

1. ELÄINLÄÄKKEEN NIMI

Buprefelican vet 0,3 mg/ml injektioneste, liuos, koirille ja kissoille.

2. LAADULLINEN JA MÄÄRÄLLINEN KOOSTUMUS

Yksi ml sisältää:

Vaikuttava aine:

Buprenorfiini 0,3 mg
(vastaa 0,324 mg buprenorfiinihydrokloridia)

Apuaineet:

Kloorikresoli 1,35 mg

Täydellinen apuaineluettelo, katso kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Injektioneste, liuos.

Kirkas, väritön vesiliuos.

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Kohde-eläinlajit

Koira ja kissa.

4.2 Käyttöaiheet kohde-eläinlajeittain

Leikkauksen jälkeinen kivunlievitys koirilla ja kissoilla.

Keskushermostoon vaikuttavien lääkeaineiden rauhoittavan vaikutuksen vahvistaminen koirilla.

4.3 Vasta-aiheet

Ei saa antaa intratekaalisesti eikä epiduraalisesti.

Ei saa käyttää ennen keisarileikkausta (katso kohta 4.7).

Ei saa käyttää tapauksissa, joissa tiedetään esiintyvän yliherkkyttä vaikuttavalle aineelle tai apuaineille.

4.4 Erityisvaroitukset kohde-eläinlajeittain

Ei ole.

4.5 Käyttöön liittyvät erityiset varotoimet

Eläimiä koskevat erityiset varotoimet

Buprenorfiini saattaa aiheuttaa hengityslamaa. Kuten muitakin opioidilääkkeitä käytettäessä, varovaisuutta on noudatettava hoidettaessa eläimiä, joiden hengityselinten toiminta on heikentynyt, tai eläimiä, jotka saavat samanaikaisesti hengityslamaa mahdollisesti aiheuttavaa lääkitystä.

Jos eläimellä on munuaisten, sydämen tai maksan toimintahäiriöitä tai sokki, valmisteen käyttöön voi liittyä tavallista suurempi riski.

Turvallisuutta ei ole tutkittu kattavasti kliinisesti sairilla kissoilla.

Koska buprenorfiini metaboloituu maksassa, on sitä käytettävä varovaisesti maksan vajaatoimintaa ja erityisesti sappitesairautta sairastavilla eläimillä, sillä näillä eläimillä valmisteen teho ja vaikutusaika voi olla muuttunut.

Buprenorfiinin turvallisuutta ei ole osoitettu alle 7 viikon ikäisillä eläimillä.

Tiheämpää kuin kohdassa 4.9 esitellyn suositellun annosvälin mukaista annostelua ei suositella.

Buprenorfiinin turvallisuutta pitkäaikaisessa käytössä kissoilla ei ole tutkittu yli 5 vuorokautta kestäväen käytön osalta.

Opioidin vaikutus päävammoihin riippuu vamman laadusta ja vaikeusasteesta sekä käytetyistä hengitystä ylläpitävistä tukitoimista.

Yllä mainituissa tapauksissa valmistetta on syytä käyttää ainoastaan hoitavan eläinlääkärin tekemän hyöty-haitta-arvion perusteella.

Erityiset varoimenpiteet, joita eläinlääkevalmistetta antavan henkilön on noudatettava

Koska buprenorfiinilla on opioidin kaltainen vaikutus, on varottava pistämästä sitä itseensä. Jos valmistetta on vahingossa pistetty itseen tai nieltä, on käännyttävä välittömästi lääkärin puoleen ja näytettävä tälle pakkausselostetta tai myyntipäällystä. Jos valmistetta joutuu silmiin tai iholle, huuhtelee alue huolellisesti kylmällä, juoksevalla vedellä. Jos ärsytys jatkuu, käänny lääkärin puoleen. Naloksonia tulee olla saatavilla siltä varalta, että valmistetta on vahingossa pistetty itseen.

Henkilöiden, jotka ovat yliherkkiä vaikuttavalle aineelle tai apuaineille, tulee välttää kosketusta eläinlääkevalmisteen kanssa.

4.6 Haittavaikutukset (yleisyys ja vakavuus)

Koirilla voi ilmetä liiallista syljeneritystä, bradykardiaa, alilämpöisyyttä (hypotermia), levottomuutta (agitaatio), elimistön kuivumista (dehydraatio) ja mioosia sekä harvoin hypertensiota ja takykardiaa. Kissoilla esiintyy yleisesti mydriaasia ja euforian merkkejä (runsasta kehräämistä, etutassuilla polkemista, puskemista); nämä oireet menevät yleensä ohi 24 tunnin kuluessa.

Buprenorfiini voi aiheuttaa hengityslamaa (katso kohta 4.5). Kun valmistetta käytetään kivunlievitykseen, sedaatiota tavataan harvoin, mutta sitä saattaa esiintyä suositeltua suuremmilla annoksilla.

Haittavaikutusten esiintyvyys määritellään seuraavasti:

- hyvin yleinen (useampi kuin 1/10 hoidettua eläintä saa haittavaikutuksen)
- yleinen (useampi kuin 1 mutta alle 10 /100 hoidettua eläintä)
- melko harvinainen (useampi kuin 1 mutta alle 10 / 1000 hoidettua eläintä)
- harvinainen (useampi kuin 1 mutta alle 10 / 10.000 hoidettua eläintä)
- hyvin harvinainen (alle 1 / 10.000 hoidettua eläintä, mukaan lukien yksittäiset ilmoitukset).

4.7. Käyttö tiineyden ja laktation aikana

Tiineys:

Rotilla tehdyissä laboratorikokeissa ei ole todettu näyttöä teratogeenisista vaikutuksista. Näissä tutkimuksissa havaittiin kuitenkin implantaation jälkeisiä keskenmenoja ja varhaisia sikiökuolemia. Niiden syynä on saattanut olla tiineyden aikainen emon kunnan heikkeneminen ja synnytyksen jälkeinen poikasten hoidon laiminlyönti johtuen emon sedaatiosta.

Koska kohdelajilla ei ole tehty lisääntymistoksisuuden tutkimuksia, käytä valmistetta vain hoitavan eläinlääkärin tekemän hyöty-haitta-arvion perusteella.

Valmistetta ei pidä käyttää keisarileikkausten yhteydessä ennen leikkausta, koska siihen liittyy hengityslaman riski pennuilla, ja leikkauksen jälkeen sitä saa käyttää vain erityistä varovaisuutta noudattaen (katso jäljempänä).

Laktaatio:

Maitoa erittävillä rotilla tehdyissä tutkimuksissa on osoitettu, että lihaksensisäisen annon jälkeen muuttumattoman buprenorfiinin pitoisuus maidossa oli sama tai suurempi kuin plasmassa. Koska on todennäköistä, että buprenorfiini erittyy maitoon myös muilla eläinlajeilla, käyttöä ei suositella laktaation aikana. Valmistetta voi käyttää ainoastaan hoitavan eläinlääkärin tekemän hyöty-haitta-arvion perusteella.

4.8 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Buprenorfiini voi aiheuttaa jonkin verran uneliaisuutta. Muut keskushermostoon vaikuttavat lääkkeet, esimerkiksi rauhoittavat lääkkeet, sedatiivit ja unilääkkeet, voivat vahvistaa tätä vaikutusta.

On olemassa näyttöä siitä, että buprenorfiini ei terapeuttisina annoksina vähennä tavanomaisten opioidiagonistiannosten kivunlievitystehoa, ja että käytettäessä buprenorfiinia normaalilla terapeuttisella alueella voidaan opioidiagonisteja antaa tavanomaisina annoksina jo ennen kuin buprenorfiinin vaikutus on lakannut heikentämättä analgeettista vaikutusta. Kuitenkin suositellaan, että buprenorfiinia ei käytettäisi yhdessä morfiinin tai muiden opioidityyppisten kipulääkkeiden, esim. etorfiinin, fentanylin, petidiinin, metadonin, papaveretumin ja butorfanolin, kanssa.

Buprenorfiinia on käytetty asepromatsiinin, alfaksalonin/alfadalonin, atropiinin, deksmedetomidiniin, halotaanin, isofluraanin, ketamiinin, medetomiinin, propofolin, sevofluraanin, tiopentaalin ja ksylatsiinin kanssa. Yhteiskäyttö rauhoittavien lääkkeiden kanssa voi voimistaa sydämen lyöntitiheyttä hidastavaa ja hengitystä lamauttavaa vaikutusta.

4.9 Annostus ja antotapa

Lihakseen tai laskimoon.

KOIRA: Leikkauksen jälkeinen kivunlievitys, sedaation vahvistaminen
10 - 20 µg/kg (0,3 - 0,6 ml/10 kg)

KISSA: Leikkauksen jälkeinen kivunlievitys
10 - 20 µg/kg (0,3 - 0,6 ml/10 kg)

Analgeettisen vaikutuksen jatkamiseksi annos voidaan tarvittaessa toistaa:

KOIRA: joko 3 - 4 tunnin kuluttua annostuksella 10 µg/kg (0,3 ml/10 kg)
tai 5 - 6 tunnin kuluttua annostuksella 20 µg/kg (0,6 ml/10 kg)

KISSA: Kerran, 1 - 2 tunnin kuluttua annostuksella 10 - 20 µg/kg (0,3 - 0,6 ml/10 kg)

Rauhoittava vaikutus alkaa 15 minuutin kuluessa ja analgeettinen vaikutus noin 30 minuutin kuluttua valmisteen annosta. Leikkauksen ja heräämisen aikaisen kivunlievityksen varmistamiseksi valmiste on syytä antaa ennen leikkausta osana esilääkitystä.

Kun valmistetta annetaan sedaation vahvistamiseksi tai osana esilääkitystä, muiden keskushermostoon vaikuttavien lääkeaineiden, esimerkiksi asepromatsiinin tai medetomidiniin, annosta on vähennettävä. Vähennyksen määrä riippuu vaaditun sedaation asteesta, yksittäisestä eläimestä, muiden esilääkitykseen kuuluvien lääkkeiden tyypistä sekä anestesian induktio- ja ylläpitovästä. Inhaloitavan anestesia-aineen määrää voi myös olla mahdollista vähentää.

Opioideja käytettäessä eläinten yksilöllisissä vasteissa voi olla eroja, minkä vuoksi yksittäisen eläimen vastetta on seurattava ja seuraavia annoksia muutettava tarpeen mukaan. Toistuva annostelu ei aina välttämättä lisää analgeettista tehoa. Tällöin pitää harkita sopivan injisoitavan ei-steroidisen tulehduskipulääkkeen (NSAID) antoa.

Annostelutarkkuuden varmistamiseksi on käytettävä sopivalla mitta-asteikolla varustettua ruiskua. Sulkimen saa lävistää korkeintaan 100 kertaa (21G:n tai 23G:n neulalla).

4.10 Yliannostus (oireet, hätätoimenpiteet, vastalääkkeet) (tarvittaessa)

Yliannostustapauksessa on aloitettava tukitoimenpiteet. Tarvittaessa voidaan antaa naloksonia tai hengitystä stimuloivia lääkkeitä.

Koirilla buprenorfiinin yliannostus voi aiheuttaa letargiaa. Erittäin suurilla annoksilla voi ilmetä bradykardiaa ja mioosia.

Naloksoni voi edesauttaa alentuneen hengitystiheyden palautumista normaaliksi, ja hengitystä stimuloivat aineet kuten doksapraami ovat myös tehokkaita ihmisillä. Koska buprenorfiinilla on näihin lääkkeisiin verrattuna pitkä vaikutusaika, niitä voidaan joutua annostelevaan toistuvasti tai jatkuvana infuusiona. Vapaaehtoisilla koehenkilöillä tehdyissä tutkimuksissa on saatu viitteitä siitä, että opiaattiantagonistit eivät täysin kumoa buprenorfiinin vaikutusta.

Toksikologisissa tutkimuksissa koirilla todettiin biliaarista hyperplasiaa, kun buprenorfiinihydrokloridia oli käytetty vuoden ajan suun kautta annoksella, jonka suuruus oli vähintään 3,5 mg/kg/vrk. Biliaarista hyperplasiaa ei havaittu annettaessa valmistetta lihaksensisäisesti kolmen kuukauden ajan korkeintaan annoksella 2,5 mg/kg/vrk, joka on selvästi suurempi kuin yksikään koirien hoidossa käytettävä kliininen annos.

Katso myös tämän valmisteyhteenvedon kohdat 4.5. ja 4.6.

4.11 Varoaika

Ei oleellinen.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Opioidit, oripaviini johdannaiset
ATCvet-koodi: QN02AE01.

5.1 Farmakodynamiikka

Buprenorfiini on voimakas, pitkävaikutteinen analgeetti, joka vaikuttaa keskushermoston opiaattireseptoreissa. Se voi tehostaa muiden keskushermostoon vaikuttavien lääkkeiden vaikutusta, mutta monista muista opiaateista poiketen sillä on kliinisinä annoksina yksinään vain rajallinen sedatiivinen vaikutus.

Buprenorfiinin analgeettinen vaikutus perustuu sen voimakkaaseen sitoutumiseen useisiin keskushermoston opiaattireseptoreiden alaluokkiin, erityisesti μ -reseptoriin. Kivunlievitykseen käytettyinä kliinisinä annoksina buprenorfiini hakeutuu ja sitoutuu voimakkaasti opiaattireseptoreihin. Se irtoaa reseptoreista hitaasti, kuten *in vitro* -tutkimuksissa on osoitettu. Tämä ainutlaatuinen ominaisuus voi selittää sen, miksi buprenorfiinin vaikutus kestää morfiinin vaikutusta pitempään. Koska buprenorfiini sitoutuu voimakkaasti opiaattireseptoreihin, sillä on antagonistinen vaikutus narkoottisille aineille tilanteissa, joissa opiaattireseptoreihin on sitoutunut suuri määrä opiaattiantagonistia. Antagonistisen vaikutuksen morfiiniin on osoitettu olevan samaa tasoa kuin naloksonilla.

Buprenorfiinilla on vähäinen vaikutus maha-suolikanavan motiliteettiin.

5.2 Farmakokineetiikka

Parenteraalisesti annettuna valmiste voidaan annostella lihaksensisäisenä tai laskimonsisäisenä injektiona.

Buprenorfiini imeytyy nopeasti lihaksensisäisen injektion jälkeen eri eläinlajeilla ja ihmisellä. Buprenorfiini on erittäin lipofiilinen, ja sen jakautumistilavuus elimistössä on suuri. Farmakologiset vaikutukset (esimerkiksi mydriaasi) voivat ilmetä muutamassa minuutissa, ja sedaation merkit ilmenevät yleensä 15 minuutin kuluessa. Analgeettiset vaikutukset ilmenevät noin 30 minuutin kuluttua, vaikutuksen ollessa yleensä suurimmillaan noin 1 - 5 tunnin kuluttua.

Koirilla laskimonsisäisen annostelun jälkeen annoksen ollessa 20 μ g/kg keskimääräinen puoliintumisaika oli 9 tuntia ja puhdistuma 24 ml/kg/min; farmakokineettisissä parametreissa oli kuitenkin huomattavia eroja eri yksilöiden välillä.

Kissoilla lihaksensisäisen annostelun jälkeen keskimääräinen puoliintumisaika oli 6,3 tuntia ja puhdistuma 23 ml/kg/min; farmakokineettisissä parametreissa oli kuitenkin huomattavia eroja eri yksilöiden välillä.

Yhdistetyissä farmakokineettisissä ja farmakodynaamisissa tutkimuksissa todettiin merkittävä viive plasmakonsentraation ja analgeettisen vaikutuksen välillä. Buprenorfiinin konsentraatiota plasmassa ei pidä käyttää yksittäiselle eläimelle annostelun määrittämiseksi, vaan annostelu on määritettävä yksilöllisen vasteen perusteella.

Buprenorfiini erittyy pääasiassa ulosteessa kaikilla muilla lajeilla paitsi kaneilla (joilla erittyminen virtsaan on vallitseva reitti). Buprenorfiinin N-dealkylaatio ja glukuronidikonjugaatio tapahtuvat suoliston seinämässä sekä maksassa, ja sen metaboliitit erittyvät sapesta maha-suolikanavaan.

Rotilla ja reesusapinoilla tehdyissä kudusjakautumistutkimuksissa suurimmat pitoisuudet havaittiin maksassa, keuhkoissa ja aivoissa. Huippupitoisuudet saavutettiin nopeasti, ja ne palautuivat mataliksi 24 tunnin kuluttua annostelusta.

Rotilla tehdyissä proteiineihin sitoutumista koskevista tutkimuksista buprenorfiinin on osoitettu sitoutuvan voimakkaasti plasman proteiineihin, pääasiassa alfa- ja beetaglobuliineihin.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Kloorikresoli

Glukoosimonohydraatti

Kloorivetyhappo, laimea (pH:n säätöön)

Natriumhydroksidi (pH:n säätöön)

Injektionesteisiin käytettävä vesi

6.2 Tärkeimmät yhteensopimattomuudet

Koska yhteensopimattomuustutkimuksia ei ole tehty, tätä eläinlääkevalmistetta ei saa sekoittaa muiden eläinlääkevalmisteiden kanssa.

6.3 Kestoaika

Avaamattoman pakkauksen kesto aika: 10, 20, 50 ml:n injektio pullot: 30 kuukautta. 5 ml:n

injektio pullot: 2 vuotta

Sisäpakkauksen ensimmäisen avaamisen jälkeinen kesto aika: 28 vuorokautta..

6.4 Säilytystä koskevat erityiset varotoimet

Ei erityisiä säilytys ohjeita.

6.5 Pakkaustyyppi ja sisäpakkauksen kuvaus

Kirkkaat tyyppin I lasiset injektio pullot, joissa on bromobutyylikumitulppa ja alumiinikorkki, pahvirasiassa.

Pakkaus koot: 5 ml, 10 ml, 20 ml ja 50 ml.

Kaikkia pakkaus kokoja ei välttämättä ole markkinoilla.

6.6. Erityiset varotoimet käyttämättömien lääkevalmisteiden tai niistä peräisin olevien jätemateriaalien hävittämiselle

Käyttämättömät eläinlääkevalmisteet ja niistä peräisin olevat jätemateriaalit on hävitettävä paikallisten määräysten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

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

8. MYYNTILUVAN NUMERO

32748

**9. ENSIMMÄISEN MYYNTILUVAN
MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

Ensimmäisen myyntiluvan myöntämispäivämäärä:19.02.2016
Uudistamispäivämäärä:

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

01.09.2022

1. DET VETERINÄRMEDICINSKA LÄKEMEDLETS NAMN

Buprefelican vet 0,3 mg/ml injektionsvätska, lösning för hund och katt.

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Varje ml innehåller:

Aktiv substans:

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

Hjälpämnen:

Klorkresol 1,35 mg

För fullständig förteckning över hjälpämnena, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Injektionsvätska, lösning
Klar, färglös vattenlösning

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Djurslag

Hund och katt.

4.2 Indikationer, med djurslag specificerade

Postoperativ analgesi hos hund och katt.
Förstärkning av de sedativa effekterna av centralt verkande medel hos hund.

4.3 Kontraindikationer

Administrera inte intratekalt eller periduralt.
Använd inte preoperativt för kejsarsnitt (se avsnitt 4.7).
Använd inte vid överkänslighet mot de aktiva substanserna eller mot något av hjälpämnen.

4.4 Särskilda varningar för respektive djurslag

Inga.

4.5 Särskilda försiktighetsåtgärder vid användning

Särskilda försiktighetsåtgärder för djur

Buprenorfin kan orsaka andningsdepression och liksom för andra opioidläkemedel ska försiktighet iaktas vid behandling av djur med nedsatt andningsfunktion eller djur som får läkemedel som kan orsaka andningsdepression.
Vid nedsatt njur-, hjärt- eller leverfunktion eller chock kan den risk som associeras med användning av läkemedlet vara högre. Säkerheten har inte utvärderats helt hos kliniskt nedsatta katter.
Buprenorfin bör användas med försiktighet hos djur med nedsatt leverfunktion, särskilt gallvägssjukdom, eftersom substansen metaboliseras via levern och dess styrka och verkningstid kan påverkas hos sådana djur.
Säkerheten för buprenorfin har inte dokumenterats hos djur som är yngre än 7 veckor.

Upprepad administrering tidigare än det rekommenderade intervall som föreslås för upprepad dosering i avsnitt 4.9 rekommenderas inte

Långtidssäkerheten för buprenorfin till katt har inte undersökts utöver administrering under 5 dagar i rad.

Effekten av en opioid på skallskada beror av skadans typ och allvarlighetsgrad samt vilket andningsstöd som ges.

I alla dessa fall ska läkemedlet användas i enlighet med ansvarig veterinärs nytta-/riskbedömning.

Särskilda försiktighetsåtgärder för personer som administrerar det veterinärmedicinska läkemedlet till djur:

Eftersom buprenorfin har en opioidliknande aktivitet, ska försiktighet iakttas för att undvika självinjektion. Vid oavsiktlig självinjektion eller intag, uppsök genast läkare och visa bipacksedeln eller etiketten.

Vid kontamination av ögon eller kontakt med hud, tvätta noga med rinnande kallt vatten. Sök läkare vid kvarstående irritationen.

Naloxon bör finnas tillgängligt för eventuella fall av oavsiktlig självinjektion.

Personer med känd överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot hjälpämnen bör undvika kontakt med läkemedlet.

4.6 Biverkningar (frekvens och allvarlighetsgrad)

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

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

Buprenorfin kan ibland orsaka andningsdepression (se avsnitt 4.5). När läkemedlet används för smärtlindring är det ovanligt med sederande effekt, men det kan förekomma vid högre doser än de rekommenderade.

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, laktation eller äggläggning

Dräktighet:

Laboratoriestudier på råttor har inte givit belägg för teratogena effekter. I dessa studier har emellertid postimplantationsförluster och tidig fosterdöd påvisats. Dessa kan ha orsakats av nedsatt kroppstillstånd hos föräldradjuret under dräktigheten och försämrade postnatal omsorg på grund av moderdjurens seder.

Eftersom reproduktionstoxikologiska studier inte har utförts på 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 på lakterande råttor har visat att koncentrationerna av oförändrad buprenorfin i mjölk efter intramuskulär administrering av buprenorfin var desamma 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 analgetiska effekten av standarddosor av en opioidagonist och att, när buprenorfin används inom det normala terapeutiska intervallet, standarddosor av opioidagonister kan administreras innan effekterna av det förstnämnda har upphört utan att analgesin försämras. 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, dexmedetomidin, halotan, isofluran, ketamin, medetomidin, propofol, sevofluran, tiopenton och xylazin. Vid användning i kombination med sedativa, kan depressiva effekter på hjärtfrekvensen och andningen förstärkas.

4.9 Dosering och administreringsätt

För intramuskulär eller intravenös användning.

HUND: Postoperativ analgesi, förstärkning av sederande effekter
10-20 µg/kg (0,3-0,6 ml per 10 kg)
KATT Postoperativ analgesi
10-20 µg/kg (0,3-0,6 ml per 10 kg)

För ytterligare smärtlindring, upprepa vid behov:

HUND: antingen efter 3-4 timmar med 10 µg/kg (0,3 ml per 10 kg)
eller efter 5-6 timmar med 20 µg/kg (0,6 ml per 10 kg)
KATT: En gång efter 1-2 timmar med 10-20 µg/kg (0,3-0,6 ml per 10 kg)

Den sedativa effekten föreligger 15 minuter efter administrering medan den smärtlindrande effekten blir tydlig först efter cirka 30 minuter. För att säkerställa att analgesi föreligger under operationen och omedelbart under uppvaknandet, ska läkemedlet administreras preoperativt som del av premedicineringen.

Vid administrering för att förstärka sedering eller som del av premedicineringen, ska dosen av andra centralt verkande medel, som acepromazin eller medetomidin, minskas. Minskningen beror på önskad sederingsgrad, det enskilda djuret, typ av andra medel som ingår i premedicineringen och hur anestesi ska induceras och underhållas. Eventuellt kan man också minska den mängd inhalationsanestetika som används.

Svaret på opioider med sederande och analgetiska egenskaper kan variera hos djur. Det enskilda djurets svar ska därför övervakas och efterföljande doser justeras i enlighet därmed. I vissa fall kan det hända att upprepade doser inte ger ytterligare analgesi. I sådana fall ska användning av ett lämpligt, injicerbart NSAID-preparat 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 (symptom, 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.

Naloxon kan användas för att reversera sänkt andningsfrekvens, och andningsstimulerande medel som doxapram är också effektiva hos människa. Eftersom buprenorfin har längre effektduration än sådana läkemedel, kan de behöva administreras upprepade gånger eller som kontinuerlig infusion. Studier på

människa med frivilliga deltagare har indikerat att opiatantagonister kanske inte helt reverserar effekterna av buprenorfin. .

I toxikologiska studier av buprenorfinhydroklorid på hund observerades biliär hyperplasi efter oral administrering i ett år vid dosnivåer på 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

Ej relevant.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

Farmakoterapeutisk grupp: Analgetika, oripavinderivat

ATCvet-kod: QN02AE01.

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Sammanfattningsvis är buprenorfin ett potent, långverkande analgetikum som verkar på opioidreceptorer i centrala nervsystemet. Buprenorfin kan förstärka effekterna av andra centralt verkande läkemedel, men till skillnad från de flesta opiater har buprenorfin, vid kliniska doser, endast en begränsad sedativ effekt i sig själv.

Buprenorfin utövar sin smärtlindrande effekt genom att binda med hög affinitet till olika underklasser av opiatreceptorer, särskilt μ , i centrala nervsystemet. Vid kliniska dosnivåer för analgesi visar *in vitro*-studier att buprenorfin binder till opiatreceptorer med hög affinitet och hög receptoraviditet, så att dess dissociation från receptorstället är långsam. Denna unika egenskap hos buprenorfin kan förklara dess långa verkningsstid jämfört med morfin. Vid tillfällen då överskott av opiatagonist redan bundit till opiatreceptorer kan buprenorfin utöva en narkotisk antagonistisk effekt som en följd av dess opiatreceptorbindning med hög affinitet, så att en naloxonliknande antagonistisk effekt på morfin har demonstrerats.

Buprenorfin har liten effekt på den gastrointestinala motiliteten.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

När läkemedlet ges parenteralt kan det administreras som intramuskulär eller intravenös injektion.

Buprenorfin absorberas snabbt efter intramuskulär injektion hos olika djurarter och människor.

Substansen är mycket lipofil och distributionsvolymen i olika kropps-kompartiment är stor.

Farmakologiska effekter (t.ex. mydriasis) kan uppkomma inom några minuter efter administreringen och tecken på sedering uppträder normalt efter 15 minuter. Analgetiska effekter uppkommer efter cirka 30 minuter och maximal effekt kan vanligtvis observeras efter cirka 1-1,5 timme.

Efter intravenös administrering till hund med en dos på 20 $\mu\text{g}/\text{kg}$ kroppsvikt var den genomsnittliga slutliga halveringstiden 9 timmar och genomsnittlig clearance var 24 ml/kg/min. De farmakokinetiska parametrarna varierar dock kraftigt mellan olika hundar.

Efter intramuskulär administrering till katt var den genomsnittliga slutliga halveringstiden 6,3 timmar och clearance var 23 ml/kg/min. De farmakokinetiska parametrarna varierade dock kraftigt mellan katterna.

Kombinerade farmakokinetiska och farmakodynamiska studier har visat en tydlig hysteres mellan plasmakoncentration och analgetisk effekt. Plasmakoncentrationer av buprenorfin bör inte användas för att bestämma doseringsregim för det enskilda djuret utan bör fastställas genom övervakning av patientens svar.

Det huvudsakliga utsöndringsvägen hos alla arter, förutom kanin (där urinutsöndring dominerar), är genom avföringen. Buprenorfin genomgår N-dealkylering och glukuronidkonjugering i tarmväggen och levern och dess metaboliter utsöndras via gallan till mag-tarmkanalen.

I vävnadsdistributionsstudier på råtta och rhesusapa observerades de högsta koncentrationerna av läkemedelsrelaterade ämnen i lever, lunga och hjärna. Maximala nivåer uppnåddes snabbt och sjönk till låga nivåer 24 timmar efter doseringen.

Proteinbindningsstudier på råtta har visat att buprenorfin i hög grad binder till plasmaproteiner, huvudsakligen till alfa- och betaglobuliner.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Klorkresol
Glukosmonohydrat
Saltsyra, utspädd (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 oöppnad förpackning: 10, 20, 50 ml injektionsflaskor: 30 månader. 5 ml injektionsflaskor: 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 I-glas med en belagd brombutylgummipropp och ett aluminiumlock i en kartong.

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

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda försiktighetsåtgärder för destruktions 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

32748

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för första godkännandet: 19.02.2016

Datum för förnyat godkännande:

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

01.09.2022