

BIJLAGE I

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET DIERGENEESMIDDEL

Pluset 500 IE/ml + 500 IE/ml poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie voor runderen

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Per flacon lyofilisaat:

Werkzame bestanddelen:

Follikelstimulerend hormoon, porcine (FSHp)	500 IE
Luteïniserend hormoon, porcine (LHp)	500 IE

Per flacon oplosmiddel:

Hulpstoffen:

Kwalitatieve samenstelling van hulpstoffen en andere bestanddelen	Kwantitatieve samenstelling als die informatie onmisbaar is voor een juiste toediening van het diergeneesmiddel
Chlorocresol	0,021 g
Natriumchloride	
Water voor injectie	

Per ml bereide oplossing:

Werkzame bestanddelen:

Follikelstimulerend hormoon (FSHp)	50 IE
Luteïniserend hormoon (LHp)	50 IE

Hulpstoffen:

<i>Chlorocresol</i>	<i>1 mg</i>
---------------------	-------------

Poeder: Wit tot gebroken-wit hygroscopische gevriesdroogde pellet.

Oplosmiddel: Heldere, kleurloze oplossing.

3. KLINISCHE GEGEVENS

3.1 Doeldiersoorten

Rund (vaarzen en koeien)

3.2 Indicaties voor gebruik voor elke doeldiersoort

Inductie van superovulatie bij geslachtsrijpe vaarzen of koeien.

3.3 Contra-indicaties

Niet gebruiken bij overgevoeligheid voor de werkzame bestanddelen of één van de hulpstoffen.

Niet gebruiken bij mannelijke dieren of niet-geslachtsrijpe vrouwelijke dieren.

Zie rubriek 3.7.

3.4 Speciale waarschuwingen

Geen.

3.5 Speciale voorzorgsmaatregelen bij gebruik

Speciale voorzorgsmaatregelen voor veilig gebruik bij de doeldiersoorten:

De volgende aanbevelingen bij gebruik van dit diergeneesmiddel voor het induceren van superovulatie met een adequate respons dienen te worden gevolgd:

- Het donordier dient minstens één normale oestrus te hebben gehad voordat de behandeling wordt ingesteld.
- Het donordier mag geen klinische symptomen vertonen wanneer de behandeling met het diergeneesmiddel wordt ingesteld. Aan de hand van een onderzoek van de eierstokken dient de aanwezigheid van een functioneel corpus luteum en de afwezigheid van pathologische afwijkingen zoals COD of adhesies rond de eierstokken te worden bevestigd.
- De behandeling dient te worden ingesteld tussen de 9^e en de 12^e dag van de oestrus cyclus (de 11^e dag geeft doorgaans de beste resultaten).
- Een luteolytische dosis prostaglandine F2 alfa of een analoog diergeneesmiddel dient, 60 en/of 72 uur na het instellen van de superovulatie behandeling, intramusculair te worden toegediend.
- De volgende oestrus zal 40 tot 48 uur na de behandeling met prostaglandine beginnen; de dieren dienen 12 uur na het begin van de bronst en opnieuw 12 uur later met kwaliteitssperma te worden bevrucht.
- Na de niet-chirurgische verwijdering van de embryo's op dag 7 wordt aanbevolen, de dieren opnieuw met prostaglandine te behandelen om een snelle terugkeer van de bronst te verzekeren; Zo niet, dan dienen de dieren 4 weken nadien te worden onderzocht om na te gaan of de normale ovariële werking is hersteld. De bevruchting kan plaatsvinden bij de eerste bronst na de superovulatie, die zich normaal na 28 dagen voordoet.
- Het effect van een herhaalde behandelingen met het diergeneesmiddel op lange termijn is niet onderzocht. Derhalve wordt aanbevolen om niet meer dan tweemaal toe te dienen voor superovulatie en om minstens één natuurlijke oestrus te laten plaatsvinden tussen de twee superovulatiebehandelingen.
- Het interval van kalven tot aan het begin van de superovulatiebehandeling, dient tenminste drie maanden te bedragen.
- Individuele afwijkingen in respons op de behandeling kunnen voorkomen en zijn afhankelijk van de leeftijd, ras en van de reproductiestatus.

Speciale voorzorgsmaatregelen te nemen door de persoon die het diergeneesmiddel aan de dieren toedient:

Accidentele zelfinjectie met dit diergeneesmiddel kan hormonale effecten bij vrouwen veroorzaken en kan het ongeboren kind schaden.

Voorzichtigheid is geboden bij gebruik van dit diergeneesmiddel om zelfinjectie te vermijden.

In geval van accidentele zelfinjectie bij zwangere vrouwen, of wanneer zwangerschap wordt vermoed, dient onmiddellijk een arts te worden geraadpleegd en de bijsluiter of het etiket te worden getoond.

Speciale voorzorgsmaatregelen voor de bescherming van het milieu:

Niet van toepassing.

3.6 Bijwerkingen

Rund (vaarzen en koeien):

Onbekende frequentie (<u>kan niet worden geschat op basis van de beschikbare gegevens</u>):	Daling in de melkgift Abnormale oestrus ¹ Ovarium cystes ²
---	--

¹ Vertraagde terugkeer van de tochtigheid.

² Als gevolg van de inductie van de superovulatie.

Het melden van bijwerkingen is belangrijk. Op deze manier kan de veiligheid van een diergeneesmiddel voortdurend worden bewaakt. De meldingen moeten, bij voorkeur via een dierenarts, worden gestuurd naar ofwel de houder van de vergunning voor het in de handel brengen of zijn lokale vertegenwoordiger ofwel de nationale bevoegde autoriteit via het nationale meldsysteem. Zie de bijsluiters voor de desbetreffende contactgegevens.

3.7 Gebruik tijdens dracht, lactatie of leg

Niet gebruiken tijdens de dracht.

Tijdens superovulatiebrunst (net als bij gewone brunst) is een lichte daling van de melkproductie waargenomen, maar in het algemeen bereikt de productie binnen 2 weken weer de hoeveelheid van vóór de behandeling.

3.8 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Geen bekend.

3.9 Toedieningsweg en dosering

Intramusculair gebruik.

Per flacon lyofilisaat 10,5 ml oplosmiddel toevoegen.

Een aseptische techniek toepassen tijdens het oplossen en bij het opzuigen van doseringen uit het flacon. De afsluitdop van het flacon grondig reinigen en ontsmetten alvorens er een steriele naald in te brengen. Voorzichtig mengen tijdens het oplossen.

Het volgende behandelingsschema wordt aanbevolen voor de inductie van superovulatie bij de koe: De totale aanbevolen dosis is 800 tot 1000 IE in afnemende dosering gedurende 4 tot 5 dagen. Het doseringsregime dient te worden aangepast aangezien het ras, leeftijd en de reproductiestatus kunnen variëren. In het geval van vaarzen en vleeskoeien wordt een totale dosis van 800 IE aanbevolen. Voor melkkoeien kan de dosis verhoogd worden naar 1000 IE rekening houdend met een toenemende leeftijd, pariteit en melkproductie.

Aanbevolen doseringsschema van 800 IE in 4 dagen:

Dag 1*	08:00 uur	3.0 ml i.m.	(150 IE FSH + 150 IE LH)
	20:00 uur	3.0 ml i.m.	(150 IE FSH + 150 IE LH)
Dag 2	08:00 uur	2.5 ml i.m.	(125 IE FSH + 125 IE LH)
	20:00 uur	2.5 ml i.m.	(125 IE FSH + 125 IE LH)
Dag 3**	08:00 uur	1.5 ml i.m.	(75 IE FSH + 75 IE LH)

	20:00 uur	1.5 ml i.m.	(75 IE FSH + 75 IE LH)
Dag 4	08:00 uur	1.0 ml i.m.	(50 IE FSH + 50 IE LH)
	20:00 uur	1.0 ml i.m.	(50 IE FSH + 50 IE LH)

Aanbevolen doseringsschema van 1000 IE in 5 dagen:

Dag 1*	08:00 uur	3.0 ml i.m.	(150 IE FSH + 150 IE LH)
	20:00 uur	3.0 ml i.m.	(150 IE FSH + 150 IE LH)
Dag 2	08:00 uur	2.5 ml i.m.	(125 IE FSH + 125 IE LH)
	20:00 uur	2.5 ml i.m.	(125 IE FSH + 125 IE LH)
Dag 3**	08:00 uur	2.0 ml i.m.	(100 IE FSH + 100 IE LH)
	20:00 uur	2.0 ml i.m.	(100 IE FSH + 100 IE LH)
Dag 4	08:00 uur	1.5 ml i.m.	(75 IE FSH + 75 IE LH)
	20:00 uur	1.5 ml i.m.	(75 IE FSH + 75 IE LH)
Dag 5	08:00 uur	1.0 ml i.m.	(50 IE FSH + 50 IE LH)
	20:00 uur	1.0 ml i.m.	(50 IE FSH + 50 IE LH)

* Overeenkomend met de 11e dag van de oestruscyclus.

** Een luteolytische dosis prostaglandine F2 alfa dient 60 en/of 72 uur na het instellen van de superovulatiebehandeling intramusculair te worden toegediend.

Uiterlijk van de gereconstitueerde oplossing: heldere, kleurloze of licht geelbruine oplossing.

3.10 Symptomen van overdosering (en, in voorkomend geval, spoedbehandeling en tegengiffen)

Het wordt niet aangeraden de maximaal aanbevolen dosis te overschrijden. Hoge doseringen FSH en LH kunnen worden geassocieerd met een verminderde vruchtbaarheid, resulterend in een toename van onbevuchte embryo's.

3.11 Speciale beperkingen op het gebruik en speciale voorwaarden voor het gebruik, met inbegrip van beperkingen op het gebruik van antimicrobiële en antiparasitaire diergeneesmiddelen om het risico op ontwikkeling van resistentie te beperken

Niet van toepassing.

3.12 Wachttijden

Rund: Vlees en slachtafval: Nul dagen.
Melk: Nul uur

4. FARMACOLOGISCHE GEGEVENS

4.1. ATCvet-code: QG03GA90

4.2 Farmacodynamische eigenschappen

Varkens-FSH en -LH zijn glycoproteïnen die door de adenohipofyse worden afgescheiden onder invloed van door de hypothalamus vrijgesteld GnRH. Deze proteïnen bestaan uit een alfa- en een bèta-subeenheid; de biologische specificiteit wordt bepaald door de bèta- eenheid (moleculair gewicht = 27.000-34.000).

FSH en LH stimuleren normale gonadale functies evenals de afscheiding van geslachtshormonen bij mannelijke en vrouwelijke zoogdieren.

Tijdens de normale oestrus stimuleert FSH bij vrouwelijke dieren de ontwikkeling en rijping van Graafse follikels en de eicel. De follikels reageren door een toegenomen afscheiding van oestrogeen uit de interne thecacellen die de follikel omhullen, welke halfweg de cyclus, de vrijstelling van LH uit de hypofyse stimuleren middels een terugkoppelingsmechanisme.

De toegenomen afscheiding van oestrogeen en LH uit de hypofyse veroorzaken het openbreken van de follikel, wat aanleiding geeft tot de eisprong. De follikel wordt dan omgevormd tot een progesteron-afscheidend corpus luteum.

Door exogene toediening van gonadotrofinen welke FSH en LH bevatten is het mogelijk de ovulaties te stimuleren. Het wordt verondersteld dat exogene gonadotrofine toediening een toename van het aantal antrale follikels -en een afname van het aantal atretische follikels - tot gevolg heeft. De juiste verhouding FSH/LH en een juist behandelingschema zijn essentieel voor een doelmatige ovarieel respons op een superovulatie behandeling. FSH stimuleert de folliculaire groei, terwijl minimale hoeveelheden LH nodig zijn om multipel ovulaties te laten optreden. Ofschoon de verhouding van de biologische activiteit van FSH/LH bij het diergeneesmiddel 1:1 bedraagt, oefent het hoofdzakelijk een follikelstimulerende werking uit vanwege de korte halfwaardetijd van varkens-LH.

4.3 Farmacokinetische eigenschappen

De gonadotrofinen FSH en LH hebben een vergelijkbare moleculaire structuur in alle zoogdieren met slechts kleine structurele verschillen. Als gevolg hiervan worden natuurlijk voorkomende FSH en LH van varkensoorprong gemetaboliseerd en uitgescheiden zoals de endogene gonadotrofinen.

Endogeen en exogeen FSH en LH worden voornamelijk via de nieren uitgescheiden. Geïnjecteerde endogene glycoproteïnehormonen ondergaan glomerulaire filtratie in de nieren, gevolgd door hetzij (a) uitscheiding (grotendeels ongewijzigd) in de urine, hetzij (b) degradatie door de cellen van de proximale tubulus.

Het gefiltreerde proteïnehormoon wordt terug geresorbeerd (opgenomen naar het inwendige van de cel via endocytose) en gekataboliseerd tot oligopeptiden en vrije aminozuren in de lysosomen. De vrijgekomen aminozuren worden dan via de peritubulaire circulatie naar de bloedstroom terug gevoerd.

De kinetiek van varkens-FSH en varkens-LH bij koeien wordt gekenmerkt door een bio- exponentiële curve met een aanvankelijk snelle absorptie ($t_{1/2 \alpha}$), gevolgd door een langzame afname ($t_{1/2 \beta}$) in het bloed. De halfwaardetijd van varkens-FSH bedraagt respectievelijk 2 uur en 30 min. ($t_{1/2 \alpha}$) en 25 uur en 30 min. ($t_{1/2 \beta}$) en werden bepaald na een eenmalige intraveneuze toediening in twee varzen. De halfwaardetijd van varkens-LH bedraagt respectievelijk 40 min. en 6 uur.

5. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

5.1 Belangrijke onverenigbaarheden

Aangezien er geen onderzoek is verricht naar de verenigbaarheid, mag het diergeneesmiddel niet met andere diergeneesmiddelen worden gemengd.

5.2 Houdbaarheidstermijn

Houdbaarheid van het diergeneesmiddel in de verkoopverpakking: 2 jaar.

Houdbaarheid na reconstitutie volgens instructies: 6 dagen.

5.3 Bijzondere voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren beneden 25°C.

Gereconstitueerde oplossing: gekoeld bewaren en transporteren (+ 2 °C tot + 8 °C) in een koelkast.

Niet in de vriezer bewaren.

Bewaar de flacon in de buitenverpakking.

5.4 Aard en samenstelling van de primaire verpakking

Lyofilisaat:

Flacon van kleurloos neutraal glas (Ph. Eur. type I) afgesloten met broombutyl en silicaat rubber stop en aluminium flip-off felscapsule.

Oplosmiddel:

Flacon van kleurloos neutraal glas (Ph. Eur. type I) afgesloten met grijskleurige rubber stop (peni-type) en aluminium flip-off felscapsule.

Verpakkingsgrootten:

Kartonnen doos met 2 flacons van 10 ml lyofilisaat en 1 flacon van 21 ml oplosmiddel.

5.5 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen van niet-gebruikte diergeneesmiddelen of afvalmateriaal voortkomend uit het gebruik van het diergeneesmiddel

Geneesmiddelen mogen niet verwijderd worden via afvalwater of huishoudelijk afval.

Maak gebruik van terugnameregelingen voor de verwijdering van ongebruikte diergeneesmiddelen of uit het gebruik van dergelijke middelen voortvloeiend afvalmateriaal in overeenstemming met de lokale voorschriften en nationale inzamelingssystemen die op het desbetreffende diergeneesmiddel van toepassing zijn.

6. NAAM VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

LABORATORIOS CALIER, S.A.

7. NUMMER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

BE-V319724

8. DATUM EERSTE VERGUNNINGVERLENING

Datum van eerste vergunningverlening:

23 juni 2008

9. DATUM VAN DE LAATSTE HERZIENING VAN DE SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

15/04/2026

10. INDELING VAN HET DIERGENEESMIDDEL

Diergeneesmiddel op voorschrift.

Gedetailleerde informatie over dit diergeneesmiddel is beschikbaar in de diergeneesmiddelendatabank van de Unie (<https://medicines.health.europa.eu/veterinary>)