

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO WETERYNARYJNEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO WETERYNARYJNEGO

PLUSET 500 j.m./500 j.m. proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań dla bydła

PLUSET vet 500 IU/500 IU Powder and solvent for solution for injection for bovine [FI]
PLUSET 500 IU/500 IU Powder and solvent for solution for injection
Follicle stimulating hormone (FSHp), Luteinizing hormone (LHp) [DE]

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Jedna fiolka liofilizowanego produktu zawiera:

Substancje czynne:

- Hormon folikulotropowy (FSHp)500 j.m.
- Hormon luteinizujący (LHp).....500 j.m.

Jedna fiolka rozpuszczalnika zawiera:

- Chlorokrezol0,021 g
- Jałowa, wolna od pirogenów sól fizjologiczna do.....21 mg

1 ml roztworu po rekonstytucji zawiera:

Substancje czynne:

- Hormon folikulotropowy (FSHp)50 j.m.
- Hormon luteinizujący (LHp).....50 j.m.

Substancje pomocnicze:

- Chlorokrezol1 mg
- Jałowa, wolna od pirogenów sól fizjologiczna do.....1 ml

Wykaz wszystkich substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań
Biała lub prawie biała granulka i klarowny i bezbarwny rozwór.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Docelowe gatunki zwierząt

Bydło (dojrzałe płciowo samice)

4.2 Wskazania lecznicze dla poszczególnych docelowych gatunków zwierząt

Indukcja superowulacji u dojrzałych płciowo jałówek lub krów

4.3 Przeciwwskazania

Nie stosować w przypadku nadwrażliwości na substancje czynne lub na dowolną substancję pomocniczą.

Nie stosować u samców i niedojrzałych płciowo samic bydła.

Patrz punkt 4.7.

4.4 Specjalne ostrzeżenia dla każdego z docelowych gatunków zwierząt

Brak

4.5 Specjalne środki ostrożności dotyczące stosowania

Specjalne środki ostrożności dotyczące stosowania u zwierząt

W celu indukcji superowulacji o odpowiedniej odpowiedzi powinny być zastosowane następujące zalecenia dotyczące stosowania tego produktu:

- a. Przed rozpoczęciem leczenia tym produktem, dawczyni musi przejść co najmniej jeden normalny cykl rujowy.
- b. Gdy rozpoczyna się leczenie tym produktem, dawczyni nie powinna wykazywać żadnych objawów klinicznych choroby. Badanie jajnika powinno potwierdzić obecność funkcjonalnego ciała żółtego i brak jakichkolwiek stanów patologicznych, takich jak: zwyrodnienia torbielowate jajnika lub zrosty na jajnikach.
- c. Leczenie należy rozpocząć między 9. a 12. dniem cyklu rujowego (najlepsze wyniki uzyskuje się zwykle 11 dnia).
- d. 60 i /lub 72 godziny po rozpoczęciu leczenia wywołującego superowulację, należy podać w dawce luteolitycznej, domięśniowo prostaglandynę F_{2α} lub jej analog,
- e. Faza stojąca (obecny odruch tolerancji) rui pojawia się 40-48 godzin po podaniu prostaglandyny, a zabieg inseminacji z użyciem wysokiej jakości nasienia powinien być wykonany 12 godzin od pojawienia się fazy stojącej rui oraz powtórzony 12 godzin później.
- f. Po niechirurgicznym pozyskaniu zarodków w 7 dniu, zaleca się podać zwierzętom ponownie prostaglandyny, aby zapewnić szybkie wystąpienie rui. Jeśli nie, to zwierzęta, po 4 tygodniach, powinny zostać przebadane, w celu upewnienia się, że została przywrócona normalna aktywność jajników. Inseminować można w pierwszej rui po superowulacji, która normalnie pojawia się po 28 dniach.
- g. Skutki powtarzaniego leczenia z użyciem produktu przez dłuższy okres czasu nie zostały poddane ocenie dla wszystkich możliwych schematów leczenia. Dlatego zaleca się, aby produkt nie był stosowany więcej niż dwa razy do wywołania superowulacji. Powinno się pozwolić na wystąpienie przynajmniej jednego naturalnego cyklu rujowego pomiędzy dwoma wywoływanymi superowulacjami.
- h. Odstęp od wycielenia do rozpoczęcia wywoływania superowulacji powinien wynosić co najmniej 3 miesiące.
- i. Może występować indywidualna zmienność odpowiedzi w zależności od wieku, rasy, statusu reprodukcyjnego.

Specjalne środki ostrożności dla osób podających produkt leczniczy weterynaryjny zwierzętom

Przypadkowe wstrzyknięcie może powodować działanie hormonalne u kobiet i być szkodliwe dla nienarodzonych dzieci. Aby uniknąć samoiniekcji należy zachować ostrożność podczas stosowania produktu. Kobiety w ciąży lub kobiety, u których ciąży nie można wykluczyć, po przypadkowej samoiniekcji powinny niezwłocznie zwrócić się o pomoc lekarską oraz przedstawić lekarzowi ulotkę informacyjną lub opakowanie produktu.

4.6 Działania niepożądane (częstość i stopień nasilenia)

Nieznaczne obniżenie wydajności mlecznej.

Po zastosowanym leczeniu możliwe jest opóźnienie pojawienia się rui.

Wskutek indukcji superowulacji mogą tworzyć się torbiele jajnikowe.

4.7. Stosowanie w ciąży, laktacji lub w okresie nieśności

Nie stosować w okresie ciąży.

Podczas rui z indukowaną superowulacją (tak jak podczas innych cykli rujowych) obserwowano nieznaczne obniżenie mleczności, jednak w ciągu 2 tygodni ogólna wydajność osiąga poziom sprzed leczenia.

4.8 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Nieznane

4.9 Dawkowanie i droga(i) podawania

Rozpuścić zawartość każdej fiolki produktu liofilizowanego w 10,5 ml rozpuszczalnika. Należy zachować metody aseptyczne podczas rozpuszczania zawartości i opróżniania fiolki z porcji roztworu. Przed każdym wprowadzeniem sterylnej igły zamknięcie fiolki należy odpowiednio oczyścić i zdezynfekować.

Podczas rozpuszczania delikatnie mieszać.

Produkt jest przeznaczony wyłącznie do podania poprzez wstrzyknięcia domięśniowe.

Do indukcji superowulacji u krów zalecany jest następujący harmonogram leczenia:

Całkowita zalecana dawka wynosi od 800 do 1000 j.m. - podawana w ciągu 4 do 5 dni w dawkach zmniejszających się. Ze względu na występujące różnice między zwierzętami oraz biorąc pod uwagę rasę, wiek i statusu reprodukcyjny plan dawkowania należy odpowiednio dostosować. Dla jałówek i krów typu mięsnego zalecana jest dawka całkowita 800 j.m.. Dla krów mlecznych, biorąc pod uwagę wiek, ilość przeżytych porodów i wydajność mleczną dawkę można zwiększyć do 1000 j.m.

Zalecany harmonogram dla 800 j.m. podawane w ciągu 4 dni:

<i>Dzień 1*</i>	<i>08:00 godz.</i>	<i>3,0 ml i.m.</i>	<i>(150 j.m. FSH + 150 j.m. LH)</i>
	<i>20:00 godz.</i>	<i>3,0 ml i.m.</i>	<i>(150 j.m. FSH + 150 j.m. LH)</i>
<i>Dzień 2</i>	<i>08:00 godz.</i>	<i>2,5 ml i.m.</i>	<i>(125 j.m. FSH + 125 j.m. LH)</i>
	<i>20:00 godz.</i>	<i>2,5 ml i.m.</i>	<i>(125 j.m. FSH + 125 j.m. LH)</i>
<i>Dzień 3**</i>	<i>08:00 godz.</i>	<i>1,5 ml i.m.</i>	<i>(75 j.m. FSH + 75 j.m. LH)</i>
	<i>20:00 godz.</i>	<i>1,5 ml i.m.</i>	<i>(75 j.m. FSH + 75 j.m. LH)</i>
<i>Dzień 4</i>	<i>08:00 godz.</i>	<i>1,0 ml i.m.</i>	<i>(50 j.m. FSH + 50 j.m. LH)</i>
	<i>20:00 godz.</i>	<i>1,0 ml i.m.</i>	<i>(50 j.m. FSH + 50 j.m. LH)</i>

Zalecany harmonogram dla 1000 j.m. podawane w ciągu 5 dni:

<i>Dzień 1*</i>	<i>08:00 godz.</i>	<i>3,0 ml i.m.</i>	<i>(150 j.m. FSH + 150 j.m. LH)</i>
	<i>20:00 godz.</i>	<i>3,0 ml i.m.</i>	<i>(150 j.m. FSH + 150 j.m. LH)</i>
<i>Dzień 2</i>	<i>08:00 godz.</i>	<i>2,5 ml i.m.</i>	<i>(125 j.m. FSH + 125 j.m. LH)</i>
	<i>20:00 godz.</i>	<i>2,5 ml i.m.</i>	<i>(125 j.m. FSH + 125 j.m. LH)</i>
<i>Dzień 3**</i>	<i>08:00 godz.</i>	<i>2,0 ml i.m.</i>	<i>(100 j.m. FSH + 100 j.m. LH)</i>
	<i>20:00 godz.</i>	<i>2,0 ml i.m.</i>	<i>(100 j.m. FSH + 100 j.m. LH)</i>
<i>Dzień 4</i>	<i>08:00 godz.</i>	<i>1,5 ml i.m.</i>	<i>(75 j.m. FSH + 75 j.m. LH)</i>
	<i>20:00 godz.</i>	<i>1,5 ml i.m.</i>	<i>(75 j.m. FSH + 75 j.m. LH)</i>
<i>Dzień 5</i>	<i>08:00 godz.</i>	<i>1,0 ml i.m.</i>	<i>(50 j.m. FSH + 50 j.m. LH)</i>
	<i>20:00 godz.</i>	<i>1,0 ml i.m.</i>	<i>(50 j.m. FSH + 50 j.m. LH)</i>

* Odpowiada 11-emu dniowi cyklu rujowego.

** 60 i (lub) 72 godziny po rozpoczęciu leczenia wywołującego superowulację powinna być podana domięśniowo dawka luteolityczna prostaglandynę F_{2α}

4.10 Przedawkowanie (objawy, sposób postępowania przy udzielaniu natychmiastowej pomocy, odtrutki), jeśli konieczne

Nie jest wskazane przekraczać maksymalną zalecaną dawkę. Wysokie dawki FSH i LH mogą powodować obniżenie wskaźnika zapłodnienia, co skutkuje wzrostem ilości niezapłodnionych zarodków.

4.11 Okres (-y) karencji

Krowy: tkanki jadalne: zero dni,
mleko: zero godzin.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

Grupa farmakoterapeutyczna: hormony płciowe i modulatory układu płciowego: gonadotropiny.
Kod ATCvet: QG03GA90

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

FSH i LH pochodzące od świń są glikoproteinami wydzielanymi z przedniego płata przysadki pod wpływem uwalnianej z podwzgórza GnRH. Białka te składają się z podjednostek alfa i beta; specyficzność biologiczną warunkuje podjednostka beta (masa cząsteczkowa = 27000 – 34000).

FSH i LH stymulują normalne funkcje gonad i wydzielanie hormonów płciowych u samców i samic ssaków.

U kobiet, w trakcie normalnego cyklu jajnikowego, FSH pobudza rozwój i dojrzewanie pęcherzyków Graafai komórki jajowej. Pęcherzyki odpowiadają za zwiększone wydzielanie estrogenów z komórek warstwy wewnętrznej osłonki pęcherzyka, który w połowie cyklu, poprzez mechanizm sprzężenia zwrotnego, stymuluje wydzielanie przysadkowego LH. Zwiększone wydzielanie estrogenów i LH z przysadki powoduje pęknięcie pęcherzyka prowadząc do owulacji. Następnie pęcherzyk przekształca się w ciało żółte wydzielające progesteron.

Poprzez podawanie produktów zawierających egzogenne gonadotropiny FSH i LH możliwe jest zwiększenie liczby owulacji. Przypuszcza się, że podawanie egzogennych gonadotropin zwiększa liczbę pęcherzyków antralnych i zmniejsza liczbę pęcherzykach atrezyjnych. Dla potrzeb superowulacji wymagane jest właściwy stosunek FSH/LH i odpowiedni harmonogram leczenia. Gdy FSH stymuluje wzrost pęcherzyków, do uzyskania mnogiej owulacji niezbędne jest minimalne stężenie LH. Chociaż stosunek bioaktywności FSH/LH w produkcie jest utrzymany na poziomie 1: 1, z powodu krótkiego okresu półtrwania LH pochodzącego od świń, to aktywność produktu dotyczy głównie stymulacji dojrzewania pęcherzyków.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Gonadotropiny FSH i LH mają, z niewielkimi tylko różnicami, porównywalne struktury molekularne u wszystkich gatunków ssaków. W konsekwencji naturalnie występujące FSH i LH pochodzenia świńskiego będą metabolizowane i wydalane odpowiednio jak endogenne gonadotropiny.

Endogenne, jak i egzogenne FSH i LH są usuwane z organizmu głównie przez nerki. Losy nerkowe hormonów glikoproteinowych to filtracja kłębuszkowa, następnie, albo (a) wydalanie z moczem (głównie w formie niezmięnionej), lub (b) rozkład w komórkach kanalika krętego I rzędu (proksymalnego). Przesączony hormon ulega reabsorpcji (internalizacji przez endocytozę) i jest katabolizowany w lizosomach do oligopeptydów i wolnych aminokwasów. Uwolnione aminokwasy poprzez krążenie okołokanalikowe wracają do krwiobiegu.

Kinetyka FSHp i LHp u krów jest przedstawiana, jako krzywa bio-eksponencjalna z początkowym szybkim czasem eliminacji ($t_{1/2\alpha}$), następnie powolnym spadkiem ($t_{1/2\beta}$) we krwi.

Wartości okresu półtrwania FSHp, określony po podaniu pojedynczej dawki i.v. u dwóch jałówek, wynoszą odpowiednio 2 ½ godziny ($t_{1/2\alpha}$) oraz 25 ½ godziny ($t_{1/2\beta}$). Te wartości dla LHp to odpowiednio: 40 min i 6 godz.

6. DANE FARMACEUTYCZNE:

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Chlorokrezol
Sodu chlorek
Woda do wstrzykiwań

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nieznane

6.3 Okres ważności

Okres ważności produktu leczniczego weterynaryjnego zapakowanego do sprzedaży: 2 lata.
Okres ważności po rekonstytucji zgodnie z instrukcją: 6 dni.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać w temperaturze poniżej 25 °C.
Roztwór po rekonstytucji przechowywać i transportować w stanie schłodzonym (2°C–8°C) i nie zamrażać.
Przechowywać fiolkę w opakowaniu zewnętrznym.

6.5 Rodzaj i skład opakowania bezpośredniego

Opakowanie dla liofilizatu:

- Fiolki z bezbarwnego, obojętnego szkła (typu I) o pojemności 10 ml, zamykane korkami z gumy bromobutyłowej i silikonu oraz aluminiowymi kapslami z zabezpieczeniem typu "flip off".

Opakowanie dla rozpuszczalnika:

- Fiolki z bezbarwnego, obojętnego szkła (typu I), o pojemności 21 ml, z gumowymi korkami koloru szarego oraz aluminiowymi kapslami z zabezpieczeniem typu "flip off".

- Pudełko tekturowe zawierające 2 szklane fiolki o pojemności 10 ml z liofilizowanym produktem i 1 szklaną fiolkę z 21 ml rozpuszczalnika.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania niezużytego produktu leczniczego weterynaryjnego lub pochodzących z niego odpadów

Niewykorzystany produkt leczniczy weterynaryjny lub jego odpady należy usunąć w sposób zgodny z obowiązującymi przepisami.

7. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

LABORATORIOS CALIER, S.A.
C/ Barcelonés, 26 (Plá del Ramassá)

LES FRANQUESES DEL VALLES
Barcelona (Hiszpania)

8. NUMER(-Y) POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

**9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU
/ DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA**

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu:

**10. DATA OSTATNIEJ AKTUALIZACJI TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU
LECZNICZEGO WETERYNARYJNEGO**

**ZAKAZ WYTWARZANIA, IMPORTU, POSIADANIA, SPRZEDAŻY, DOSTAWY I/LUB
STOSOWANIA**

Wydawany z przepisu lekarza- Rp.