

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO WETERYNARYJNEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO WETERYNARYJNEGO

Bupredine Multidose vet 0,3 mg/ml roztwór do wstrzykiwań dla psów, kotów i koni

Bupredine Multidose 0.3 mg/ml solution for injection for dogs, cats and horses
(AT, BE, CY, CZ, DE, EL, ES, FR, HR, HU, LU, NL, PT, RO, SI, SK, UK)

Bupredine Multidose vet 0.3 mg/ml solution for injection for dogs, cats and horses
(EE, LT, LV)

Bupredine vet 0.3 mg/ml solution for injection for dogs, cats and horses
(NO, SE, DK, IS)

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każdy ml zawiera:

Substancja czynna:

Buprenorfina (jako chlorowodorek) 0,3 mg
(co odpowiada 0,324 mg buprenorfiny chlorowodorku)

Substancje pomocnicze:

Chlorokrezol 1,35 mg

Wykaz wszystkich substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Roztwór do wstrzykiwań.

Klarowny, bezbarwny roztwór wodny.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Docelowe gatunki zwierząt

Psy, koty i konie.

4.2 Wskazania lecznicze dla poszczególnych docelowych gatunków zwierząt

Psy i koty: analgezja pooperacyjna.

Konie: analgezja pooperacyjna, w połączeniu z sedacją.

Psy i konie: wzmocnienie działania uspokajającego substancji o działaniu ośrodkowym.

4.3 Przeciwwskazania

Nie podawać dokanałowo lub zewnątrzoponowo.

Nie stosować przedoperacyjnie w przypadku cięcia cesarskiego (patrz punkt 4.7).

Nie stosować w przypadkach nadwrażliwości na substancję czynną lub na dowolną substancję pomocniczą.

4.4 Specjalne ostrzeżenia dla każdego z docelowych gatunków zwierząt

U zwierząt z upośledzoną czynnością wątroby, nasilenie i czas działania buprenorfiny może ulec zmianie, ponieważ jest ona metabolizowana w wątrobie.

4.5 Specjalne środki ostrożności dotyczące stosowania

Specjalne środki ostrożności dotyczące stosowania u zwierząt

Nie wykazano bezpieczeństwa stosowania buprenorfiny u kociąt i szczeniąt w wieku poniżej 7 tygodni, ani u koni w wieku poniżej 10 miesięcy i o masie ciała mniejszej niż 150 kg. W związku z tym lekarz weterynarii powinien podjąć decyzję o stosowaniu produktu u takich zwierząt opierając się na ocenie bilansu korzyści/ryzyka.

Nie przeprowadzono pełnej oceny bezpieczeństwa u kotów lub koni z istotnie klinicznymi schorzeniami.

Nie zbadano długoterminowego bezpieczeństwa buprenorfiny powyżej 5 kolejnych dni stosowania u kotów lub 4 osobnych podań w ciągu trzech kolejnych dni u koni.

Działanie opioidu w przypadku urazu głowy zależy od rodzaju i ciężkości obrażeń oraz zastosowanego wspomagania oddechowego. W przypadku niewydolności nerek, serca, wątroby, lub wstrząsu, może istnieć większe ryzyko związane ze stosowaniem produktu. We wszystkich takich przypadkach produkt należy stosować zgodnie z oceną bilansu korzyści/ryzyka dokonywaną przez prowadzącego lekarza weterynarii.

Buprenorfina może czasem powodować depresję oddechową i tak jak w przypadku innych leków opioidowych, należy zachować ostrożność stosując ją u zwierząt z upośledzoną czynnością układu oddechowego lub u zwierząt, które otrzymują leki mogące powodować depresję oddechową.

Nie zaleca się ponownego podania produktu wcześniej niż po upływie zalecanej przerwy między dawkami określonej w punkcie 4.9.

U koni stosowanie opioidów wiązało się z pobudzeniem, ale wpływ buprenorfiny jest minimalny w przypadku jednoczesnego podawania z lekami uspokajającymi i trankwilizatorami, takimi jak detomidyna, romifidyna, ksylazyna i acepromazyne.

Ataksja jest znanym skutkiem stosowania detomidyny i podobnych substancji; w związku z tym może wystąpić po podaniu buprenorfiny z tego typu substancjami. W niektórych przypadkach ataksja może być znaczna. Należy zapewnić by konie poddane sedacji z zastosowaniem detomidyny/buprenorfiny, u których wystąpiła ataksja, nie straciły równowagi, dlatego nie należy ich przesuwac, ani podejmować żadnych działań, które narażałyby je na utratę stabilności.

Specjalne środki ostrożności dla osób podających produkt leczniczy weterynaryjny zwierzętom

Ze względu na opioidopodobne działanie buprenorfiny osoba podająca lek powinna zachować ostrożność, aby uniknąć samoiniekcji lub połknięcia. Po przypadkowej samoiniekcji lub połknięciu, należy niezwłocznie zwrócić się o pomoc lekarską oraz przedstawić lekarzowi ulotkę informacyjną lub opakowanie.

Produkt może powodować podrażnienie skóry lub oczu lub reakcje nadwrażliwości w przypadku kontaktu. Po kontakcie z oczami, skórą lub jamą ustną należy dokładnie spłukać dany obszar wodą. Jeśli wystąpią reakcje nadwrażliwości lub podrażnienie się utrzymuje, należy zwrócić się o pomoc lekarską. Po użyciu umyć ręce.

Dla lekarza:

Nalokson powinien być dostępny w razie przypadkowej samoiniekcji.

4.6 Działania niepożądane (częstotliwość i stopień nasilenia)

U psów może wystąpić ślinotok, bradykardia, hipotermia, pobudzenie, odwodnienie i zwężenie źrenic oraz rzadko nadciśnienie i tachykardia.

U kotów często występuje rozszerzenie źrenic oraz oznaki euforii (nadmierne mruczenie, chodzenie, ocieranie się). Objawy te zwykle ustępują w ciągu 24 godzin.

Stosowanie buprenorfiny u koni bez wcześniejszego podania leku uspokajającego może spowodować pobudzenie i spontaniczną aktywność lokomotoryczną.

Buprenorfina może w niektórych przypadkach powodować depresję oddechową; patrz punkt 4.5.

Podczas stosowania zgodnie z instrukcjami w połączeniu z lekami uspokajającymi i trankwilizatorami u koni, pobudzenie jest minimalne, ale ataksja może być czasem znaczna. Buprenorfina może

zmniejszać aktywność motoryczną przewodu pokarmowego u koni, ale przypadki kolki zgłaszano rzadko.

Częstotliwość występowania działań niepożądanych przedstawia się zgodnie z poniższą regułą:

- bardzo często (więcej niż 1 na 10 leczonych zwierząt wykazujących działanie(a) niepożądane),
- często (więcej niż 1, ale mniej niż 10 na 100 leczonych zwierząt),
- niezbyt często (więcej niż 1, ale mniej niż 10 na 1000 leczonych zwierząt),
- rzadko (więcej niż 1, ale mniej niż 10 na 10000 leczonych zwierząt),
- bardzo rzadko (mniej niż 1 na 10000 leczonych zwierząt, włączając pojedyncze raporty).

4.7 Stosowanie w ciąży laktacji lub w okresie nieśności

Ciąża:

Badania laboratoryjne przeprowadzone u szczurów nie dostarczyły dowodów działania teratogennego. Badania te wykazały jednak straty zarodków po implantacji oraz wczesne obumarcia płodów. Ponieważ u gatunków docelowych nie przeprowadzano badań nad toksycznością reprodukcyjną, produkt można stosować wyłącznie po przeprowadzeniu przez prowadzącego lekarza weterynarii oceny bilansu korzyści/ryzyka.

Ze względu na ryzyko wystąpienia depresji oddechowej u potomstwa przed porodem, produktu nie należy stosować przed zabiegiem cesarskiego cięcia. Należy go stosować wyłącznie po porodzie zachowując szczególną ostrożność (patrz poniżej).

Laktacja:

Badania nad samicami szczurów w okresie laktacji wykazały, że po domięśniowym podaniu, stężenie nieprzekształconej buprenorfiny w mleku było takie same lub większe niż stężenie w osoczu. Ponieważ jest prawdopodobne, że buprenorfina przenika do mleka innych gatunków, nie zaleca się jej stosowania w czasie laktacji. Produkt należy stosować jedynie po dokonaniu przez lekarza weterynarii oceny bilansu korzyści i ryzyka wynikającego ze stosowania produktu.

4.8 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Buprenorfina może powodować niewielką senność, którą mogą nasilać inne działające ośrodkowo substancje, w tym trankwilizatory, leki uspokajające i nasenne.

Istnieją dowody na to, że u ludzi terapeutyczne dawki buprenorfiny nie zmniejszają skuteczności działania przeciwbólowego standardowych dawek agonisty opioidów i że podając buprenorfina w normalnym zakresie dawek terapeutycznych można podawać standardowe dawki agonisty opioidów zanim ustąpi działanie buprenorfiny bez zmniejszenia działania przeciwbólowego. Zaleca się jednak, aby buprenorfiny nie podawać w skojarzeniu z morfiną lub innymi analgetykami opioidowymi np. etorfiną, fentanylem, petydyną, metadonem, papaveretum lub butorfanolem.

Buprenorfina była stosowana z acepromazyną, alfaksalonem/alfadalonem, atropiną, detomidyną, deksmedetomidyną, halotanem, izofluranem, ketaminą, medetomidyną, propofolem, romifidyną, sewofluranem, tiopentalem i ksylazyną.

Podczas stosowania w skojarzeniu z lekami uspokajającymi działanie depresyjne na akcję serca i oddech może być nasilone.

4.9 Dawkowanie i droga(i) podawania

Gatunki i droga podania	Analgezja pozabiegowa	Wzmacnianie działania uspokajającego
Pies: Wstrzyknięcie domięśniowe lub dożylnie	10-20 µg/kg* (0,3-0,6 ml produktu na 10 kg); w razie konieczności podawać powtórnie po 3-4 godzinach dawkę 10 µg/kg lub po 5-6 godzinach dawkę 20 µg/kg	10-20 µg/kg (0,3-0,6 ml produktu na 10 kg)
Kot: Wstrzyknięcie domięśniowe lub dożylnie	10-20 µg/kg (0,3-0,6 ml produktu na 10 kg), w razie konieczności powtórzyć raz po 1-2 godzinach	--
Koń: Wstrzyknięcie dożylnie	10 µg/kg (3,3 ml produktu na 100 kg) 5 minut po podaniu dożylnego leku uspokajającego. W razie konieczności dawkę można powtórzyć raz, nie mniej niż po 1-2 godzinach w skojarzeniu z dożylnym lekiem uspokajającym.	5 µg/kg (1,7 ml produktu na 100 kg) 5 minut po podaniu dożylnego leku uspokajającego. W razie konieczności dawkę można powtórzyć po 10 minutach.

* Dawki wyrażone w µg/kg w powyższej tabeli odnoszą się do buprenorfiny (w postaci chlorowodoru). Dane w kg odnoszą się do masy ciała.

Stosując u koni, konieczne jest podanie dożylnego leku uspokajającego w ciągu 5 minut przed wstrzyknięciem buprenorfiny.

U psów działanie uspokajające występuje po 15 minutach od podania.

Pełne działanie przeciwbólowe występuje po 30 minutach. Aby zapewnić działanie przeciwbólowe w trakcie zabiegu chirurgicznego i bezpośrednio po nim, produkt należy podać przed zabiegiem w ramach premedykacji. W przypadku podawania w celu wzmocnienia działania uspokajającego lub w ramach premedykacji, należy zmniejszyć dawkę innych substancji o działaniu ośrodkowym, takich jak acepromazyna lub medetomidyna. Zmniejszenie dawki będzie zależało od wymaganego stopnia sedacji, cech osobnika, rodzaju innych substancji stosowanych w premedykacji oraz sposobu indukowania i podtrzymywania znieczulenia. Istnieje również możliwość zmniejszenia ilości podawanych wziewnych leków znieczulających.

U zwierząt, którym podano opioidy o właściwościach uspokajających i przeciwbólowych mogą wystąpić różne reakcje. W związku z tym należy monitorować reakcje poszczególnych zwierząt i odpowiednio modyfikować kolejne dawki. W niektórych przypadkach powtórne dawki mogą nie zapewnić dodatkowego działania przeciwbólowego. W takich przypadkach należy rozważyć zastosowanie odpowiedniego niesteroidowego leku przeciwzapalnego w iniekcji.

Konieczne jest użycie strzykawki z odpowiednią podziałką, aby umożliwić dokładne dawkowanie leku.

Korek gumowy nie może być przekłuwany więcej niż 100 razy (z użyciem igły o rozmiarze 21G lub 23G).

4.10 Przedawkowanie (objawy, sposób postępowania przy udzielaniu natychmiastowej pomocy, odtrutki), jeśli konieczne

W przypadku przedawkowania, należy zastosować leki wspomagające i jeśli jest to właściwe, podać nalokson lub leki stymulujące oddychanie.

W przypadku przedawkowania u psów buprenorfina może spowodować letarg. Podanie bardzo dużych dawek może wiązać się z wystąpieniem bradykardii i zwężenia źrenic.

W badaniach u koni, gdzie buprenorfinę podawano z lekami uspokajającymi, wykazano bardzo niewiele działań przy pięciokrotnie wyższych dawkach niż zalecana, jednak podanie samej buprenorfiny może powodować pobudzenie.

Sedacja, w przypadku podania w celu zapewnienia działania przeciwbólowego występuje rzadko, ale może ona wystąpić w przypadku zastosowania dawek wyższych, niż zalecane.

Nalokson może mieć korzystny wpływ na odwracanie obniżonej częstości oddechów.

W badaniach toksykologicznych nad chlorowodorkiem buprenorfiny u psów, obserwowano przerost dróg żółciowych po podawaniu doustnym przez rok dawek wynoszących 3,5 mg/kg na dzień i

większych. Po podaniu domięśniowym dawek do 2,5 mg/kg na dzień przez 3 miesiące nie obserwowano przerostu dróg żółciowych. Dawki te znacznie przekraczają wszelkie schematy dawkowania u psów.
Patrz również punkty 4.5 i 4.6 niniejszej charakterystyki produktu leczniczego weterynaryjnego.

4.11 Okres(-y) karencji

Produkt nie jest dopuszczony do stosowania u koni przeznaczonych do spożycia przez ludzi.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

Grupa farmakoterapeutyczna: Opioidy, pochodne oripawiny, buprenorfina.
Kod ATC Vet: QN02AE01.

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Buprenorfina jest silnym, wykazującym długotrwałe działanie produktem przeciwbólowym oddziałującym na receptory opioidowe w ośrodkowym układzie nerwowym. Buprenorfina może wzmacniać działanie innych substancji działających ośrodkowo, ale w odróżnieniu do innych opioidów, sama buprenorfina podawana w dawkach klinicznych wywiera jedynie ograniczone działanie uspokajające.

Buprenorfina wywiera działanie przeciwbólowe dzięki wysokiemu powinowactwu do różnych typów receptorów opioidowych w ośrodkowym układzie nerwowym, w szczególności do receptorów μ . W przeciwbólowych dawkach klinicznych, buprenorfina wiąże się z receptorami opioidowymi z dużym powinowactwem i dużą awidnością receptorów, dlatego jej odłączanie się od receptora następuje powoli, jak wykazano w badaniach *in vitro*.

Ta specyficzna właściwość buprenorfiny jest być może przyczyną jej dłuższego czasu działania w porównaniu z morfiną. W sytuacjach, gdy z receptorami opioidowymi związana jest już nadmierna ilość antagonisty opioidów, buprenorfina może wywierać narkotyczne działanie antagonistyczne w wyniku swojego wysokiego powinowactwa do receptorów opioidowych. Stwierdzono działanie antagonistyczne do morfiny, podobne do działania naloksonu.

Buprenorfina ma niewielki wpływ na aktywność motoryczną przewodu pokarmowego.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Po podaniu domięśniowym buprenorfina jest szybko wchłaniana u różnych gatunków zwierząt. Substancja jest silnie lipofilna, a jej objętość dystrybucji w przedziałach organizmu jest duża. Działanie farmakologiczne (np. rozszerzenie źrenic) może pojawić się w ciągu kilku minut od podania, natomiast objawy sedacji występują w ciągu 15 minut. Działanie przeciwbólowe u psów i kotów występuje po około 30 minutach, a działanie szczytowe jest zwykle obserwowane po około 1-1,5 godziny. U niecierpiących na dolegliwości bólowe koni, działanie przeciwbólowe pojawia się w ciągu pierwszych 15-30 minut; szczytowe działanie przeciwbólowe występuje po upływie od $\frac{3}{4}$ godziny do 6 godzin po podaniu.

Po podaniu dożylnym dawki 20 $\mu\text{g/kg}$ u psów, średni końcowy okres półtrwania wynosił 9 godzin, a średni klirens wynosił 24 ml/kg/min. Istnieje jednak duża zmienność osobnicza parametrów farmakokinetycznych u psów.

Po podaniu domięśniowym u kotów, średni końcowy okres półtrwania wynosił 6,3 godziny a klirens wynosił 23 ml/kg/min. Istnieje jednak duża zmienność osobnicza parametrów farmakokinetycznych u kotów.

Po podaniu dożylnym u koni, średni czas pozostawania buprenorfiny w organizmie wynosi około 150 minut, objętość dystrybucji to około 2,5 l/kg, natomiast klirens 10 l/minutę.

Połączone badania farmakokinetyki i farmakodynamiki wykazały znaczną histerezę między stężeniem w osoczu, a działaniem przeciwbólowym. Nie należy opierać się na stężeniu w osoczu buprenorfiny w celu określenia schematu dawek dla poszczególnych zwierząt, należy go ustalić na podstawie obserwacji reakcji pacjenta.

Główną drogą wydalania u wszystkich gatunków jest kał, z wyjątkiem królika (u którego dominuje wydzielenie z moczem). Buprenorfina podlega N-dealkilacji i koniugacji do glukoronidów w ścianie jelita i wątrobie, a metabolity są wydzielane z żółcią do przewodu pokarmowego.

W badaniach nad dystrybucją w tkankach przeprowadzonych u szczurów i rebusów, najwyższe stężenie substancji pochodzących z leku obserwowano w wątrobie, płucach i mózgu. Maksymalne stężenia (C_{max}) były osiągane szybko i obniżały się do niskiego stężenia w ciągu 24 godzin po podaniu. Badania nad wiązaniem białek u szczurów wykazały, że buprenorfina w znacznym stopniu wiąże się z białkami osocza, głównie z globulinami alfa i beta.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Chlorokrezol

Głukoza jednowodna

Kwas solny, rozcieńczony (do ustalenia pH)

Sodu wodorotlenek (do ustalenia pH)

Woda do wstrzykiwań

6.2 Główne niezgodności farmaceutyczne

Ponieważ nie wykonywano badań dotyczących zgodności, tego produktu leczniczego weterynaryjnego nie wolno mieszać z innymi produktami leczniczymi weterynaryjnymi.

6.3 Okres ważności

Okres ważności produktu leczniczego weterynaryjnego zapakowanego do sprzedaży: 2 lata.

Okres ważności po pierwszym otwarciu opakowania bezpośredniego: 28 dni.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Brak specjalnych środków ostrożności dotyczących przechowywania.

6.5 Rodzaj i skład opakowania bezpośredniego

Fiolki z przezroczystego szkła typu I zamykane powlekanym korkiem z gumy bromobutyłowej i aluminiowym kapslem, w pudełku tekturowym.

Wielkości opakowań: 5 ml, 10 ml, 20 ml, 50 ml i 100 ml.

Niektóre wielkości opakowań mogą nie być dostępne w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania niezużytego produktu leczniczego weterynaryjnego lub pochodzących z niego odpadów

Niewykorzystany produkt leczniczy weterynaryjny lub jego odpady należy usunąć w sposób zgodny z obowiązującymi przepisami.

7. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

Le Vet. Beheer B.V.

Wilgenweg 7

3421 TV Oudewater

Holandia

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

2722/17

**9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU
/DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA**

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 13/11/2017

Data przedłużenia pozwolenia:

**10. DATA OSTATNIEJ AKTUALIZACJI TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU
LECZNICZEGO WETERYNARYJNEGO**