

ANNEXE I

RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT VÉTÉRINAIRE

Gabbrostim, 2 mg/ml, solution injectable®

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Par ml:

Substance active:

Alfaprostol 2 mg

Excipient(s):

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Solution injectable pour administration par voie intramusculaire profonde stricte.

4. INFORMATIONS CLINIQUES

4.1 Espèces cibles

Bovins (vaches), porcins (truies) et équins (juments).

4.2 Indications d'utilisation, en spécifiant les espèces cibles

Vaches et génisses :

- induction et synchronisation de l'œstrus chez les vaches et génisses montrant des dates de cycle connues ou inconnues
- induction de la parturition
- anoestrus par persistance du corps jaune ou par kyste lutéinique
- suboestrus (chaleurs silencieuses)
- pyomètre (endométrite chronique)
- expulsion des fœtus momifiés

Porcs

- induction de la parturition

Juments

- induction de l'œstrus chez les juments avec un cycle normal
- induction de l'œstrus après la parturition
- anoestrus chez les juments par persistance du corps jaune

4.3 Contre-indications

Ne jamais utiliser le médicament vétérinaire chez une femelle gestante en dehors des indications précises pour lesquelles il est préconisé (consulter le § "Indications").

Ne pas utiliser chez les animaux présentant des spasmes de l'appareil respiratoire ou du tractus gastro-intestinal.

4.4 Mises en garde particulières <à chaque espèce cible>

A. BOVINS

1. Contrôle du cycle oestral

1.1 Déclenchement et synchronisation de l'œstrus : cycle connu:

L'injection d'alfaprostol, en période sensible du cycle, soit entre le 5ème et le 17ème jour, déclenche l'œstrus et l'ovulation dans les 2 à 4 jours suivant l'injection.

1.2 Déclenchement et synchronisation de l'œstrus: *cycle inconnu*:

Dans la majorité des cas, deux injections d'alfaprostol à 11 jours d'intervalle l'une de l'autre, sont nécessaires pour déclencher l'œstrus. Cette méthode est basée sur le fait que la réponse des femelles à l'activité lutéolytique des prostaglandines se situe entre le 5ème et le 17ème jour du cycle des animaux traités. Deux situations peuvent se présenter:

- L'injection se situe dans la phase sensible du cycle et l'œstrus apparaît dans les 2 à 4 jours.
- L'injection se situe en phase réfractaire (0 au 4ème jour et du 18ème au 21ème jour du cycle) et rien ne se passe. Dans cette situation, une seconde injection réalisée 11 jours après la première se positionnera obligatoirement en phase sensible et 2 à 4 jours après, l'œstrus apparaîtra. En présence d'œstrus déclenché par l'alfaprostol, la fécondation sera réalisée, soit naturellement, soit artificiellement (insémination).

Deux méthodes de fécondation peuvent être adoptées:

- Par détection de l'œstrus: après injection d'alfaprostol, toute femelle en oestrus est fécondée naturellement ou artificiellement. Celles ne présentant pas d'œstrus sont mises à part et reçoivent 11 jours après, une seconde injection. Dès l'apparition de l'œstrus, elles sont fécondées.
- Par synchronisation des oestrus pour insémination artificielle: Ipso facto, les oestrus sont programmés par 2 injections d'alfaprostol distantes de 11 jours. L'insémination artificielle sera toujours faite après la seconde injection, en présence ou non d'œstrus. Il y aura 2 inséminations à temps fixés après la seconde injection, à la 48ème heure et à la 72ème heure chez la génisse; à la 72ème heure et à la 96ème heure chez la vache. Si on ne souhaite pratiquer qu'une seule insémination, celle-ci s'effectuera après la 2ème injection: chez la génisse à la 60ème heure et chez la vache à la 84ème heure. Pour obtenir des résultats satisfaisants, les conditions suivantes doivent être remplies:
 - ◆ Les femelles reproductrices doivent être en bonne condition physique.
 - ◆ L'insémination artificielle doit être pratiquée par un personnel compétent.

2. Induction de la parturition

L'alfaprostol peut induire la parturition chez la vache à terme de sa gestation (279-289 jours) avec expulsion fœtale dans les 18 à 36 heures suivant l'injection. La mise-bas provoquée se révèle utile en cas de gestation prolongée, lors de stress et éventuellement pour prévenir des dystocies par disproportion fœto-maternelle. Dans certains cas, la mise-bas provoquée est suivie d'une rétention placentaire, mais le plus souvent, le placenta est spontanément rejeté, même si la délivrance est tardive.

3. Anoestrus par persistance du corps jaune ou par kystes lutéaux

Les femelles affectées d'un corps jaune persistant ou de kystes lutéaux sont judiciables d'un traitement à l'alfaprostol. Après injection, l'œstrus apparaît avec ovulation dans les 2 à 4 jours.

4. Suboestrus (chaleur silencieuse)

Particulièrement en hiver, les vaches laitières n'extériorisent pratiquement pas leurs chaleurs; celles-ci sont difficiles à détecter. Dans ce cas, après s'être assuré de la présence de corps jaune par palpation transrectale, on utilisera l'alfaprostol et on inséminera l'animal par 2 fois, à la 72ème heure et à la 96ème heure suivant l'injection.

5. Pyomètre (métrite chronique)

L'alfaprostol peut être utilisé dans le traitement du pyomètre (affection utérine où la présence d'un corps jaune persistant bloque le déroulement normal du cycle oestral). Une injection, par son action lutéolytique, fera régresser le corps jaune, permettant la reprise d'un cycle normal avec comme conséquence la contraction et la vidange de l'utérus. Si nécessaire, une seconde injection peut être pratiquée 10 à 12 jours après la première.

6. Momification fœtale

Par lutéolyse du corps jaune gravide, l'alfaprostol permet l'expulsion d'un fœtus momifié dans un délai de 2 à 4 jours avec apparition de nouvelles chaleurs. En cette circonstance, des soins attentifs doivent être apportés à l'animal.

B. PORCINS

Induction de la mise bas chez la truie

L'administration de l'alfaprostol à la truie en fin de gestation (du 111^{ème} au 112^{ème} jour) permet d'obtenir la mise bas habituellement entre la 18^{ème} heure et la 36^{ème} heure, mais le plus souvent (80 % des cas), entre la 20^{ème} heure et la 30^{ème} heure suivant l'injection.

Avertissements:

- Ne jamais utiliser l'alfaprostol avant le 111^{ème} jour de la gestation, car la mamelle n'est pas suffisamment réceptive pour développer une lactation complète.
- Injecter profondément l'alfaprostol dans le muscle afin d'éviter de répandre le médicament vétérinaire dans la graisse sous-cutanée qui interfère négativement sur l'efficacité.
- Dans des cas rares, on peut observer chez certaines truies une légère tachypnée et une légère dépression sensorielle. Ces symptômes disparaissent rapidement sans laisser de traces.

C. EQUINS

1. Déclenchement de l'œstrus chez la jument normalement cyclée

L'utilisation de l'alfaprostol en période sensible du cycle (à partir du 5^{ème} jour suivant l'ovulation) permet d'obtenir, dans les 2 à 4 jours, un œstrus suivi d'une ovulation entre le 6^{ème} jour et le 8^{ème} jour suivant l'injection. En traitant plusieurs juments au même moment, on pourra grouper leurs chaleurs et organiser leur fécondation.

2. Déclenchement de l'œstrus après le part

En vue de rapprocher deux gestations successives, on a tendance à inséminer les juments pendant les chaleurs de poulinage qui surviennent dans les 10 jours suivant la mise bas. Il se trouve que le pourcentage de fécondation est habituellement faible du fait de l'involution utérine ou de processus inflammatoires. Après examen gynécologique, un traitement à l'alfaprostol, réalisé 8 à 10 jours après les chaleurs du poulinage ou bien 20 à 21 jours après la mise bas induit l'œstrus dans les 2 à 4 jours et une ovulation dans les 6 à 8 jours qui suivent l'injection.

3. Anoestrus de la jument dû à la présence persistante du corps jaune.

L'administration d'alfaprostol induit les chaleurs en moyenne 4 jours après le traitement; l'ovulation se fait en moyenne 6 jours après le traitement.

4.5 Précautions particulières d'emploi

Précautions particulières d'emploi chez l'animal

Le médicament vétérinaire devra être utilisé avec prudence chez les animaux atteints de troubles respiratoires ou intestinaux chroniques ou aigus.

Pour réduire le risque d'infections anaérobies, qui sont liées aux propriétés pharmacologiques des prostaglandines, il faut éviter les injections sur des peaux infectées. Nettoyer et désinfecter soigneusement le site d'injection avant administration.

Précautions particulières à prendre par la personne qui administre le médicament vétérinaire aux animaux

Un contact direct avec la peau ou les muqueuses de l'utilisateur doit être évité; les prostaglandines de type F_{2α} peuvent être absorbées par la peau et peuvent amener à des bronchospasmes ou à des avortements. L'auto-injection ou le contact avec la peau doit être évité.

Les femmes enceintes ou en âge d'avoir des enfants, les asthmatiques et les personnes souffrant d'autres maladies respiratoires doivent être prudents si ils manipulent le cloprosténol.

Ces personnes doivent porter des gants pendant le traitement.

En cas de contact accidentel avec la peau, rincer immédiatement et abondamment à l'eau et au savon.

En cas d'auto-injection accidentelle, demandez immédiatement conseil à un médecin et montrez-lui la notice ou l'étiquette..

4.6 Effets indésirables (fréquence et gravité)

L'alfaprostol possède une action spécifique et sélective sur le corps jaune. De ce fait, le médicament vétérinaire ne présente pas de réactions secondaires telles que sudations, ptyalisme, diarrhée et excitation. Chez la truie seulement, quelques rares cas de tachypnée et de légère dépression sensorielle ont été notés. Ces phénomènes sont transitoires et n'ont pas d'effets néfastes.

Une infection anaérobie peut apparaître lorsque des bactéries anaérobies pénètrent dans les tissus au site d'injection, particulièrement après une injection intramusculaire.

La fréquence des effets indésirables est définie comme suit :

- très fréquent (effets indésirables chez plus d'1 animal sur 10 animaux traités)
- fréquent (entre 1 et 10 animaux sur 100 animaux traités)
- peu fréquent (entre 1 et 10 animaux sur 1 000 animaux traités)
- rare (entre 1 et 10 animaux sur 10 000 animaux traités)
- très rare (moins d'un animal sur 10 000 animaux traités, y compris les cas isolés)

4.7 Utilisation en cas de gestation, de lactation ou de ponte

Le médicament vétérinaire ne peut être administré aux femelles gestantes que dans le cadre des indications pour lesquelles il est préconisé.

4.8 Interactions médicamenteuses et autres formes d'interactions

Comme les anti-inflammatoires inhibent la synthèse endogène des prostaglandines, ne pas les utiliser lors de l'administration du médicament vétérinaire.

4.9 Posologie et voie d'administration

Voie intramusculaire stricte.

- Vaches et génisses: 0,75 ml du médicament vétérinaire pour 100kg de poids vif, soit 1,5mg d'alfaprostol pour 100kg de poids vif. Quel que soit le poids de l'animal, il n'est pas nécessaire de dépasser 4 ml par animal.
- Truies: Quel que soit le poids de l'animal, injecter 1ml du médicament vétérinaire, ce qui correspond à 2 mg d'alfaprostol.
- Juments: Quel que soit le poids de l'animal, injecter 1,5 ml du médicament vétérinaire soit 3 mg d'alfaprostol.

4.10 Surdosage (symptômes, conduite d'urgence, antidotes), si nécessaire

Le surdosage n'apparaît que pour des doses plusieurs fois supérieures aux doses thérapeutiques. Les symptômes sont les suivants:

- Truies: bradycardie, tachypnée, dépression sensorielle.
- *Action hypertensive*: chez les porcs, l'alfaprostol induit une augmentation significative de la pression artérielle pulmonaire et de la résistance vasculaire pulmonaire après administration intraveineuse. Cet effet a été observé après administration d'une dose 5 fois supérieure à la dose recommandée.
- Vaches: tachypnée.
- Juments: fèces molles, tachycardie, tachypnée, augmentation des SGPT et de la protéinurie.

Ces manifestations sont transitoires et disparaissent spontanément en un court laps de temps.

4.11 Temps d'attente

- Viande et abats:
Les animaux destinés à la consommation humaine ne peuvent être abattus que 24 heures après le dernier traitement.
- Lait:
Le lait provenant d'animaux traités ne peut servir à la consommation humaine dans les 24 heures qui suivent le traitement.

5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

Groupe pharmacothérapeutique: l'alfaprostol appartient à la classe des prostaglandines de type F_{2α}.
Code ATCvet : QG02AD94

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Mécanisme d'action: L'alfaprostol a une action identique à la prostaglandine endogène PGF_{2α} par son pouvoir lytique du corps jaune cyclique, persistant ou gestatif. Cet effet lutéolytique ne se manifeste que pendant les périodes de sensibilité bien déterminées du cycle oestral. Il se traduit par une diminution brutale du taux sanguin de la progestérone dans les 12 à 24 premières heures, suivie dans les 24 à 48 heures par une complète lutéolyse. En dehors de l'action lutéolytique, l'alfaprostol induit la libération de gonadotrophines hypophysaires (LH et FSH). Les périodes du cycle oestral, sensibles à l'alfaprostol, sont les suivantes:

- Vaches et génisses: du 5ème au 17ème jour chez les femelles normalement cyclées
- Juments: à partir du 5ème jour après l'ovulation
- Truies: dans les 2 jours avant la parturition

Effets sur la musculature lisse: L'alfaprostol a un effet contracturant sur l'utérus de la ratte, sur l'estomac du rat et sur la trachée du cobaye.

5.2 Caractéristiques pharmacocinétiques

Profil hormonal: La concentration dans le plasma du produit total (métabolites + molécule) atteint son maximum de 2 à 3 ng/ml dans les 1,5 à 2,5 heures après l'injection. Vingt-quatre heures après celle-ci, ces concentrations sont de l'ordre de 0,08 à 0,13 ng/ml (3 à 7 % des valeurs maximales). Au bout de 5 jours, les concentrations trouvées sont de l'ordre de 0,06 à 0,07 ng/ml (limite de détection).

Demi-vie plasmatique: 8 heures pour les vaches, 3 heures pour les truies et 6 heures pour les juments.

Élimination: La voie rénale est la principale voie d'élimination du produit. En moyenne 60 à 75 % de la dose sont excrétés par l'urine en 24 heures. Une élimination de 2 à 5 % supplémentaires a lieu jusqu'au 5ème jour.

Répartition tissulaire: 30 minutes après l'injection i.m., le médicament vétérinaire est réparti dans tous les tissus. Le TPR (tissue plasma ratio) est supérieur à 1 pour les organes et les tissus suivants: le rein,

le foie, le poumon et le site d'injection. Au bout de 24 heures, environ 1% de la dose est toujours présent au site d'injection.

6. INFORMATIONS PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Propylène glycol q.s. pour 1 ml

6.2 Incompatibilités majeures

Aucune connue.

6.3 Durée de conservation

Durée de conservation du médicament vétérinaire tel que conditionné pour la vente : 36 mois. Durée de conservation après première ouverture du conditionnement primaire : 28 jours.

6.4 Précautions particulières de conservation

À conserver à une température ne dépassant pas 25 °C.

Ne pas conserver au réfrigérateur. Ne pas congeler.

À conserver dans l'emballage d'origine.

6.5 Nature et composition du conditionnement primaire

Flacon de 4 ml à 8 mg, boîte de 12 flacons de 4 ml.

Flacon de 20 ml à 40 mg, boîte de 12 flacons de 20ml.

Flacon de 50 ml à 100 mg, boîte de 12 flacons de 50 ml.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6 Précautions particulières à prendre lors de l'élimination de médicaments vétérinaires non utilisés ou de déchets dérivés de l'utilisation de ces médicaments

Tous médicaments vétérinaires non utilisés ou déchets dérivés de ces médicaments doivent être éliminés conformément aux exigences locales.

7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

CEVA Santé Animale
Avenue de la Métrologie 6
1130 BRUXELLES
Belgique

8. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

BE-V166101

9. DATE DE PREMIÈRE AUTORISATION/RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION

Date de première autorisation : 27/06/1994

Date du dernier renouvellement : 27/10/2008

10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE

02/07/2019

MODE DE DELIVRANCE

Sur prescription vétérinaire.