

UPUTA O LIJEKU za:
Bupredine Multidose, 0,3 mg/mL, otopina za injekciju, za pse, mačke i konje
ZA UPOTREBU U VETERINARSTVU

IME LIJEKA

Bupredine Multidose, 0,3 mg/mL, otopina za injekciju, za pse, mačke i konje
buprenorfin

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
Bistra, bezbojna, vodena otopina.

INDIKACIJE

Psi i mačke: poslijeoperacijska analgezija.

Konji: poslijeoperacijska analgezija, u kombinaciji sa sedacijom.

Psi i mačke: pojačavanje sedacijskih učinaka tvari s djelovanjem na središnji živčani sustav (SŽS).

DJELOVANJE

Farmakodinamička svojstva

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

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

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

Moguće je da buprenorfin, zbog ovog jedinstvenog svojstva, djeluje dulje od morfija. Zbog velikog afiniteta vezanja za opioidne receptore, buprenorfin može poništiti narkotički učinak agonista opioidnih receptora, koji su u velikoj količini već vezani za opioidne receptore, te je tako dokazan antagonistički učinak buprenorfina na morfiju, koji je jednak učinku naloksona.

Buprenorfin slabo djeluje na želučano-crijevnu peristaltiku.

Farmakokinetički podaci

U različitim životinjskim vrstama 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 stjenci i jetri, a njegovi se metaboliti izlučuju putem žuči u lumen crijeva.

U pokušima raspolođe po tkivima, provedenim na štakorima i rezus majmunima, najveće koncentracije buprenorfina i njegovih metabolita utvrđene su u jetri, plućima i mozgu. Najveće koncentracije (Cmax) 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.

KONTRAINDIKACIJE

Lijek se ne smije primjenjivati intratekalno ili epiduralno.

Lijek se ne smije primjenjivati prije carskog reza (vidjeti odjeljak o posebnim upozorenjima).

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

Lijek ne primjenjivati kod gravidnih životinja u laktaciji prije procjene dipl. veterinara/DVM u odnosu na koristi ili rizike nakon primjene.

Zbog nedostatka podataka o neškodljivosti lijek ne primjenjivati kod štenadi i mačića mlađih od 7 sedmica niti kod konja mlađih od 10 mjeseci; kod bolesnih mačaka i konja te nakon perioda dužeg od 5 dana uzastopnih kod mačaka, odnosno dužeg od 4 primjene kod konja.

Lijek dati tek nakon procjene dipl. veterinara/DVM u odnosu na koristi ili rizike nakon primjene.

NEŽELJENA DEJSTVA

U pasa 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 uzbudjenosti (intenzivno predenje, 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 o posebnim upozorenjima) 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 neželjenih dejstava je određena sukladno sljedećim pravilima:

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

U slučaju pojave ozbiljnih neželjenih reakcija ili nekih drugih neželjenih reakcija koje nisu naglašene na ovom uputstvu veterinar mora biti informiran i postupati u skladu sa odredbama člana 26.Zakona o lijekovima koji se primjenjuju u veterinarstvu („Službene novine Federacije BiH“ br 15/98 i 70/08).

CILJNE VRSTE ŽIVOTINJA

Pas, mačka i konj.

DOZIRANJE ZA SVAKU CILJNU VRSTU ŽIVOTINJA, NAČIN I PUT(EVI) 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 lijeka 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 lijeka na 10 kg t.m.)
Mačka: injekcija u mišić ili u venu	10 - 20 µg/kg t.m. (0,3 - 0,6 mL lijeka 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 lijeka 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 lijeka 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 lijeka. Moguće je da se analgezija ne razvije u potpunosti do 30 minuta nakon primjene lijeka. Kako bi se analgezija osigurala tijekom i neposredno nakon kirurškog zahvata, lijek treba primijeniti prije kirurškog zahvata u sklopu premedikacije. Kada se lijek 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 i načinu uvođenja u anesteziju i njenom održavanju. Također se može smanjiti i doza inhalacijskih anestetika.

UPUTSTVO ZA PRAVILNU PRIMJENU LIJEKA

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 graduirana štrcaljka kako bi se osiguralo točno doziranje.

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

KARENCIJA(E)

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

POSEBNE MJERE PREDOSTROŽNOSTI ZA ČUVANJE

Čuvati izvan pogleda i dosega djece.

Ovaj lijek ne zahtijeva nikakve posebne uvjete čuvanja.

POSEBNO(A) UPOZORENJE(A)

Posebna upozorenja za svaku od ciljnih vrsta životinja:

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

Posebne mjere opreza prilikom primjene na životinjama:

Neškodljivost buprenorfína 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 buprenorfína u tih životinja treba temeljiti na procjeni veterinara o odnosu koristi i rizika.

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

Neškodljivost dugotrajne primjene buprenorfína 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 lijeka može biti veći. U svim navedenim slučajevima lijek treba primijeniti u skladu s procjenom veterinara o odnosu koristi i rizika.

Buprenorfín 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 lijeka u razmacima kraćim od onih koji su propisani u odjeljku o doziranju za svaku ciljnu vrstu životinja.

U konja je primjena opioida povezana s pojavom ekscitacije, ali ona je minimalna kad se buprenorfín 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 buprenorfína s tim tvarima. Ataksija ponekad može biti izrazita. Kako bi se osiguralo da ataksični konji sedirani detomidinom/buprenorfínom 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 lijek na životinjama:

Budući da buprenorfín djeluje slično opioidima, treba nastojati izbjegći samoinjiciranje ili gutanje lijeka. U slučaju nehotičnog samoinjiciranja ili gutanja lijeka, odmah treba potražiti pomoć liječnika i pokazati mu uputu o lijeku ili etiketu.

U slučaju kontakta, lijek može izazvati nadražaj kože ili očiju, ili reakcije preosjetljivosti. Oči, izložene dijelove kože ili usta treba temeljito oprati vodom nakon kontakta s lijekom. Ako nadražaj reakcije preosjetljivosti potraju, treba potražiti savjet liječnika. Nakon primjene lijeka treba oprati ruke.

Za liječnika:

U slučaju nehotičnog samoinjiciranja lijeka treba primijeniti nalokson.

Graviditet i laktacija:

Graviditet: laboratorijskim pokusima na štakorima nisu dokazani teratogeni učinci buprenorfína. 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, lijke treba primijeniti samo nakon procjene veterinara o odnosu koristi i rizika.

Lijek se ne smije primjenjivati prije carskog reza zbog rizika od peripartalne depresije disanja u mlađunčadi, 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. Lijek se smije primjenjivati samo nakon procjene veterinara o odnosu koristi i rizika.

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, alfaksalonom/alfadalonom, atropinom, detomidinom, deksametomidinom, 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.

Predoziranje (simptomi, hitni postupci, antidoti):

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 buprenorfinka u psima utvrđena je biljarna hiperplazija nakon svakodnevne primjene doza 3,5 mg/kg t.m. i većih, kroz usta, tijekom jedne godine. Biljarna hiperplazija nije utvrđena nakon svakodnevne injekcije doza do 2,5 mg/kg t.m.u mišić, tijekom 3 mjeseca. Te doze su znatno veće od propisane doze za pse.

Također treba pročitati podnaslov o posebnim mjerama opreza prilikom primjene na životinjama i odjeljak o nuspojavama u ovoj uputi o lijeku.

Inkompatibilnosti:

U nedostatku ispitivanja kompatibilnosti ovaj lijek se ne smije miješati s drugim lijekovima

POSEBNE MJERE OPREZA PRILIKOM ODLAGANJA NEUPOTREBLJENOG PROIZVODA ILI OTPADNIH MATERIJALA, AKO IH IMA

Bilo koji neupotrebljeni lijek ili otpadni materijali dobiveni primjenom tih lijekova trebaju se odlagati u skladu s Zakonom o upravljanju otpadom („Službene novine Federacije BiH“ br 33/03).

ROK VALJANOSTI

Lijek se ne smije primjenjivati nakon isteka roka valjanosti naznačenog na pakovanju.

Rok valjanosti se odnosi na zadnji dan navedenog mjeseca.

Rok valjanosti lijeka kad je zapakiran za prodaju: za boćice s 10, 20, 50 i 100 ml je 30 mjeseci, a za boćice s 5 ml je 2 godine.

Rok valjanosti poslije prvog otvaranja: 28 dana.

BROJ I DATUM RJEŠENJA

UP-I-06-2-20/21- 186/23 J.B; od 27. 03. 2023. godine

NAČIN IZDAVANJA

Lijek ne podliježe izdavanju.

NAČIN PRIMJENE

Lijek može primjenjivati samo doktor veterinarske medicine/diplomirani veterinar („*Ad manum
veterinarii*“)

PAKOVANJE

Veličine pakovanja: 5 mL, 10 mL, 20 mL, 50 mL i 100 mL.

Ne moraju sve veličine pakovanja biti u prometu.

NAZIV I ADRESA PROIZVOĐAČA

Le Vet. Beheer B.V.

Wilgenweg 7

3421 TV Oudewater

Nizozemska

NAZIV I ADRESA NOSIOCA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Genera d.o.o., Trg međunarodnog prijateljstva 10, Sarajevo, Bosna i Hercegovina

Za bilo koju informaciju o ovom lijeku treba kontaktirati nositelja odobrenja za stavljanje u promet.