

Fachinformation in Form der Zusammenfassung der Merkmale des Tierarzneimittels

1. Bezeichnung des Tierarzneimittels:

PLUSET 500 IE/500 IE Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung
Follitropin (FSHp), Lutropin (LHp)

2. Qualitative und quantitative Zusammensetzung:

1 Durchstechflasche mit gefriergetrocknetem Pulver enthält:

Wirkstoffe:

Follitropin (vom Schwein)	500 IE
Lutropin (vom Schwein)	500 IE

1 Durchstechflasche mit Lösungsmittel enthält:

Chlorocresol	0,021 g
Steril, pyrogenfrei, isotonisch	ad 21 ml

1 ml der gebrauchsfertigen Injektionslösung enthält:

Wirkstoffe:

Follitropin (vom Schwein)	50 IE
Lutropin (vom Schwein)	50 IE

Sonstige Bestandteile:

Chlorocresol	1 mg
Steril, pyrogenfrei, isotonisch	ad 1 ml

Eine vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile finden Sie unter Abschnitt 6.1

3. Darreichungsform:

Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung.
Weißes bis cremefarbenes Lyophilisat und klare, farblose Lösung

4. Klinische Angaben:

4.1 Zieltierarten:

Rinder (fortpflanzungsreife weibliche Tiere)

4.2 Anwendungsgebiete:

Induktion der Superovulation in fortpflanzungsreifen Färsen oder Kühen.

4.3 Gegenanzeigen:

Nicht anwenden bei bekannter Überempfindlichkeit gegenüber der Wirkstoffe oder eines der sonstigen Bestandteile.

Nicht bei männlichen Tieren oder bei noch nicht geschlechtsreifen weiblichen Tieren anwenden.

4.4 Besondere Warnhinweise für jede Zieltierart:

Keine bekannt.

4.5 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung:

Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung bei Tieren:

Um einen ausreichenden Behandlungserfolg zu gewährleisten, sollten folgende Empfehlungen bei der Anwendung von PLUSET zur Induktion der Superovulation eingehalten werden:

- a. Das Spendertier muss mindestens einen normalen Östruszyklus gehabt haben, bevor die Behandlung mit PLUSET eingeleitet wird.
- b. Das Spendertier sollte bei Behandlungsbeginn keine Anzeichen einer klinischen Erkrankung aufweisen. Eine Eierstockuntersuchung sollte das Vorhandensein eines funktionellen Gelbkörpers sicherstellen und pathologische Zustände wie zum Beispiel zystische Eierstockdegeneration oder Verwachsungen an den Eierstöcken ausschließen.
- c. Die Behandlung sollte zwischen dem neunten und dem zwölften Tag des Östruszyklus eingeleitet werden (mit dem elften Tag werden normalerweise die besten Ergebnisse erzielt).
- d. 60 und/oder 72 Stunden nach Beginn der Superovulationsbehandlung sollte Prostaglandin F₂ alpha oder ein Analogon intramuskulär zur Luteolyse verabreicht werden.
- e. Eine stabile Brunst wird 40-48 Std nach Behandlung mit Prostaglandin eintreten. Die Tiere sollten 12 Stunden nach Beginn der Brunst und ein zweites Mal nach weiteren 12 Stunden mit Samen hoher Qualität besamt werden.
- f. Nach der nicht-chirurgischen Gewinnung der Embryonen am siebten Tag wird eine weitere Prostaglandin-Behandlung empfohlen um eine zügige Wiederkehr der Brunst zu gewährleisten; sofern keine Brunst eingetreten ist, sollten die Tiere 4 Wochen später untersucht werden, um sich über die Wiederherstellung einer normalen Ovaraktivität zu vergewissern. Die Kuh kann während der ersten Brunst nach der Superovulation, die normalerweise nach 28 Tagen eintritt, erneut belegt werden.
- g. Die Auswirkungen von wiederholten Behandlungen mit PLUSET über lange Zeiträume sind nicht für alle in Frage kommenden Behandlungsschemata untersucht worden. Deshalb wird empfohlen, PLUSET nicht mehr als zwei Mal für die Superovulation einzusetzen und zwischen zwei Superovulationsbehandlungen mindestens einen natürlichen Östruszyklus abzuwarten.
- h. Das Intervall zwischen Abkalbung und Beginn der Superovulationsbehandlung sollte mindestens 3 Monate betragen.

- i. Das Ansprechen auf die Behandlung kann in Abhängigkeit von Alter, Rasse und Reproduktionsstatus individuell variieren.

Besondere Vorsichtsmaßnahmen für den Anwender:

Eine versehentliche Selbstinjektion kann bei der Frau und beim ungeborenen Kind biologische Effekte hervorrufen. Das Tierarzneimittel sollte mit Vorsicht gehandhabt werden, um eine Selbstinjektion zu vermeiden. Eine versehentliche Selbstinjektion kann bei der Frau und beim ungeborenen Kind biologische Effekte hervorrufen. Im Falle einer versehentlichen Selbstinjektion bei Frauen, die schwanger sind oder schwanger sein könnten, sollte ärztlicher Rat eingeholt werden.

4.6 Nebenwirkungen:

Leichter Rückgang der Milchleistung.

Nach der Behandlung ist eine verzögerte Wiederkehr der Brunst möglich.

Als Folge der Induktion der Superovulation können sich Eierstockzysten bilden.

Das Auftreten von Nebenwirkungen nach Anwendung von PLUSET sollte dem Bundesamt für Verbraucherschutz und Lebensmittelsicherheit, Mauerstraße 39 - 42, 10117 Berlin oder dem pharmazeutischen Unternehmer mitgeteilt werden. Meldebögen können kostenlos unter o.g. Adresse oder per E-Mail (uaw@bvl.bund.de) angefordert werden.

4.7 Anwendung während der Trächtigkeit, Laktation oder der Legeperiode:

Nicht anwenden während der Trächtigkeit.

Eine leichte Abnahme der Milchleistung ist während der superovulatorischen Brunst (wie auch bei der normalen Brunst) festgestellt worden; jedoch erreicht die Milchleistung im Allgemeinen innerhalb von 2 Wochen das gleiche Niveau wie vor der Behandlung.

4.8 Wechselwirkungen mit anderen Tierarzneimitteln und andere Wechselwirkungen:

Keine bekannt.

4.9 Dosierung und Art der Anwendung:

Den Inhalt der Durchstechflasche in 10,5 ml des Lösungsmittels auflösen.

Bei der Herstellung der gebrauchsfertigen Injektionslösung und Dosisentnahme aus der Durchstechflasche auf sterile Bedingungen achten. Vor jeder Entnahme mit einer sterilen Kanüle den Stopfen der Durchstechflasche sorgfältig säubern und desinfizieren. Während der Herstellung der gebrauchsfertigen Injektionslösung vorsichtig mischen.

Nur zur intramuskulären Injektion.

Für die Induktion der Superovulation bei der Kuh empfiehlt sich folgendes Behandlungsschema:

Die empfohlene Gesamtdosis beträgt 800 bis zu 1000 IE pro Behandlung, die über 4 bis 5 Tage in abnehmenden Dosen verabreicht werden sollte. In Anbetracht der Variabilität zwischen den Tieren und unter Berücksichtigung von Rasse, Alter und Reproduktionsstatus, sollte das Dosierungsschema in angemessener Weise angepasst werden.

Für Färsen und Fleischrinder empfiehlt sich eine Gesamtdosis von 800 IE. Für Milchkühe kann die Gesamtdosis auf 1000 IE erhöht werden, wobei das zunehmende Alter, die Geburtenzahl und die Milchproduktion zu berücksichtigen sind.

Empfohlenes Dosierungsschema für 800 IE in 4 Tagen:

Tag 1*	08:00 Uhr	3,0 ml i.m.	(150 IE FSH + 150 IE LH)
	20:00 Uhr	3,0 ml i.m.	(150 IE FSH + 150 IE LH)
Tag 2	08:00 Uhr	2,5 ml i.m.	(125 IE FSH + 125 IE LH)
	20:00 Uhr	2,5 ml i.m.	(125 IE FSH + 125 IE LH)
Tag 3**	08:00 Uhr	1,5 ml i.m.	(75 IE FSH + 75 IE LH)
	20:00 Uhr	1,5 ml i.m.	(75 IE FSH + 75 IE LH)
Tag 4	08:00 Uhr	1,0 ml i.m.	(50 IE FSH + 50 IE LH)
	20:00 Uhr	1,0 ml i.m.	(50 IE FSH + 50 IE LH)

Empfohlenes Dosierungsschema für 1000 IE in 5 Tagen:

Tag 1*	08:00 Uhr	3,0 ml i.m.	(150 IE FSH + 150 IE LH)
	20:00 Uhr	3,0 ml i.m.	(150 IE FSH + 150 IE LH)
Tag 2	08:00 Uhr	2,5 ml i.m.	(125 IE FSH + 125 IE LH)
	20:00 Uhr	2,5 ml i.m.	(125 IE FSH + 125 IE LH)
Tag 3**	08:00 Uhr	2,0 ml i.m.	(100 IE FSH + 100 IE LH)
	20:00 Uhr	2,0 ml i.m.	(100 IE FSH + 100 IE LH)
Tag 4	08:00 Uhr	1,5 ml i.m.	(75 IE FSH + 75 IE LH)
	20:00 Uhr	1,5 ml i.m.	(75 IE FSH + 75 IE LH)
Tag 5	08:00 Uhr	1,0 ml i.m.	(50 IE FSH + 50 IE LH)
	20:00 Uhr	1,0 ml i.m.	(50 IE FSH + 50 IE LH)

* Entspricht dem elften Tag des Östruszyklus.

** 60 und/oder 72 Stunden nach Beginn der Superovulationsbehandlung sollte Prostaglandin F2 alpha zur Luteolyse intramuskulär verabreicht werden.

4.10 Überdosierung:

Es ist nicht ratsam, das Maximum der empfohlenen Dosis zu überschreiten. Hohe Dosen von FSH und LH konnten mit einer verminderten Befruchtungsrate assoziiert werden, die sich in einer Zunahme unbefruchteter Eizellen darstellte.

4.11 Wartezeit:

Rind: Essbare Gewebe: 0 Tage

Milch: 0 Tage

5. Pharmakologische Eigenschaften:

Therapeutische Gruppe: Sexualhormone und Modulatoren des Genitalsystems. Gonadotropine
ATC vet-Code: QG03GA90

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften:

FSH (vom Schwein) und LH (vom Schwein) sind Glycoproteine, die unter dem Einfluss des vom Hypothalamus freigesetztem Gonadotropin-Releasing-Hormones (GnRH) vom Hypophysenvorderlappen ausgeschüttet werden. Diese Proteine setzen sich aus einer Alpha- und einer Beta-Untereinheit zusammen; die biologische Spezifität liegt dabei jeweils in der Beta-Einheit (Molekulargewicht = 27.000 – 34.000 D).

FSH und LH stimulieren die normalen Funktionen der Gonaden und die Sekretion von Geschlechtshormonen bei männlichen und weiblichen Säugetieren.

Während des normalen Östruszyklus stimuliert FSH bei weiblichen Tieren die Entwicklung und Reifung von Graaf'schen Follikeln und der Eizelle. Die Follikel reagieren mit erhöhter Östrogensekretion aus den internen Theka-Zellen, die den Follikel umgeben. Etwa in der Hälfte des Zyklus bewirkt diese Ausschüttung eine Stimulierung der Hypophysen-LH-Freisetzung mittels eines Rückkopplungsmechanismus. Die erhöhte Östrogenfreisetzung und das LH aus der Hypophyse bewirken den Follikelsprung und führen zur Ovulation. Der Follikel wird dann in einen Progesteron-ausschüttenden Gelbkörper umgewandelt.

Durch die Verabreichung von exogenen Gonadotropin-Präparaten, die FSH und LH enthalten, ist es möglich, die Ovulationsrate zu erhöhen. Es wird angenommen, dass die Verabreichung von exogenem Gonadotropin die Anzahl von antralen Follikeln erhöht und die Anzahl von atretischen Follikeln reduziert. Für die Superovulation ist ein geeignetes FSH/LH- Verhältnis und ein zweckmäßiger Behandlungsplan erforderlich. Während FSH das Follikelwachstum stimuliert, hat es sich erwiesen, dass eine minimale LH-Menge notwendig ist, um multiple Ovulationen zu erlangen. Obwohl das Bioaktivitätsverhältnis von FSH/LH in PLUSET bei 1:1 liegt, wird aufgrund der kurzen Halbwertszeit von Schweine-LH hauptsächlich Follikelstimulation bewirkt.

5.2 Angaben zur Pharmakokinetik:

Bei allen Säugetierarten haben die Gonadotropine FSH und LH vergleichbare Molekularstrukturen mit nur geringen strukturellen Unterschieden. Demzufolge werden natürlich bei Säugern vorkommendes FSH und LH, die hier vom Schwein stammen, genau wie die entsprechenden artspezifischen, endogenen Gonadotropine abgebaut und ausgeschieden.

Endogenes sowie exogenes FSH und LH werden hauptsächlich über die Nieren ausgeschieden. Nach glomerulärer Filtration werden Glycoprotein hormone

sowohl in überwiegend unveränderter Form mit dem Urin ausgeschieden, als auch durch die Zellen des proximalen *Tubulus contortus* abgebaut. Die glomerulär filtrierten Protein hormone werden dann reabsorbiert (aufgenommen durch Endozytose) und in den Lysosomen zu Oligopeptiden und freien Aminosäuren abgebaut. Die freigesetzten Aminosäuren werden anschließend durch die peritubuläre Zirkulation in den Blutstrom zurückgeführt.

Die Kinetik von FSH (vom Schwein) und LH (vom Schwein) wird durch eine biologische Exponentialfunktion beschrieben, mit einer anfänglich raschen Eliminationshalbwertszeit ($t_{1/2\alpha}$), gefolgt von einer langsameren Eliminationsphase ($t_{1/2\beta}$) aus dem Blut.

Nach einmaliger intravenöser Anwendung bei zwei Färsen wurden für FSH (vom Schwein) Halbwertszeiten von 2½ Stunden ($t_{1/2\alpha}$) und 25½ Stunden ($t_{1/2\beta}$) ermittelt. Für LH (vom Schwein) lagen die entsprechenden Werte bei 40 Minuten und 6 Stunden.

6. Pharmazeutische Angaben:

6.1 Verzeichnis der sonstigen Bestandteile:

Chlorocresol
Natriumchlorid
Wasser für Injektionszwecke.

6.2. Inkompatibilitäten:

Keine bekannt.

6.3 Dauer der Haltbarkeit:

Haltbarkeit des Tierarzneimittels im unversehrten Behältnis: 2 Jahre

Haltbarkeit nach Rekonstitution gemäß den Anweisungen:

6 Tage

6.4 Besondere Lagerungshinweise:

Nicht über 25°C lagern.

Gebrauchsfertige Injektionslösung: Kühl lagern und transportieren (2°C - 8°C) und nicht einfrieren.

Durchstechflaschen im Umkarton aufbewahren.

6.5 Art und Beschaffenheit der Primärverpackung:

Durchstechflasche mit gefriergetrocknetem Pulver:

- Farbloses Neutralglas des Typs I mit 10 ml Inhalt; Verschluss: Brombutyl-Silikat-Stopfen mit äußerer Aluminiumkapselversiegelung

Durchstechflasche mit Lösungsmittel:

- Farbloses Neutralglas des Typs I mit 21 ml Inhalt; Verschluss: Gummi-Stopfen von grauer Farbe mit äußerer Aluminiumkapselversiegelung

Umkarton mit 2 Durchstechflaschen mit gefriergetrocknetem Pulver und 1 Durchstechflasche mit 21 ml Lösungsmittel.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung von nicht verwendeten Tierarzneimitteln oder davon stammenden Abfallmaterialien:

Nicht aufgebrauchte Tierarzneimittel sind vorzugsweise bei Schadstoffsammelstellen abzugeben. Bei gemeinsamer Entsorgung mit dem Hausmüll ist sicherzustellen, dass kein missbräuchlicher Zugriff auf diese Abfälle erfolgen kann. Tierarzneimittel dürfen nicht mit dem Abwasser bzw. über die Kanalisation entsorgt werden.

7. Zulassungsinhaber und Hersteller:

LABORATORIOS CALIER, S.A.
C/ Barcelonès, 26 (Pla del Ramassà)
LES FRANQUESES DEL VALLÈS
Barcelona (Spanien)

8. Zulassungsnummer: 400742.00.00

9. Datum der Zulassung/Verlängerung der Zulassung:

10. Stand der Information:

11. Verbot des Verkaufs, der Abgabe und/oder der Anwendung

Nicht zutreffend.

12. Verschreibungsstatus / Apothekenpflicht

Verschreibungspflichtig