


DODATAK I
SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA

ESTRUMATE,
otopina za injekciju
KLASA: UP/I-322-05/21-01/594
URBROJ: 525-10/0549-21-4

Ministarstvo poljoprivrede


kolovoz 2021.

1. NAZIV VETERINARSKO-MEDICINSKOG PROIZVODA

Estrumate, 250 µg/mL, otopina za injekciju, za goveda (krave) i konje (kobile)

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedan mL sadržava:

Djelatna tvar:

Kloprostenol 250 µg
(odgovara 263 µg kloprostenolnatrija)

Pomoćne tvari:

Benzilni alkohol (E 1519) 20 mg
Potpuni popis pomoćnih tvari vidi u odjeljku 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Otopina za injekciju.

Bistra, bezbojna otopina.

4. KLINIČKE POJEDINOSTI

4.1 Ciljne vrste životinja

Govedo (krava) i konj (kobila).

4.2 Indikacije za primjenu, navesti ciljne vrste životinja

Krava

- subestrus (tiho gonjenje) ili neotkriveni estrus;
- indukcija porođaja;
- prekid normalne ali neželjene gravidnosti (indukcija pobačaja);
- prekid patološke gravidnosti (mumificirani plod, hidrops plodnih ovojnica);
- kronični endometritis (piometra);
- ciste žutog tijela;
- kontrolirano rasplodivanje.

Kobila

- indukcija luteolize nakon rane smrtnosti i resorpcije embrija;
- prekid perzistentnog diestrusa;
- tretman laktacijske anestrije;
- skraćivanje diestrusa i međuestrusnog intervala u rasplodnoj sezoni;
- uspostava estrusnog ciklusa u neplodnih i nepripuštenih kobila;
- pomoć u upravljanju reprodukcijom stada.

4.3 Kontraindikacije

Nema.

4.4 Posebna upozorenja za svaku od ciljnih vrsta životinja

Prilikom primjene veterinarsko-medicinskog proizvoda (VMP) treba poštivati pravila aseptičnog rada.

4.5 Posebne mjere opreza prilikom primjene

Posebne mjere opreza prilikom primjene na životinjama

VMP se ne smije primjenjivati u venu.

Posebne mjere opreza koje mora poduzeti osoba koja primjenjuje veterinarsko-medicinski proizvod na životinjama

Mora se izbjegavati izravni dodir proizvoda s kožom i sluznicama. Prostaglandini iz skupine F_{2α}, poput kloprostenola mogu se apsorbirati kroz kožu te uzrokovati smetnje u disanju (bronhospazam) ili pobačaj u trudnica. Treba paziti da se tijekom rada s VMP-om izbjegne samoinjiciranje ili kontakt s kožom, posebice u trudnica, žena reproduktivne dobi, astmatičara i osoba s kroničnim bolestima dišnih putova. Tijekom rada s VMP-om treba nositi nepropusne rukavice za jednokratnu uporabu. Mjesto na koži koje je došlo u dodir s VMP-om treba odmah isprati vodom i sapunom. U slučaju nehotičnog samoinjiciranja ili kontakta VMP-a s kožom odmah treba potražiti pomoć liječnika, posebice zbog moguće pojave otežanog disanja, i pokazati mu uputu o VMP-u ili etiketu.

4.6 Nuspojave (učestalost i ozbiljnost)

U vrlo rijetkim slučajevima moguća je pojava reakcija anafilaktičkog tipa, koje mogu biti opasne po život i zahtijevati hitno liječenje.

Nakon injiciranja VMP-a ponekad se mogu pojaviti lokalne bakterijske infekcije uzrokovane klostridijama. Ako se nakon primjene VMP-a posumnja na infekciju, treba odmah poduzeti intenzivno liječenje antibioticima koji su učinkoviti protiv klostridija. Aseptični rad smanjuje mogućnost ovakvih infekcija.

Učestalost nuspojava je određena sukladno sljedećim pravilima:

- vrlo česte (više od 1 na 10 tretiranih životinja pokazuju nuspojavu(e))
- česte (više od 1 ali manje od 10 životinja na 100 tretiranih životinja)
- manje česte (više od 1 ali manje od 10 životinja na 1.000 tretiranih životinja)
- rijetke (više od 1 ali manje od 10 životinja na 10.000 tretiranih životinja)
- vrlo rijetke (manje od 1 životinje na 10.000 tretiranih životinja, uključujući izolirane slučajeve).

4.7 Primjena tijekom graviditeta, laktacije ili nesenja

VMP se ne smije primjenjivati gravidnim životinjama, osim ako se namjerava prekinuti graviditet.

4.8 Interakcije s drugim medicinskim proizvodima i drugi oblici interakcija

Nisu poznate.

4.9 Količine koje se primjenjuju i put primjene

Krava

VMP se primjenjuje jednokratno u mišić u dozi 2 mL/životinja (odgovara 500 µg klorprostenola).

Terapijske indikacije

Subestrus (tiho gonjenje)

Krave u subestrusu mogu se tretirati ovim VMP-om nakon što se rektalnom pretragom dijagnosticira žuto tijelo (*corpus luteum*) i osjemeniti nakon što pokažu znakove gonjenja. Životinje koje ne pokažu znakove gonjenja treba ponovo pregledati nakon 11 dana, eventualno im aplicirati još jednu injekciju te ih osjemeniti tijekom gonjenja ili određeno vrijeme tj. jednokratno 72-84 sata nakon aplikacije druge doze ili dvokratno 72 sata te potom 96 sati nakon aplikacije.

Indukcija porođaja

Ako se VMP aplicira kravi u vrijeme očekivanog termina normalnog porođaja inducirat će se teljenje. Porođaj treba potaknuti u vrijeme predviđenog termina teljenja, a to ne smije biti više od 10 dana prije očekivanog termina. Indukciju porođaja, osim u patološkim slučajevima, ne treba pokušati prije 270-og dana steonosti (računano s danom osjemenjivanja). Sve tretirane jedinke moraju biti pod nadzorom. U svim slučajevima skraćivanja vremena gravidnosti veća je vjerojatnost zaostajanja posteljice.

Prekid normalne ali neželjene gravidnosti (indukcija pobačaja)

Neželjena gravidnost može se u krava prekinuti u vremenu od tjedan dana nakon koncepcije pa do 150-og dana gravidnosti. Najbolji rezultati postižu se tijekom prvih 100 dana steonosti. Poslije primjene VMP-a krave je nužno promatrati kako bi se uvjerali da su u cijelosti izbacile plod i plodne ovojnice.

Prekid patološke gravidnosti

Mumificirani fetus – VMP potiče luteolizu u bilo kojem stadiju gravidnosti i izbacivanje mumificiranog ploda iz maternice u rodnicu, odakle ga je često potrebno manualno ukloniti. Nakon toga uspostaviti će se normalna ciklička aktivnost jajnika.

Hidrops plodnih ovojnica – nakupljanje abnormalno velike količine tekućine u plodnim mjehurima amnionu i/ili alantoisu može uzrokovati komplikacije i smrt. Takvo stanje ne uspijeva se uvijek riješiti punkcijom plodnih mjehura. U ovakvim slučajevima najčešće je dostatna jedna doza VMP-a za prekid gravidnosti.

Kronični endometritis (i piometre)

Liječenje se provodi aplikacijom jedne doze VMP-a. U kroničnim slučajevima tretman se može ponoviti nakon 10-14 dana.

Ovarijske luteinske ciste

Cistično promijenjeni jajnici s perzistirajućim „luteinskim tkivom“ uzrok su izostanka gonjenja. Primjenom VMP-a i razgradnjom luteinskih cista može se pokušati ispraviti to stanje i uspostaviti normalna ciklička aktivnost jajnika.

Ostale indikacije: Kontrolirano rasplodivanje krava

Primjeri iz korištenih programa:

- I. Kravama u kojih se palpacijom utvrdi *corpus luteum* jednokratno se aplicira VMP, a nakon pojave estrusa životinja se osjemeni.
- II. Nadzor tretiranih životinja provodi se tijekom 6 dana nakon aplikacije VMP-a, te ukoliko se u to vrijeme pojavi estrus životinja se osjemeni.
- III. Dvije injekcije apliciraju se s razmakom od 11 dana, a životinje se osjemene kad se gone ili u fiksno vrijeme (npr. 72 i 96 sati nakon druge injekcije).
- IV. Postupiti kao pod III.) no treba osjemeniti svaku životinju koja pokaže znakove gonjenja prije druge injekcije. Zato se druga injekcija daje samo kravama koje se ne gone unutar tog vremena, a osjemeni ih se pri pojavi estrusa ili u određeno vrijeme (vidi dolje).

U pravilu se u krava očekuje gonjenje unutar 6 dana nakon jednokratne aplikacije sintetskog analoga PG-F_{2a}. Ako se apliciraju dvije injekcije odgovor je brži. Bez obzira koji program se koristi životinje se može osjemeniti kada se otkrije estrus. Takozvano fiksno vrijeme inseminacije može se primijeniti samo nakon druge injekcije (postupak opisan u točki III. ili IV.). U potonjem slučaju preporuka je da krave treba osjemeniti jednokratno nakon 72-84 sata, ili dvokratno 72 sata i 96 sati poslije druge injekcije.

Rezultati dvokratnog osjemenjivanja ponekad su bolji u odnosu na jednokratno, no za svaki uzgoj treba prosuditi ekonomsku opravdanost takva postupka.

Za uspješno osjemenjivanje životinje se moraju normalno tjerati. Zato se obavljanjem rektalne pretrage prije umjetnog osjemenjivanja (UO) sprječava inseminacija jedinki koje se ne gone ili su već gravidne.

Kako bi se postigli optimalni rezultati u rasplodivanju treba obratiti pozornost na prehranu i kondiciju životinja. U razdoblju osjemenjivanja nužno je izbjegavati iznenadne promjene količine i sastava hrane te promjene držanja primjerice stvaranje novih skupina što može u životinja uzrokovati stres. Ako se krave umjetno osjemenjuju treba prije provođenja postupka provjeriti kakvoću sjemena i ispravnost tehnike osjemenjivanja.

Kobila

VMP se primjenjuje jednokratno u mišić u dozi 1-2 mL/životinja (odgovara 250 do 500 µg kloprostenola).

Ženke poniji i magarice: jedan doza VMP-a primijenjena u mišić je 0,5-1,0 mL/životinja (odgovara 125 do 250 µg kloprostenola).

Indukcija luteolize nakon rane smrtnosti i resorpcije embrija

U 8-10% kobila tijekom prvih 100 dana nakon oplodnje uginu embrij. U takvim okolnostima održavanje funkcija žutog tijela na ovariju sprječava pojavu estrusa.

Prekid prolongiranog (perzistentnog) diestrusa

U negravidnih kobila čest je spontano prolongiran diestrus. Većina takvih jedinki se ne tjera, a to stanje prije odgovara produženom diestrusu nego anestrusu, posebno u kasnijem razdoblju sezone rasplodivanja.

Prekid lažne gravidnosti

U pojedinih kobila koje su bile normalno pripuštene i parene može se nakon nekog vremena utvrditi da nisu koncipirale. Pri tome zametak nije bio resorbiran ni pobačen, a životinje iskazuju kliničke znakove ždrebnosti. Za takve jedinke kaže da su „lažno gravidne“.

Tretman laktacijskog anestrusa

U kobila u laktaciji koje su normalno iskazale znakove prvog estrusa nakon ždrebljenja primjena kloprostenola sprječava izostanak redovitog ciklusa tijekom nekoliko mjeseci.

Uspostava spolnog ciklusa u neplodnih/mladih nepripuštenih kobila

Neke od tih životinja otkriju se prilikom redovitog pregleda pri kojem se može utvrdi postojanje funkcionalnog žutog tijela, odnosno može se utvrditi da pate od perzistentne lutealne funkcije. U takvih životinja ne iskazuju se normalni znakovi estrusa („tiho gonjene“) iako im se nastavlja ciklička aktivnost jajnika.

Pomoć pri upravljanju reprodukcijom stada

Izdvojeno držane kobile kao i one držane u skupini može se dovesti u estrus u planirano vrijeme što u sezoni parenja olakšava i poboljšava iskorištavanje pastuha.

4.10 Predoziranje (simptomi, hitni postupci, antidoti), ako je nužno

Krava

Primjena doze 5-10 x veće od preporučene u krava, najčešće dovodi do povišenja rektalne temperature. Ova je pojava u pravilu prolazna i kravama ne šteti. U nekih životinja javlja se pojačano slinjenje.

Kobila

U slučaju predoziranja u kobila je najčešći štetni učinak znojenje i pad rektalne temperature. Ove promjene su prolazne, a životinjama ne štete. Druge moguće reakcije su porast frekvencije srčanog

ESTRUMATE.

otopina za injekciju

KLASA: UP/1-322-05/21-01/594

URBROJ: 525-10/0549-21-4

Ministarstvo poljoprivrede

kolovoz 2021.

ODOTRENO

rada i disanja, osjećaj nelagode u abdomenu, nekoordinirano kretanje i ležanje. U slučaju da se pojave navedeni simptomi vidljivi su u pravilu unutar 15 minuta nakon injekcije, a spontano nestanu povuku se za jedan sat. Pri tome kobile obično nastave jesti.

4.11 Karencija(e)

Krava

Meso i jestive iznutrice: 1 dan

Mlijeko: nula sati

Kobila

Ne primjenjivati kobilama namijenjenima za hranu.

5. FARMAKOLOŠKASVOJSTVA

Farmakoterapijska skupina: urogenitalni sustav i spolni hormoni, prostaglandini, kloprostenol
ATCvet kod: QG02AD90

5.1 Farmakodinamička svojstva

Kloprostenol je sintetski analog prostaglandina $F_{2\alpha}$ (PG- $F_{2\alpha}$). Sadrži R- i S-enantiomer. Primjenjuje se u krava i kobilama. Djeluje snažno luteolitički te potiče funkcionalnu i morfološku regresiju žutog tijela (CL). Nakon luteolize slijedi estrus i normalna ovulacija. Već 2 sata po primjeni PG- $F_{2\alpha}$ razina progesterona u plazmi počinje se smanjivati, a bazalne vrijednosti dostignu unutar 24 sata. Posljedično se kod krava s osjetljivim žutim tijelom (staro najmanje 5 dana) javi estrus za 2-5 dana po tretmanu. Učinak kloprostenola na glatke mišiće (pr. miometrij) sličan je djelovanju samog PG- $F_{2\alpha}$ (potiču kontrakcije). Krave i kobile su u prvih 4-5 dana poslije ovulacije refrakterne na luteolitički učinak PG- $F_{2\alpha}$.

5.2 Farmakokinetički podatci

Nakon injekcije u mišić kloprostenol se brzo apsorbira, a vršna koncentracija (C_{max}) postigne se unutar prvih 15-90 min. U krava se kloprostenol opsežno metabolizira na tetranorsku kiselinu kloprostenola, izdvojenu kao δ -lakton i konjugate glukuronida. Njihova razina u krvi se brzo smanjuje, a za 5-6 sati ti se metaboliti u cijelosti izluče mokraćom. Poluvrijeme eliminacije kloprostenola iz plazme ($t_{1/2\beta}$) je kratko (1 do 3 sata). Stoga je nakon 8 sati njegova koncentracija u plazmi tek 0,00004 $\mu\text{g/mL}$. Kloprostenol se najvećim dijelom izlučuje mokraćom. Četiri sata poslije injekcije rezidue kloprostenola se ne mogu dokazati u mlijeku, a nakon 24 sata ni u jetri, mišićima, srcu, bubrezima, maternici, jajnicima, koži, mozgu i masti.

Svojstva koja se tiču zaštite okoliša

Nema opasnosti ako se VMP koristi u skladu s uputom.

6. FARMACEUTSKI PODATCI

6.1 Popis pomoćnih tvari

Benzilni alkohol (E 1519)
Citratna kiselina, bezvodna
Natrijev citrat
Natrijev klorid
Voda za injekcije

ESTRUMATE.
otopina za injekciju
KLASA: UP/I-322-05/21-01/594
URBROJ: 525-10/0549-21-4

Ministarstvo poljoprivrede

kolovoz 2021.
ODOBRENO

6.2 Glavne inkompatibilnosti

Veterinarsko-medicinski proizvod se ne smije miješati s drugim veterinarsko-medicinskim proizvodima posebice s jako kiselim/lužnatim proizvodima.

6.3 Rok valjanosti

Rok valjanosti veterinarsko-medicinskog proizvoda kad je zapakiran za prodaju: 24 mjeseca.
Rok valjanosti poslije prvog otvaranja unutarnjeg pakovanja: 28 dana.

6.4 Posebne mjere pri čuvanju

Ovaj VMP ne zahtijeva nikakve posebna temperaturne uvjete čuvanja.
Držati bočicu u vanjskom kartonu radi zaštite od svjetla.

6.5 Osobine i sastav unutarnjeg pakovanja

Bezbojna staklena bočica (staklo tipa I) s 10 mL ili 20 mL, zatvorena brombutilnim čepom (tip I) koji je obložen s etilen-tetrafluoretilenom (ETFE) i zapečaćena aluminijskom kapičicom s plastičnim zaštitnim poklopcem.

Veličine pakovanja:

Kartonska kutija s 1 bočicom s 10 mL VMP-a.

Kartonska kutija s 1 bočicom s 20 mL VMP-a.

Ne moraju sve veličine pakovanja biti u prometu.

6.6 Posebne mjere opreza prilikom odlaganja neupotrijebljenog veterinarsko-medicinskog proizvoda ili otpadnih materijala dobivenih primjenom tih proizvoda

Bilo koji neupotrijebljeni veterinarsko-medicinski proizvod ili otpadni materijali dobiveni primjenom tih veterinarsko-medicinskih proizvoda trebaju se odlagati u skladu s propisima o zbrinjavanju otpada.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE U PROMET

Intervet International B.V.,
Podružnica u Republici Hrvatskoj
Ivana Lučića 2a
10000 Zagreb
Republika Hrvatska

8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE U PROMET

UP/I-322-05/21-01/594

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA/PRODULJENJA ODOBRENJA

Dana 17. kolovoza 2021. godine.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Dana 17. kolovoza 2021. godine.

ZABRANA PRODAJE, OPSKRBE I/ILI PRIMJENE

Nije primjenjivo.

ESTRUMATE,
otopina za injekciju
KLASA: UP/I-322-05/21-01/594
URBROJ: 525-10/0549-21-4

Ministarstvo poljoprivrede

kolovoz 2021.

ODOBRENO