler än 100 gånger (med en 21G eller 23G nål).

4.10 Överdoser (symtom, akuta åtgärder, motgift, om nödvändigt)

Vid överdosering ska understödande åtgärder sättas in och, om det är lämpligt, kan naloxon eller andningsstimulerande medel användas.

Vid överdosering till hund kan buprenorfin orsaka letargi. Vid mycket höga doser kan bradykardi och mios observeras.

När buprenorfin har administrerats tillsammans med sedativa i studier av hästar har mycket få biverkningar påvisats vid upp till fem gånger den rekommenderade doseringen, men administrerat ensamt kan medlet orsaka upphetsning.

Vid användning som analgetika till häst ses sedering sällan, men sådana effekter kan förekomma vid dosnivåer som är högre än de rekommenderade.

Naloxon kan användas för att reversera sänkt andningsfrekvens.

I toxikologiska studier observerades biliär hyperplasi efter oral administrering av buprenorfinhydroklorid till hund i ett år, vid dosnivåer om 3,5 mg/kg/dag eller högre. Biliär hyperplasi observerades inte efter dagliga intramuskulära injektioner av dosnivåer upp till 2,5 mg/kg/dag i 3 månader. Detta överstiger med god marginal alla kliniska dosregimer till hund.

Se även avsnitt 4.5 och 4.6 i denna produktresumé.

4.11 Karenstid(er)

Läkemedlet är inte godkänt för användning till hästar avsedda för humankonsumtion.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

Farmakoterapeutisk grupp: Opioider, oripavinderivat, buprenorfin.

ATCvet-kod: QN02AE01.

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Sammanfattningsvis är buprenorfin ett potent, långtidsverkande analgetikum som verkar vid opiatreceptorer i centrala nervsystemet.

Buprenorfin kan förstärka effekterna av andra centralt verkande medel, men till skillnad från de flesta andra opiater har buprenorfin i kliniska doser endast en begränsad sedativ effekt i sig.

Buprenorfin utövar sin smärtlindrande effekt genom att binda med hög affinitet till olika underklasser av opiatreceptorer, särskilt μ , i centrala nervsystemet. Vid kliniska doser för smärtlindring binder buprenorfin till opiatreceptorer med hög affinitet och hög receptoraviditet, och dissocierar därför långsamt från receptorstället, vilket har påvisats i in vitro-studier.

Denna unika egenskap hos buprenorfin kan förklara dess längre effektduration jämfört med morfin. I situationer där ett överskott av en opiatagonist redan har bundit till opiatreceptorer, kan buprenorfin

utöva en narkotisk antagonistisk aktivitet på grund av att det binder till opiatreceptorer med hög affinitet, och en antagonistisk effekt på morfin motsvarande naloxon har påvisats. Buprenorfin har liten effekt på den gastrointestinala motiliteten.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Buprenorfin absorberas snabbt efter intramuskulär injektion hos olika djurslag. Substansen är mycket lipofil och distributionsvolymen i kroppskompartiment är stor.

Farmakologiska effekter (t.ex. mydriasis) kan förekomma inom några minuter efter administrering och tecken på sedering uppträder normalt efter 15 minuter. Smärtlindrande effekter hos hund och katt uppträder efter cirka 30 minuter och maximala effekter observeras vanligen efter cirka 1-1,5 timmar. Hos smärtfria hästar inträder antinociceptiva effekter under de första 15-30 minuterna; de maximala antinociceptiva effekterna inträder mellan $\frac{3}{4}$ och 6 timmar efter administrering.

Efter intravenös administrering till hund i dosen 20 mikrogram/kg var den genomsnittliga terminala halveringstiden 9 timmar och genomsnittlig clearance var 24 ml/kg/min, men de farmakokinetiska parametrarna varierar betydligt mellan enskilda hundar.

Efter intravenös administrering till katt var den genomsnittliga terminala halveringstiden 6,3 timmar och clearance var 23 ml/kg/min, men de farmakokinetiska parametrarna varierar betydligt mellan enskilda katter.

Efter intravenös administrering till häst har buprenorfin en genomsnittlig bindningstid till målreceptorn om cirka 150 minuter, en distributionsvolym om cirka 2,5 l/kg och en clearancehastighet om 10 l/min.

Kombinerade farmakokinetiska och farmakodynamiska studier har visat en tydlig hysteres mellan plasmakoncentration och smärtlindrande effekt. Plasmakoncentrationer av buprenorfin ska inte användas för att utforma doseringsregimer för enskilda djur, utan de ska fastställas genom övervakning av patientens svar.

Den viktigaste utsöndringsvägen är via feces hos alla djurslag utom kanin (där utsöndring via urinen dominerar). Buprenorfin genomgår N-dealkylering och glukuronidkonjugation i tarmväggen och levern och dess metaboliter utsöndras via gallan till magtarmkanalen.

I studier av vävnadsdistribution utförda med råttor och rhesusapor observerades de högsta koncentrationerna av läkemedelsrelaterat material i levern, lungorna och hjärnan. Maximala nivåer (C_{max}) uppträdde snabbt och sjönk till låga nivåer 24 timmar efter dosering.

Studier av proteinbindning hos råttor har visat att buprenorfin binds i hög grad till plasmaproteiner, främst till alfa- och betaglobuliner.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Klorkresol
Glukosmonohydrat
Saltsyra, spädd (för pH-justering)
Natriumhydroxid (för pH-justering)
Vatten för injektionsvätskor

6.2 Viktiga inkompatibiliteter

Då blandbarhetsstudier saknas ska detta läkemedel inte blandas med andra läkemedel.

6.3 Hållbarhet

Hållbarhet i öppnad förpackning: 2 år.

Hållbarhet i öppnad innerförpackning: 28 dagar.

6.4. Särskilda förvaringsanvisningar

Inga särskilda förvaringsanvisningar.

6.5 Inre förpackning (förpackningstyp och material)

Injektionsflaskor av klart typ 1-glas förslutna med belagd brombutylgummipropp och aluminiumlock i en pappkartong.

Förpackningsstorlekar: 5 ml, 10 ml, 20 ml, 50 ml och 100 ml.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda försiktighetsåtgärder för destruktion av ej använt läkemedel eller avfall efter användningen

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

51980

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för första godkännandet: 2016-03-31

Datum för förnyat godkännande: 2020-09-20

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

2021-12-29