1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT VÉTÉRINAIRE

Bupredine Multidose 0,3 mg/ml solution injectable pour chiens, chats et chevaux

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

1 ml contient :

Substance active :
Buprénorphine (sous forme de chlorhydrate) 0,3 mg
Équivalent à 0,324 mg de chlorhydrate de buprénorphine

Excipients :
Chlorocrésol 1,35 mg
Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Solution injectable.
Solution aqueuse limpide et incolore

4. INFORMATIONS CLINIQUES

4.1 Espèces cibles

Chiens, chats et chevaux.

4.2 Indications d'utilisation, en spécifiant les espèces cibles

Analgésie post-opératoire chez le chien et le chat.
Analgésie post-opératoire, en association avec une sédation, chez le cheval.
Potentialisation des effets sédatifs des agents à action centrale chez le chien et le cheval.

4.3 Contre-indications

Ne pas administrer par voie intrathécale ou péridurale.
Ne pas utiliser en phase préopératoire pour une césarienne (voir rubrique 4.7).
Ne pas utiliser en cas d'hypersensibilité connue au principe actif ou à l'un des excipients.

4.4 Mises en garde particulières à chaque espèce cible

Aucune.

4.5 Précautions particulières d'emploi

4.5.1 Précautions particulières d'emploi chez l'animal

L'innocuité de la buprénorphine n'a pas été mise en évidence chez les chatons ou les chiots âgés de moins de 7 semaines, ni chez les chevaux âgés de moins de 10 mois et pesant moins de 150 kg. Par conséquent, l'utilisation chez ces animaux doit reposer sur l'évaluation du rapport bénéfice/risque établi par le vétérinaire.
L'innocuité n'a pas été complètement évaluée chez les chats ou les chevaux affaiblis sur le plan clinique.
L'innocuité à long terme de la buprénorphine n'a pas été étudiée au-delà de 5 jours consécutifs d'administration chez le chat ou 4 administrations distinctes effectuées sur trois jours consécutifs chez le cheval.
L'effet d'un opioïde sur un traumatisme crânien dépend du type et de la gravité de la blessure, ainsi que de l'assistance respiratoire apportée.
L'utilisation de ce produit peut être associée à un risque plus élevé chez les animaux présentant un dysfonctionnement rénal, cardiaque ou hépatique, ou en état de choc. Dans de telles circonstances, l'utilisation du produit ne doit se faire qu'après évaluation du rapport bénéfice/risque établi par le vétérinaire traitant.

La buprénorphine étant métabolisée par le foie, l'intensité et la durée de son action peuvent être modifiées chez les animaux dont la fonction hépatique est altérée.
Parfois, la buprénorphine peut provoquer une dépression respiratoire et, comme avec les autres analgésiques opioïdes, il convient d'être vigilant lorsque l'on traite des animaux dont la fonction respiratoire est altérée ou des animaux recevant des médicaments pouvant entraîner une dépression respiratoire.

Il n'est pas recommandé de répéter l'administration à un intervalle de temps plus court que ce qui est indiqué dans la rubrique 4.9.

Chez le cheval, l'utilisation des opioïdes a été associée à une excitation, mais les effets avec la buprénorphine sont minimes lorsqu'elle est administrée en même temps que des sédatifs et des tranquillisants tels que la détomidine, la romifidine, la xylazine et l'acépromazine.
L'ataxie est un effet connu de la détomidine et agents similaires. En conséquence, il est possible de l'observer lorsque la buprénorphine est administrée avec ce type de substances. Dans de rares cas, l'ataxie peut être prononcée. Pour s'assurer que les chevaux ataxiques sédatés par la détomidine et la buprénorphine ne perdent pas l'équilibre, il convient de ne pas les déplacer ou encore les manipuler d'une manière qui altèrerait leur stabilité.

4.5.2 Précautions particulières à prendre par la personne qui administre le médicament vétérinaire aux animaux

La buprénorphine présentant une activité de type opioïde, il convient de prendre soin d'éviter toute auto-injection. En cas d'auto-injection ou d'ingestion accidentelle, demandez immédiatement conseil à un médecin et montrez-lui la notice ou l'étiquetage.
En cas de contamination oculaire ou de contact cutané, rincez abondamment à l'eau froide. Consultez un médecin si l'irritation persiste.

4.6 Effets indésirables (fréquence et gravité)

Chez le chien, les effets suivants peuvent survenir : ptyalisme, bradycardie, hypothermie, agitation, déshydratation et myosis, ainsi que, dans de rares cas, hypertension et tachycardie.
Chez le chat, une mydriase et des signes d'euphorie (ronronnements et frottements excessifs, augmentation de l'allure des déplacements) surviennent fréquemment et disparaissent habituellement en 24 heures.
Chez le cheval, l'utilisation de buprénorphine sans avoir recours à un agent sédatif au préalable peut entraîner une agitation et une activité locomotrice spontanée.
Parfois, la buprénorphine peut provoquer une dépression respiratoire ; voir rubrique 4.5.
Chez le cheval, si la buprénorphine est utilisée avec des sédatifs ou des tranquillisants conformément aux instructions, l'agitation est minime, mais l'ataxie peut parfois être prononcée. La buprénorphine est susceptible de réduire la motilité gastro-intestinale chez le cheval, mais les cas de colique signalés sont rares.

4.7 Utilisation en cas de gravidité et de lactation

Gravidité :
Les études de laboratoire sur les rats n'ont pas mis en évidence d'effets tératogènes. Cependant, ces études ont montré des pertes post-implantatoires et des cas de mortalité fœtale précoce. Cela pourrait être dû à l'affaiblissement de l'état corporel parental pendant la gestation et à la réduction des soins post-natals en raison de la sédation des mères.
Aucune étude de toxicité sur la reproduction n'ayant été menée chez les espèces cibles, l'utilisation ne doit se faire qu'après évaluation du rapport bénéfice/risque établi par le vétérinaire.

Le produit ne doit pas être utilisé en phase pré-opératoire en cas de césarienne étant donné le risque de dépression respiratoire chez la progéniture en périnatal, et il ne doit être utilisé qu'avec une attention particulière en phase post-opératoire (voir ci-dessous).

Lactation :
Des études menées chez des rates allaitantes ont montré qu'après administration intramusculaire de buprénorphine, les concentrations de buprénorphine sous forme inchangée dans le lait égalaient ou dépassaient la concentration plasmatique. Comme il est probable que la buprénorphine soit excrétée dans le lait chez d'autres espèces, son utilisation n'est pas recommandée en période de lactation. L'utilisation ne doit se faire qu'après évaluation du rapport bénéfice/risque établi par le vétérinaire.

4.8 Interactions médicamenteuses et autres formes d'interactions

La buprénorphine est susceptible d'entraîner une certaine somnolence, laquelle peut être potentialisée par d'autres agents à action centrale, dont les tranquillisants, les sédatifs et les hypnotiques.
Chez l'homme, des données indiquent que des doses thérapeutiques de buprénorphine ne réduisent pas l'efficacité analgésique des doses standards d'un agoniste opioïde et que, lorsque la buprénorphine est utilisée dans la marge thérapeutique habituelle, les doses standards d'un agoniste opioïde peuvent être administrées avant la disparition des effets de la buprénorphine sans compromettre l'analgésie. Il est cependant recommandé de ne pas utiliser la buprénorphine en association avec la morphine ou d'autres analgésiques de type opioïde, comme l'étorphine, le fentanyl, la péthidine, la méthadone, le papaveretum et le butorphanol.
La buprénorphine a été utilisée avec l'acépromazine, l'alphaxalone/alphadalone, l'atropine, la détomidine, la dexmédétomidine, l'halothane, l'isoflurane, la kétamine, la médétomidine, le propofol, la romifidine, le sévoflurane, le thiopental et la xylazine.
L'association de la buprénorphine à des sédatifs peut augmenter les effets dépresseurs sur la fréquence cardiaque et la respiration.

4.9 Posologie et voie d'administration

Espèces et voies d'administration	Analgésie post-opératoire	Potentialisation des effets sédatifs
Chien : injection intramusculaire ou intraveineuse	10 à 20 µg/kg* (0,3 à 0,6 mL de produit pour 10 kg), renouvelés si nécessaire après 3 à 4 heures ou 5 à 6 heures avec des doses de 10 ou 20 µg/kg, respectivement	10 à 20 µg/kg (0,3 à 0,6 mL de produit pour 10 kg)
Chat : injection intramusculaire ou intraveineuse	10 à 20 µg/kg (0,3 à 0,6 mL de produit pour 10 kg) renouvelés une fois si nécessaire après 1 à 2 heure(s)	--
Cheval : injection intraveineuse	10 µg/kg (3,3 mL de produit pour 100 kg) 5 minutes après l'administration d'un sédatif en IV. La dose peut être renouvelée une fois si nécessaire, après au moins 1 à 2 heure(s), en association avec une sédation intraveineuse.	5 µg/kg (1,7 mL de produit pour 100 kg) 5 minutes après l'administration d'un sédatif en IV, renouvelés si nécessaire après 10 minutes.

* Les posologies indiquées dans le tableau concernent la buprénorphine sous forme de chlorhydrate.

Chez le cheval, un sédatif doit être administré en intraveineuse dans les cinq minutes qui précèdent l'injection de buprénorphine.
Chez le chien, les effets sédatifs apparaissent dans les 15 minutes qui suivent l'administration.
Il est possible que l'activité analgésique maximale ne soit atteinte qu'au bout de 30 minutes. Pour assurer l'analgésie pendant l'intervention chirurgicale et immédiatement au réveil, le produit doit être administré en phase préopératoire dans le cadre de la prémédication. En cas d'administration pour potentialiser la sédation ou dans le cadre de la prémédication, la dose d'autres agents à action centrale, comme l'acépromazine ou la médétomidine, doit être réduite. La réduction dépendra du degré de sédation recherché, de l'animal concerné, du type des autres agents inclus dans la prémédication et des modalités selon lesquelles l'anesthésie sera induite et maintenue. La quantité de l'anesthésique inhalé utilisé peut aussi éventuellement être réduite.
La réaction des animaux recevant des opioïdes présentant des propriétés sédatives et analgésiques peut être variable. Les réponses individuelles des animaux doivent donc être contrôlées et prises en compte lors de l'ajustement posologique ultérieur. Dans certains cas, la répétition des doses peut ne pas induire d'effet analgésique supplémentaire. Dans ces cas, l'administration d'un AINS injectable approprié doit être envisagée.
Une seringue graduée de façon appropriée doit être utilisée afin de permettre de mesurer avec précision la dose de médicament.
Le bouchon ne doit pas être percé plus de 100 fois (avec une aiguille de 21G ou 23G).

4.10 Surdosage (symptômes, conduite d'urgence, antidotes), si nécessaire

En cas de surdosage, des mesures de soutien doivent être instaurées et, le cas échéant, de la naloxone ou des stimulants respiratoires peuvent être utilisés.
Lors d'un surdosage chez le chien, la buprénorphine peut entraîner une léthargie. À des doses très élevées, une bradycardie et un myosis peuvent être observés.
Les études menées chez le cheval ont montré que lorsque la buprénorphine a été administrée avec des sédatifs, très peu d'effets ont été observés pour des doses allant jusqu'à cinq fois la dose recommandée, alors qu'administrée seule, elle peut provoquer de l'agitation.
Lorsqu'elle est utilisée pour induire une analgésie chez le cheval, une sédation n'est que rarement observée, mais peut survenir à des niveaux de dose supérieurs à ceux qui sont recommandés.
La naloxone peut être utile pour annuler le ralentissement de la fréquence respiratoire et des stimulants respiratoires comme le doxapram sont également efficaces chez l'homme. La buprénorphine présentant une durée d'action plus longue que de ce type de médicaments, il peut être nécessaire de renouveler les administrations ou de les administrer par perfusion continue. Il ressort d'études menées chez des sujets volontaires que, chez l'homme, les antagonistes opiacés peuvent ne pas totalement annuler les effets de la buprénorphine.
Lors d'études toxicologiques sur le chlorhydrate de buprénorphine chez le chien, une hyperplasie biliaire a été observée après administration orale de 3,5 mg/kg/jour ou plus pendant un an. L'hyperplasie biliaire n'a pas été observée après injection intramusculaire quotidienne de doses allant jusqu'à 2,5 mg/kg/jour pendant 3 mois. Ces posologies sont bien supérieures aux schémas posologiques utilisés cliniquement chez le chien.
Voir aussi les rubriques 4.5 et 4.6 du présent RCP.

4.11 Temps d'attente

Ne pas utiliser chez les chevaux destinés à la consommation humaine.

5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

Groupe pharmacothérapeutique : opioïdes, dérivés de l'oripavine.
Code ATCvet : QN02AE01.

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

La buprénorphine est un puissant analgésique à action prolongée qui agit sur les récepteurs opiacés dans le système nerveux central.
La buprénorphine peut potentialiser les effets d'autres agents à action centrale mais, à la différence de la plupart des opiacés, elle ne présente qu'un effet sédatif propre limité lorsqu'elle est utilisée aux doses cliniques.
La buprénorphine exerce son action analgésique *via* une liaison de haute affinité aux récepteurs opiacés de différentes sous-classes dans le système nerveux central, notamment les récepteurs μ. Utilisée à des niveaux de doses cliniques induisant des effets analgésiques, la buprénorphine se lie aux récepteurs opiacés avec une haute affinité et une forte avidité de sorte que sa dissociation du site récepteur est lente, comme le montrent des études *in vitro*.
Cette propriété unique de la buprénorphine pourrait expliquer sa durée d'action supérieure à celle de la morphine. Dans des circonstances dans lesquelles un excès d'agoniste opiacé est déjà lié aux récepteurs opiacés, la buprénorphine peut exercer une activité antagoniste narcotique en raison de sa liaison de haute affinité aux récepteurs opiacés, de sorte qu'un effet antagoniste sur la morphine équivalant à celui de la naloxone a pu être démontré.
La buprénorphine a peu d'effet sur la motilité gastro-intestinale.

5.2 Caractéristiques pharmacocinétiques

Après injection intramusculaire, la buprénorphine est rapidement absorbée chez différentes espèces animales et chez l'homme. La substance est hautement lipophile et le volume de distribution dans les compartiments corporels est élevé.
Des effets pharmacologiques (p. ex. mydriase) peuvent survenir quelques minutes après l'administration et les signes de sédation apparaissent habituellement en 15 minutes. Chez le chien et le chat, les effets analgésiques surviennent après 30 minutes environ, le pic étant observé environ 1 à 1,5 h après l'administration. Chez les chevaux ne présentant pas de douleur, les effets antinoniceptifs apparaissent durant les 15 à 30 premières minutes, le pic se produisant entre ¾ d'heure et 6 heures après l'administration.
Après administration intraveineuse chez le chien à la dose de 20 μg/kg, la demi-vie terminale moyenne est de 9 heures et la clairance moyenne de 24 ml/kg/min ; toutefois, chez le chien, les paramètres pharmacocinétiques présentent une variabilité interindividuelle considérable.
Après administration intramusculaire chez le chat, la demi-vie terminale moyenne est de 6,3 heures et la clairance de 23 ml/kg/min ; toutefois, chez le chat, les paramètres pharmacocinétiques présentent une variabilité interindividuelle considérable.
Après administration intraveineuse chez le cheval, la buprénorphine présente un temps de séjour moyen d'environ 150 minutes, un volume de distribution d'environ 2,5 l/kg et un taux de clairance de 10 L/minute.
Des études combinées de pharmacocinétique et pharmacodynamique ont démontré une hystérèse marquée entre la concentration plasmatique et l'effet analgésique. Le schéma posologique pour un animal donné ne doit pas être établi à partir des concentrations plasmatiques de buprénorphine, mais en contrôlant la réponse de l'animal.
La principale voie d'élimination est l'excrétion fécale chez toutes les espèces, à l'exception du lapin (chez lequel l'excrétion est surtout urinaire). La buprénorphine subit une N-désalkylation et une glucuroconjugaison au niveau de la paroi intestinale et du foie, et ses métabolites sont éliminés *via* la bile dans le tractus gastro-intestinal.
Dans des études de distribution tissulaire réalisées chez le rat et le singe rhésus, les concentrations les plus élevées de substances liées au médicament ont été observées dans le foie, les poumons et le cerveau. Les concentrations ont atteint leur maximum rapidement et rejoint des niveaux faibles 24 heures après l'administration.
Des études de liaison protéique chez le rat ont montré que la buprénorphine est fortement liée aux protéines plasmatiques, principalement aux alpha et bêta globulines.

6. INFORMATIONS PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Chlorocrésol
Glucose monohydraté
Acide chlorhydrique, dilué (pour l'ajustement du pH)
Hydroxyde de sodium (pour l'ajustement du pH)
Eau pour préparations injectables

6.2 Incompatibilités

En l'absence d'études de compatibilité, ce médicament vétérinaire ne doit pas être mélangé avec d'autres médicaments vétérinaires.

6.3 Durée de conservation

Durée de conservation du médicament vétérinaire tel que conditionné pour la vente : flacons de 10, 20, 50 et 100 ml : 30 mois. Flacons de 5 ml : 2 ans.
Durée de conservation après première ouverture du conditionnement primaire : 28 jours.

6.4 Précautions particulières de conservation

Pas de précautions particulières de conservation.

6.5 Nature et composition du conditionnement primaire

Flacons transparent en verre de type I fermés par un bouchon en caoutchouc bromobutyle et un opercule en aluminium conditionnés dans une boîte en carton.
Présentations : 5 ml, 10 ml, 20 ml, 50 ml et 100 ml.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6 Précautions particulières à prendre lors de l'élimination de médicaments vétérinaires non utilisés ou de déchets dérivés de l'utilisation de ces médicaments

Tous médicaments vétérinaires non utilisés ou déchets dérivés de ces médicaments doivent être éliminés conformément aux exigences locales.

7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Le Vet Beheer B.V.
Wilgenweg 7
3421 TV Oudewater
Pays-Bas

8. NUMÉRO D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

BE-V480444

9. DATE DE PREMIÈRE AUTORISATION/RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION

Date de première autorisation : 27/10/2015

10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE

27/10/2015

A ne délivrer que sur ordonnance vétérinaire