

Wortlaut der für die Fachinformation vorgesehenen Angaben

Fachinformation in Form der Zusammenfassung der Merkmale des Tierarzneimittels (Summary of Product Characteristics)

1. BEZEICHNUNG DES TIERARZNEIMITTELS

Bupredine Multidose 0,3 mg/ml Injektionslösung für Hunde, Katzen und Pferde

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

1 ml enthält:

Wirkstoff:

Buprenorphin (als Hydrochlorid) 0,3 mg
entsprechend 0,324 mg Buprenorphinhydrochlorid

Sonstige Bestandteile:

Chlorocresol 1,35 mg

Die vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile finden Sie unter Abschnitt 6.1

3. DARREICHUNGSFORM

Injektionslösung.

Klare, farblose wässrige Lösung

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Zieltierart(en)

Hund
Katze
Pferd

4.2 Anwendungsgebiete unter Angabe der Zieltierart(en)

Hund und Katze: postoperative Analgesie.

Pferd: postoperative Analgesie in Kombination mit einer Sedierung.

Hund und Pferd: Verstärkung der sedativen Wirkungen von zentral wirksamen Tierarzneimitteln.

4.3 Gegenanzeigen

Nicht intrathekal oder peridural verabreichen.

Nicht präoperativ bei Kaiserschnitten anwenden (siehe Abschnitt 4.7).

Nicht anwenden bei bekannter Überempfindlichkeit gegenüber dem Wirkstoff oder einem der sonstigen Bestandteile.

4.4 Besondere Warnhinweise für jede Zieltierart

Da Buprenorphin in der Leber verstoffwechselt wird, kann seine Wirkungsstärke und Wirkungsdauer bei Tieren mit eingeschränkter Leberfunktion beeinträchtigt sein.

4.5 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung bei Tieren

Die Verträglichkeit von Buprenorphin wurde nicht bei Katzen- und Hundewelpen unter 7 Wochen und bei Pferden unter 10 Monaten und mit einem Körpergewicht unter 150 kg nachgewiesen. Deshalb sollte die Anwendung bei diesen Tieren auf einer Nutzen-Risiko-Bewertung durch den behandelnden Tierarzt beruhen.

Die Verträglichkeit der Anwendung bei Katzen und Pferden mit reduziertem Allgemeinzustand wurde nicht vollständig untersucht.

Die Verträglichkeit einer Langzeitanwendung von Buprenorphin bei Katzen über eine 5-tägige Anwendungsdauer hinaus und bei Pferden über 4 einzelne Verabreichungen innerhalb von 3 Tagen hinaus wurde nicht untersucht.

Die Wirkung eines Opioids bei einer Kopfverletzung hängt von der Art und Schwere der Verletzung und den Beatlungsmaßnahmen ab. Bei Nieren-, Herz- oder Leberfunktionsstörungen oder Schock kann die Anwendung des Tierarzneimittels mit einem größeren Risiko verbunden sein. In diesen Fällen sollte vor der Anwendung des Tierarzneimittels eine Nutzen-Risiko-Bewertung durch den behandelnden Tierarzt erfolgen.

Buprenorphin kann gelegentlich eine Atemdepression verursachen. Wie auch bei anderen Opioiden ist deshalb bei der Behandlung von Tieren mit Atemfunktionsstörungen oder von Tieren, die mit atemdepressiven Substanzen behandelt werden, Vorsicht geboten.

Von einer wiederholten Anwendung in kürzeren Intervallen als im Abschnitt 4.9 angegeben wird abgeraten.

Bei Pferden ist die Anwendung von Opioiden mit einer verstärkten Erregbarkeit verbunden, aber diese Wirkungen sind nach Buprenorphin-Verabreichung minimal, wenn es in Kombination mit Sedativa und Tranquilizern wie z. B. Detomidin, Romifidin, Xylazin und Acepromazin verabreicht wird. Ataxie ist eine bekannte Nebenwirkung von Detomidin und ähnlichen Arzneimitteln und kann folglich nach einer Verabreichung von Buprenorphin mit solchen Stoffen auftreten. Gelegentlich kann die Ataxie sehr ausgeprägt sein. Um sicherzustellen, dass mit Detomidin/Buprenorphin behandelte und an Ataxie leidende Pferde nicht das Gleichgewicht verlieren, sollten diese nicht bewegt oder auf irgendeine andere, die Stabilität beeinträchtigende Weise gehandhabt werden.

Besondere Vorsichtsmaßnahmen für den Anwender

Da Buprenorphin eine opioidähnliche Wirkung besitzt, sollte die Anwendung mit Vorsicht erfolgen, um eine Selbstinjektion oder Einnahme zu vermeiden. Bei versehentlicher Selbstinjektion oder Einnahme ist unverzüglich ein Arzt zu Rate zu ziehen und die Packungsbeilage oder das Etikett vorzuzeigen. Im Falle einer versehentlichen Selbstinjektion sollte Naloxon zur Verfügung stehen. Das Tierarzneimittel kann bei Kontakt eine Haut- oder Augenreizung oder Überempfindlichkeitsreaktionen verursachen. Nach Augen-, Haut- oder Mundkontakt die betroffenen Bereiche gründlich mit Wasser spülen. Im Falle von Überempfindlichkeitsreaktionen oder einer andauernden Reizung einen Arzt zu Rate ziehen. Nach der Anwendung die Hände waschen.

4.6 Nebenwirkungen (Häufigkeit und Schwere)

Beim Hund können Salivation, Bradykardie, Hypothermie, Bewegungsunruhe, Dehydratation und Miosis auftreten, in seltenen Fällen auch Hypertonie und Tachykardie.

Bei Katzen kommt es häufig zu Mydriasis und Anzeichen von Euphorie (exzessives Schnurren, Treten mit den Pfoten, Reiben), die jedoch normalerweise innerhalb von 24 Stunden abklingen.

Bei Pferden können durch die Anwendung von Buprenorphin, ohne die vorherige Verabreichung eines Sedativums, Erregungszustände und spontane Bewegungen auftreten.

Buprenorphin kann gelegentlich eine Atemdepression verursachen, siehe Abschnitt 4.5. „Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung bei Tieren“.

Die Erregbarkeit beim Pferd nach der empfohlenen Anwendung in Kombination mit Sedativa oder Tranquilizern ist nur minimal erhöht, aber gelegentlich kann eine ausgeprägte Ataxie auftreten.

Buprenorphin kann bei Pferden die gastrointestinale Motilität verringern. Berichte über das Auftreten von Koliken sind jedoch selten.

Die Angaben zur Häufigkeit von Nebenwirkungen sind folgendermaßen definiert:

- Sehr häufig (mehr als 1 von 10 behandelten Tieren zeigen Nebenwirkungen)
- Häufig (mehr als 1 aber weniger als 10 von 100 behandelten Tieren)
- Gelegentlich (mehr als 1 aber weniger als 10 von 1000 behandelten Tieren)
- Selten (mehr als 1 aber weniger als 10 von 10.000 behandelten Tieren)
- Sehr selten (weniger als 1 von 10.000 behandelten Tieren, einschließlich Einzelfallberichte).

Das Auftreten von Nebenwirkungen nach Anwendung von Bupredine Multidose 0,3 mg/ml Injektionslösung für Hunde, Katzen und Pferde sollte dem Bundesamt für Verbraucherschutz und Lebensmittelsicherheit, Mauerstr. 39 - 42, 10117 Berlin oder dem pharmazeutischen Unternehmer mitgeteilt werden.

Meldebögen können kostenlos unter o.g. Adresse oder per E-Mail (uaw@bvl.bund.de) angefordert werden. Für Tierärzte besteht die Möglichkeit der elektronischen Meldung (Online-Formular auf der Internetseite <http://vet-uaw.de>).

4.7 Anwendung während der Trächtigkeit, Laktation oder der Legeperiode

Trächtigkeit:

Laboruntersuchungen an Ratten ergaben keine Hinweise auf eine teratogene Wirkung. Allerdings traten Postimplantationsverluste sowie eine frühe Fötussterblichkeit auf.

Da keine Studien zur Reproduktionstoxizität an den Zieltierarten durchgeführt wurden, sollte das Tierarzneimittel nur nach entsprechender Nutzen-Risiko-Bewertung durch den behandelnden Tierarzt angewendet werden.

Das Tierarzneimittel darf bei einem Kaiserschnitt wegen der Gefahr einer peripartalen Atemdepression der Welpen nicht präoperativ angewendet werden. Postoperativ sollte es auch nur mit besonderer Vorsicht eingesetzt werden (siehe nachfolgenden Abschnitt).

Laktation:

In Studien an laktierenden Ratten wurden nach intramuskulärer Verabreichung von Buprenorphin Konzentrationen von unverändertem Buprenorphin in der Muttermilch gemessen, die so hoch wie im Blutplasma oder noch höher waren. Da anzunehmen ist, dass Buprenorphin auch bei anderen Tierarten in die Muttermilch übertritt, wird die Anwendung während der Laktation nicht empfohlen. Nur anwenden nach entsprechender Nutzen-Risiko-Bewertung durch den behandelnden Tierarzt.

4.8 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und andere Wechselwirkungen

Buprenorphin kann leichte Benommenheit verursachen, welche durch zusätzliche zentral wirksame Arzneimittel wie Tranquilizer, Sedativa und Hypnotika verstärkt werden kann.

Beim Menschen gibt es Hinweise darauf, dass therapeutische Dosen von Buprenorphin die analgetische Wirksamkeit von Standarddosen eines Opioidagonisten nicht mindern. Bei Anwendung von Buprenorphin in therapeutischen Dosen können daher Opioidagonisten in Standarddosen verabreicht werden, bevor die Wirkung von Buprenorphin abgeklungen ist, ohne dass die Analgesie beeinträchtigt wird. Es wird jedoch empfohlen, Buprenorphin nicht in Verbindung mit Morphin oder anderen Opioidanalgetika wie z. B. Etorphin, Fentanyl, Pethidin, Methadon, Papaveretum oder Butorphanol anzuwenden.

Buprenorphin wurde zusammen mit Acepromazin, Alphaxalon/Alphadalon, Atropin, Detomidin, Dexmedetomidin, Halothan, Isofluran, Ketamin, Medetomidin, Propofol, Romifidin, Sevofluran, Thiopental und Xylazin angewendet.

In Kombination mit Sedativa kann sich die dämpfende Wirkung auf die Herzfrequenz und die Atmung verstärken.

4.9 Dosierung und Art der Anwendung

| Tierart und Art der Anwendung | Postoperative Analgesie | Verstärkung der sedierenden Wirkung |
|--|--|--|
| Hund: intramuskuläre oder intravenöse Injektion | 10-20 µg/kg* (0,3-0,6 ml des Tierarzneimittels pro 10 kg), bei Bedarf Wiederholung nach 3-4 Stunden mit einer Dosis von 10 µg/kg oder nach 5-6 Stunden mit 20 µg/kg | 10-20 µg/kg (0,3-0,6 ml des Tierarzneimittels pro 10 kg) |
| Katze: intramuskuläre oder intravenöse Injektion | 10-20 µg/kg (0,3-0,6 ml des Tierarzneimittels pro 10 kg), bei Bedarf einmalige Wiederholung nach 1-2 Stunden | -- |
| Pferd: intravenöse Injektion | 10 µg/kg (3,3 ml des Tierarzneimittels pro 100 kg) 5 Minuten nach intravenöser Gabe eines Sedativums. Bei Bedarf kann die Dosis einmal, frühestens nach 1-2 Stunden in Kombination mit einer intravenösen Sedation wiederholt werden | 5 µg/kg (1,7 ml des Tierarzneimittels pro 100 kg) 5 Minuten nach der intravenösen Gabe eines Sedativums. Bei Bedarf kann diese Dosis nach 10 Minuten erneut verabreicht werden |

* Die Angaben zur Dosierungen in der obigen Tabelle beziehen sich auf Buprenorphin (als Hydrochlorid)

Bei der Anwendung bei Pferden muss innerhalb von fünf Minuten vor der Injektion von Buprenorphin ein intravenöses Sedativum verabreicht werden.

Bei Hunden setzt die sedierende Wirkung innerhalb von 15 Minuten nach der Anwendung ein. Es kann bis zu 30 Minuten dauern, bis die analgetische Wirkung voll ausgeprägt ist. Damit während der Operation und sofort beim Erwachen eine Analgesie sichergestellt ist, sollte das Tierarzneimittel vor der Operation im Rahmen der Prämedikation verabreicht werden.

Falls das Tierarzneimittel zur Verstärkung einer Sedation oder im Rahmen einer Prämedikation verabreicht wird, sollte die Dosis anderer zentral wirksamer Arzneimittel wie z. B. Acepromazin oder Medetomidin reduziert werden. Diese Dosisreduktion ist abhängig vom Grad der erforderlichen Sedation, dem individuellen Tier, der Art der sonstigen Prämedikation und davon, wie die Anästhesie eingeleitet und aufrechterhalten wird. Es ist ebenso möglich, die Menge des angewendeten Inhalationsnarkotikums zu reduzieren.

Tiere können nach der Verabreichung von Opioiden mit sedativen und analgetischen Eigenschaften unterschiedliche Reaktionen zeigen. Deshalb sollten die individuellen Reaktionen der Tiere überwacht und Nachdosierungen entsprechend angepasst werden. Gelegentlich kann es vorkommen, dass durch mehrfache Gaben keine zusätzliche Analgesie bewirkt wird. In diesen Fällen sollte die Anwendung eines geeigneten injizierbaren nichtsteroidalen Antiphlogistikums (NSAID) in Erwägung gezogen werden.

Zur genauen Verabreichung des erforderlichen Dosisvolumens muss eine Spritze mit geeigneter Graduierung verwendet werden.

Der Gummistopfen sollte nicht mehr als 100-mal (mit einer 21G- oder 23G-Nadel) durchstochen werden.

4.10 Überdosierung (Symptome, Notfallmaßnahmen, Gegenmittel), falls erforderlich

Im Falle einer Überdosierung sind unterstützende Maßnahmen zu ergreifen. Gegebenenfalls können Naloxon oder Atemstimulanzien angewendet werden.

Wird Buprenorphin Hunden in einer Überdosis verabreicht, kann dies zu Lethargie führen. Bei sehr hohen Dosen können Bradykardie und Miosis beobachtet werden.

In Studien an Pferden, denen Buprenorphin in Kombination mit Sedativa verabreicht wurde, wurden bis zum Fünffachen der empfohlenen Dosis sehr wenige Nebenwirkungen beobachtet, jedoch können bei alleiniger Anwendung Erregungszustände auftreten.

Bei der Anwendung bei Pferden zur Analgesie tritt selten eine Sedation ein, dies kann jedoch bei höheren als den empfohlenen Dosen auftreten.

Naloxon kann einer verminderten Atemfrequenz entgegenwirken.

In toxikologischen Studien mit Buprenorphinhydrochlorid an Hunden wurde nach einjähriger oraler Verabreichung von Dosen von 3,5 mg/kg/Tag und höher eine Gallengangshyperplasie beobachtet.

Nach einer täglichen intramuskulären Injektion von Dosen bis zu 2,5 mg/kg/Tag über 3 Monate wurde keine Gallengangshyperplasie beobachtet. Diese Dosen liegen weit über der üblichen therapeutischen Dosis für den Hund.

Siehe auch die Abschnitte 4.5 und 4.6 in dieser Fachinformation.

4.11 Wartezeit(en)

Nicht bei Pferden anwenden, die für die Gewinnung von Lebensmitteln bestimmt sind.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

Pharmakotherapeutische Gruppe: Opiode, Oripavin-Derivate, Buprenorphin

ATCvet-Code: QN02AE01

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Buprenorphin ist insgesamt ein starkes, lang wirkendes Analgetikum, das über die Opiatrezeptoren des zentralen Nervensystems wirkt.

Buprenorphin kann die Wirkungen anderer zentral wirkender Tierarzneimittel verstärken, aber im Gegensatz zu den meisten Opiaten erzeugt die alleinige Verabreichung von Buprenorphin nach therapeutischen Dosen nur eine schwache sedative Wirkung.

Die analgetische Wirkung von Buprenorphin kommt durch eine hochaffine Bindung an verschiedene Subklassen von Opiatrezeptoren im zentralen Nervensystem, insbesondere an μ -Rezeptoren, zustande. *In-vitro*-Studien haben ergeben, dass Buprenorphin in analgetischen Dosen mit hoher Affinität und Avidität an Opiatrezeptoren gebunden wird und seine Dissoziation von der Rezeptorbindungsstelle nur langsam erfolgt. Diese spezifische Eigenschaft könnte für die im Vergleich zu Morphin längere Wirkungsdauer von Buprenorphin verantwortlich sein. Ist bereits ein Opiatagonist fest an die Opiatrezeptoren gebunden, kann Buprenorphin durch seine hohe Affinität zu diesen Rezeptoren als sedativer Antagonist wirken. Eine solche antagonistische Wirkung, die der von Naloxon entspricht, wurde gegenüber Morphin nachgewiesen.

Buprenorphin hat nur eine geringe Auswirkung auf die gastrointestinale Motilität.

5.2 Angaben zur Pharmakokinetik

Buprenorphin wird nach intramuskulärer Injektion bei verschiedenen Tierarten rasch resorbiert. Die Substanz ist stark lipophil und das Verteilungsvolumen in den Körperkompartimenten ist hoch.

Pharmakologische Wirkungen (z. B. Mydriasis) können innerhalb von Minuten nach Verabreichung auftreten, und Anzeichen einer Sedation treten normalerweise nach 15 Minuten auf. Die analgetische Wirkung tritt bei Hunden und Katzen innerhalb von 30 Minuten auf, wobei die stärkste Wirkung nach 1 bis 1,5 Stunden zu beobachten ist. Bei schmerzfreien Pferden treten nach 15 – 30 Minuten

antinozizeptive Wirkungen auf, wobei die stärkste analgetische Wirkung nach 45 Minuten bis zu 6 Stunden nach Verabreichung auftritt.

Nach intravenöser Verabreichung einer Dosis von 20 µg/kg bei Hunden betrug die mittlere terminale Halbwertszeit 9 Stunden und die mittlere Clearance 24 ml/kg/min, wobei die pharmakokinetischen Parameter jedoch erhebliche inter-individuelle Variabilität zeigten.

Nach intramuskulärer Verabreichung bei Katzen betrug die mittlere terminale Halbwertszeit 6,3 Stunden und die Clearance 23 ml/kg/min, wobei die pharmakokinetischen Parameter jedoch erhebliche inter-individuelle Variabilität zeigten.

Nach intravenöser Verabreichung bei Pferden betrug die durchschnittliche Verweilzeit von Buprenorphin ca. 150 Minuten, das Verteilungsvolumen lag bei ca. 2,5 l/kg und die Clearance betrug 10 l/min.

Kombinierte Studien zur Pharmakokinetik und Pharmakodynamik haben gezeigt, dass zwischen dem Auftreten von Plasmakonzentrationen und dem Eintreten der analgetischen Wirkung eine ausgeprägte Hysterese besteht. Daher sollte die individuelle Dosierung eines Tieres nicht anhand der Buprenorphin-Plasmakonzentrationen erfolgen, sondern anhand der klinischen Reaktion.

Der Hauptausscheidungsweg bei allen Tierarten mit Ausnahme von Kaninchen (bei denen die Ausscheidung überwiegend im Harn erfolgt) sind die Fäzes. Buprenorphin unterliegt einer N-Dealkylierung und Glucuronid-Konjugation in der Darmwand und Leber, und seine Metaboliten werden über die Galle in den Magen-Darm-Trakt ausgeschieden.

In Studien an Ratten und Rhesusaffen zur Verteilung im Gewebe wurden die höchsten Tierarzneimittelkonzentrationen in der Leber, der Lunge und im Gehirn gefunden. Die Konzentration des Tierarzneimittels erreichte schnell ihren Spitzenwert (C_{max}) und war 24 Stunden nach der Dosisgabe wieder auf einen niedrigen Wert gesunken.

Proteinbindungsstudien an Ratten ergaben, dass Buprenorphin stark an Plasmaproteine gebunden wird, insbesondere an Alpha- und Beta-Globuline.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Verzeichnis der sonstigen Bestandteile

Chlorocresol

Glucose-Monohydrat

Salzsäure 10% (zur Einstellung des pH-Werts)

Natriumhydroxid-Lösung 10% (zur Einstellung des pH-Werts)

Wasser für Injektionszwecke

6.2 Wesentliche Inkompatibilitäten

Da keine Kompatibilitätsstudien durchgeführt wurden, darf dieses Tierarzneimittel nicht mit anderen Tierarzneimitteln gemischt werden.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

Haltbarkeit des Tierarzneimittels im unversehrten Behältnis:

Durchstechflaschen zu 5, 10, 20, 50 oder 100 ml: 2 Jahre.

Haltbarkeit nach erstmaligem Öffnen des Behältnisses: 28 Tage.

6.4 Besondere Lagerungshinweise

Für dieses Tierarzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

6.5 Art und Beschaffenheit des Behältnisses

Durchstechflaschen aus Klarglas (Typ I), verschlossen mit einem beschichteten Bromobutyl-Gummistopfen und einer Aluminiumkappe, in einem Umkarton.

Packungsgrößen: 5 ml, 10 ml, 20 ml, 50 ml und 100 ml

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Entsorgung nicht verwendeter Tierarzneimittel oder bei der Anwendung entstehender Abfälle

Das Tierarzneimittel unterliegt den Vorschriften des Betäubungsmittelgesetzes.
Nicht aufgebrauchte Betäubungsmittel sind so zu vernichten, dass eine auch nur teilweise Wiedergewinnung der Betäubungsmittel ausgeschlossen ist.

7. ZULASSUNGSINHABER

Dechra Regulatory B.V.
Handelsweg 25
5531 AE Bladel
Niederlande

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

V7001094.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ERSTZULASSUNG / VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

...

10. STAND DER INFORMATION

....

11. VERBOT DES VERKAUFS, DER ABGABE UND/ODER DER ANWENDUNG

Nicht zutreffend.

12. VERSCHREIBUNGSSTATUS / APOTHEKENPFLICHT

Verschreibungspflichtig, Betäubungsmittel.