

BD/2022/REG NL 116390/zaak 808704

DE MINISTER VAN LANDBOUW, NATUUR EN VOEDSELKwaliteit,

In overeenstemming met de

MINISTER VAN VOLKSGEZONDHEID, WELZIJN EN SPORT,

Gezien het verzoek van Le Vet Beheer B.V. te Oudewater d.d. 25 april 2020 tot verlenging van de handelsvergunning voor het diergeneesmiddel **Bupredine Multidose 0,3 mg/ml oplossing voor injectie voor honden, katten en paarden**, ingeschreven onder nummer **REG NL 116390**;

Gelet op artikel 2.15 en artikel 2.17 van het Besluit diergeneesmiddelen;

Gehoord de Commissie Registratie Diergeneesmiddelen;

BESLUIT:

1. De handelsvergunning voor het diergeneesmiddel **Bupredine Multidose 0,3 mg/ml oplossing voor injectie voor honden, katten en paarden**, ingeschreven onder nummer **REG NL 116390**, van Le Vet Beheer B.V. te Oudewater, wordt verlengd.
2. De handelsvergunning wordt verlengd voor onbepaalde tijd.
3. De eventueel gewijzigde Samenvatting van Productkenmerken behorende bij het diergeneesmiddel **Bupredine Multidose 0,3 mg/ml oplossing voor injectie voor honden, katten en paarden, REG NL 116390** treft u aan als bijlage I behorende bij dit besluit.
4. De eventueel gewijzigde etikettering- en bijsluiter behorende bij het diergeneesmiddel **Bupredine Multidose 0,3 mg/ml oplossing voor injectie voor honden, katten en paarden, REG NL 116390** treft u aan als bijlage II behorende bij dit besluit.

BD/2022/REG NL 116390/zaak 808704

5. Aan deze handelsvergunning zijn de volgende voorwaarden verbonden:

Na wijziging van de handelsvergunning op verzoek van de handelsvergunninghouder dient:

- de fabrikant het diergeneesmiddel met ongewijzigde productinformatie (etikettering en bijsluiter) niet meer te vervaardigen;
- de bestaande voorraad met ongewijzigde productinformatie (etikettering en bijsluiter) binnen 6 maanden te worden afgeleverd aan de groot- en/of kleinhandel.

6. Dit besluit wordt aangetekend in het register bedoeld in artikel 7.2, eerste lid van de Wet dieren.

7. De verlengde handelsvergunning treedt in werking op de datum van dagtekening dat dit besluit bekend is gemaakt in de Staatscourant.

Een belanghebbende kan tegen dit besluit een met redenen omkleed bezwaarschrift indienen bij de Minister van Landbouw, Natuur en Voedselkwaliteit. Als een bezwaarschrift wordt ingediend, moet dit binnen 6 weken na dagtekening van dit besluit in de Staatscourant worden verzonden naar:

Rijksdienst voor Ondernemend Nederland, afdeling Juridische Zaken, postbus 40219, 8004 DE Zwolle en een afschrift hiervan aan het agentschap College ter Beoordeling van Geneesmiddelen (aCBG) – afdeling Bureau Diergeneesmiddelen (BD), Postbus 8275, 3503 RG Utrecht.

BD/2022/REG NL 116390/zaak 808704

DE MINISTER VAN LANDBOUW, NATUUR EN VOEDSELKwaliteit,

namens deze:

Utrecht, 21 februari 2022

dhr. drs. J.A. Jonis

BIJLAGE I
SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET DIERGENEESMIDDEL

Bupredine Multidose 0,3 mg/ml oplossing voor injectie voor honden, katten en paarden

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Per ml:

Werkzaam bestanddeel:

Buprenorfine (als hydrochloride) 0,3 mg
(overeenkomend met 0,324 mg buprenorfinehydrochloride)

Hulpstoffen:

Chloorcresol 1,35 mg
Zie rubriek 6.1 voor de volledige lijst van hulpstoffen.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Oplossing voor injectie.
Heldere, kleurloze, waterige oplossing.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Doeldiersoorten

Hond, kat en paard.

4.2 Indicaties voor gebruik met specificatie van de doeldiersoorten

Honden en katten: postoperatieve analgesie.
Paarden: postoperatieve analgesie in combinatie met sedatie.
Honden en paarden: versterking van de sedatieve effecten van centraal werkende middelen.

4.3 Contra-indicaties

Niet toedienen via intrathecale of peridurale weg.
Niet preoperatief gebruiken voor keizersnedes (zie rubriek 4.7).
Niet gebruiken bij overgevoeligheid voor het werkzame bestanddeel of één van de hulpstoffen.

4.4 Speciale waarschuwingen voor elke diersoort waarvoor het diergeneesmiddel bestemd is

Omdat buprenorfine door de lever wordt gemetaboliseerd, kunnen de intensiteit en de duur van de werking gewijzigd zijn bij dieren met een verminderde leverfunctie.

4.5 Speciale voorzorgsmaatregelen bij gebruik

Speciale voorzorgsmaatregelen voor gebruik bij dieren

De veiligheid van buprenorfine is niet vastgesteld bij kittens of puppy's jonger dan 7 weken, en ook niet bij paarden jonger dan 10 maanden en lichter dan 150 kg: daarom dient gebruik bij deze dieren gebaseerd te zijn op de baten/risicobeoordeling door de behandelend dierenarts.

De veiligheid is niet volledig beoordeeld in klinisch verzwakte katten of paarden.

De veiligheid van buprenorfine op de lange termijn is niet onderzocht voor langere periodes dan gedurende 5 opeenvolgende dagen van toediening aan katten of gedurende 3 opeenvolgende dagen met 4 afzonderlijke toedieningen aan paarden.

Het effect van een opioïde geneesmiddel op hoofdletsel is afhankelijk van het type en de ernst van het letsel en van de gegeven ademhalingsondersteuning. In geval van nier-, hart- of leverdisfunctie, of shock, kan het risico van het gebruik van dit diergeneesmiddel verhoogd zijn. In al deze gevallen dient het diergeneesmiddel uitsluitend gebruikt te worden overeenkomstig de baten/risicobeoordeling door de behandelend dierenarts.

Buprenorfine kan in sommige gevallen ademhalingsdepressie veroorzaken. Net als bij andere opioïde diergeneesmiddelen is voorzichtigheid geboden bij het behandelen van dieren met een verminderde ademhalingsfunctie of van dieren die diergeneesmiddelen krijgen die ademhalingsdepressie kunnen veroorzaken.

Herhaalde toediening eerder dan het aanbevolen herhalingsinterval zoals is aangegeven in rubriek 4.9, wordt niet aanbevolen.

Bij paarden wordt het gebruik van opioïde diergeneesmiddelen geassocieerd met opwinding, maar de effecten met buprenorfine zijn minimaal indien het wordt toegediend in combinatie met sedativa en kalmeringsmiddelen zoals detomidine, romifidine, xylazine en acepromazine.

Ataxie is een bekend effect van detomidine en vergelijkbare middelen, het kan dus ook gezien worden na toediening van buprenorfine samen met dergelijke stoffen. In sommige gevallen kan ataxie duidelijk aanwezig zijn. Om te verzekeren dat atactische paarden die gesedeerd zijn met detomidine/buprenorfine hun evenwicht niet verliezen, mogen ze niet worden verplaatst of anderszins worden gehanteerd op een manier die hun stabiliteit in gevaar zou brengen.

Speciale voorzorgsmaatregelen te nemen door de persoon die het diergeneesmiddel aan de dieren toedient

Omdat buprenorfine een opioïde-achtige werking heeft, is voorzichtigheid geboden om zelfinjectie of ingestie te voorkomen. In geval van accidentele zelfinjectie of ingestie dient onmiddellijk een arts te worden geraadpleegd en de bijsluiter of het etiket te worden getoond.

Het diergeneesmiddel kan bij contact de huid of ogen irriteren of overgevoeligheidsreacties veroorzaken. Was het aangetaste gebied grondig met water na aanraking met de ogen, huid of mond. Raadpleeg een arts bij overgevoeligheidsreacties of als de irritatie aanhoudt. Handen wassen na gebruik.

Voor de arts:

Naloxon moet beschikbaar zijn in geval van accidentele zelfinjectie.

4.6 Bijwerkingen (frequentie en ernst)

Salivatie, bradycardie, hypothermie, agitatie, dehydratie en miose kunnen optreden bij honden, en zelden hypertensie en tachycardie.

Mydriase en tekenen van euforie (excessief spinnen, op en neer lopen, wrijven) komen vaak voor bij katten en verdwijnen doorgaans binnen 24 uur.

Bij paarden kan het gebruik van buprenorfine zonder voorafgaand gebruik van een sedativum opwinding en spontane bewegingsactiviteiten veroorzaken.

Buprenorfine kan in sommige gevallen ademhalingsdepressie veroorzaken; zie rubriek 4.5.

Indien bij paarden gebruikt conform de aanwijzingen, in combinatie met sedativa of kalmeringsmiddelen, is de opwinding minimaal, maar kan ataxie in sommige gevallen duidelijk aanwezig zijn. Buprenorfine kan de gastro-intestinale motiliteit in paarden verminderen, maar koliek is zelden gemeld.

De frequentie van bijwerkingen wordt als volgt gedefinieerd:

- Zeer vaak (meer dan 1 op de 10 behandelde dieren vertonen bijwerking(en))
- Vaak (meer dan 1 maar minder dan 10 van de 100 behandelde dieren)
- Soms (meer dan 1 maar minder dan 10 van de 1.000 behandelde dieren)
- Zelden (meer dan 1 maar minder dan 10 van de 10.000 behandelde dieren)
- Zeer zelden (minder dan 1 van de 10.000 behandelde dieren, inclusief geïsoleerde rapporten).

4.7 Gebruik tijdens dracht, lactatie of leg

Dracht:

Uit laboratoriumonderzoek bij ratten zijn geen gegevens naar voren gekomen die wijzen op teratogene effecten. In deze onderzoeken zijn echter wel post-innestelingsverliezen en vroegtijdig sterven van foetussen vastgesteld.

Omdat er in de doeldiersoorten geen onderzoek naar reproductietoxiciteit is uitgevoerd, mag dit diergeneesmiddel uitsluitend worden gebruikt overeenkomstig de baten/risicobeoordeling door de behandelend dierenarts.

Het diergeneesmiddel mag niet preoperatief worden gebruikt in geval van een keizersnede, vanwege het risico van ademhalingsdepressie bij de nakomelingen rond de bevalling, en het mag uitsluitend met speciale zorg postoperatief worden gebruikt (zie hieronder).

Lactatie:

Onderzoek in zogende ratten heeft aangetoond dat, na intramusculaire toediening van buprenorfine, de concentraties onveranderde buprenorfine in de melk even hoog als of hoger dan die in plasma waren. Omdat het waarschijnlijk is dat buprenorfine wordt uitgescheiden in de melk van andere diersoorten, wordt het gebruik tijdens lactatie niet aanbevolen. Uitsluitend gebruiken overeenkomstig de baten/risicobeoordeling door de behandelend dierenarts.

4.8 Interactie met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Buprenorfine kan enige sufheid veroorzaken, die versterkt kan worden door andere centraal werkende middelen, waaronder kalmeringsmiddelen, sedativa en hypnotica.

Er zijn tekenen bij mensen die erop wijzen dat therapeutische doses buprenorfine de analgetische werkzaamheid van standaarddoses van een opioïd-agonist niet verlagen, en dat wanneer buprenorfine binnen het normale therapeutische bereik wordt toegediend, standaarddoses opioïd-agonist kunnen worden toegediend voordat de effecten van het eerste middel zijn verdwenen, zonder de analgesie aan te tasten. Het wordt echter aanbevolen om buprenorfine niet te gebruiken in combinatie met morfine of andere opioïde-achtige analgetica, zoals etorfine, fentanyl, pethidine, methadon, papaveretum of butorfanol.

Buprenorfine is gebruikt met acepromazine, alfaxalon/alfadalon, atropine, detomidine, dexmedetomidine, halothaan, isofluraan, ketamine, medetomidine, propofol, romifidine, sevofluraan, thiopenton en xylazine.

Bij gebruik in combinatie met sedativa kunnen depressieve effecten op de hartslag en ademhaling versterkt worden.

4.9 Dosering en toedieningsweg

Diersoort en toedieningsweg	Postoperatieve analgesie	Versterking van sedatieve effecten
Hond: Intramusculaire of intraveneuze injectie	10 - 20 µg/kg* (0,3 - 0,6 ml diergeneesmiddel per 10 kg), indien nodig na 3 - 4 uur herhaald met doses van 10 µg/kg of na 5 - 6 uur met doses van 20 µg/kg	10 - 20 µg/kg (0,3 - 0,6 ml diergeneesmiddel per 10 kg)
Kat: Intramusculaire of intraveneuze injectie	10 - 20 µg/kg (0,3 - 0,6 ml diergeneesmiddel per 10 kg), indien nodig na 1 - 2 uur eenmaal herhaald	--
Paard: Intraveneuze injectie	10 µg/kg (3,3 ml diergeneesmiddel per 100 kg), 5 minuten na toediening van een iv sedativum. De dosis mag indien nodig eenmaal worden herhaald, niet eerder dan na 1 - 2 uur, in combinatie met intraveneuze sedatie.	5 µg/kg (1,7 ml diergeneesmiddel per 100 kg), 5 minuten na toediening van een iv sedativum, indien nodig na 10 minuten herhaald.

* De doseringen uitgedrukt in µg/kg in de bovenstaande tabel verwijzen naar buprenorfine (als hydrochloride). De kg in de tabel verwijst naar lichaamsgewicht.

Bij gebruik bij paarden moet binnen vijf minuten vóór de injectie met buprenorfine een intraveneus sedativum worden toegediend.

Bij honden begint de sedatieve werking ongeveer 15 minuten na toediening.

De analgetische werking is mogelijk pas na 30 minuten volledig ontwikkeld. Om analgesie tijdens de operatie en direct na het bijkomen te verzekeren, dient het diergeneesmiddel preoperatief als onderdeel van premedicatie te worden toegediend. Bij toediening als versterking van sedatie of als onderdeel van premedicatie dient de dosis van andere centraal werkende middelen, zoals acepromazine of medetomidine, te worden verlaagd. De verlaging is afhankelijk van de gewenste mate van sedatie, het individuele dier, het type van andere middelen in de premedicatie en de manier waarop anesthesie wordt ingesteld en onderhouden. Het is misschien ook mogelijk om de hoeveelheid geïnhaleerd anestheticum te verlagen.

Dieren die opioïden met sedatieve en analgetische werking krijgen toegediend, kunnen variabele responsen vertonen. Daarom dient de respons van individuele dieren te worden gemonitord en dienen volgende doses te worden aangepast op basis van die respons. In sommige gevallen geven herhaalde doses geen aanvullende analgesie. In die gevallen dient te worden overwogen een geschikte, injecteerbare NSAID te geven.

Er moet een spuit met een geschikte maatverdeling worden gebruikt om nauwkeurig te kunnen doseren.

De afdichting mag niet vaker dan 100 maal worden doorgeprikt (met een naald van 21 of 23 gauge).

4.10 Overdosering (symptomen, procedures in noodgevallen, antidota), indien noodzakelijk

In gevallen van overdosering dienen ondersteunende maatregelen te worden ingesteld. Indien gepast, kunnen naloxon of respiratoire stimulantia worden gebruikt.

Wanneer buprenorfine in overdosering aan honden wordt toegediend, kan het lethargie veroorzaken. In zeer hoge doseringen kunnen bradycardie en miose worden waargenomen.

In onderzoek met paarden waarbij buprenorfine werd toegediend met sedativa, werden zeer weinig bijwerkingen gevonden met doseringen tot maximaal vijf maal de aanbevolen dosering, maar wanneer het als het enige middel wordt toegediend, kan het opwinding veroorzaken.

Wanneer het wordt gebruikt voor analgesie bij paarden wordt sedatie zelden gezien, maar sedatie kan wel optreden bij toediening van hogere dan de aanbevolen doses.

Naloxon kan nuttig zijn bij het corrigeren van een verlaagde ademhalingsfrequentie.

In onderzoek naar toxiciteit van buprenorfinehydrochloride in honden is biliaire hyperplasie waargenomen na orale toediening gedurende één jaar van doses van 3,5 mg/kg/dag en hoger. Biliaire hyperplasie is niet waargenomen na dagelijkse intramusculaire injectie van doses tot maximaal 2,5 mg/kg/dag gedurende 3 maanden. Dat is veel meer dan de klinische doseringsregimes voor honden.

Zie ook rubrieken 4.5 en 4.6 van deze SPC.

4.11 Wachtijd(en)

Niet goedgekeurd voor gebruik bij paarden die voor humane consumptie bestemd zijn.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

Farmacotherapeutische groep: Opioiden, oripavinederivaten, buprenorfine.

ATCvet-code: QN02AE01.

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Samengevat is buprenorfine een krachtig, langwerkend analgeticum dat inwerkt op opiatenreceptoren in het centrale zenuwstelsel.

Buprenorfine kan de effecten van andere centraal werkende middelen versterken, maar anders dan de meeste opiaten, heeft het in klinische doses zelf slechts een beperkt sedatief effect.

Het analgetische effect van buprenorfine berust op de binding met hoge affiniteit aan verscheidene subklassen van opiatenreceptoren, met name μ , in het centrale zenuwstelsel. In klinische dosisniveaus voor analgesie bindt buprenorfine aan opiatenreceptoren met een hoge affiniteit en een hoge receptoraviditeit, zodat de dissociatie van de receptorbindingsplaats langzaam verloopt. Dit is aangetoond met *in vitro* onderzoek.

Deze unieke eigenschap van buprenorfine zou verantwoordelijk kunnen zijn voor de langere werkingsduur ten opzichte van morfine. Onder omstandigheden waarin al een overmaat aan opiatenagonisten aan opiatenreceptoren is gebonden, kan buprenorfine een narcotica-antagonistische werking hebben als gevolg van de hoge affiniteit waarmee het aan opiatenreceptoren bindt, zodanig dat een antagonistisch effect op morfine is aangetoond dat gelijkwaardig is met dat van naloxon. Buprenorfine heeft weinig effect op de gastro-intestinale motiliteit.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Buprenorfine wordt in verscheidene diersoorten na intramusculaire injectie snel geabsorbeerd. De stof is sterk lipofiel en het distributievolume in lichaamscompartimenten is groot.

Farmacologische effecten (bijv. mydriase) kunnen binnen enkele minuten na toediening optreden en tekenen van sedatie verschijnen doorgaans na ongeveer 15 minuten. Analgetische effecten verschijnen bij honden en katten na ongeveer 30 minuten, waarbij piekeffecten doorgaans na ongeveer 1 - 1,5 uur worden waargenomen. In pijnvrije paarden verschijnen antinociceptieve effecten in de eerste 15 - 30 minuten; pieken van antinociceptieve effecten treden op tussen driekwartier en 6 uur na toediening.

Na intraveneuze toediening van een dosis van 20 µg/kg aan honden bedroeg de gemiddelde terminale halfwaardetijd 9 uur en was de gemiddelde klaring 24 mg/kg/min, maar de variabiliteit in farmacokinetische parameters tussen honden is aanzienlijk.

Na intramusculaire toediening aan katten bedroeg de gemiddelde terminale halfwaardetijd 6,3 uur en was de klaring 23 ml/kg/min, maar de variabiliteit in farmacokinetische parameters tussen katten was aanzienlijk.

Na intraveneuze toediening aan paarden heeft buprenorfine een gemiddelde verblijfstijd van ongeveer 150 minuten, een distributievolume van ongeveer 2,5 l/kg en een klaringssnelheid van 10 l/minuut.

In gecombineerde farmacokinetische en farmacodynamische onderzoeken is een duidelijke hysteresis aangetoond tussen de plasmaconcentratie en het analgetische effect. Plasmaconcentraties van buprenorfine mogen niet gebruikt worden voor het formuleren van doseringsregimes voor afzonderlijke dieren. Deze dienen te worden bepaald door de respons van de patiënt te monitoren.

De belangrijkste uitscheidingsweg verloopt voor alle diersoorten behalve het konijn via de feces. Voor konijnen is uitscheiding via de urine de belangrijkste weg. Buprenorfine ondergaat N-dealkylering en glucuronideconjugatie door de darmwand en de lever, en de metabolieten worden via de gal uitgescheiden in het maagdarmkanaal.

In onderzoek naar verdeling over de weefsels dat is uitgevoerd in ratten en resusapen werden de hoogste concentraties van geneesmiddel gerelateerd materiaal waargenomen in lever, long en hersenen. Piekwaarden (C_{max}) verschenen snel en namen af tot lage concentraties op 24 uur na toediening.

In onderzoek naar eiwitbinding in ratten is aangetoond dat buprenorfine voor een groot deel gebonden is aan plasma-eiwitten, vooral aan alfa- en bètaglobulinen.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Chloorcresol
Glucosemonohydraat
Zoutzuur, verdund (voor pH-aanpassing)
Natriumhydroxide (voor pH-aanpassing)
Water voor injecties

6.2 Belangrijke onverenigbaarheden

Aangezien er geen onderzoek is verricht naar de verenigbaarheid, mag het diergeneesmiddel niet met andere diergeneesmiddelen worden gemengd.

6.3 Houdbaarheidstermijn

Houdbaarheid van het diergeneesmiddel in de verkoopverpakking: 2 jaar.
Houdbaarheid na eerste opening van de primaire verpakking: 28 dagen.

6.4. Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Dit diergeneesmiddel vereist geen speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren.

6.5 Aard en samenstelling van de primaire verpakking

Injectieflacons van helder type I-glas, afgesloten met een gecoate broombutylrubberen stop en een aluminium felscapsule, in een kartonnen doos.

Verpakkingsgrootten: 5 ml, 10 ml, 20 ml, 50 ml en 100 ml.

Het kan voorkomen dat niet alle verpakkingsgrootten in de handel worden gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen van niet-gebruikte diergeneesmiddelen of afvalmateriaal voortkomend uit het gebruik van het diergeneesmiddel

Ongebruikte diergeneesmiddelen of restanten hiervan dienen in overeenstemming met de lokale vereisten te worden verwijderd.

7. NAAM VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

8. NUMMER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

REG NL 116390

9. DATUM EERSTE VERGUNNINGVERLENING/LAATSTE VERLENGING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste vergunningverlening: 3 november 2015

Datum van laatste verlenging: 20 september 2020

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

21 februari 2022

KANALISATIE
UDD

BIJLAGE II
ETIKETTERING EN BIJSLUITER

A. ETIKETTERING

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD**Doos****1. BENAMING VAN HET DIERGENEESMIDDEL**

Bupredine Multidose 0,3 mg/ml oplossing voor injectie voor honden, katten en paarden
Buprenorfine

2. GEHALTE AAN WERKZAME BESTANDDELEN

Per ml:

Buprenorfine (als hydrochloride) 0,3 mg, overeenkomend met 0,324 mg buprenorfinehydrochloride

3. FARMACEUTISCHE VORM

Oplossing voor injectie

4. VERPAKKINGSGROOTTE

5 ml
10 ml
20 ml
50 ml
100 ml

5. DOELDIERSOORTEN WAARVOOR HET DIERGENEESMIDDEL BESTEMD IS

Hond, kat, paard.

**6. INDICATIE(S)****7. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)**

Intraveneus gebruik, intramusculair gebruik.
Lees vóór gebruik de bijsluiter.

8. WACHTTIJD(EN)

Niet goedgekeurd voor gebruik bij paarden die voor humane consumptie bestemd zijn.

9. SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NOODZAKELIJK

Lees vóór gebruik de bijsluiter.

10. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP {maand/jaar}

Houdbaarheid na eerste opening van de injectieflacon: 28 dagen

Na aanbreken tot uiterlijk gebruiken.

11. BIJZONDERE BEWAARVOORSCHRIFTEN**12. SPECIALE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-
GEBRUIKTE DIERGENEESMIDDELEN OF EVENTUELE RESTANTEN HIERVAN**

Verwijdering: lees de bijsluiter

**13. VERMELDING “UITSLUITEND VOOR DIERGENEESKUNDIG GEBRUIK” EN
VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN VAN DE LEVERING EN HET
GEBRUIK, INDIEN VAN TOEPASSING**

Uitsluitend voor diergeneeskundig gebruik. UDD.

14. VERMELDING “BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN BEWAREN”

Buiten het zicht en bereik van kinderen bewaren.

**15. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE
HANDEL BRENGEN**

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

16. NUMMER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

REG NL 116390

17. PARTIJNUMMER FABRIKANT

Lot{nummer}

GEGEVENS DIE OP DE PRIMAIRE VERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD

Injectieflacon van 100 ml

1. BENAMING VAN HET DIERGENEESMIDDEL

Bupredine Multidose 0,3 mg/ml oplossing voor injectie voor honden, katten en paarden
Buprenorfine

**2. GEHALTE AAN WERKZAME BESTANDDELEN**

Per ml:

Buprenorfine (als hydrochloride) 0,3 mg, overeenkomend met 0,324 mg buprenorfinehydrochloride

3. FARMACEUTISCHE VORM

Oplossing voor injectie

4. VERPAKKINGSGROOTTE

100 ml

5. DOELDIERSOORTEN WAARVOOR HET DIERGENEESMIDDEL BESTEMD IS

Hond, kat, paard.

6. INDICATIE(S)**7. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)**

Intraveneus gebruik, intramusculair gebruik.
Lees vóór gebruik de bijsluiter.

8. WACHTTIJD(EN)

Niet goedgekeurd voor gebruik bij paarden die voor humane consumptie bestemd zijn.

9. SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NOODZAKELIJK

Lees vóór gebruik de bijsluiters.

10. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP {maand/jaar}

Houdbaarheid na eerste opening van de injectieflacon: 28 dagen

Na aanbreken tot uiterlijk gebruiken.

11. BIJZONDERE BEWAARVOORSCHRIFTEN**12. SPECIALE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-
GEBRUIKTE DIERGENEESMIDDELEN OF EVENTUELE RESTANTEN HIERVAN****13. VERMELDING “UITSLUITEND VOOR DIERGENEESKUNDIG GEBRUIK” EN
VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN VAN DE LEVERING EN HET
GEBRUIK, INDIEN VAN TOEPASSING**

Uitsluitend voor diergeneeskundig gebruik. UDD

14. VERMELDING “BUITEN HET BEREIK EN ZICHT VAN KINDEREN BEWAREN”**15. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE
HANDEL BRENGEN**

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

16. NUMMER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

REG NL 116390

17. PARTIJNUMMER FABRIKANT

Lot{nummer}

MINIMALE GEGEVENS DIE OP KLEINE VERPAKKINGSEENHEDEN MOETEN WORDEN VERMELD**GLAZEN INJECTIEFLACONS VAN 5, 10, 20 OF 50 ML****1. BENAMING VAN HET DIERGENEESMIDDEL**

Bupredine Multidose 0,3 mg/ml oplossing voor injectie
Buprenorfine

**2. GEHALTE AAN WERKZA(A)M(E) BESTANDDE(E)L(EN)**

0,3 mg/ml

3. SAMENSTELLING PER GEWICHT, PER VOLUME OF AANTAL EENHEDEN

5 ml
10 ml
20 ml
50 ml

4. TOEDIENINGSWEG(EN)

IV, IM

5. WACHTTIJD(EN)

Niet goedgekeurd voor gebruik bij paarden die voor humane consumptie bestemd zijn.

6. PARTIJNUMMER

Lot{nummer}

7. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP {maand/jaar}
Na aanbreken tot uiterlijk gebruiken.

8. VERMELDING “UITSLUITEND VOOR DIERGENEESKUNDIG GEBRUIK”

Uitsluitend voor diergeneeskundig gebruik. UDD

9. NUMMER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

REG NL 116390

B. BIJSLUITER

BIJSLUITER**Bupredine Multidose 0,3 mg/ml oplossing voor injectie voor honden, katten en paarden****1. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN EN DE FABRIKANT VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE, INDIEN VERSCHILLEND**

Houder van de vergunning voor het in de handel brengen::

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

Fabrikant verantwoordelijk voor vrijgifte:

Produlab Pharma B.V.
Forellenweg 16
4941 SJ Raamsdonksveer
Nederland

2. BENAMING VAN HET DIERGENEESMIDDEL

Bupredine Multidose 0,3 mg/ml oplossing voor injectie voor honden, katten en paarden
buprenorfine

3. GEHALTE AAN WERKZA(A)M(E) EN OVERIGE BESTANDDE(E)L(EN)

Per ml:

Werkzaam bestanddeel:

Buprenorfine (als hydrochloride) 0,3 mg
(overeenkomend met 0,324 mg buprenorfinehydrochloride)

Hulpstoffen:

Chloorcresol 1,35 mg
Heldere, kleurloze, waterige oplossing.

4. INDICATIE(S)

Honden en katten: postoperatieve analgesie.

Paarden: postoperatieve analgesie in combinatie met sedatie.

Honden en paarden: versterking van de sedatieve effecten van centraal werkende middelen.

5. CONTRA-INDICATIES

Niet toedienen via intrathecale of peridurale weg.

Niet preoperatief gebruiken voor keizersnedes (zie rubriek met speciale waarschuwingen).

Niet gebruiken bij overgevoeligheid voor het werkzame bestanddeel of één van de hulpstoffen.

6. BIJWERKINGEN

Salivatie, bradycardie, hypothermie, agitatie, dehydratie en miose kunnen optreden bij honden, en zelden hypertensie en tachycardie.

Mydriase en tekenen van euforie (excessief spinnen, op en neer lopen, wrijven) komen vaak voor bij katten en verdwijnen doorgaans binnen 24 uur.

Bij paarden kan het gebruik van buprenorfine zonder voorafgaand gebruik van een sedativum opwinding en spontane bewegingsactiviteiten veroorzaken.

Buprenorfine kan in sommige gevallen ademhalingsdepressie veroorzaken (zie rubriek met speciale waarschuwingen)

Indien bij paarden gebruikt conform de aanwijzingen, in combinatie met sedativa of kalmeringsmiddelen, is de opwinding minimaal, maar kan ataxie in sommige gevallen duidelijk aanwezig zijn. Buprenorfine kan de gastro-intestinale motiliteit in paarden verminderen, maar koliek is zelden gemeld.

De frequentie van bijwerkingen wordt als volgt gedefinieerd:

- Zeer vaak (meer dan 1 op de 10 behandelde dieren vertonen bijwerking(en))
- Vaak (meer dan 1 maar minder dan 10 van de 100 behandelde dieren)
- Soms (meer dan 1 maar minder dan 10 van de 1.000 behandelde dieren)
- Zelden (meer dan 1 maar minder dan 10 van de 10.000 behandelde dieren)
- Zeer zelden (minder dan 1 van de 10.000 behandelde dieren, inclusief geïsoleerde rapporten).

Indien u bijwerkingen vaststelt, zelfs wanneer die niet in deze bijsluiter worden vermeld, of u vermoedt dat het diergeneesmiddel niet werkzaam is, wordt u verzocht uw dierenarts hiervan in kennis te stellen.

Als alternatief kunt u dit rapporteren via uw nationaal meldsysteem (zie CBG-MEB website).

7. DOELDIERSOORTEN

Hond, kat en paard.

8. DOSERING VOOR ELKE DOELDIERSOORT , TOEDIENINGSWEG(EN) EN WIJZE VAN GEBRUIK.

Diersoort en toedieningsweg	Postoperatieve analgesie	Versterking van sedatieve effecten
Hond: Intramusculaire of intraveneuze injectie	10 - 20 µg/kg* (0,3 - 0,6 ml diergeneesmiddel per 10 kg), indien nodig na 3 - 4 uur herhaald met doses van 10 µg/kg of na 5 - 6 uur met doses van 20 µg/kg	10 - 20 µg/kg (0,3 - 0,6 ml diergeneesmiddel per 10 kg)
Kat: Intramusculaire of intraveneuze injectie	10 - 20 µg/kg (0,3 - 0,6 ml diergeneesmiddel per 10 kg), indien nodig na 1 - 2 uur eenmaal herhaald	--
Paard: Intraveneuze injectie	10 µg/kg (3,3 ml diergeneesmiddel per 100 kg), 5 minuten na toediening van een iv sedativum. De dosis mag indien nodig eenmaal worden herhaald, niet eerder dan na 1 - 2 uur, in combinatie met	5 µg/kg (1,7 ml diergeneesmiddel per 100 kg), 5 minuten na toediening van een iv sedativum, indien nodig na 10 minuten herhaald.

	intraveneuze sedatie.	
--	-----------------------	--

* De doseringen uitgedrukt in $\mu\text{g}/\text{kg}$ in de bovenstaande tabel verwijzen naar buprenorfine (als hydrochloride). De kg in de tabel verwijst naar lichaamsgewicht. Bij gebruik bij paarden moet binnen vijf minuten vóór de injectie met buprenorfine een intraveneus sedativum worden toegediend.

Bij honden begint de sedatieve werking ongeveer 15 minuten na toediening. De analgetische werking is mogelijk pas na 30 minuten volledig ontwikkeld. Om analgesie tijdens de operatie en direct na het bijkomen te verzekeren, dient het diergeneesmiddel preoperatief als onderdeel van premedicatie te worden toegediend.

Bij toediening als versterking van sedatie of als onderdeel van premedicatie dient de dosis van andere centraal werkende middelen, zoals acepromazine of medetomidine, te worden verlaagd. De verlaging is afhankelijk van de gewenste mate van sedatie, het individuele dier, het type van andere middelen in de premedicatie en de manier waarop anesthesie wordt ingesteld en onderhouden. Het is misschien ook mogelijk om de hoeveelheid geïnhaleerd anestheticum te verlagen.

9. AANWIJZINGEN VOOR EEN JUISTE TOEDIENING

Dieren die opioïden met sedatieve en analgetische werking krijgen toegediend, kunnen variabele responsen vertonen. Daarom dient de respons van individuele dieren te worden gemonitord en dienen volgende doses te worden aangepast op basis van die respons. In sommige gevallen geven herhaalde doses geen aanvullende analgesie. In die gevallen dient te worden overwogen een geschikte, injecteerbare NSAID te geven.

Er moet een spuit met een geschikte maatverdeling worden gebruikt om nauwkeurig te kunnen doseren.

De afdichting mag niet vaker dan 100 maal worden doorgeprikt (met een naald van 21 of 23 gauge).

10. WACHTTIJD(EN)

Niet goedgekeurd voor gebruik bij paarden die voor humane consumptie bestemd zijn

11. BIJZONDERE BEWAARVOORSCHIFTEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen bewaren.

Dit diergeneesmiddel vereist geen bijzondere bewaarvoorschriften.

Dit diergeneesmiddel niet gebruiken na de uiterste gebruiksdatum vermeld op de doos en het etiket na EXP. De uiterste gebruiksdatum verwijst naar de laatste dag van de maand

Houdbaarheid na eerste opening van de injectieflacon: 28 dagen

12. SPECIALE WAARSCHUWING(EN)

Speciale voorzorgsmaatregelen voor elke doeldiersoort:

Omdat buprenorfine door de lever wordt gemetaboliseerd, kunnen de intensiteit en de duur van de werking gewijzigd zijn bij dieren met een verminderde leverfunctie.

Speciale voorzorgsmaatregelen voor gebruik bij dieren:

De veiligheid van buprenorfine is niet vastgesteld bij kittens of puppy's jonger dan 7 weken, en ook niet bij paarden jonger dan 10 maanden en lichter dan 150 kg: daarom dient gebruik bij deze dieren gebaseerd te zijn op de baten/risicobeoordeling door de behandelend dierenarts.

De veiligheid is niet volledig beoordeeld in klinisch verzwakte katten of paarden.

De veiligheid van buprenorfine op de lange termijn is niet onderzocht voor langere periodes dan gedurende 5 opeenvolgende dagen van toediening aan katten of gedurende 3 opeenvolgende dagen met 4 afzonderlijke toedieningen aan paarden.

Het effect van een opioïde geneesmiddel op hoofdletsel is afhankelijk van het type en de ernst van het letsel en van de gegeven ademhalingsondersteuning. In geval van nier-, hart- of leverdisfunctie, of shock, kan het risico van het gebruik van dit diergeneesmiddel verhoogd zijn. In al deze gevallen dient het diergeneesmiddel uitsluitend gebruikt te worden overeenkomstig de baten/risicobeoordeling door de behandelend dierenarts.

Buprenorfine kan in sommige gevallen ademhalingsdepressie veroorzaken. Net als bij andere opioïde diergeneesmiddelen is voorzichtigheid geboden bij het behandelen van dieren met een verminderde ademhalingsfunctie of van dieren die diergeneesmiddelen krijgen die ademhalingsdepressie kunnen veroorzaken.

Herhaalde toediening eerder dan het aanbevolen herhalingsinterval zoals is aangegeven in de rubriek over dosering voor elke doeldiersoort, wordt niet aanbevolen.

Bij paarden wordt het gebruik van opioïde diergeneesmiddelen geassocieerd met opwinding, maar de effecten met buprenorfine zijn minimaal indien het wordt toegediend in combinatie met sedativa en kalmeringsmiddelen zoals detomidine, romifidine, xylazine en acepromazine.

Ataxie is een bekend effect van detomidine en vergelijkbare middelen, het kan dus ook gezien worden na toediening van buprenorfine samen met dergelijke stoffen. In sommige gevallen kan ataxie duidelijk aanwezig zijn. Om te verzekeren dat atactische paarden die gesedeerd zijn met detomidine/buprenorfine hun evenwicht niet verliezen, mogen ze niet worden verplaatst, of anderszins worden gehanteerd, op een manier die hun stabiliteit in gevaar zou brengen.

Speciale voorzorgsmaatregelen te nemen door de persoon die het diergeneesmiddel aan de dieren toedient:

Omdat buprenorfine een opioïde-achtige werking heeft, is voorzichtigheid geboden om zelfinjectie of ingestie te voorkomen. In geval van accidentele zelfinjectie of ingestie dient onmiddellijk een arts te worden geraadpleegd en de bijsluiter of het etiket te worden getoond.

Het diergeneesmiddel kan bij contact de huid of ogen irriteren of overgevoeligheidsreacties veroorzaken. Was het aangetaste gebied grondig met water na aanraking met de ogen, huid of mond. Raadpleeg een arts bij overgevoeligheidsreacties of als de irritatie aanhoudt. Handen wassen na gebruik.

Voor de arts:

Naloxon moet beschikbaar zijn in geval van accidentele zelfinjectie.

Dracht en lactatie:

Dracht: Uit laboratoriumonderzoek bij ratten zijn geen gegevens naar voren gekomen die wijzen op een teratogeen effect. In deze onderzoeken zijn echter wel post-innestelingsverliezen en vroegtijdig sterven van foetussen vastgesteld.

Omdat er in de doeldiersoorten geen onderzoek naar reproductietoxiciteit is uitgevoerd, mag dit diergeneesmiddel uitsluitend worden gebruikt overeenkomstig de baten/risicobeoordeling door de behandelend dierenarts.

Het diergeneesmiddel mag niet preoperatief worden gebruikt in geval van een keizersnede, vanwege het risico van ademhalingsdepressie bij de nakomelingen rond de bevalling, en het mag uitsluitend met speciale zorg postoperatief worden gebruikt (zie hieronder).

Lactatie:

Onderzoek in zogende ratten heeft aangetoond dat, na intramusculaire toediening van buprenorfine, de concentraties onveranderde buprenorfine in de melk even hoog als of hoger dan die in plasma waren. Omdat het waarschijnlijk is dat buprenorfine wordt uitgescheiden in de melk van andere diersoorten, wordt het gebruik tijdens lactatie niet aanbevolen. Uitsluitend gebruiken overeenkomstig de baten/risicobeoordeling door de behandelend dierenarts.

Interactie met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie:

Buprenorfine kan enige sufheid veroorzaken, die versterkt kan worden door andere centraal werkende middelen, waaronder kalmeringsmiddelen, sedativa en hypnotica.

Er zijn tekenen bij mensen die erop wijzen dat therapeutische doses buprenorfine de analgetische werkzaamheid van standaarddoses van een opioïd-agonist niet verlagen, en dat wanneer buprenorfine binnen het normale therapeutische bereik wordt toegediend, standaarddoses opioïd-agonist kunnen worden toegediend voordat de effecten van het eerste middel zijn verdwenen, zonder de analgesie aan te tasten. Het wordt echter aanbevolen om buprenorfine niet te gebruiken in combinatie met morfine of andere opioïde-achtige analgetica, zoals etorfine, fentanyl, pethidine, methadon, papaveretum of butorfanol.

Buprenorfine is gebruikt met acepromazine, alfaxalon/alfadalon, atropine, detomidine, dexmedetomidine, halothaan, isofluraan, ketamine, medetomidine, propofol, romifidine, sevofluraan, thiopenton en xylazine.

Bij gebruik in combinatie met sedativa kunnen depressieve effecten op de hartslag en ademhaling versterkt worden.

Overdosering (symptomen, procedures in noodgevallen, antidota):

In gevallen van overdosering dienen ondersteunende maatregelen te worden ingesteld. Indien gepast, kunnen naloxon of respiratoire stimulantia worden gebruikt.

Wanneer buprenorfine in overdosering aan honden wordt toegediend, kan het lethargie veroorzaken. In zeer hoge doseringen kunnen bradycardie en miose worden waargenomen.

In onderzoek met paarden waarbij buprenorfine werd toegediend met sedativa, werden zeer weinig bijwerkingen gevonden met doseringen tot maximaal vijf maal de aanbevolen dosering, maar wanneer het als het enige middel wordt toegediend, kan het opwinding veroorzaken.

Wanneer het wordt gebruikt voor analgesie bij paarden wordt sedatie zelden gezien, maar sedatie kan wel optreden bij toediening van hogere dan de aanbevolen doses.

Naloxon kan nuttig zijn bij het corrigeren van een verlaagde ademhalingsfrequentie.

In onderzoek naar toxiciteit van buprenorfinehydrochloride in honden is biliaire hyperplasie waargenomen na orale toediening gedurende één jaar van doses van 3,5 mg/kg/dag en hoger. Biliaire hyperplasie is niet waargenomen na dagelijkse intramusculaire injectie van doses tot maximaal 2,5 mg/kg/dag gedurende 3 maanden. Dat is veel meer dan de klinische doseringsregimes voor honden.

Zie ook de rubriek over speciale voorzorgsmaatregelen voor gebruik bij dieren en de rubriek over bijwerkingen van deze bijsluiting.

Onverenigbaarheden:

Aangezien er geen onderzoek is verricht naar de verenigbaarheid, mag het diergeneesmiddel niet met andere diergeneesmiddelen worden gemengd.

**13. SPECIALE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-
GEBRUIKTE DIERGENEESMIDDELEN OF EVENTUEEL AFVALMATERIAAL**

Ongebruikte diergeneesmiddelen of restanten hiervan dienen in overeenstemming met de lokale vereisten te worden verwijderd.

14. DE DATUM WAAROP DE BIJSLUITER VOOR HET LAATST IS HERZIEN

21 februari 2021

15. OVERIGE INFORMATIE

Verpakkingsgrootten: 5 ml, 10 ml, 20 ml, 50 ml en 100 ml.

Het kan voorkomen dat niet alle verpakkingsgrootten in de handel worden gebracht.

Voor alle informatie over dit diergeneesmiddel kunt u contact opnemen met de lokale vertegenwoordiger van de houder van de vergunning voor het in de handel brengen

REG NL 116390

KANALISATIE

UDD