

## **VALMISTEYHTEENVETO**

## 1. ELÄINLÄÄKKEEN NIMI

Genestran vet 75 mikrog/ml injektioneste, liuos

## 2. LAADULLINEN JA MÄÄRÄLLINEN KOOSTUMUS

### Vaikuttava aine:

Dexcloprostenol. natr. respond dexcloprostenol. 75 mikrog

### Apuaineet:

Täydellinen apuaineluettelo, katso kohta 6.1.

## 3. LÄÄKEMUOTO

Injektioneste, liuos.

Valmisteen kuvaus: kirkas, väritön neste.

## 4. KLIINISET TIEDOT

### 4.1 Kohde-eläinlajit

Nauta, sika, hevonen.

### 4.2 Käyttöaiheet kohde-eläinlajeittain

**Nauta:** Kiiman ajoitus ja induktio (hiljainen kiima). Luteolyysin indusoiminen synnytyksen käynnistyksen ja tiineyden keskeytyksen yhteydessä. Keltarauhasen poistaminen intravaginaalisen progesteronikäsittelyn yhteydessä. Kohdun patologisen sisällön (muumioitunut sikiö, endometriitti, pyometra) poistaminen.

**Sika:** Synnytyksen käynnistys ja porsimisen synkronointi.

**Hevonen:** Luteolyysin aiheuttaminen kiiman induktion tai synkronoinnin yhteydessä.

### 4.3. Vasta-aiheet

Tiineys, jos ei haluta käynnistää synnytystä tai aikaansaada aborttia.

### 4.4 Erityisvaroitukset kohde-eläinlajeittain

Ei ole.

### 4.5 Käyttöön liittyvät erityiset varotoimet

#### Eläimiä koskevat erityiset varotoimet

Hoidettaessa hiljaista kiimaa tai kiiman ajoitusta on ensin varmistettava, ettei eläin ole tiine. Tietoa valmisteen siedettävyydestä poneilla ei ole.

#### Erityiset varotoimenpiteet, joita eläinlääkevalmistetta antavan henkilön on noudatettava

Valmisteen käytössä on noudatettava normaaleja injektion antamiseen liittyviä varotoimia. Koska F2 -tyypin prostaglandiinit voivat imeytyä ihon lävitse, on vältettävä valmisteen joutumista käsille. Erityisesti raskaana olevien naisten ja astmaatikkojen on varottava altistusta. Iholle läikkynyt valmiste pestään nopeasti pois vedellä ja saippualla. Luonnolliset prostaglandiinit voivat aiheuttaa ihmisille bronkospasmeja. Jos näin käy,

henkilölle on annettava nopeasti vaikuttavaa bronkodilataattoria (esim. isoprenaliinia tai salbutamolia).

#### 4.6 Haittavaikutukset (yleisyys ja vakavuus)

Suosittelulla annoksella naudalla ja sialla ei ole kuvattu haittavaikutuksia. Hevosella saattaa esiintyä ohimenevää levottomuutta, hikoilua, lihasvärinää, hengitysfrekvenssin nousua, lievää ruumiinlämmön laskua, tihtynyttä ulostamistarvetta ja ulosteiden löysyyttä sekä koliikkioireita. Ohjeannosta käytettäessä nämä oireet ovat harvinaisia. Jälkeisten jääminen on tavallinen komplikaatio lehmillä, joiden synnytys on käynnistetty.

#### 4.7 Käyttö tiineyden, laktation tai muninnan aikana

Ei saa käyttää tiineillä eläimillä, jollei haluta aikaansaada aborttia tai synnytyksen käynnistymistä.

#### 4.8 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Samanaikaisesti annettu dekskloprostenoli saattaa voimistaa muiden kohtulihaksistoa supistavien lääkeaineiden tehoa.

#### 4.9 Annostus ja antotapa

**Nauta:** 2 ml = 150 mikrogrammaa dekskloprostenolia kerta-annoksena lihakseen.

##### 1. Hiljainen kiima ja kiiman ajoitus:

Jos rektaali- tai ultraäänitutkimuksessa todetaan toimiva keltarauhanen, annetaan 2 ml valmistetta. Eläin tulee kiimaan 2 - 5 vrk kuluttua, jolloin se voidaan siementää näkyvään kiimaan. Prostaglandiinilla indusoitu kiima ei ole voimakkaampi kuin luonnollinen kiima, mutta se huomataan paremmin, koska kiimantarkkailu voidaan keskittää tiettyyn ajankohtaan. Mikäli kiimaa ei havaita, injektio voidaan uusia 10 - 14 vrk kuluttua, minkä jälkeen voidaan siementää ilman kiimaoireita 72 ja 96 tunnin kuluttua injektiosta.

##### 2. Abortin induktio ja synnytyksen käynnistäminen:

Prostaglandiinit aikaansaavat abortin varmimmin tiineysvuorokausina 7 - 150 ja aivan lopputiineydessä. Muuna aikana yksittäinen injektio ei välttämättä aiheuta aborttia. Poikimista ei suositella käynnistettäväksi aikaisemmin kuin 10 vrk ennen laskettua aikaa.

##### 3. Käyttö intravaginaalisen progesteronikäsittelyn yhteydessä:

Intravaginaalisella progesteronikäsittelyllä tehtävän kiiman ajoituksen tarkkuutta voidaan parantaa antamalla 2 ml:n annos valmistetta kierukan poistamis- tai sitä edeltävänä päivänä. Prostaglandiini poistaa keltarauhasen, joka on kierukan asettamisen hetkellä ollut niin nuori, että se ei ole reagoinut kierukan sisältämän estrogeenin luteolyttiseen vaikutukseen. Valmistetta suositellaan etenkin käytettäessä lyhyttä (7 vrk) progesteronihoitojaksoa.

##### 4. Kohdun patologisen sisällön poistaminen:

Prostaglandiini-injektion vaikutuksesta kohdunsuu avautuu ja pyometra tyhjenee, tai jos kohdussa on muumioitunut sikiö, synnytys käynnistyy. Hoito voidaan tarvittaessa uusia 11 - 14 vrk kuluttua. Eläin voidaan siementää, kun kiimalima on normaalia.

**Sika:** Synnytyksen käynnistäminen tai porsimisen synkronointi: 0,7 ml valmistetta (= 52,5 µg dekskloprostenolia) lihaksensisäisenä injektiona aikaisintaan kahta päivää ennen odotettua porsimista, mutta ei ennen 114. tiineysvuorokautta. Emakko porsii tavallisesti 20 - 30 tunnin kuluessa injektiosta.

**Hevonen:** Luteolyysin indusointi ja kiiman ajoitus: 0,33 ml valmistetta (= 25 µg dekskloprostenolia) lihaksensisäisenä injektiona (katso kohta 4.5 Käyttöön liittyvät erityiset varotoimet).

#### 4.10 Yliannostus (oireet, hätätoimenpiteet, vastalääkkeet) (tarvittaessa)

Naudoilla ei ole 10-kertaisen annoksen (1500 µg) todettu aiheuttavan haittavaikutuksia. Emakoilla suositeltuun annokseen nähden viisinkertaisella (225 µg) tai kymmenkertaisella (750 µg) intramuskulaarisella annoksella ei ole kuvattu haitallisia vaikutuksia. Hevonen on erityisen herkkä

prostaglandiineille, joten prostaglandiinijohdokset voivat aiheuttaa hevoselle ohimeneviä autonomiseen hermostoon kohdistuvia haittavaikutuksia jo pienellä yliannoksella. Yliannostuksen hoitoon ei ole olemassa spesifistä vastaläkettä.

#### 4.11 Varo aika

Teurastus: nolla vuorokautta.

Maito: nolla vuorokautta.

### 5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Prostaglandiinit, ATCvet-koodi: QG02AD90

Prostaglandiinit ovat elimistön tuottamia arakidonihapon johdannaisia, joita esiintyy kaikissa elimissä ja kudoksneesteissä. Prostaglandiinit käyttäytyvät hormonien tavoin. Lisäksi ne voivat toimia toisten hormonien välittäjäaineina.

Luonnollista prostaglandiini  $F_{2\alpha}$ :a syntyy runsaimmin endometriumissa. Kohdun tuottama prostaglandiini  $F_{2\alpha}$  on monilla eläinlajeilla todennäköisesti keskeisimpiä luonnollisen luteolyysin aiheuttavia yhdisteitä.

Valmisteen vaikuttava aine dekskloprostenoli on synteettinen prostaglandiini  $F_{2\alpha}$ :n analogi. Sen farmakologinen vaikutus on hyvin samankaltainen kuin endogeenisen prostaglandiini  $F_{2\alpha}$ :n.

Dekskloprostenolin vaikutus on kuitenkin endogeeniseen prostaglandiiniin verrattuna 100 - 200 kertaa voimakkaampi.

Dekskloprostenoli on raseemisen dl-kloprostenolin aktiivinen (+)-isomeeri. Sen vaikutus on noin 4 kertaa voimakkaampi kuin raseemisen dl-kloprostenolin.

Kliinisessä käytössä luonnollinen prostaglandiini saattaa aiheuttaa haittavaikutuksia jo terapeutista annosta alhaisemmillä annoksilla. Haittavaikutukset johtuvat prostaglandiinin farmakologisista vaikutuksista hengitysteiden ja ruoansulatuskanavan sileään lihaskistoon sekä verenkiertojärjestelmään.

Synteettistä prostaglandiinia käytettäessä haittavaikutusten todennäköisyys on pienempi. Luteolyytisesti aktiivista kloprostenolin (+)-isomeeria sisältävällä Genestrinilla hyöty-riskisuhde on parempi kuin luonnollisella prostaglandiinilla tai raseemisella kloprostenolilla.

#### 5.1 Farmakodynamiikka

**Nauta:** Prostaglandiini  $F_{2\alpha}$ :n aiheuttamat merkittävimmät farmakologiset vaikutukset ovat naudalla keltarauhasen regressio ja kohdun sileiden lihasten supistuminen.

Normaalisti sykleoivan naudan keltarauhanen on herkkä prostaglandiinille syklospäivinä 5 - 17. Naudalle parenteraalisesti annettu dekskloprostenoli aiheuttaa keltarauhasen nopean morfologisen ja toiminnallisen regression. Plasman progesteronipitoisuuden muutos heijastaa luteolyysin edistymistä. 45 - 90 minuutin kuluttua dekskloprostenoli-injektiosta plasman progesteronipitoisuus on laskenut noin puoleen hoitoa edeltävästä pitoisuudesta. 12 tunnin kuluttua injeksiosta plasman progesteronipitoisuus on vain 15 - 20 % hoitoa edeltävästä pitoisuudesta. Alhaisimmillaan plasman progesteronitaso on noin kahden vuorokauden kuluttua dekskloprostenolin annostelusta.

Dekskloprostenolia saaneet lehmät tulevat kiimaan yleensä 2 - 5 vuorokauden kuluttua hoidosta, mutta kiimaan tuloaika riippuu siitä, missä vaiheessa follikkeliaalto on injektiohetkellä. Ovulaatio tapahtuu noin 4 vuorokauden kuluttua dekskloprostenolin annosta.

Dekskloprostenoli aiheuttaa myös tiineyden aikaisen keltarauhasen regression ja alkion tai sikiön abortoitumisen. Lehmän tiineys voidaan keskeyttää dekskloprostenolilla 7. - 150. tiineyspäivien välisenä aikana tai aivan tiineyden lopussa. Yleensä abortoituminen tapahtuu 2 - 5 vuorokauden kuluessa dekskloprostenoli -injeksiosta. Muussa tiineysvaiheessa tiineyden keskeyttäminen vaatii suurempaa dekskloprostenoliannosta ja useampia perättäisiä injektioita.

Synnytyksen jälkeen prostaglandiinit lisäävät kohdun lihastonusta aiheuttamalla suoraan sileän lihaksen kontraktioita, mikä tyhjentää ja puhdistaa kohdun.

**Sika:** Prostaglandiineja käytetään kliinisesti emakoilla synnytyksen käynnistykseen ja porsimisen synkronointiin. Tiineyspäivien 112 ja 118 välillä annettu prostaglandiini aiheuttaa tiineyden aikaisen keltarauhasen regression ja käynnistää porsimisen noin 20 - 30 tunnin kuluttua injektiosta.

**Hevonen:** Märehtijöihin verrattuna hevonen on huomattavasti herkempi prostaglandiinien luteolyyttiselle vaikutukselle ja muille autonomiseen hermostoon kohdistuville vaikutuksille. Prostaglandiinit aiheuttavat tammalle luteolyysin jopa 18 kertaa pienemmällä annoksella kuin lampaalle. Hevoselle annetun dekskloprostenolin luteolyttinen vaikutus on raseemiseen kloprostenoliin nähden noin kymmenkertainen. Ovulaation jälkeisten neljän vuorokauden aikana tammien keltarauhanen ei reagoi prostaglandiinien keltarauhasesta regressiovaikutukseen. Keltarauhanen on herkkä prostaglandiinien luteolyttiselle vaikutukselle vasta seitsemän vuorokauden kuluttua ovulaatiosta. Tällöin annettu dekskloprostenoli aiheuttaa nopean luteolyysin.

Luteolyysin edistymistä voidaan seurata määrittämällä plasman progesteronipitoisuuksia. Dekskloprostenolia saaneiden tammojen plasman progesteronipitoisuus laskee voimakkaimmin 48 tunnin kuluttua intramuskulaarisesta injektiosta. Luteolyysi on täydellinen viimeistään 4 - 6 vuorokauden kuluttua dekskloprostenolin annosta, jolloin plasman progesteronipitoisuus saavuttaa perustason ( $\leq 1$  ng/ml). Dekskloprostenolia saanut tamma ovuloi yleensä 8 - 9 vuorokauden kuluttua injektiosta.

Dekskloprostenolilla voidaan lyhentää tammien syklusta 7 - 8 vuorokaudella.

Prostaglandiini aiheuttaa myös tammilla tiineyden aikaisen keltarauhasen regression.

Tammoille tiineyden loppupuolella ( $> 320$  tiineyspäivää) intramuskulaarisesti annettu kloprostenoli-injektio aiheuttaa enenaikaisen synnytyksen 40 - 200 minuutissa. Sikiön abortoitumisen aikoihin plasman progesteronipitoisuus on laskenut tasolle 1 - 1,3 ng/ml.

Varhaisemmassa vaiheessa (82 - 102 tiineyspäivät) tiineyden keskeyttäminen vaatii keskimäärin kolme injektioita. Abortoituminen tapahtuu noin 50 tunnin kuluttua injektioista.

## 5.2 Farmakokineetiikka

**Nauta:** Naudalle intramuskulaarisesti annettu kloprostenoli imeytyy nopeasti injektiokohdasta. Korkein pitoisuus plasmassa (1,4  $\mu\text{g/l}$ ) saavutetaan noin 90 minuutin kuluttua annostelusta. Puolen tunnin kuluttua annostelusta kloprostenolia ja sen tetranorihappojohdosta on todettavissa injektiopaikan lisäksi maksassa ja munuaisissa.

Kloprostenoli metaboloituu nopeasti  $\beta$ -oksideaatiolla tetranorihappojohdokseksi. Kloprostenoli erittyy virtsaan ja ulosteeseen joko muuttumattomana lähtöaineena tai tetranorihappojohdokseksi.

Tetranorihappojohdos erittyy myös glukuronikonjugaattina virtsaan. Intramuskulaarisesti annetusta kloprostenolista erittyy virtsaan kaikkiaan noin 50 - 60 %. Erittyminen on nopeinta muutaman tunnin kuluttua annostelusta.

Eliminaatiopuoliintumisaika ( $T_{1/2\beta}$ ) on noin 90 minuuttia.

24 tunnin kuluttua injektiosta kloprostenolin ja sen metaboliittien pitoisuudet syötävissä kudoksissa ovat laskeneet tasolle  $< 0,5$  ng/g.

Naudalle intramuskulaarisesti annettu kloprostenoli siirtyy maitoon vähäisessä määrin.

Vain noin 0,5 - 0,75 % naudalle lihaksensisäisesti annetusta kloprostenoliannoksesta on erittynyt maitoon 24 tunnin kuluessa.

Korkeimmat kloprostenolipitoisuudet (0,270 ng/ml) todetaan maidossa noin 4 tunnin kuluttua injektiosta. 24 tunnin kuluttua annostelusta kloprostenolipitoisuudet maidossa ovat laskeneet tasolle 0,002 ng/ml.

**Sika:** Sialle intramuskulaarisesti annettu dekskloprostenoli (75  $\mu\text{g}$ ) imeytyy injektiopaikalta nopeasti. Korkeimmat pitoisuudet (noin 2  $\mu\text{g/l}$ ) saavutetaan plasmassa noin 30 - 80 minuutin kuluttua annostelusta. Sialle intramuskulaarisesti annettu kloprostenoli erittyy virtsaan ja ulosteeseen. Suurin osa virtsaan erittyneestä kloprostenolista on kloprostenolin tetranorihappojohdosta ja polaarisia metaboliitteja. Lisäksi virtsaan erittyy muuttumatonta lähtöainetta.

Eliminaatiopuoliintumisaika ( $T_{1/2\beta}$ ) on sialla hieman yli 3 tuntia.

## **6. FARMASEUTTISET TIEDOT**

### **6.1 Apuaineet**

Kloorikresoli  
Sitruunahappomonohydraatti  
Natriumhydroksidi  
Injektionesteisiin käytettävä vesi

### **6.2 Yhteensopimattomuudet**

Koska yhteensopimattomuustutkimuksia ei ole tehty, eläinlääkevalmistetta ei saa sekoittaa muiden eläinlääkevalmisteiden kanssa.

### **6.3 Kesto aika**

3 vuotta.  
Avattu pullo on käytettävä 2 kuukauden kuluessa avaamisesta.

### **6.4 Säilytystä koskevat erityiset varotoimet**

Säilytä alle 25 °C. Säilytä valolta suojassa.

### **6.5 Pakkaustyyppi ja sisäpakkauksen kuvaus**

Valmiste on pakattu 20 ml kirkkaaseen, lasiseen injektio-pulloon, joka on suljettu klorobutyylikulmitulpalla ja alumiinisella sinetillä. Injektio-pullot on pakattu yksittäin pahvikoteloon.

### **6.6 Erityiset varotoimet käyttämättömien lääkevalmisteiden tai niistä peräisin olevien jäte materiaalien hävittämiselle**

Käyttämätön valmiste on toimitettava hävitettäväksi apteekkiin tai ongelmajätelaitokselle.

## **7. MYYNTILUVAN HALTIJA**

aniMedica GmbH  
Im Südfeld 9  
48308 Senden-Bösensell  
Saksa

## **8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)**

13750

## **9. ENSIMMÄISEN MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ /UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

01.02.2000/10.2.2006/31.1.2012

## **10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

9.8.2022

**MYyntiÄ, TOIMITTAMISTA JA/TAI KäYTTÖÄ KOSKEVA KIELTO**

Ei oleellinen.

## PRODUKTRESUMÉ

### 1. DET VETERINÄRMEDICINSKA LÄKEMEDLETS NAMN

Genestran vet 75 mikrog/ml injektionsvätska, lösning

### 2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

#### **Aktiv substans:**

Dexcloprostenol. natr. respond dexcloprostenol. 75 mikrog

#### **Hjälpämnen:**

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

### 3. LÄKEMEDELFORM

Injektionsvätska, lösning

Beskrivning av läkemedlet: klar, färglös vätska.

### 4. KLINISKA UPPGIFTER

#### 4.1 Djurslag

Nötkreatur, svin och hästar.

#### 4.2 Indikationer, med djurslag specificerade

##### **Nötkreatur:**

Synkronisering och induktion av brunst (tyst brunst). Induktion av luteolys i samband med induktion av kalving eller abort. Avlägsnande av gulkropp i samband med intravaginal progesteronbehandling. Utdrivning av patologiskt innehåll ur livmodern (mumifierade foster, endometrit, pyometra).

##### **Svin:**

Induktion och synkronisering av grisning.

##### **Hästar:**

Induktion av luteolys i samband med synkronisering eller induktion av brunst.

#### 4.3 Kontraindikationer

Dräktighet, i fall där induktion av abort eller förlossning inte är avsedd.

#### 4.4 Särskilda varningar för respektive djurslag

Inga.

#### 4.5 Särskilda försiktighetsåtgärder vid användning

##### **Särskilda försiktighetsåtgärder för djur**

Vid behandling av tyst brunst eller för synkronisering av brunst bör man först försäkra sig om att djuret inte är dräktigt. Information om hur ponnyer tolererar detta läkemedel finns inte att tillgå.



### **Särskilda försiktighetsåtgärder för personer som administrerar läkemedlet till djur**

Normala försiktighetsåtgärder för administrering av injektioner ska följas. Eftersom prostaglandiner av typen F2 kan absorberas genom huden, bör man undvika direkt hudkontakt med läkemedlet. Särskilt gravida kvinnor och astmatiker ska undvika oavsiktlig exponering för läkemedlet. Eventuellt spill på huden ska snabbt tvättas bort med tvål och vatten. Naturliga prostaglandiner kan leda till bronkospasm hos människa. Om så sker, ska snabbverkande bronkdilaterande medel administreras (t.ex. isoprenalin eller salbutamol).

### **4.6 Biverkningar (frekvens och allvarlighetsgrad)**

Inga biverkningar har konstaterats hos nötkreatur eller svin i samband med rekommenderade doser. Hästar kan uppvisa tillfällig rastlöshet, svettning, muskeltremor, ökad andningsfrekvens, lindrig sänkning av kroppstemperaturen, tätare avföringar och lös avföring samt koliksymtom. Med rekommenderade doser är dessa reaktioner dock sällsynta. Placentaretention är en vanlig komplikation hos kor vars förlossning igångsatts.

### **4.7 Användning under dräktighet, laktation eller äggläggning**

Får inte användas till dräktiga djur där induktion av abort eller förlossningsinduktion inte är avsedd.

### **4.8 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner**

Samtidigt administrerat dexkloprostenol kan förstärka effekten hos andra uterusammandragande läkemedel.

### **4.9 Dosering och administreringsätt**

**Nötkreatur:** 2,0 ml = 150 mikrogram dexkloprostenol intramuskulärt som en engångsdos.

#### 1. Tyst brunst och synkronisering av brunst:

Om fungerande gulkropp konstateras i samband med rektal- eller ultraljudsundersökning, administreras 2 ml av preparatet. Djurets brunst kommer då att infalla om 2 – 5 dygn, vilket möjliggör inseminering under synlig brunst. Brunst som inducerats med prostaglandiner är inte kraftigare än en normal, naturlig brunst, men den är lättare att konstatera eftersom man vet under vilket tidsintervall man bör följa upp tecknen på brunst. Om ingen brunst upptäcks, kan injektionen upprepas om 10 – 14 dygn, varefter inseminering kan ske 72 och 96 timmar efter injektionen, oberoende av om synliga tecken på brunst förekommer eller inte.

#### 2. Induktion av abort eller partus:

Induktion av abort med prostaglandiner lyckas säkrast under dräktighetsdyggen 7 – 150 samt alldeles i slutskedet av dräktigheten. Under övriga perioder av dräktigheten kan en abort inte nödvändigtvis induceras med en enda injektion. Induktion av förlossning rekommenderas inte tidigare än 10 dygn före beräknad kalvning.

#### 3. Bruk i samband med intravaginal progesteronbehandling:

I samband med intravaginal progesteronbehandling kan avpassningen av brunstens tidpunkt förbättras ytterligare genom en dos på 2 ml av detta läkemedel på den dag då spiralen tas bort, eller en dag före detta. Prostaglandinet avlägsnar gulkroppen, som vid tidpunkten för insättandet av spiralen varit så ny att den inte reagerat på östrogenets (i spiralen) luteolytiska verkan. Bruk av detta läkemedel rekommenderas särskilt i samband med korta progesteronbehandlingar (7 dygn).

#### 4. Utdrivning av patologiskt innehåll ur livmodern:

En prostaglandininjektion får livmodermunnen att öppnas och pyometra att tömmas. Ifall livmodern innehåller ett mumifierat foster, leder injektionen till förlossning. Behandlingen kan vid behov upprepas om 11 – 14 dagar. Djuret kan insemineras då brunstlemmet är normalt igen.

**Svin:** Induktion eller synkronisering av förlossning: 0,7 ml (= 52,5 µg dexkloprostenol) som intramuskulär

injektion tidigast två dygn före förväntad grisning, men inte innan 114 dräktighetsdygn passerat. Suggan grisar vanligen inom 20 – 30 timmar efter injektionen.

**Hästar:** Induktion av luteolys och synkronisering av brunst: 0,33 ml (= 25 µg dexkloprostenol) som intramuskulär injektion (se avsnitt 4.5 Särskilda försiktighetsåtgärder vid användning).

#### 4.10 Överdoser (symptom, akuta åtgärder, motgift) (om nödvändigt)

Hos nötkreatur har inga biverkningar konstaterats med en 10 gånger större dos än vad som rekommenderas (1500 µg). Hos suggor har inga negativa effekter beskrivits med intramuskulära doser på fem (225 µg) eller tio gånger (750 µg) den rekommenderade dosen. Hästar är särskilt känsliga för prostaglandiner, så hos dessa kan redan små överdoser av prostaglandinderivat orsaka tillfälliga biverkningar som rör det autonoma nervsystemet.

Det finns ingen specifik antidot för behandling av överdoser.

#### 4.11 Karens(er)

Kött och slaktbiprodukter: 0 dygn.

Mjök: 0 dygn.

## 5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

Farmakoterapeutisk grupp: prostaglandiner.

ATCvet-kod: QG02AD90

Prostaglandiner är kroppsegna derivat av arakidonsyra. Dessa förekommer i alla organ och vävnadsvätskor. Prostaglandinerna fungerar som hormoner i kroppen. Dessutom kan de fungera som signalsubstanser (transmittörämnen) för andra hormoner.

Naturligt prostaglandin  $F_{2\alpha}$  uppkommer främst i endometrium. Det prostaglandin  $F_{2\alpha}$  som produceras i uterus är hos många djurarter högst antagligen en av de allra viktigaste substanserna för uppkomsten av naturlig luteolys. Den aktiva substansen i detta läkemedel, dexkloprostenol, är en syntetisk prostaglandin  $F_{2\alpha}$ -analog, som innehar mycket likartade farmakologiska effekter som det endogena  $F_{2\alpha}$ -prostaglandinet. Effekten hos dexkloprostenol är ändå 100–200 gånger kraftigare än effekten hos endogent prostaglandin.

Dexkloprostenol är den aktiva (+)-isomeren av racemiskt dl-kloprostenol. Dess effekt är cirka 4 gånger kraftigare än effekten hos racemiskt dl-kloprostenol.

I samband med kliniskt bruk kan naturligt prostaglandin orsaka biverkningar redan vid doser som är mindre än de terapeutiska doserna. Biverkningarna beror på prostaglandinets farmakologiska effekter på den glatta muskulaturen i andningsvägar och magtarmkanal, samt på blodcirkulationen.

Vid bruk av syntetiskt prostaglandin är risken för biverkningar mindre. Nytt-/riskförhållandet är bättre för Genestran med den luteolytiskt aktiva (+)-isomeren av kloprostenol än för naturligt prostaglandin eller racemiskt kloprostenol.

### 5.1 Farmakodynamiska egenskaper

**Nötkreatur:** Regression av gulkroppen och muskelkontraktioner i den släta muskulaturen i uterus är de mest betydande farmakologiska effekterna av prostaglandin  $F_{2\alpha}$  hos nötkreatur.

Hos kor med normal cyklicitet är gulkroppen känslig för prostaglandiner under cykelns dagar 5 – 17.

Parenteralt administrerat dexkloprostenol orsakar snabb morfologisk och funktionell regression av gulkroppen. Förändringen av progesteronhalten i plasma återspeglar luteolysens progression. Inom 45 – 90 minuter efter en injektion med dexkloprostenol, har progesteronhalten i plasma sjunkit till ungefär hälften av halten före injektionen. Då 12 timmar förflutit efter injektionen, är progesteronhalten i plasma bara 15 – 20 % av vad den var före behandlingen. Progesteronhalten når sitt allra lägsta värde ungefär två dygn efter dexkloprostenolinjektionen.

De kor som fått dexkloprostenol uppnår i allmänhet brunst 2 – 5 dygn efter injektionen, men detta beror också

på i vilket skede follikelutvecklingen varit vid tidpunkten för behandlingen. Ovulation inträffar cirka 4 dygn efter administreringen av dexkloprostenol.

Dexkloprostenol åstadkommer också regression av gulkroppen och abort av embryo eller foster under pågående dräktighet. Kons dräktighet kan avbrytas med dexkloprostenol under dräktighetsdygnet 7 – 150 samt alldeles i slutet av dräktighetstiden. I allmänhet inträffar abort inom 2 – 5 dygn efter injektionen med dexkloprostenol. I övriga skeden av dräktigheten krävs större doser av dexkloprostenol och flera upprepade injektioner.

Efter en kalvning ökar prostaglandinerna muskeltonus i livmodern genom en direkt sammandragande inverkan på den glatta muskulaturen, vilket tömmer och rengör livmodern.

**Svin:** I kliniskt bruk används prostaglandiner för induktion och synkronisering av grisning. Administrering av prostaglandiner mellan dräktighetsdygnet 112 och 118 leder till regression av gulkroppen och induktion av grisning cirka 20 – 30 timmar efter injektionen.

**Hästar:** Hästar är betydligt känsligare för prostaglandinernas luteolytiska effekt och andra effekter på det autonoma nervsystemet än idisslare. Prostaglandinerna åstadkommer luteolys hos ston med doser som är upp till 18 gånger mindre än de luteolytiska doserna hos tackor. Hos hästar är den luteolytiska effekten av dexkloprostenol ungefär tio gånger så stark som effekten hos racemiskt kloprostenol. Under fyra dygn efter ovulationen reagerar stoets gulkropp inte på den regressiva effekten av prostaglandin. Gulkroppen är känslig för den luteolytiska effekten först då sju dygn förflutit efter ovulationen. I detta skede leder dexkloprostenol till snabb luteolys.

Luteolysens framskridande kan följas genom kontroll av progesteronhalterna i plasma. Progesteronhalten hos ston som behandlats med dexkloprostenol sjunker som allra kraftigast inom 48 timmar efter en intramuskulär dos. Luteolysen är fullständig senast inom 4 – 6 dygn efter administreringen av dexkloprostenol, varvid progesteronhalten uppnår sin basnivå ( $\leq 1$  ng/ml).

Ett sto som fått dexkloprostenol ovulerar i allmänhet 8 – 9 dygn efter injektionen.

Dexkloprostenol kan användas för att förkorta stoets cykel med 7 – 8 dygn.

Prostaglandiner orsakar också regression av gulkroppen under pågående dräktighet. Mot slutet av dräktigheten (> 320 dräktighetsdygn) inducerar en intramuskulär kloprostenolinjektion en följning i förtid inom 40 – 200 minuter. Vid tidpunkten för abort av fostret har progesteronhalten i plasma sjunkit till en nivå av 1 – 1,3 ng/ml.

Abort av fostret i ett tidigare skede av dräktigheten (82–102 dräktighetsdygn) kräver i medeltal tre injektioner. I dessa fall inträffar aborten cirka 50 timmar efter injektionen.

## 5.2 Farmakokinetiska egenskaper

### Nötkreatur:

Intramuskulärt administrerat kloprostenol absorberas snabbt, och maximal koncentration i plasma (1,4 µg/l) uppnås inom cirka 90 minuter efter injektionen. En halv timme efter dosen kan kloprostenol och dess tetranorsyraderivat konstateras såväl på injektionsstället som i levern och njurarna.

Kloprostenol genomgår en snabb metabolism via  $\beta$ -oxidation till sitt tetranorsyraderivat. Kloprostenol utsöndras i urin och avföring antingen i oförändrad form eller som tetranorsyraderivat. Tetranorsyraderivatet utsöndras också i form av glukuronkonjugat i urinen. Av den intramuskulära dosen utsöndras totalt cirka 50 – 60 % i urinen. Utsöndringen är som snabbast några timmar efter administreringen.

Eliminationsfasens halveringstid ( $T_{1/2\beta}$ ) är cirka 90 minuter. 24 timmar efter injektionen har halten av kloprostenol och dess metaboliter sjunkit till en nivå på mindre än 0,5 ng/g i de vävnader som kan ätas.

Intramuskulärt administrerat kloprostenol utsöndras endast i små mängder i mjölken hos kor.

Endast 0,5 – 0,75 % av den intramuskulära dosen utsöndras i komjölk inom en period på 24 timmar, och de högsta kloprostenolhalterna i mjölken (0,279 ng/ml) konstateras cirka 4 timmar efter injektionen. Då 24 timmar förflutit efter injektionen, har kloprostenolhalten i mjölken sjunkit till 0,002 ng/ml.

**Svin:**

Intramuskulärt administrerat dexkloprostenol (75 µg) absorberas snabbt från administreringsstället, och maximala halter i plasma (cirka 2 µg/l) uppnås inom cirka 30–80 minuter. Hos svin utsöndras intramuskulärt administrerat kloprostenol i urin och avföring. Den största delen av det kloprostenol som utsöndras i urinen är i form av tetranorsyraderivat och polära metaboliter. Dessutom utsöndras läkemedlet i oförändrad form i urinen.

Eliminationsfasens halveringstid ( $T_{1/2\beta}$ ) ligger på litet dryga 3 timmar hos svin.

**6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER****6.1 Förteckning över hjälpämnen**

Klorkresol

Citronsyramonohydrat

Natriumhydroxid

Vatten för injektionsvätskor

**6.2 Inkompatibiliteter**

Då blandbarhetsstudier saknas ska detta läkemedel inte blandas med andra läkemedel.

**6.3 Hållbarhet**

3 år.

Hållbarhet i öppnad flaska: 2 månader.

**6.4 Särskilda förvaringsanvisningar**

Förvaras vid högst 25 °C. Förvaras i skydd mot ljus.

**6.5 Inre förpackning (förpackningstyp och material)**

Läkemedlet är förpackat i en klar injektionsflaska av glas på 20 ml, som är försluten med en propp av klorobutylgummi och förseglad med en aluminiumhätta. Injektionsflaskorna är förpackade en och en i pappkartonger.

**6.6 Särskilda försiktighetsåtgärder för destruktion av ej använt läkemedel eller avfall efter användningen**

Ej använt läkemedel ska lämnas till apotek eller problemavfallsstation för destruktion.

**7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

aniMedica GmbH

Im Südfeld 9

48308 Senden-Bösensell

Tyskland

**8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

13750

**9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE**

01.02.2000 / 10.2.2006 / 31.1.2012

**10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN**

9.8.2022

**FÖRBUD MOT FÖRSÄLJNING, TILLHANDAHÅLLANDE OCH/ELLER ANVÄNDNING**

Ej relevant.