

## **1. VETERINÆRPREPARATETS NAVN**

Bupredine vet 0,3 mg/ml injeksjonsvæske, oppløsning til hund, katt og hest

## **2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING**

1 ml inneholder:

### **Virkestoff:**

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

### **Hjelpestoffer:**

Klorkresol 1,35 mg

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

## **3. LEGEMIDDELFORM**

Injeksjonsvæske, oppløsning.  
Klar, fargeløs og vandig oppløsning

## **4. KLINISKE OPPLYSNINGER**

### **4.1 Dyrearter som preparatet er beregnet til (målarter)**

Hund, katt og hest.

### **4.2 Indikasjoner, med angivelse av målarter**

Hund og katt: Postoperativ analgesi.  
Hest: Postoperativ analgesi i kombinasjon med sedering.  
Hund og hest: Potensering av de sedative effektene til sentraltvirkende midler.

### **4.3 Kontraindikasjoner**

Skal ikke brukes til intratekal eller peridural administrasjon.  
Skal ikke brukes preoperativt ved keisersnitt (se pkt. 4.7).  
Skal ikke brukes ved kjent overfølsomhet overfor virkestoffet eller noen av hjelpestoffene.

### **4.4 Spesielle advarsler for de enkelte målarter**

Ettersom buprenorfin metaboliseres i leveren, kan intensiteten og varigheten av effekten påvirkes hos dyr med nedsatt leverfunksjon.

### **4.5 Særlige forholdsregler**

#### Særlige forholdsregler ved bruk hos dyr

Sikkerheten til buprenorfin har ikke vært demonstrert hos kattunger eller valper yngre enn 7 uker, eller hos hester yngre enn 10 måneder og som veier under 150 kg. Bruk hos slike dyr skal derfor baseres på nytte/risikovurdering gjort av veterinær.

Sikkerheten har ikke vært fullt evaluert hos klinisk kompromitterte katter og hester.

Langtidssikkerhet av buprenorfin har ikke vært undersøkt utover 5 påfølgende dager med administrering hos katter eller 4 atskilte administreringer på tre påfølgende dager hos hester.

Effekten av et opioid på hodeskade avhenger av typen skade og skadens alvorlighetsgrad samt åndedrettsstøtte som gis.

Ved nyre-, hjerte- eller leverdysfunksjon, eller sjokk, kan det være større risiko forbundet med bruk av veterinærpreparatet.

I alle disse tilfellene skal veterinærpreparatet brukes i samsvar med nytte/risikovurdering gjort av behandlende veterinær.

Buprenorfin kan noen ganger gi åndedrettsdepresjon, og i likhet med andre opioide legemidler bør det utvises forsiktighet ved behandling av dyr med nedsatt åndedrettsfunksjon eller dyr som får legemidler som kan gi åndedrettsdepresjon.

Gjentatt administrering tidligere enn det anbefalte gjentakelsesintervallet som foreslås i pkt. 4.9, anbefales ikke.

Hos hest har bruk av opioider vært forbundet med eksitasjon, men effekten av buprenorfin er minimal ved administrering sammen med sedativer eller beroligende midler som detomidin, romifidin, xylazin og acepromazin.

Ataksi er en kjent effekt av detomidin og lignende stoffer. Derfor kan dette ses etter administrering av buprenorfin sammen med slike stoffer. I noen tilfeller kan ataksi være markert. For å sikre at ataktiske hester som er sedert med detomidin/buprenorfin ikke mister balansen, bør de ikke flyttes eller håndteres på en måte som kan forringe hestens stabilitet.

#### Særlige forholdsregler for personer som håndterer veterinærpreparatet

Ettersom buprenorfin har opioidlignende effekt, bør det utvises forsiktighet for å unngå selvinjeksjon eller inntak. Ved utilsiktet selvinjeksjon eller inntak, søk straks legehjelp og vis legen pakningsvedlegget eller etiketten.

Veterinærpreparatet kan forårsake hud- eller øyeirritasjon eller overfølsomhetsreaksjoner hvis det oppstår kontakt. Etter kontakt med øyne, hud eller munn, vask det berørte området grundig med vann. Oppsøk legehjelp ved overfølsomhetsreaksjoner eller hvis irritasjonen vedvarer. Vask hendene etter bruk.

Til legen:

Nalokson skal være tilgjengelig i tilfelle utilsiktet selvinjeksjon.

#### **4.6 Bivirkninger (frekvens og alvorlighetsgrad)**

Salivering, bradykardi, hypotermi, agitasjon, dehydrering og miose kan oppstå hos hund, og i sjeldne tilfeller hypertensjon og takykardi.

Det er vanlig at mydriasis og tegn på eufori (overdreven maling, skritting, gniing) oppstår hos katter. Dette vil vanligvis opphøre innen 24 timer.

Hos hest kan bruk av buprenorfin uten forutgående bruk av et sedativum, forårsake eksitasjon og spontan bevegelsesaktivitet, «locomotor activity».

Buprenorfin kan noen ganger gi respirasjonsdepresjon, se pkt. 4.5.

Ved bruk som anvist sammen med sedativer eller beroligende midler hos hest, er eksitasjon minimal, men ataksi kan noen ganger være markert. Buprenorfin kan redusere gastrointestinal motilitet hos hest, men kolikk er sjeldent rapportert.

Frekvensen av bivirkninger angis etter følgende kriterier:

- Svært vanlige (flere enn 1 av 10 behandlede dyr får bivirkning(er))
- Vanlige (flere enn 1 men færre enn 10 av 100 behandlede dyr)
- Mindre vanlige (flere enn 1 men færre enn 10 av 1000 behandlede dyr)
- Sjeldne (flere enn 1 men færre enn 10 av 10 000 behandlede dyr)
- Svært sjeldne (færre enn 1 av 10 000 behandlede dyr, inkludert isolerte rapporter).

#### **4.7 Bruk under drektighet, diegiving eller egglegging**

##### Drektighet:

Laboratoriestudier i rotte har ikke vist tegn på teratogene effekter. Disse studiene har imidlertid vist tap av foster etter implantering samt tidlig fosterdød.

Ettersom det ikke er utført studier av reproduksjonstoksisitet hos mållartene, skal veterinærpreparatet bare brukes i samsvar med nytte/risikovurdering gjort av behandlende veterinær.

Veterinærpreparatet skal ikke brukes preoperativt ved keisersnitt på grunn av risikoen for åndedrettsdepresjon hos avkommet i tilknytning til fødsel, og skal bare brukes postoperativt med særlig forsiktighet (se nedenfor).

##### Diegiving:

Studier av diegivende rotter har vist at, etter intramuskulær injeksjon av buprenorfin, var konsentrasjonen av uendret buprenorfin i melk lik eller høyere enn i plasma. Ettersom det er sannsynlig at buprenorfin skilles ut i morsmelk hos andre arter, er bruk under diegiving ikke anbefalt. Skal bare brukes i samsvar med nytte/risikovurdering gjort av behandlende veterinær.

#### **4.8 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon**

Buprenorfin kan forårsake noe døsighet, som kan potenseres av andre sentraltvirkende midler, inkludert beroligende midler, sedativer og hypnotika.

Det er evidens hos mennesker som indikerer at terapeutiske doser av buprenorfin ikke reduserer den analgetiske effekten av standarddoser av en opioidagonist, og at når buprenorfin brukes innenfor det normale terapeutiske området, kan standarddoser av opioidagonister administreres før effektene av den første har opphørt, uten å kompromittere analgesi. Det anbefales imidlertid at buprenorfin ikke brukes sammen med morfin eller andre analgetika av opioidtypen, f.eks. etorfin, fentanyl, petidin, metadon, papaveretum eller butorfanol.

Buprenorfin har vært brukt sammen med acepromazin, alfaksalon/alfadalon, atropin, detomidin, deksmedetomidin, halotan, isofluran, ketamin, medetomidin, propofol, romifidin, sevofluran, tiopenton og xylazin.

Ved bruk sammen med sedativer kan depressive effekter på hjertefrekvens og åndedrett økes.

#### 4.9 Dosering og tilførselsvei

Målarter og tilførselsvei	Postoperativ analgesi	Potensering av sedative effekter
<b>Hund:</b> Intramuskulær eller intravenøs injeksjon	10 – 20 mikrogram/kg* (0,3 – 0,6 ml preparat per 10 kg) gjentatt om nødvendig etter 3 – 4 timer med 10 mikrogram/kg, eller 5 – 6 timer med doser på 20 mikrogram/kg	10 – 20 mikrogram/kg (0,3 – 0,6 ml preparat per 10 kg)
<b>Katt:</b> Intramuskulær eller intravenøs Injeksjon	10 – 20 mikrogram/kg (0,3 – 0,6 ml preparat per 10 kg) gjentatt én gang om nødvendig etter 1 – 2 timer	--
<b>Hest:</b> Intravenøs injeksjon	10 mikrogram/kg (3,3 ml preparat per 100 kg) 5 minutter etter administrering av et intravenøst sedativum. Dosen kan om nødvendig gjentas én gang, etter minst 1 – 2 timer, i kombinasjon med intravenøs sedering.	5 mikrogram/kg (1,7 ml preparat per 100 kg) 5 minutter etter administrering av et intravenøst sedativum, gjentatt om nødvendig etter 10 minutter.

\* Doseringene som er angitt i mikrogram/kg i tabellen over viser til buprenorfin (som hydroklorid). Kg i tabellen viser til kroppsvekt.

Ved bruk hos hest må et intravenøst sedativum administreres innen fem minutter før injisering av buprenorfin.

Hos hund oppstår sedative effekter innen 15 minutter etter administrering. Det kan hende at analgetisk aktivitet ikke er fullt utviklet før etter 30 minutter. For å sikre at analgesi foreligger under kirurgi og umiddelbart ved oppvåkning, skal veterinærpreparatet administreres preoperativt som en del av premedisinering. Ved administrering for potensering av sedering eller som en del av premedisinering, skal dosen av andre sentraltvirkende midler, som acepromazin eller medetomidin, reduseres.

Reduksjonen vil avhenge av graden av sedering som kreves, det individuelle dyret, typen av andre midler som er inkludert i premedisineringen samt hvordan anestesi skal induseres og opprettholdes. Det kan også være mulig å redusere mengden inhalasjonsanestesi som brukes.

Dyr som får opioider med sederende og analgetiske egenskaper, kan ha varierende respons. Derfor bør responsen til de enkelte dyrene overvåkes, og påfølgende doser skal justeres tilsvarende. I enkelte tilfeller kan det hende at gjentatte doser ikke gir ytterligere analgesi. I slike tilfeller bør det vurderes å bruke egnet injiserbart NSAID.

En egnet gradert sprøyte må brukes for å gi nøyaktig dosering.

Proppen må ikke punkteres mer enn 100 ganger (med en 21G eller 23G nål).

#### 4.10 Overdosering (symptomer, førstehjelp, antidoter), om nødvendig

Ved overdosering skal støttende tiltak iverksettes og, hvis egnet, kan nalokson eller åndedrettsstimulerende midler brukes.

Ved overdosering hos hund kan buprenorfin forårsake letargi. Ved svært høye doser kan det observeres bradykardi og miose.

Studier på hest der buprenorfin har vært administrert sammen med sedativer, har vist svært få bivirkninger ved opptil fem ganger den anbefalte dosen, men ved administrering alene kan det forårsake eksitasjon.

Ved bruk for å gi analgesi hos hest, er sedering sjelden sett, men det kan oppstå ved dosenivåer over de anbefalte nivåene.

Nalokson kan være fordelaktig for å reversere redusert åndedrettsfrekvens.

I toksikologiske studier av buprenorfinhydroklorid hos hund ble biliær hyperplasi observert etter peroral administrering i ett år med dosenivåer på 3,5 mg/kg/dag og over. Biliær hyperplasi ble ikke observert etter daglig intramuskulær injeksjon av dosenivåer opptil 2,5 mg/kg/dag i 3 måneder. Dette er godt over ethvert klinisk doseregime hos hund.

Se også pkt. 4.5 og 4.6 i denne preparatomtalen.

#### **4.11 Tilbakeholdelsestid(er)**

Preparatet er ikke godkjent for hester til konsum.

### **5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER**

Farmakoterapeutisk gruppe: Opioider, oripavinderivater, buprenorfin.  
ATC vet-kode: QN02AE01.

#### **5.1 Farmakodynamiske egenskaper**

I korthet er buprenorfin et potent, langtidsvirkende analgetikum som virker på opiatreseptorer i sentralnervesystemet.

Buprenorfin kan potensere effektene av andre sentraltvirkende midler, men til forskjell fra de fleste opiater har buprenorfin, i kliniske doser, bare en begrenset sederende effekt i seg selv.

Den analgetiske effekten av buprenorfin oppstår via binding med høy affinitet til ulike underklasser av opiatreseptorer, særlig  $\mu$ , i sentralnervesystemet. Ved kliniske dosenivåer for analgesi bindes buprenorfin til opiatreseptorer med høy affinitet og høy reseptoraviditet, slik at dissosiering fra reseptorsetet er langsom, som vist i *in vitro*-studier.

Denne unike egenskapen ved buprenorfin kan forklare den lengre virketiden sammenlignet med morfin. Ved omstendigheter der for mye opiatagonist allerede er bundet til opiatreseptorer, kan buprenorfin utvise en narkotisk antagonistisk aktivitet som følge av opiatreseptorbindingen med høy affinitet, slik at en antagonistisk effekt på morfin tilsvarende nalokson har vært demonstrert. Buprenorfin har liten effekt på gastrointestinal motilitet.

#### **5.2 Farmakokinetiske opplysninger**

Buprenorfin absorberes raskt etter intramuskulær injeksjon hos ulike dyrearter. Stoffet er svært lipofilt, og distribusjonsvolumet i kroppens deler er stort.

Farmakologiske effekter (f.eks. mydriasis) kan oppstå i løpet av minutter etter administrering, og tegn på sedering oppstår normalt innen 15 minutter. Analgetisk effekt hos hund og katt inntreffer etter ca. 30 minutter, med best effekt vanligvis etter ca. 1 – 1,5 timer. Hos smertefrie hester oppstår antinociceptive effekter i løpet av de første 15 – 30 minuttene, maksimale antinociceptive effekter oppstår mellom  $\frac{3}{4}$  og 6 timer etter administrering.

Etter intravenøs administrering hos hund med 20 mikrogram/kg dose, var den gjennomsnittlige terminale halveringstiden 9 timer, og gjennomsnittlig clearance var 24 ml/kg/minutt. Det er imidlertid betydelig variasjon i farmakokinetiske parametere fra hund til hund.

Etter intramuskulær administrering hos katt var den gjennomsnittlige terminale halveringstiden 6,3 timer, og clearance var 23 ml/kg/minutt. Det var imidlertid betydelig variasjon i farmakokinetiske parametere fra katt til katt.

Etter intravenøs administrering hos hest hadde buprenorfin en gjennomsnittlig residensetid på ca. 150 minutter, et distribusjonsvolum på ca. 2,5 liter/kg og en clearancehastighet på 10 liter/minutt.

Farmakokinetiske og farmakodynamiske kombinasjonsstudier har demonstrert en markert hysteres mellom plasmakonsentrasjon og analgetisk effekt. Plasmakonsentrasjoner av buprenorfin skal ikke

brukes til å fastsette individuelle doseringsregimer for dyr. Disse skal fastsettes ved å observere pasientens respons.

Viktigste eliminasjonsvei hos alle arter unntatt kanin (der utskillelse via urin dominerer) er avføring. Buprenorfin gjennomgår N-dealkylering og glukuronidkonjugering av tarmveggen og leveren, og metabolittene utskilles via gallen til mage-tarm-kanalen.

I studier av vevsfordistribusjon utført i rotter og rhesusaper, ble de høyeste konsentrasjonene av legemiddelrelatert substans observert i lever, lunger og hjerne. Maksimale nivåer ( $C_{max}$ ) oppsto raskt og sank til lave nivåer innen 24 timer etter dosering.

Studier av proteinbinding hos rotter har vist at buprenorfin har høy binding til plasmaproteiner, hovedsakelig til alfa- og betaglobuliner.

## **6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER**

### **6.1 Liste over hjelpestoffer**

Klorkresol  
Glukosemonohydrat  
Saltsyre, fortynnet (til pH-justering)  
Natriumhydroksid (til pH-justering)  
Vann til injeksjonsvæsker

### **6.2 Relevante uforlikeligheter**

Da det ikke foreligger forlikelighetsstudier, bør dette veterinærpreparatet ikke blandes med andre veterinærpreparater.

### **6.3 Holdbarhet**

Holdbarhet for veterinærpreparatet i uåpnet salgspakning: 2 år.  
Holdbarhet etter anbrudd av indre emballasje: 28 dager.

### **6.4 Oppbevaringsbetingelser**

Dette veterinærpreparatet krever ingen spesielle oppbevaringsbetingelser.

### **6.5 Indre emballasje, type og sammensetning**

Klart hetteglass av type I-glass, lukket med en brombutylgummipropp og aluminiumshette i en pappeske.

Pakningsstørrelser: 5 ml, 10 ml, 20 ml, 50 ml og 100 ml.

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

### **6.6 Særlige forholdsregler for håndtering av ubrukt veterinærpreparat, rester og emballasje fra bruken av slike preparater**

Ubrukt legemiddel, legemiddelrester og avfall skal kasseres i overensstemmelse med lokale krav.

## **7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSE**

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

**8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER(NUMRE)**

14-10372

**9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE/SISTE FORNYELSE**

Dato for første markedsføringstillatelse: 03.10.2016

Dato for siste fornyelse: 20.09.2020

**10. OPPDATERINGSDATO**

13.12.2021