

BIJLAGE I

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET DIERGENEESMIDDEL

Bupredine Multidose 0,3 mg/ml oplossing voor injectie voor honden, katten en paarden

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Per ml:

Werkzaam bestanddeel:

Buprenorfine 0,3 mg

(Dit komt overeen met 0,324 mg buprenorfinehydrochloride)

Hulpstoffen:

Kwalitatieve samenstelling van hulpstoffen en andere bestanddelen	Kwantitatieve samenstelling als die informatie onmisbaar is voor een juiste toediening van het diergeneesmiddel
Chloorcresol	1,35 mg
Glucosemonohydraat	
Zoutzuur, verdund (voor pH-aanpassing)	
Natriumhydroxide (voor pH-aanpassing)	
Water voor injecties	

Heldere, kleurloze, waterige oplossing.

3. KLINISCHE GEGEVENS

3.1 Doeldiersoorten

Hond, kat en paard.

3.2 Indicaties voor gebruik voor elke doeldiersoort

Kat: postoperatieve analgesie.

Hond: postoperatieve analgesie, versterking van de sedatieve effecten van centraal werkende middelen.

Paard: postoperatieve analgesie in combinatie met sedatie, versterking van de sedatieve effecten van centraal werkende middelen.

3.3 Contra-indicaties

Niet toedienen via intrathecale of peridurale weg.

Niet gebruiken bij preoperatief voor keizersneden (zie rubriek 3.7).

Niet gebruiken bij overgevoeligheid voor het werkzame bestanddeel of één van de hulpstoffen.

3.4 Speciale waarschuwingen

Omdat buprenorfine door de lever wordt gemetaboliseerd, kan de intensiteit en de duur van de werking gewijzigd zijn bij dieren met een verminderde leverfunctie.

3.5 Speciale voorzorgsmaatregelen bij gebruik

Speciale voorzorgsmaatregelen voor veilig gebruik bij de doeldiersoorten:

De veiligheid van buprenorfine is niet vastgesteld bij kittens of puppy's jonger dan 7 weken, en ook niet bij paarden jonger dan 10 maanden en lichter dan 150 kg: daarom dient gebruik bij deze dieren gebaseerd te zijn op de baten-risicobeoordeling van de dierenarts.

De veiligheid is niet volledig beoordeeld in klinisch verzwakte katten of honden.

De veiligheid van buprenorfine op de lange termijn is niet onderzocht voor langere periodes dan gedurende 5 opeenvolgende dagen van toediening aan katten of gedurende 3 opeenvolgende dagen met 4 afzonderlijke toedieningen aan paarden.

Het effect van een opioïde geneesmiddel op hoofdletsel is afhankelijk van het type en de ernst van het letsel en van de gegeven ademhalingsondersteuning. In geval van nier-, hart- of leverdisfunctie, of shock, kan het risico van het gebruik van dit diergeneesmiddel verhoogd zijn. In al deze gevallen dient het diergeneesmiddel uitsluitend gebruikt te worden overeenkomstig de baten-risicobeoordeling door de behandelende dierenarts.

Buprenorfine kan in sommige gevallen ademhalingsdepressie veroorzaken. Net als bij andere opioïde geneesmiddelen is voorzichtigheid geboden bij het behandelen van dieren met een verminderde ademhalingsfunctie of van dieren die geneesmiddelen krijgen die ademhalingsdepressie kunnen veroorzaken.

Herhaalde toediening eerder dan het aanbevolen herhalingsinterval zoals is aangegeven in rubriek 3.9, wordt niet aanbevolen.

Bij paarden wordt het gebruik van opioïde diergeneesmiddelen geassocieerd met opwinding, maar de effecten met buprenorfine zijn minimaal indien het wordt toegediend in combinatie met sedativa en kalmeringsmiddelen zoals detomidine, romifidine, xylazine en acepromazine.

Ataxie is een bekend effect van detomidine en vergelijkbare middelen, het kan dus ook gezien worden na toediening van buprenorfine samen met dergelijke stoffen. In sommige gevallen kan ataxie duidelijk aanwezig zijn. Om te verzekeren dat atactische paarden die gesedeerd zijn met detomidine/buprenorfine hun evenwicht niet verliezen, mogen ze niet worden verplaatst of anderszins worden gehanteerd op een manier die hun stabiliteit in gevaar zou brengen.

Speciale voorzorgsmaatregelen te nemen door de persoon die het diergeneesmiddel aan de dieren toedient:

Omdat buprenorfine een opioïde-achtige werking heeft, is voorzichtigheid geboden om zelfinjectie of ingestie te voorkomen. In geval van accidentele zelfinjectie of ingestie dient onmiddellijk een arts te worden geraadpleegd en de bijsluiter of het etiket te worden getoond.

Het diergeneesmiddel kan bij contact de huid of ogen irriteren of overgevoeligheidsreacties veroorzaken. Was het aangetaste gebied grondig met water na aanraking met de ogen, huid of mond. Raadpleeg een arts bij overgevoeligheidsreacties of als de irritatie aanhoudt. Handen wassen na gebruik.

Voor de arts:

Naloxon moet beschikbaar zijn in geval van accidentele zelfinjectie.

Speciale voorzorgsmaatregelen voor de bescherming van het milieu:

Niet van toepassing.

3.6 BijwerkingenHond:

Zelden (1 tot 10 dieren/10.000 behandelde dieren):	Hypertensie, tachycardie
Zeer zelden (<1 dier/10.000 behandelde dieren,	Hypersalivatie Bradycardie

inclusief geïsoleerde meldingen):	Hypothermie Agitatie Ademhalingsdepressie ^a
Onbepaalde frequentie (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald):	Dehydratie Miose

^a Zie ook rubriek 3.5.

Kat:

Vaak (1 tot 10 dieren/100 behandelde dieren):	Mydriase ^a Euforie (excessief spinnen, op en neer lopen, wrijven) ^a
Zeer zelden (<1 dier/10.000 behandelde dieren, inclusief geïsoleerde meldingen):	Ademhalingsdepressie ^b

^a Verdwijnt meestal binnen 24 uur.

^b Zie ook rubriek 3.5.

Paard:

Zelden (1 tot 10 dieren/10.000 behandelde dieren):	Koliek
Onbepaalde frequentie (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald):	Opwinding ^{a,d} , rusteloosheid ^{a,b} Ademhalingsdepressie ^c Ataxie ^d Gastro-intestinale hypomotiliteit

^a Wanneer buprenorfine wordt gebruikt zonder voorafgaand gebruik van een sedativum.

^b Spontane bewegingsactiviteiten.

^c Zie ook rubriek 3.5.

^d Indien buprenorfine wordt gebruikt conform de aanwijzingen, in combinatie met sedativa of kalmeringsmiddelen, is de opwinding minimaal, maar kan ataxie in sommige gevallen duidelijk aanwezig zijn.

Het melden van bijwerkingen is belangrijk. Op deze manier kan de veiligheid van een diergeneesmiddel voortdurend worden bewaakt. De meldingen moeten, bij voorkeur via een dierenarts, worden gestuurd naar ofwel de houder van de vergunning voor het in de handel brengen of zijn lokale vertegenwoordiger ofwel de nationale bevoegde autoriteit via het nationale meldsysteem. Zie de bijsluiter voor de desbetreffende contactgegevens.

3.7 Gebruik tijdens dracht, lactatie of leg

Dracht:

Uit laboratoriumonderzoek bij ratten zijn geen gegevens naar voren gekomen die wijzen op teratogene effecten. In deze onderzoeken zijn echter wel post-innestelingsverliezen en vroegtijdig sterven van foetussen vastgesteld.

Omdat er in de doeldiersoorten geen onderzoek naar reproductietoxiciteit is uitgevoerd, mag dit geneesmiddel uitsluitend worden gebruikt overeenkomstig de baten-risicobeoordeling door de behandelende dierenarts.

Het diergeneesmiddel mag niet preoperatief worden gebruikt in geval van een keizersnede, vanwege het risico van ademhalingsdepressie bij de nakomelingen rond de bevalling, en het mag uitsluitend met speciale zorg postoperatief worden gebruikt (zie hieronder).

Lactatie:

Onderzoek in zogende ratten heeft aangetoond dat, na intramusculaire toediening van buprenorfine, de concentraties onveranderde buprenorfine in de melk even hoog als of hoger dan die in plasma waren. Omdat het waarschijnlijk is dat buprenorfine wordt uitgescheiden in de melk van andere diersoorten, wordt het gebruik tijdens lactatie afgeraden. Uitsluitend gebruiken overeenkomstig de baten-risicobeoordeling door de behandelende dierenarts.

3.8 Interactie met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Buprenorfine kan enige sufheid veroorzaken, die versterkt kan worden door andere centraal werkende middelen, waaronder kalmeringsmiddelen, sedativa en hypnotica.

Er zijn tekenen bij mensen die erop wijzen dat therapeutische doses buprenorfine de analgetische werkzaamheid van standaarddoses van een opioïd-agonist niet verlagen, en dat wanneer buprenorfine binnen het normale therapeutische bereik wordt toegediend, standaarddoses opioïd-agonist kunnen worden toegediend voordat de effecten van het eerste middel zijn verdwenen, zonder de analgesie aan te tasten. Het wordt echter aanbevolen om buprenorfine niet te gebruiken in combinatie met morfine of andere opioïde-achtige analgetica, zoals etorfine, fentanyl, pethidine, methadon, papaveretum of butorfanol.

Buprenorfine is gebruikt met acepromazine, alfaxalon/alfadalon, atropine, detomidine, dexmedetomidine, halothaan, isofluraan, ketamine, medetomidine, propofol, romifidine, sevofluraan, thiopenton en xylazine.

Bij gebruik in combinatie met sedativa kunnen depressieve effecten op de hartslag en ademhaling versterkt worden.

3.9 Toedieningswegen en dosering

Diersoort en toedieningsweg	Postoperatieve analgesie	Versterking van sedatieve effecten
Hond: Intramusculair of intraveneus gebruik	10 - 20 µg/kg* (0,3 - 0,6 ml product per 10 kg), indien nodig na 3 - 4 uur herhaald met doses van 10 µg/kg of na 5 - 6 uur met doses van 20 µg/kg	10 - 20 µg/kg (0,3 - 0,6 ml product per 10 kg)
Kat: Intramusculair of intraveneus gebruik	10 - 20 µg/kg (0,3 - 0,6 ml product per 10 kg), indien nodig na 1 - 2 uur eenmaal herhaald	--
Paard: Intraveneus gebruik	10 µg/kg (3,3 ml product per 100 kg), 5 minuten na toediening van een iv sedativum. De dosis mag indien nodig eenmaal worden herhaald, niet eerder dan na 1 - 2 uur, in combinatie met intraveneuze sedatie.	5 µg/kg (1,7 ml product per 100 kg), 5 minuten na toediening van een iv sedativum, indien nodig na 10 minuten herhaald.

* De doseringen uitgedrukt in µg/kg in de bovenstaande tabel verwijzen naar buprenorfine (als hydrochloride). De kg in de tabel verwijst naar lichaamsgewicht.

Bij gebruik bij paarden moet binnen vijf minuten vóór de injectie met buprenorfine een intraveneus sedativum worden toegediend.

Bij honden begint de sedatieve werking ongeveer 15 minuten na toediening.

De analgetische werking is mogelijk pas na 30 minuten volledig ontwikkeld. Om analgesie tijdens de operatie en direct na het bijkomen te verzekeren, dient het diergeneesmiddel preoperatief als onderdeel van premedicatie te worden toegediend. Bij toediening als versterking van sedatie of als onderdeel van

premedicatie dient de dosis van andere centraal werkende middelen, zoals acepromazine of medetomidine, te worden verlaagd. De verlaging is afhankelijk van de gewenste mate van sedatie, het individuele dier, het type van andere middelen in de premedicatie en de manier waarop anesthesie wordt ingesteld en onderhouden. Het is misschien ook mogelijk om de hoeveelheid geïnhaled anestheticum te verlagen.

Dieren die opioïden met sedatieve en analgetische werking krijgen toegediend, kunnen variabele responsen vertonen. Daarom dient de respons van individuele dieren te worden gemonitord en dienen volgende doses te worden aangepast op basis van die respons. In sommige gevallen geven herhaalde doses geen aanvullende analgesie. In die gevallen dient te worden overwogen een geschikte, injecteerbare NSAID te geven.

Er moet een spuit met een geschikte maatverdeling worden gebruikt om nauwkeurig te kunnen doseren.

De afdichting mag niet vaker dan 100 maal worden doorgeprikt (met een naald van 21 of 23 gauge).

3.10 Symptomen van overdosering (en, in voorkomend geval, spoedbehandeling en tegengiften)

In gevallen van overdosering dienen ondersteunende maatregelen te worden ingesteld. Indien gepast, kunnen naloxon of respiratoire stimulantia worden gebruikt.

Wanneer buprenorfine in overdosering aan honden wordt toegediend, kan het lethargie veroorzaken.

In zeer hoge doseringen kunnen bradycardie en miose worden waargenomen.

In onderzoek met paarden waarbij buprenorfine werd toegediend met sedativa, werden zeer weinig bijwerkingen gevonden met doseringen tot maximaal vijf maal de aanbevolen dosering, maar wanneer het als het enige middel wordt toegediend, kan het opwinding veroorzaken.

Wanneer het wordt gebruikt voor analgesie bij paarden wordt sedatie zelden gezien, maar sedatie kan wel optreden bij toediening van hogere dan de aanbevolen doses.

Naloxon kan nuttig zijn bij het corrigeren van een verlaagde ademhalingsfrequentie.

In onderzoek naar toxiciteit van buprenorfinehydrochloride in honden is biliaire hyperplasie waargenomen na orale toediening gedurende één jaar, van doses van 3,5 mg/kg/dag en hoger. Biliaire hyperplasie is niet waargenomen na dagelijkse intramusculaire injectie van doses tot maximaal 2,5 mg/kg/dag gedurende 3 maanden. Dat is veel meer dan de klinische doseringsregimes voor honden.

Zie ook rubrieken 3.5 en 3.6 van deze SPC.

3.11 Speciale beperkingen op het gebruik en speciale voorwaarden voor het gebruik, met inbegrip van beperkingen op het gebruik van antimicrobiële en antiparasitaire diergeneesmiddelen om het risico op ontwikkeling van resistentie te beperken

3.12 Wachttijden

Niet goedgekeurd voor gebruik bij paarden die voor humane consumptie bestemd zijn.

4. FARMACOLOGISCHE GEGEVENS

4.1 ATCvet-code: QN02AE01

4.2 Farmacodynamische eigenschappen

Samengevat is buprenorfine een krachtig, langwerkend analgeticum dat inwerkt op opiatenreceptoren in het centrale zenuwstelsel.

Buprenorfine kan de effecten van andere centraal werkende middelen versterken, maar anders dan de meeste opiaten, heeft het in klinische doses zelf slechts een beperkt sedatief effect.

Het analgetische effect van buprenorfine berust op de binding met hoge affiniteit aan verscheidene subklassen van opiatenreceptoren, met name μ , in het centrale zenuwstelsel. In klinische dosisniveaus voor analgesie bindt buprenorfine aan opiatenreceptoren met een hoge affiniteit en een hoge

receptoraviditeit, zodat de dissociatie van de receptorbindingsplaats langzaam verloopt. Dit is aangetoond met in vitro onderzoek.

Deze unieke eigenschap van buprenorfine zou verantwoordelijk kunnen zijn voor de langere werkingsduur ten opzichte van morfine. Onder omstandigheden waarin al een overmaat aan opiatenagonisten aan opiatenreceptoren is gebonden, kan buprenorfine een narcotica-antagonistische werking hebben als gevolg van de hoge affiniteit waarmee het aan opiatenreceptoren bindt, zodanig dat een antagonistisch effect op morfine is aangetoond dat gelijkwaardig is met dat van naloxon. Buprenorfine heeft weinig effect op de gastro-intestinale motiliteit.

4.3 Farmacokinetische eigenschappen

Buprenorfine wordt in verscheidene diersoorten na intramusculaire injectie snel geabsorbeerd. De stof is sterk lipofiel en het distributievolume in lichaamscompartimenten is groot.

Farmacologische effecten (bijv. mydriase) kunnen binnen enkele minuten na toediening optreden en tekenen van sedatie verschijnen doorgaans na ongeveer 15 minuten. Analgetische effecten verschijnen bij honden en katten na ongeveer 30 minuten, waarbij piekeffecten doorgaans na ongeveer 1 - 1,5 uur worden waargenomen. In pijnvrije paarden verschijnen antinociceptieve effecten in de eerste 15 - 30 minuten; pieken van antinociceptieve effecten treden op tussen driekwartier en 6 uur na toediening.

Na intraveneuze toediening van een dosis van 20 µg/kg aan honden bedroeg de gemiddelde terminale halfwaardetijd 9 uur en was de gemiddelde klaring 24 ml/kg/min, maar de variabiliteit in farmacokinetische parameters tussen honden is aanzienlijk.

Na intraveneuze toediening aan katten bedroeg de gemiddelde terminale halfwaardetijd 6,3 uur en was de klaring 23 ml/kg/min, maar de variabiliteit in farmacokinetische parameters tussen katten was aanzienlijk.

Na intramusculaire toediening aan paarden heeft buprenorfine een gemiddelde verblijfstijd van ongeveer 150 minuten, een distributievolume van ongeveer 2,5 l/kg en een klaringssnelheid van 10 l/minuut.

In gecombineerde farmacokinetische en farmacodynamische onderzoeken is een duidelijke hysteresis aangetoond tussen de plasmaconcentratie en het analgetische effect. Plasmaconcentraties van buprenorfine mogen niet gebruikt worden voor het formuleren van doseringsregimes voor afzonderlijke dieren. Deze dienen te worden bepaald door de respons van de patiënt te monitoren.

De belangrijkste uitscheidingsweg verloopt voor alle diersoorten behalve het konijn via de feces. Voor konijnen is uitscheiding via de urine de belangrijkste weg. Buprenorfine ondergaat N-dealkylering en glucuronideconjugatie door de darmwand en de lever, en de metabolieten worden via de gal uitgescheiden in het maag-darmkanaal.

In onderzoek naar verdeling over de weefsels dat is uitgevoerd in ratten en resusapen werden de hoogste concentraties van geneesmiddelgerelateerd materiaal waargenomen in lever, long en hersenen. Piekwaarden (C_{max}) verschenen snel en namen af tot lage concentraties op 24 uur na toediening.

In onderzoek naar eiwitbinding in ratten is aangetoond dat buprenorfine voor een groot deel gebonden is aan plasma-eiwitten, vooral aan alfa- en bètaglobulinen.

5. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

5.1 Belangrijke onverenigbaarheden

Aangezien er geen onderzoek is verricht naar de verenigbaarheid, mag het diergeneesmiddel niet met andere diergeneesmiddelen worden gemengd.

5.2 Houdbaarheidstermijn

Houdbaarheid van het diergeneesmiddel in de verkoopverpakking: 2 jaar.

Houdbaarheid na eerste opening van de primaire verpakking: 28 dagen.

5.3 Bijzondere voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Dit diergeneesmiddel vereist geen bijzondere bewaarvoorschriften.

5.4 Aard en samenstelling van de primaire verpakking

Injectieflacons van helder type I-glas, afgesloten met een gecoate broombutylrubberen stop en een aluminium dop, in een kartonnen doos.

Verpakkingsgrootten: 5 ml, 10 ml, 20 ml, 50 ml en 100 ml.

Het kan voorkomen dat niet alle verpakkingsgrootten in de handel worden gebracht.

5.5 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen van niet-gebruikte diergeneesmiddelen of afvalmateriaal voortkomend uit het gebruik van het diergeneesmiddel

Geneesmiddelen mogen niet verwijderd worden via afvalwater of huishoudelijk afval.

Maak gebruik van terugnameregelingen voor de verwijdering van ongebruikte diergeneesmiddelen of uit het gebruik van dergelijke middelen voortvloeiend afvalmateriaal in overeenstemming met de lokale voorschriften en nationale inzamelingssystemen die op het desbetreffende diergeneesmiddel van toepassing zijn.

6. NAAM VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Le Vet. Beheer B.V.

7. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING(EN) VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

BE-V480444

8. DATUM EERSTE VERGUNNINGVERLENING

Datum van eerste vergunningverlening: 27/10/2015

9. DATUM VAN DE LAATSTE HERZIENING VAN DE SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

15/07/2026

10. INDELING VAN HET DIERGENEESMIDDEL

Diergeneesmiddel op voorschrift.

Gedetailleerde informatie over dit diergeneesmiddel is beschikbaar in de diergeneesmiddelendatabank van de Unie (<https://medicines.health.europa.eu/veterinary>).