

## 1. ELÄINLÄÄKKEEN NIMI

PLUSET vet 500 IU / 500 IU injektiokuiva-aine ja liuotin liuosta varten naudalle

## 2. LAADULLINEN JA MÄÄRÄLLINEN KOOSTUMUS

Yksi injektiopullo kylmäkuivattua valmistetta sisältää:

Vaikuttavat aineet:	Follikkeliä stimuloiva hormoni (FSHp)	500 IU
	Lutenisoiva hormoni (LHp)	500 IU

Yksi injektiopullo liuotinta sisältää:

- Kloorikresoli	0,021 g
- Steriili, pyrogeeniton keittosuolaliuos	21 ml asti

Yksi millilitra käyttövalmiiksi sekoitettua valmistetta sisältää:

<b>Vaikuttavat aineet:</b>	Follikkeliä stimuloiva hormoni (sian FSH)	50 IU
	Lutenisoiva hormoni (sian LH)	50 IU

<b>Apuaineet:</b>	Kloorikresoli	1 mg
	Steriili, pyrogeeniton keittosuolaliuos	1 ml asti

Täydellinen apuaineluettelo, katso kohta 6.1.

## 3. LÄÄKEMUOTO

Injektiokuiva-aine ja liuotin liuosta varten.

Valkoiset tai melkein valkoiset kylmäkuivatut pelletit ja kirkas, väritön liuos.

## 4. KLIINiset TIEDOT

### 4.1 Kohde-eläinlaji

Nauta (sukukypsät lehmät ja hiehot)

### 4.2 Käyttöaiheet kohde-eläinlajeittain

Superovulaation aikaansaaminen sukukypsillä hiehoilla tai lehmillä.

### 4.3 Vasta-aiheet

Ei saa käyttää tapauksissa, joissa esiintyy yliherkkyyttä vaikuttavalle aineelle tai apuaineille.

Ei saa käyttää uroksille eikä hiehoille, jotka eivät ole sukukypsiiä.

Katso kohta 4.7.

### 4.4 Erityisvaroitukset kohde-eläinlajeittain

Ei ole.

### 4.5 Käyttöön liittyvät erityiset varotoimet

**Eläimiä koskevat erityiset varotoimet**

Valmistetta käytettäessä tulee noudattaa seuraavia suosituksia superovulaation ja riittävän vasteen aikaansaamiseksi:

- a) Luovuttajaeläimellä tulee olla ollut vähintään yksi normaali kiimakierto ennen hoidon aloittamista.
- b) Luovuttajaeläimellä ei saa olla kliinisiä sairauden oireita hoidon alkaessa. Munasarjojen tutkimisella tulee vahvistaa, että eläimellä on toimiva keltarauhanen ja ettei sillä ole patologisia muutoksia, kuten munasarjarakkuloita tai kiinnikkeitä munasarjojen ympärillä.
- c) Hoito tulee aloittaa kiimakierron vuorokausina 9 – 12 (11. vuorokausi antaa tavallisesti parhaan tuloksen).
- d) Luteolyttinen annos prostaglandiini  $F_2\alpha$ :aa tai sen analogia tulee antaa lihaksensisäisesti 60 ja/tai 72 tunnin kuluttua superovulaatiohoidon aloittamisesta.
- e) Seisova kiima alkaa 40–48 tunnin kuluessa prostaglandiinihoidon jälkeen. Eläin tulee astuttaa tai siementää hyvälaatuisella spermalla 12 tuntia seisovan kiiman alun jälkeen sekä uudelleen 12 tuntia tämän jälkeen.
- f) Seitsemäntenä vuorokautena tehdyn alkioden ei-kirurgisen keruun jälkeen eläimelle suositellaan annettavaksi toinen prostaglandiinihoito kiimaan tulon nopeuttamiseksi. Muussa tapauksessa eläin tulee tutkia 4 viikon kuluttua normaalin kiimakierron palautumisen toteamiseksi. Eläin voidaan siementää tai astuttaa superovulaatiohoidon jälkeiseen kiimaan, joka tavallisesti seuraa noin 28 vuorokauden kuluttua hoidosta.
- g) Hoidon uusimista pitkäkestoisesti ei ole tutkittu. Tämän vuoksi hoitoa suositellaan annettavaksi korkeintaan kahdesti superovulaation aikaansaamiseksi. Hoitojen välillä tulisi olla vähintään yksi luonnollinen kiimakierto.
- h) Poikimisen jälkeen tulee odottaa vähintään 3 kuukautta ennen superovulaatiohoidon aloittamista.
- i) Hoitovasteessa saattaa ilmetä yksilökohtaista vaihtelua eläimen iästä, rodusta ja lisääntymisstatuksesta johtuen.

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

Vahinkoinjektio voi aiheuttaa hormonaalisia vaikutuksia naiselle tai vahingoittaa syntymätöntä lasta. Valmistetta käsiteltäessä on varottava vahinkoinjektiota.

Vahinkoinjektion sattuessa naiselle, joka on raskaana tai jonka raskaudesta ei ole varmuutta, on käännäyttävä välittömästi lääkärin puoleen ja näytettävä pakkausselostetta tai myyntipäällystä.

#### **4.6 Haittavaikutukset (yleisyys ja vakavuus)**

Maidontuotannon lievä lasku.

Hoidon jälkeinen kiimaan tulo saattaa myöhästyä.

Munasarjarakkuloita saattaa muodostua superovulaation takia.

#### **4.7 Käyttö tiineyden, laktaation tai muninnan aikana**

Tiineys:

Ei saa käyttää tiineyden aikana.

Laktaatio:

Maidontuotannon lievää laskua on havaittu superovulaatiohoidon jälkeisen kiiman aikana (kuten muidenkin kiimojen aikana), mutta tuotantomäärä palaa tavallisesti ennalleen kahden viikon aikana.

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

Ei tunneta.

## 4.9 Annostus ja antotapa

Liuita injektiopullollinen kylmäkuivattua jauhetta 10,5 ml:lla liuotinta.

Käytä aseptista tekniikkaa sekoittaessasi valmistetta käyttövalmiiksi ja ottaessasi valmistetta pullosta.

Puhdista ja desinfioi injektiopullon tulppa aina ennen, kun lävistät sen steriilillä neulalla.

Ravista varovasti käyttöönvalmistuksen aikana.

Valmiste annetaan vain lihaksensisäisenä injektiona.

Seuraavaa annostelutaulukkoa suositellaan superovulaation aikaansaamiseksi lehmällä:

Suosittelava kokonaisannos on 800 – 1000 IU 4–5 vuorokauden aikana pienenevin annoksin. Eläinten yksilölliset erot, rotu, ikä ja lisääntymisstatus tulee ottaa huomioon valmisteiden annossa. Hiehoille ja liharodun lehmille suositellaan kokonaisannokseksi 800 IU. Lypsykarjalle annoskokoa voi nostaa 1000 IU:öön, kun otetaan huomioon eläimen ikä, poikimiskerta ja maidontuotannon määrä.

Suosittelava annos 800 IU neljän vuorokauden aikana:

Vuorokausi 1*	klo 08:00	3,0 ml lihaksensisäisesti	150 IU FSH + 150 IU LH
	klo 20:00	3,0 ml lihaksensisäisesti	150 IU FSH + 150 IU LH
Vuorokausi 2	klo 08:00	2,5 ml lihaksensisäisesti	125 IU FSH + 125 IU LH
	klo 20:00	2,5 ml lihaksensisäisesti	125 IU FSH + 125 IU LH
Vuorokausi 3 **	klo 08:00	1,5 ml lihaksensisäisesti	75 IU FSH + 75 IU LH
	klo 20:00	1,5 ml lihaksensisäisesti	75 IU FSH + 75 IU LH
Vuorokausi 4	klo 08:00	1,0 ml lihaksensisäisesti	50 IU FSH + 50 IU LH
	klo 20:00	1,0 ml lihaksensisäisesti	50 IU FSH + 50 IU LH

Suosittelava annos 1000 IU viiden vuorokauden aikana:

Vuorokausi 1*	klo 08:00	3,0 ml lihaksensisäisesti	150 IU FSH + 150 IU LH
	klo 20:00	3,0 ml lihaksensisäisesti	150 IU FSH + 150 IU LH
Vuorokausi 2	klo 08:00	2,5 ml lihaksensisäisesti	125 IU FSH + 125 IU LH
	klo 20:00	2,5 ml lihaksensisäisesti	125 IU FSH + 125 IU LH
Vuorokausi 3 **	klo 08:00	2,0 ml lihaksensisäisesti	100 IU FSH + 100 IU LH
	klo 20:00	2,0 ml lihaksensisäisesti	100 IU FSH + 100 IU LH
Vuorokausi 4	klo 08:00	1,5 ml lihaksensisäisesti	75 IU FSH + 75 IU LH
	klo 20:00	1,5 ml lihaksensisäisesti	75 IU FSH + 75 IU LH
Vuorokausi 5	klo 08:00	1,0 ml lihaksensisäisesti	50 IU FSH + 50 IU LH
	klo 20:00	1,0 ml lihaksensisäisesti	50 IU FSH + 50 IU LH

\* Vastaa kiimakierron 11. päivää

\*\* 60 ja/tai 72 tunnin kuluessa superovulaatiohoidon aloittamisesta tulee antaa lihaksensisäisesti luteolyttinen annos prostaglandiini F<sub>2α</sub>:aa.

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

Suositusannosta ei tule ylittää. Suuret FSH- ja LH-hormoniannokset saattavat alentaa hedelmöitymisastetta, jolloin hedelmöittymättömien embryoiden määrä nousee.

## 4.11 Varoaika

Teurastus : 0 vrk

Maito: 0 tuntia

## 5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Sukupuolihormonit ja muut ovulaation stimuloijat  
Gonadotropiinit, ATC-koodi: QG03GA90

### 5.1 Farmakodynamiikka

Sian FSH ja LH ovat glykoproteiineja, jotka tuotetaan hypotalamuksesta vapautuvan GnRH:n vaikutuksesta aivolisäkkeen etulohkossa. Molemmat proteiinit koostuvat  $\alpha$ - ja  $\beta$ -alaysiköstä. Yksilölliset biologiset ominaisuudet johtuvat  $\beta$ -alaysiköstä (molekyylipaino 27 000 – 34 000).

Uros- ja naarasnisäkkäillä FSH ja LH stimuloivat normaalia sukurauhasten toimintaa ja sukupuolihormonien tuottoa.

FSH stimuloi Graafin follikkeleiden ja munasolujen kehitystä ja kypsymistä naarailla normaalien kiimakierroksen aikana. Tämä lisää estrogeenin tuotantoa munarakkuloiden seinämän sisemmissä kuorisoluissa, mikä stimuloi kierron puolivälissä aivolisäkkeen LH-eritystä palautemekanismin kautta. Lisääntynyt estrogeenin erityys ja aivolisäkkeen erittämä LH aiheuttavat munarakkulan puhkeamisen ja ovulaation. Ovuloitunut munarakkula muodostuu progesteronia erittäväksi keltarauhaseksi.

Eksogeenisellä gonadotropiiniainvalmisteella, jossa on FSH:ta ja LH:ta, on mahdollista lisätä ovuloituvien munasolujen määrää. Eksogeenisen gonadotropiinin antamisen arvellaan lisäävän ovulaatiokykyisten munarakkuloiden määrää ja vähentävän surkastuvien munarakkuloiden määrää. Sopiva FSH:n ja LH:n suhde ja hoitokuuri ovat tarpeen superovulaation onnistumiseksi. FSH stimuloi munarakkuloiden kasvua, mutta useiden samanaikaisten ovulaatioiden saavuttamiseksi tarvitaan pieni määrä LH:ta. Vaikka FSH:n ja LH:n bioaktiivinen suhde valmisteessa on 1:1, on vaikutus enimmäkseen munarakkulaa stimuloiva johtuen sian luteinisoivan hormonin lyhyestä puoliintumisajasta.

### 5.2 Farmakokineetiikka

Kaikkien nisäkäslajien FSH- ja LH-gonadotropiinit ovat molekyyliarakenteiltaan samankaltaiset pieniä rakenteellisia eroja lukuun ottamatta. Näin ollen sian endogeeninen FSH ja LH metabolisoituvat ja erittyvät aivan kuten lehmän endogeeninen gonadotropiini.

Sekä endogeeninen että eksogeeninen FSH ja LH poistuvat elimistöstä ensisijaisesti munuaisten kautta. Glykoproteiinihormonit suodattuvat glomerulaarisesti, jonka jälkeen ne erittyvät joko lähes muuttumattomina virtsan mukana tai munuaisten tyvikartioputkisolut hajottavat ne. Suodatettu proteiinihormoni imeytyy takaisin endosytoosin avulla ja katabolisoituu lysosomeissa oligopeptideiksi ja vapaiksi aminohapoiksi. Vapautuneet aminohapot palautuvat peritubulaarisen verenkierron kautta vereen.

Sian FSH:n ja LH:n kinetiikkaa lehmällä on kuvattu bioeksponentiaalisena käyränä, jossa hormonin verestä häviämiseen tarvittava aika on aluksi nopeampi ( $t_{1/2\alpha}$ ), mutta hidastuu ajan myötä ( $t_{1/2\beta}$ ). Puoliintumisajat sian FSH:lle ovat 2,5 tuntia ( $t_{1/2\alpha}$ ) ja 25,5 tuntia ( $t_{1/2\beta}$ ) mitattuna yhden suonensisäisen annostelun jälkeen kahdelta hieholta. Vastaavat ajat LH:lle ovat 40 minuuttia ja 6 tuntia.

## 6. FARMASEUTTISET TIEDOT

### 6.1 Apuaineet

Kloorikresoli  
Natriumkloridi

Injektionesteisiin käytettävä vesi

## **6.2 Yhteensopimattomuudet**

Ei tunnetta.

## **6.3 Kestoaika**

Avaamattoman pakkauksen kesto aika: 2 vuotta

Käyttökuntoon saatun valmisteen kesto aika: 6 päivää.

## **6.4 Säilytystä koskevat erityiset varotoimet**

Säilytä alle 25 °C lämpötilassa.

Valmis liuos: Säilytä ja kuljeta kylmässä (2 °C – 8 °C). Ei saa jäätyä.

Säilytä ulkopakkauksessa.

## **6.5 Pakkaustyyppi ja sisäpakkauksen kuvaus**

Kylmäkuivattu valmiste:

- 10 ml väritön, lasinen injektio pullo (tyyppi 1) ja bromobutyli- ja silikaattitulppa ja alumiinikorkki, jossa ”flipp-off” sinetti.

Liuotin:

- 21 ml väritön, lasinen injektio pullo (tyyppi 1) ja harmaa kuminen tulppa ja alumiinikorkki, jossa ”flipp-off” sinetti.

Pahvilaatikko, jossa kaksi 10 ml pulloa kylmäkuivattua valmistetta ja yksi 21 ml pullo liuotinta.

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

Käyttämättömät eläinlääkevalmisteet tai niistä peräisin olevat jättemateriaalit on hävitettävä paikallisten määräysten mukaisesti.

## **7. MYYNTILUVAN HALTIJA**

Laboratorios Calier, S.A,  
C/Barcelonés, 26 (Plá del Ramassá)  
Les Franqueses del Valles  
Barcelona  
Espanja

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

MTnr: 24311

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

15.12.2008/14.03.2013

**10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

16.09.2016

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

Ei oleellinen.