

1. NAZIV VETERINARSKO-MEDICINSKOG PROIZVODA

Bupredine Multidose, 0,3 mg/mL, otopina za injekciju, za pse, mačke i konje (AT, BE, CY, CZ, EL, ES, FR, HR, HU, LU, NL, PT, RO, SI, SK, UK)

Bupredine Multidose vet 0,3 mg/mL otopina za injekciju, za pse, mačke i konje (EE, LT, LV, PL)

Bupredine vet 0,3 mg/mL otopina za injekciju, za pse, mačke i konje (NO,SE,DK,IS)

Bupresol Multidose, 0,3 mg/mL, otopina za injekciju, za pse, mačke i konje (DE)

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedan mL sadržava:

Djelatna tvar:

Buprenorfin (u obliku klorida) 0,3 mg

(odgovara 0,324 mg buprenorfinklorida)

Pomoćne tvari:

Klorokrezol 1,35 mg

Potpuni popis pomoćnih tvari vidi u odjeljku 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Otopina za injekciju.

Bistra, bezbojna, vodena otopina

4. KLINIČKE POJEDINOSTI

4.1 Ciljne vrste životinja

Pas, mačka i konj.

4.2 Indikacije za primjenu, navesti ciljne vrste životinja

Psi i mačke: poslijeoperacijska analgezija.

Konji: poslijeoperacijska analgezija u kombinaciji sa sedacijom.

Psi i konji: pojačavanje sedacijskog učinka tvari koje djeluju na središnji živčani sustav (SŽS).

4.3 Kontraindikacije

Veterinarsko-medicinski proizvod (VMP) se ne smije primjenjivati intratekalno ili epiduralno.

VMP se ne smije primjenjivati prije carskog reza (vidjeti odjeljak 4.7).

VMP se ne smije primjenjivati u slučaju preosjetljivosti na djelatnu tvar ili na bilo koju pomoćnu tvar.

4.4 Posebna upozorenja za svaku od ciljnih vrsta životinja

Budući da se buprenorfin metabolizira u jetri, poremećaj njene funkcije može utjecati na jačinu i trajanje djelovanja buprenorfina.

4.5 Posebne mjere opreza prilikom primjene

Posebne mjere opreza prilikom primjene na životinjama

Neškodljivost buprenorfina nije dokazana u štenadi i mačića mlađih od 7 tjedana, kao niti u konja mlađih od 10 mjeseci i tjelesne mase manje od 150 kg. Stoga se primjena buprenorfina u tih životinja treba temeljiti na procjeni veterinaru o odnosu koristi i rizika.

Neškodljivost buprenorfina nije u potpunosti provjerena u bolesnih mačaka ili konja.

Neškodljivost dugotrajne primjene buprenorfina nije ispitana tijekom razdoblja duljeg od pet uzastopnih dana u mačaka. Također nije ispitana za više od četiri pojedinačne primjene tijekom tri uzastopna dana u konja.

Učinak opioida u slučaju ozljede glave ovisi o vrsti i težini ozljede te o primjeni umjetnog disanja. U slučaju poremećaja funkcije bubrega, srca ili jetre, ili u slučaju šoka, rizik od primjene ovog VMP-a može biti veći. U svim navedenim slučajevima VMP treba primijeniti u skladu s procjenom veterinaru o odnosu koristi i rizika.

Buprenorfin ponekad može uzrokovati depresiju disanja pa ga, kao i druge opioide, treba oprezno primjenjivati životinjama s poremećajem disanja ili životinjama kojima se primjenjuju tvari koje mogu uzrokovati depresiju disanja.

Ne preporučuje se ponovna primjena VMP-a u razmacima kraćim od onih koji su propisani u odjeljku 4.9.

U konja je primjena opioida povezana s pojavom ekscitacije, ali ona je minimalna kad se buprenorfin primjenjuje u kombinaciji sa sedativima ili trankvilizatorima, kao što su detomidin, romifidin, ksilazin i acepromazin.

Ataksija je poznati učinak detomidina i sličnih tvari te se može pojaviti i nakon primjene buprenorfina s tim tvarima. Ataksija ponekad može biti izrazita. Kako bi se osiguralo da ataksični konji sedirani detomidinom/buprenorfinom ne izgube ravnotežu, ne smije ih se premještati i ne smije se s njima postupati na bilo koji način koji bi ugrozio njihovu stabilnost.

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

Budući da buprenorfin djeluje slično opioidima, treba nastojati izbjeći samoinjiciranje ili gutanje VMP-a. U slučaju nehotičnog samoinjiciranja ili gutanja VMP-a, odmah treba potražiti pomoć liječnika i pokazati mu uputu o VMP-u ili etiketu.

U slučaju kontakta, VMP može izazvati nadražaj očiju ili kože, ili reakcije preosjetljivosti. Oči, izložene dijelove kože i usta treba temeljito oprati vodom nakon kontakta s VMP-om. Ako nadražaj ili reakcije preosjetljivosti potraju, treba potražiti savjet liječnika. Nakon primjene VMP-a treba oprati ruke.

Za liječnika:

U slučaju nehotičnog samoinjiciranja VMP-a treba primijeniti nalokson.

4.6 Nuspojave (učestalost i ozbiljnost)

U psa se mogu pojaviti salivacija, bradikardija, hipotermija, uznemirenost, dehidracija i mioza, a u nekim slučajevima i hipertenzija i tahikardija.

U mačaka se često pojavljuju midrijaza i simptomi uzbuđenosti (intenzivno pređenje, pojačano kretanje, trljanje) i obično nestanu unutar 24 sata.

Primjena buprenorfina konjima, bez prethodne primjene sedativa, može uzrokovati ekscitaciju i spontanu aktivnost lokomotornog sustava.

Buprenorfin ponekad može uzrokovati depresiju disanja; vidjeti odjeljak 4.5.

Kada se buprenorfin konjima primjenjuje na propisan način, odnosno u kombinaciji sa sedativima ili trankvilizatorima, ekscitacija je minimalna, ali ataksija ponekad može biti izrazita. Buprenorfin u konja može usporiti želučano-crijevnu peristaltiku, ali kolike su rijetko primijećene.

Učestalost nuspojava je određena sukladno sljedećim pravilima:

- vrlo česte (više od 1 na 10 životinja kojima je primijenjen VMP pokazuju nuspojavu(e))
- česte (više od 1 ali manje od 10 životinja na 100 životinja kojima je primijenjen VMP)
- manje česte (više od 1 ali manje od 10 životinja na 1000 životinja kojima je primijenjen VMP)
- rijetke (više od 1 ali manje od 10 životinja na 10000 životinja kojima je primijenjen VMP)
- vrlo rijetke (manje od 1 životinje na 10000 životinja kojima je primijenjen VMP, uključujući izolirane slučajeve).

4.7 Primjena tijekom graviditeta, laktacije ili nesenja

Graviditet:

Laboratorijskim pokusima na štakorima nisu dokazani teratogeni učinci buprenorfina. Međutim, ti pokusi su pokazali gubitke embrija nakon placentacije i rana uginuća fetusa.

Budući da nisu provedena ispitivanja toksičnih učinaka na reprodukciju ciljnih vrsta životinja, VMP treba primijeniti samo nakon procjene veterinaru o odnosu koristi i rizika.

VMP se ne smije primjenjivati prije carskog reza zbog rizika od peripartalne depresije disanja u mladunčadi, a poslije carskog reza smije se primijeniti samo uz poseban oprez (vidjeti ispod).

Laktacija:

Pokusi na štakorima u laktaciji pokazali su da su, nakon primjene buprenorfina u mišić, koncentracije nepromijenjenog buprenorfina u mlijeku jednake ili veće od onih u plazmi. Budući da se buprenorfin vjerojatno izlučuje i mlijekom drugih životinjskih vrsta, ne preporučuje se njegova primjena tijekom laktacije. VMP se smije primjenjivati samo nakon procjene veterinaru o odnosu koristi i rizika.

4.8 Interakcije s drugim medicinskim proizvodima i drugi oblici interakcija

Buprenorfin može uzrokovati blagu pospanost, koju mogu pojačati druge tvari koje djeluju na SŽS, uključujući trankvilizatore, sedative i hipnotike.

U ljudi je dokazano da terapijske doze buprenorfina ne smanjuju analgezijsku učinkovitost standardnih doza agonista opioidnih receptora. Također je dokazano da kad se buprenorfin primjenjuje u uobičajenom rasponu terapijskih doza, standardne doze agonista opioidnih receptora mogu se primijeniti prije prestanka učinaka buprenorfina, bez negativnih posljedica za analgeziju. Međutim, ne preporučuje se primjena buprenorfina u kombinaciji s morfijem ili drugim opioidnim analgeticima, npr. etorfinom, fentanilom, petidinom, metadonom, papaveretumom ili butorfanolom.

Poznata je primjena buprenorfina s acepromazinom, alfaksalomom/alfadalomom, atropinom, detomidinom, deksmedetomidinom, halotanom, izofluranom, ketaminom, medetomidinom, propofolom, romifidinom, sevofluranom, tiopentonom i ksilazinom.

Kada se buprenorfin primjenjuje u kombinaciji sa sedativima, može se dodatno usporiti rad srca i pojačati depresija disanja.

4.9 Količine koje se primjenjuju i put primjene

Životinjske vrste i putevi primjene	Poslijeoperacijska analgezija	Pojačavanje sedacije
Pas: injekcija u mišić ili u venu	10 - 20 µg/kg t.m.* (0,3 - 0,6 mL VMP-a na 10 kg t.m.), po potrebi primjenu treba ponoviti nakon 3 - 4 sata s dozom 10 µg/kg t.m. ili nakon 5 - 6 sati s dozom 20 µg/kg t.m.	10 - 20 µg/kg t.m. (0,3 - 0,6 mL VMP-a na 10 kg t.m.)
Mačka: injekcija u mišić ili u venu	10 - 20 µg/kg t.m. (0,3 - 0,6 mL VMP-a na 10 kg t.m.), po potrebi primjenu iste doze treba ponoviti jedanput nakon 1 - 2 sata	--
Konj: injekcija u venu	10 µg/kg t.m. (3,3 mL VMP-a na 100 kg t.m.) 5 minuta nakon primjene sedativa u venu. Po potrebi primjenu iste doze treba ponoviti jedanput nakon najmanje 1 - 2 sata, u kombinaciji s primjenom sedativa u venu.	5 µg/kg t.m. (1,7 mL VMP-a na 100 kg t.m.) 5 minuta nakon primjene sedativa u venu. Po potrebi primjenu iste doze treba ponoviti nakon 10 minuta.

* doze u ovoj tablici, izražene u µg/kg, odnose se na buprenorfin (u obliku klorida), a jedinica kg na tjelesnu masu.

Konjima se unutar pet minuta prije injekcije buprenorfina mora primijeniti sedativ u venu.

U pasa sedacija traje do 15 minuta nakon primjene VMP-a.

Moguće je da se analgezija ne razvije u potpunosti do 30 minuta nakon primjene VMP-a. Kako bi se analgezija osigurala tijekom i neposredno nakon kirurškog zahvata, VMP treba primijeniti prije kirurškog zahvata, u sklopu premedikacije. Kada se VMP primjenjuje za pojačavanje sedacije ili u sklopu premedikacije, treba smanjiti dozu drugih tvari koje djeluju na SŽS, kao što su acepromazin ili medetomidin. To smanjenje doze treba ovisiti o potrebnom stupnju sedacije, pojedinoj životinji, vrsti drugih tvari koje se primjenjuju za premedikaciju te načinu uvođenja u anesteziju i njenog održavanja. Također se može smanjiti i doza inhalacijskih anestetika.

Klinički odgovori životinja na opioide sa sedacijskim i analgezijskim učincima mogu biti različiti. Stoga treba pratiti klinički odgovor svake životinje i sukladno tome prilagoditi daljnje doze. U nekim slučajevima je moguće da ponovljene doze ne izazovu dodatnu analgeziju. U takvim slučajevima treba razmotriti primjenu prikladnog nesteroidnog protuupalnog lijeka (NSPUL) za injekcijsku primjenu.

Mora se koristiti odgovarajuće građirana štrcaljka kako bi se osiguralo točno doziranje.

Čep bočice se ne smije probosti više od 100 puta (niti iglama promjera 21G, niti iglama promjera 23G).

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

U slučaju predoziranja treba primijeniti simptomatsko liječenje, a po potrebi se mogu primijeniti nalokson i stimulatori disanja.

Predoziranje buprenorfina u pasa može uzrokovati letargiju. Pri vrlo velikim dozama mogu se pojaviti i bradikardija i mioza.

Pokusi u kojima je buprenorfin primijenjen konjima u kombinaciji sa sedativima, pokazali su da buprenorfin u dozama do pet puta većim od propisane uzrokuje vrlo malo nuspojava, ali kad se primjenjuje sam, može uzrokovati ekscitaciju.

Kad se buprenorfin konjima primjenjuje u dozi za analgeziju, sedacija se rijetko opaža, iako se može pojaviti pri dozama većim od propisane.

Nalokson može biti koristan za poništavanje smanjene učestalosti disanja.

U ispitivanjima toksičnosti buprenorfinoklorida na psima utvrđena je bilijarna hiperplazija nakon svakodnevne primjene doza 3,5 mg/kg t.m.i većih, kroz usta, tijekom jedne godine. Bilijarna hiperplazija nije utvrđena nakon svakodnevne injekcije doza do 2,5 mg/kg u mišić, tijekom 3 mjeseca. Te doze su znatno veće od propisane doza za pse. Također treba pročitati odjeljke 4.5 i 4.6 u ovom sažetku opisa svojstava.

4.11 Karencija

Ovaj VMP nije odobren za primjenu konjima koji su namijenjeni za hranu.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

Farmakoterapijska grupa: opiodi, derivati oripavina, buprenorfin.

ATCvet kod: QN02AE01.

5.1 Farmakodinamička svojstva

Ukratko, buprenorfin je jaki analgetik s dugotrajnim učinkom, koji djeluje na opiodne receptore u SŽS-u.

Buprenorfin može pojačati učinke drugih tvari koje djeluju na SŽS, ali za razliku od većine opioda, ima samo ograničeni sedacijski učinak ako se primijeni samostalno u terapijskim dozama.

Buprenorfin ispoljava analgezijski učinak zbog velikog afiniteta vezanja za različite podklase opiodnih receptora u SŽS-u, osobito receptora μ . *In vitro* ispitivanja pokazala su da se buprenorfin, u dozama propisanim za analgeziju, veže za opiodne receptore s velikim afinitetom i da se zbog jačine vezanja sporo odvajaju od receptora.

Moguće je da buprenorfin, zbog ovog jedinstvenog svojstva, djeluje dulje od morfija. Zbog velikog afiniteta vezanja za opiodne receptore, buprenorfin može poništiti narkotički učinak agonista opiodnih

receptora, koji su u velikoj količini već vezani za opioidne receptore, te je tako dokazan antagonistički učinak buprenorfina na morfij, koji je jednak učinku naloksona. Buprenorfin slabo djeluje na želučano-crijevnu peristaltiku.

5.2 Farmakokinetički podaci

U različitim životinjskih vrsta buprenorfin se brzo apsorbira nakon injekcije u mišić. Buprenorfin je vrlo lipofilan i volumen distribucije po tjelesnim tkivima je velik.

Farmakološki učinci (npr. midrijaza) mogu se pojaviti unutar nekoliko minuta nakon primjene, a znakovi sedacije obično se pojavljuju u roku 15 minuta. Analgezijski učinci u pasa i mačaka pojavljuju se nakon približno 30 minuta, a vrhunac učinaka obično nakon 1 do 1,5 sat. U konja koji nemaju bolove, antinociceptivni učinci pojavljuju se tijekom prvih 15 do 30 minuta, a vrhunac antinociceptivnih učinaka pojavljuje se između 45 minuta i 6 sati nakon primjene.

Nakon primjene doze 20 µg/kg t.m. psima u venu, prosječno završno poluvrijeme eliminacije buprenorfina bilo je 9 sati, a prosječni klirens 24 mL/kg/min. Međutim, utvrđene su značajne razlike u farmakokinetičkim parametrima između pojedinih pasa.

Nakon primjene mačkama u mišić, prosječno završno poluvrijeme eliminacije buprenorfina bilo je 6,3 sata, a klirens 23 mL/kg/min. Međutim, utvrđene su značajne razlike u farmakokinetičkim parametrima između pojedinih mačaka.

Nakon primjene konjima u venu, prosječno vrijeme zadržavanja buprenorfina u organizmu je oko 150 minuta, volumen distribucije oko 2,5 L/kg, a klirens 10 L/min.

Kombinirana ispitivanja farmakokinetike i farmakodinamike pokazala su izrazitu nepovezanost koncentracije buprenorfina u plazmi i njegovog analgezijskog učinka. Stoga se dozu za pojedinu životinju ne smije odrediti na temelju koncentracija buprenorfina u plazmi, nego je treba odrediti na temelju kliničkog odgovora životinje.

Glavni put izlučivanja u svih životinjskih vrsta osim u kunića je feces (glavni put izlučivanja u kunića je urin). Buprenorfin se metabolizira N-dealkilacijom i glukuronidacijom u crijevnoj stijenci i jetri, a njegovi se metaboliti izlučuju putem žuči u lumen crijeva.

U pokusima raspodjele po tkivima, provedenim na štakorima i rezus majmunima, najveće koncentracije buprenorfina i njegovih metabolita utvrđene su u jetri, plućima i mozgu. Najveće koncentracije (C_{max}) postignute su brzo, a 24 sata nakon primjene koncentracije su bile male.

Pokusi vezanja za proteine, provedeni na štakorima, pokazali su da se buprenorfin u velikom postotku veže za proteine plazme, prvenstveno za alfa i beta globuline.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

Klorokrezol

Glukoza hidrat

Kloridna kiselina, razrijeđena (za korekciju pH vrijednosti)

Natrijev hidroksid (za korekciju pH vrijednosti)

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: 2 godine.

Rok valjanosti poslije prvog otvaranja unutarnjeg pakovanja: 28 dana.

6.4. Posebne mjere pri čuvanju

Ovaj veterinarsko-medicinski proizvod ne zahtijeva nikakve posebne uvjete čuvanja.

6.5 Osobine i sastav unutarnjeg pakovanja

Prozirna staklena bočica (staklo tipa I), zatvorena s obloženim čepom izrađenim od bromobutilne gume i aluminijskom kapicom te pakirana u kartonsku kutiju.
Veličine pakovanja: 5 mL, 10 mL, 20 mL, 50 mL ili 100 mL.

Ne moraju sve veličine pakovanja biti u prometu.

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

Bilo koji neupotrebljeni 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

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

8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE U PROMET

UP/I-322-05/21-01/980

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA/PRODULJENJA ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 13. travnja 2017. godine
Datum posljednjeg produljenja odobrenja: 28. prosinca 2021. godine

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

29. prosinca 2021. godine