

RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

1. VETERINAARRAVIMI NIMETUS

Bupredine Multidose vet, 0,3 mg/ml süstelahus koertele, kassidele ja hobustele

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Üks ml sisaldab:

Toimeaine:

Buprenorfiin (vesinikkloriidina) 0,3 mg
Vastab 0,324 mg buprenorfiinvesinikkloriidile

Abiained:

Klorokresool 1,35 mg

Abiainete täielik loetelu on esitatud punktis 6.1.

3. RAVIMVORM

Süstelahus.

Selge, värvitu vesilahus.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Loomaliigid

Koer, kass ja hobune.

4.2 Näidustused, määrates kindlaks vastavad loomaliigid

Postoperatiivne analgeesia koertel ja kassidel.

Postoperatiivne analgeesia koos sedatsiooniga hobustel.

Tsentraalse toimega ainete sedatiivse toime potentseerimine.

4.3 Vastunäidustused

Mitte manustada intratekaalselt ega periduraalselt.

Mitte kasutada preoperatiivselt keisrilõike korral (vt lõik 4.7).

Mitte kasutada, kui esineb ülitundlikkust toimeaine või ravimi ükskõik milliste abiainete suhtes.

4.4 Erihoiatused iga loomaliigi kohta

Ei ole.

4.5 Ettevaatusabinõud

Ettevaatusabinõud kasutamisel loomadel

Buprenorfiini ohutus ei ole tõestatud alla 7 nädala vanustel kassipoegadel ja koerakutsikatel ega alla 10 kuu vanustel ja alla 150 kg kaaluvatel hobustel, seetõttu peab kasutamine sellistel loomadel põhinema loomaarsti tehtud kasu-riski suhte hinnangule.

Ravimi ohutust ei ole kliiniliselt haigetel kassidel täielikult hinnatud.

Buprenorfiini pikaajalist ohutust ei ole uuritud kassidel manustamisel üle 5 järjestikuse päeva ega hobustel 4 eraldi manustamise korral kolmel järjestikusel päeval.

Opioidide toime peatrauma korral sõltub trauma tüübist ja raskusest ning abistava hingamise olemasolust. Neeru-, südame- või maksafunktsiooni häirete või šoki korral võib ravimi manustamisega kaasneda suurem risk. Kõigil neil juhtudel võib ravimit kasutada vastavalt vastutava loomaarsti tehtud kasu-riski suhte hinnangule.

Buprenorfiin metaboliseerub maksas ja seetõttu võib see mõjutada ravimi toime intensiivsust ja kestust maksafunktsiooni häiretega loomadel.

Buprenorfiin võib aeg-ajalt põhjustada respiratoorset depressiooni ja sarnaselt muudele opioidravimitele tuleb olla ettevaatlik hingamisfunktsiooni häiretega loomade või respiratoorset depressiooni põhjustada võivaid ravimeid saavate loomade ravimisel.

Korduv manustamine väiksema intervalliga, kui soovitatud lõigus 4.9, ei ole soovitatav.

Hobustel on opioidide kasutamist seostatud erutusega, kuid toime on minimaalne, kui buprenorfiiniga manustatakse koos sedatiivide ja trankvillisaatoritega, nagu detomidiin, romifidiin, ksülasiin ja atsepromasiin.

Ataksia on detomidiini ja muude sarnaste toimeainete teadaolev kõrvaltoime, seetõttu võib seda esineda pärast buprenorfiini koosmanustamist nende ainetega. Ataksia võib olla aeg-ajalt väljendunud. Tagamaks, et detomidiini/buprenorfiiniga rahustatud ataktilised hobused ei kaotaks tasakaalu, ei tohi neid liigutada ega kohelda viisil, mis võib nende tasakaalu häirida.

Ettevaatusabinõud veterinaarravimit loomale manustavale isikule

Buprenorfiini opioidilaadse toime tõttu tuleb hoolikalt vältida süstimist iseendale. Juhuslikul ravimi süstimisel iseendale või allaneelamisel pöörduda viivitamatult arsti poole ja näidata pakendi infolehte või pakendi etiketti.

Pärast ravimi sattumist silma või kokkupuudet nahaga pesta hoolikalt jooksva külma veega. Ärrituse püsimisel pöörduda arsti poole.

4.6 Kõrvaltoimed (sagedus ja tõsidus)

Koertel võib esineda suurenenud salivatsiooni, bradükardiat, hüpotermiat, agitatsiooni, dehüdratsiooni ja mioosi ning harva hüpertensiooni ja tahhükardiat.

Kassidel esineb sageli müdriaasi ja eufooria nähte (ülitugev nurrumine, ringi kõndimine, hõõrumine), mis mööduvad tavaliselt 24 tunni jooksul.

Hobustel võib buprenorfiini kasutamine ilma eelnevalt sedatiivset ravimit kasutamata põhjustada erutust ja spontaanset lokomotoorset aktiivsust.

Buprenorfiin võib aeg-ajalt põhjustada respiratoorset depressiooni, vt lõik 4.5.

Kui kasutatakse hobustel koos sedatiivide või trankvillisaatoritega, nagu ette nähtud, on erutus minimaalne, kuid ataksia võib olla aeg-ajalt väljendunud. Hobustel võib buprenorfiin vähendada seedetrakti motoorikat, kuid koolikunähtudest on teatatud harva.

4.7 Kasutamine tiinuse ja laktatsiooni perioodil

Tiinus:

Laboratoorsed uuringud rottidel ei ole tõestanud teratogeenset toimet. Siiski on need uuringud näidanud implantatsioonijärgset tiinuse katkemist ja varast embrüonaalset surma. See võib olla seotud emaslooma organismi seisundi halvenemisega sedatsiooni tõttu tiinuse ja poegimisjärgse järglaste eest hoolitsemise ajal.

Kuna sigivustoksilisuse uuringuid ei ole nende loomaliikidega läbi viidud, võib ravimit kasutada ainult vastavalt vastutava loomaarsti tehtud kasu-riski suhte hinnangule.

Ravimit ei tohi kasutada preoperatiivselt keisrilõike korral, sest poegimiseelselt ja -järgselt võib järglastel tekkida respiratoorne depressioon, ja ravimit tohib erilise ettevaatusega kasutada vaid postoperatiivselt (vt allpool).

Laktatsioon:

Uuringud lakteerivate rottidega on näidanud, et buprenorfiini intramuskulaarse manustamise järgselt oli muutumatu buprenorfiini kontsentratsioon piimas võrdne plasmakontsentratsiooniga või ületas seda. Kuna on tõenäoline, et buprenorfiin eritub teistel loomaliikidel piimaga, ei ole kasutamine laktatsiooni ajal soovitatav. Kasutada ainult vastavalt vastutava loomaarsti tehtud kasu-riski suhte hinnangule.

4.8 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Buprenorfiin võib põhjustada mõningast uimasust, mida võivad potentseerida muud tsentraalse toimega ravimid, nt trunkvillisaatorid, sedatiivid ja hüpnootikumid.

Inimestel on tõestatud, et buprenorfiini terapeutilised annused ei vähenda tavaannustes manustatud opioidi agonistide analgeetilist efektiivsust, ja kui buprenorfiini kasutatakse normaalses terapeutilises vahemikus, võib opioidi agonistide tavaannuseid manustada ilma nende analgeetilist toimet mõjutamata enne, kui buprenorfiini toime on lõppenud. Sellegipoolest ei ole soovitatav kasutada buprenorfiini koos morfiini või teiste opioid-tüüpi analgeetikumidega, nt etorfiin, fentanüül, petidiin, metadoon, papavereetum või butorfanool.

Buprenorfiini on kasutatud koos atsepromasiini, alfaksalooni/alfadalooni, atropiini, detomidiini, deksmedetomidiini, halotaani, isofluraani, ketamiini, medetomidiini, propofooli, romifidiini, sevofluraani, tiopentooni ja ksülasiiniga.

Kui kasutatakse kombineeritult sedatiividega, võib depressiivne toime südame löögisagedusele ja hingamisele tugevneda.

4.9 Annustamine ja manustamisviis

Loomaliigid ja manustamisviis	Postoperatiivne analgeesia	Sedatiivse toime potentseerimine
Koer: intramuskulaarne või intravenoosne süstimine	10...20 µg/kg* (0,3...0,6 ml ravimit 10 kg kehamassi kohta), vajadusel korrata 3...4 tunni pärast annuses 10 µg/kg või 5...6 tunni pärast annuses 20 µg/kg	10...20 µg/kg (0,3...0,6 ml ravimit 10 kg kehamassi kohta)
Kass: intramuskulaarne või intravenoosne süstimine	10...20 µg/kg (0,3...0,6 ml ravimit 10 kg kehamassi kohta), vajadusel korrata üks kord 1...2 tunni pärast	--
Hobune: intravenoosne süstimine	10 µg/kg (3,3 ml ravimit 100 kg kehamassi kohta) 5 minutit pärast i.v. sedatiivi manustamist. Annust võib korrata üks kord, kui vaja, mitte vähem kui 1...2 tunni pärast koos intravenoosse sedatsiooniga.	5 µg/kg (1,7 ml ravimit 100 kg kehamassi kohta) 5 minutit pärast i.v. sedatiivi manustamist, vajadusel korrata 10 minuti pärast.

* Selles tabelis esitatud annused on buprenorfiini (vesinikkloriidina) kohta

Hobustel kasutades tuleb intravenoosset sedatiivi manustada viis minutit enne buprenorfiini süstimist.

Koertel ilmneb sedatiivne toime 15 minutit pärast manustamist.

Analgeetiline toime ei pruugi täielikult välja kujuneda enne 30 minutit. Analgeesia püsimise tagamiseks operatsiooni ajal ja kohe taastumise alguses tuleb ravimit manustada preoperatiivselt osana premedikatsioonist. Kui ravimit manustatakse sedatsiooni potentseerimiseks või osana premedikatsioonist, peab muude tsentraalse toimega ainete, nt atsepromasiini või medetomidiini annust vähendama. Annuse vähendamine sõltub soovitatavast sedatsiooni tasemest, igast konkreetsest loomast, muude premedikatsiooniks kasutatavate ainete tüübist ja sellest, kuidas anesteasiat indutseeritakse ja säilitatakse. Võimalik on ka kasutatavate inhalatsioonianesteetikumide annuse vähendamine.

Loomad, kellele manustatakse sedatiivsete ja analgeetiliste omadustega opioide, võivad reageerida erinevalt. Seetõttu tuleb jälgida iga konkreetse looma individuaalset vastust ja järgmisi annuseid vastavalt korrigeerida. Mõnel juhul ei pruugi korduv annus täiendavat analgeesiat tekitada. Neil juhtudel tuleb kaaluda sobiva süstitava mittesteroidse põletikuvastase aine (MSPVA) kasutamist. Täpse annustamise tagamiseks tuleb kasutada nõuetekohaselt gradueeritud süstalt. Korki ei tohi nõelaga läbistada üle 100 korra (kasutades nõela suuruses 21G või 23G).

4.10 Üleannustamine (sümptomid, esmaabi, antidoodid), vajadusel

Üleannustamisel tuleb võtta toetavaid meetmeid ja vajaduse korral võib kasutada naloksooni või hingamise stimulaatoreid.

Koortele manustatud üleannuses võib buprenorfiin põhjustada letargiat. Väga suurte annuste korral on täheldatud bradükardiat ja mioosi.

Hobustel läbi viidud uuringutes, kus buprenorfiini manustati koos sedatiividega, täheldati väga vähe kõrvaltoimeid kuni viis korda soovitatavast annusest suurema annuse korral. Eraldi manustatuna võib põhjustada erutust.

Kasutamisel analgeesia tekitamiseks hobustel ilmnes sedatsioon harva, kuid see võis tekkida soovitatavatest annustest suuremate annuste korral.

Hingamissageduse vähenemise korral võib normaalse hingamise taastamiseks kasutada naloksooni ning ka inimestel toimivat ka hingamise stimulaatorit doksapraam. Buprenorfiini pika toimeaja tõttu, võrreldes eespool nimetatud ravimitega, võib olla vaja manustada neid korduvalt või kasutada nende manustamiseks püsiinfusiooni. Uuringud vabatahtlike inimestega on näidanud, et opioidi antagonistid ei pruugi buprenorfiini toimet täielikult blokeerida.

Buprenorfiinvesinikkloriidi toksikoloogilistes uuringutes koortel täheldati biliaarset hüperplaasiat pärast suukaudset manustamist aasta jooksul annuses 3,5 mg/kg/ööpäevas ja üle selle. Biliaarset hüperplaasiat ei täheldatud annustes kuni 2,5 mg/kg/ööpäevas, manustatuna iga päev intramuskulaarselt 3 kuu jooksul. See ületab tunduvalt koortel kasutatavat mis tahes kliinilist annustamiskeemi.

Vt ka ravimi omaduste kokkuvõtte lõike 4.5 ja 4.6.

4.11 Keeluaeg

Ei ole lubatud kasutada hobustel, keda kavatsetakse tarvitada inimtoiduks.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

Farmakoterapeutiline rühm: opioidid, oripaviini derivaadid
ATCvet kood: QN02AE01

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Kokkuvõttes on buprenorfiin tugevatoimeline, pika toimeajaga analgeetikum, mis toimib kesknärvisüsteemi opioidretseptoritesse.

Buprenorfiin võib potentseerida muude tsentraalse toimega ravimite toimet, kuid erinevalt enamikust teistest opioididest on buprenorfiinil kliinilistes annustes vaid vähene sedatiivne toime.

Buprenorfiini analgeetiline toime avaldub suure afiinsusega seondumise teel kesknärvisüsteemi opioidretseptorite erinevate alamklassidega, eriti μ -retseptoritega. Analgeesia saavutamiseks vajalikes kliinilistes annustes seondub buprenorfiin opioidretseptoritega suure afiinsusega ja selle afiidsus retseptoritega on kõrge, nii et selle dissotsieerumine retseptori seondumiskohast on aeglane, nagu on ilmnunud *in vitro* uuringutes.

Buprenorfiini selle ainulaadse omadusega saab seletada ravimi pikemat toimeaega võrreldes morfiiniga. Olukordades, kus ülemäärane opioidi agonist on juba opioidretseptoritega seondunud, võib buprenorfiinil avalduda narkootiline antagonistlik toime suure afiinsuse seonduvuse tõttu opioidretseptorite suhtes, nii et tekib naloksooniga võrdväärne antagonistlik toime morfiini suhtes.

Buprenorfiinil on vähene toime seedetrakti motoorikale.

5.2 Farmakokineetilised andmed

Pärast intramuskulaarset manustamist imendub buprenorfiin kiiresti nii erinevatel loomaliikidel kui ka inimesel. Toimeaine on väga lipofiilne ja jaotusruumala kehas on suur.

Farmakoloogilised toimed (nt müdriaas) võivad ilmuda minutite jooksul pärast manustamist ja sedatsiooni nähud ilmnevad tavaliselt 15 minuti pärast. Koertel ja kassidel avaldub analgeetiline toime ligikaudu 30 minuti pärast ning maksimaalset toimet on tavaliselt täheldatud ligikaudu 1...1,5 tunni pärast. Valudeta hobustel avaldub antinotsitseptiivne toime esimese 15...30 minuti jooksul, maksimaalne antinotsitseptiivne toime ilmneb $\frac{3}{4}$ ja 6 tunni vahel pärast manustamist.

Pärast intravenooset manustamist koertele annuses 20 µg/kg oli keskmine lõplik poolväärtusaeg 9 tundi ja keskmine kliirens 24 ml/kg/min, siiski esineb erinevatel koertel farmakokineetiliste parameetrite olulist varieeruvust.

Pärast intramuskulaarset manustamist kassidele oli keskmine lõplik poolväärtusaeg 6,3 tundi ja kliirens 23 ml/kg/min, siiski esineb erinevatel kassidel farmakokineetiliste parameetrite olulist varieeruvust.

Pärast intravenooset manustamist hobustele on buprenorfiini keskmine residentsusaeg ligikaudu 150 minutit, jaotusruumala ligikaudu 2,5 l/kg ja kliirensi kiirus 10 l/min.

Kombineeritud farmakokineetilistes ja farmakodünaamilistes uuringutes on tõestatud plasmakontsentratsiooni ja analgeetilise toime vahelist väljendunud hüstereesi. Individuaalse looma annustamisskeemi ei tohi määrata buprenorfiini plasmakontsentratsiooni alusel, vaid seda peab tegema patsiendi vastust jälgides.

Peamine eritumise tee kõigil loomaliikidel, v.a küülikud (kellel domineerib eritumine uriiniga), on roojaga. Buprenorfiin läbib soole seinas ning maksas N-dealküleerimise ja konjugatsiooni glükuroniididega ning selle metaboliidid erituvad sapi kaudu seedetrakti.

Rottide ja reesusahvidega läbi viidud kudedesse jaotumise uuringutes täheldati ravimiga seotud ühendite kõrgeimaid kontsentratsioone maksas, kopsudes ja ajus. Maksimaalsed kontsentratsioonid tekkisid kiiresti ja langesid madalale tasemele 24 tundi pärast annustamist.

Rottidega läbi viidud valkudega seondumise uuringud on näidanud buprenorfiini ulatuslikku seondumist plasmavalkudega, peamiselt alfa- ja beetaglobuliinidega.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Klorokresool
Glükoosmonohüdraat
Vesinikkloriidhape, lahjendatud (pH korrigeerimiseks)
Naatriumhüdroksiid (pH korrigeerimiseks)
Süstevesi

6.2 Sobimatus

Sobivusuuringute puudumise tõttu ei tohi seda veterinaarravimit teiste veterinaarravimitega segada.

6.3 Kõlblikkusaeg

Müügipakendis veterinaarravimi kõlblikkusaeg: 10, 20, 50 ja 100 ml viaalid: 30 kuud. 5 ml viaalid: 2 aastat.

Kõlblikkusaeg pärast vahetu pakendi esmast avamist: 28 päeva.

6.4 Säilitamise eritingimused

See veterinaarravim ei vaja säilitamisel eritingimusi.

6.5 Vahetu pakendi iseloomustus ja koostis

Läbipaistvad I-tüüpi klaasviaalid, mis on suletud bromobutüülist punnkorgiga ja kaetud alumiiniumkattega, pappkarbis.

Pakendi suurused: 5 ml, 10 ml, 20 ml, 50 ml ja 100 ml.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

6.6 Erinõuded ettevaatusabinõude osas kasutamata jäänud veterinaarravimite või nende kasutamisest tekkinud jäätmete hävitamisel

Kasutamata veterinaarravim või selle jäätmed tuleb hävitada vastavalt kohalikule seadusandlusele.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

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

8. MÜÜGILOA NUMBER

1938

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE / MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Esmase müügi loa väljastamise kuupäev: 03.11.2015

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

November 2015