

BIJLAGE I

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET DIERGENEESMIDDEL

Gabbrostim, 2 mg/ml, oplossing voor injectie

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Per ml:

Werkzaam bestanddeel:

Alfaprostol 2 mg

Hulpstoffen:

Kwalitatieve samenstelling van hulpstoffen en andere bestanddelen	Kwantitatieve samenstelling als die informatie onmisbaar is voor een juiste toediening van het diergeneesmiddel
Propyleenglycol	q.s. ad 1 ml

Oplossing voor injectie.

3. KLINISCHE GEGEVENS

3.1 Doeldiersoort(en)

Runderen (koeien), varkens (zeugen) en paarden (merries).

3.2 Indicaties voor gebruik voor elke doeldiersoort

Koeien en vaarzen:

- inductie en synchronisatie van de oestrus bij koeien en vaarzen met bekende of onbekende voorafgaande cyclus data
- partusinductie
- anoestrus door een persisterend corpus luteum of door luteale cysten
- suboestrus (stille bronst)
- pyometra (chronische endometritis)
- uitstoting van gemummificeerde foetussen

Varkens:

- partusinductie

Merries:

- oestrusinductie bij merries met een normale cyclus
- oestrusinductie na de partus
- anoestrus bij merries door de persistentie van een corpus luteum

3.3 Contra-indicaties

Het diergeneesmiddel mag nooit buiten de indicaties aan drachtige dieren worden toegediend (zie eveneens § "Indicaties").

Niet gebruiken bij dieren met spastische ziekten van ademhalingsstelsel of maag-darmkanaal.

3.4 Speciale waarschuwingen

A. Runderen

1. Controle van de oestrus

1.1. Inductie en regeling van de oestrus: bekende cyclus

Wanneer alfaprostol gedurende de gevoelige periode van de cyclus ingespoten wordt (tussen de 5de en de 17de dag), treden binnen de 2 tot 4 dagen na de injectie oestrus en ovulatie op.

1.2. Inductie en regeling van de oestrus: onbekende cyclus

In de meeste gevallen zijn 2 injecties van alfaprostol, met een tussenpauze van 11 dagen, nodig om een oestrus te laten optreden. Deze methode is gebaseerd op het feit dat de luteolytische werking van prostaglandinen zich manifesteert tussen de 5de en de 17de dag van de cyclus van de behandelde dieren. Twee situaties kunnen zich voordoen:

- De injectie wordt gegeven tijdens de gevoelige periode en een oestrus treedt binnen 2 tot 4 dagen op.
- De injectie wordt gegeven tijdens de niet-gevoelige periode van de cyclus (tussen dag 0 en dag 4 en tussen dag 18 en dag 21) en blijft zonder gevolg. In dit geval valt een tweede injectie 11 dagen later automatisch in het gevoelige deel van de cyclus; de oestrus treedt dan binnen de 2 tot 4 dagen op. Bij een oestrus geïnduceerd door alfaprostol kan natuurlijke of kunstmatige inseminatie worden toegepast.

Twee bevruchtingsmethoden zijn mogelijk :

- Door oestrusdetectie: Na de injectie van alfaprostol worden alle dieren die een oestrus vertonen natuurlijk of kunstmatig bevrucht. Degenen die geen oestrus vertonen worden 11 dagen later nogmaals behandeld. Zodra een oestrus optreedt worden ook deze dieren bevrucht.
- Door oestrus regeling voor kunstmatige inseminatie: In dit geval krijgen alle dieren 2 injecties met een tussenpauze van 11 dagen. Kunstmatige inseminatie wordt steeds na de tweede injectie toegepast, met of zonder oestrus. Twee inseminaties dienen op vaste tijdstippen na de tweede injectie uitgevoerd te worden, namelijk na 48 en 72 uur bij vaarzen en na 72 en 96 uur bij koeien. Indien één enkele inseminatie wordt uitgevoerd, dan dient deze te gebeuren na de tweede injectie: bij vaarzen 60 uur na de tweede injectie en bij koeien 84 uur. Om een goed resultaat te bereiken, moet aan de volgende voorwaarden worden voldaan:
 - ☐ De vrouwelijke dieren moeten gezond zijn.
 - ☐ De kunstmatige inseminatie moet door ter zake deskundig personeel worden uitgevoerd.

2. Partusinductie

Alfaprostol kan bij koeien op het einde van de dracht (na 279 tot 289 dagen) de partus induceren. Partus vindt plaats binnen 18 tot 36 uur na de injectie. Het kan nuttig zijn de partus op te wekken bij langdurige dracht, in geval van stress en, eventueel, om dystocie door foetus-moederdier disproportie te voorkomen. In sommige gevallen waarbij de partus is opgewekt, is er retentie van de placenta, doch meestal wordt deze spontaan uitgestoten, zelfs bij late partussen.

3. Anoestrus door een persisterend corpus luteum of door luteale cysten

Vrouwelijke dieren die aan een persisterend corpus luteum of aan luteale cysten lijden, kunnen met alfaprostol behandeld worden. Na de injectie zal binnen 2 tot 4 dagen een oestrus met ovulatie optreden.

4. Suboestrus (stille bronst)

Vooraf tijdens de winter gaat bij melkkoeien bronst praktisch onopgemerkt voorbij; detectie is dus moeilijk. In zulke gevallen mag, na vaststelling van de aanwezigheid van een corpus luteum door transrectale palpatie, alfaprostol worden ingespoten en moet het dier 2 maal geïnsemineerd worden, 72 en 96 uur na de injectie.

5. Pyometra (chronische metritis)

Alfaprostol kan worden gebruikt bij de behandeling van pyometra (uterusaandoening waarbij de aanwezigheid van een persisterend corpus luteum het normale verloop van de oestrus verhindert). Slechts één injectie volstaat om het corpus luteum te doen lyseren. Hierna zal de normale cyclus weer op gang komen en zal de uterus contraheren en zich ledigen. Indien nodig mag 10 tot 12 dagen na de eerste injectie een tweede gegeven worden.

6. Gemummificeerde foetussen

Door luteolyse van het corpus luteum, veroorzaakt alfaprostol de uitstoting van gemummificeerde foetussen binnen 2 tot 4 dagen. Na deze uitstoting treedt meteen bronst op. In deze situatie dient het dier met speciale zorgen omringd te worden.

B. Varkens**Partusinductie bij zeugen**

Een injectie alfaprostol bij zeugen op het einde van de dracht (111de tot 112de dag) heeft gewoonlijk partus tot gevolg tussen het 18de en 36ste uur na de injectie; in het merendeel (80%) van de gevallen heeft de partus plaats tussen het 20ste en het 30ste uur na de inspuiting.

Waarschuwingen:

- Alfaprostol nooit vóór de 111de dag inspuiten, aangezien de melkklier niet in staat is om tot een volwaardige lactatie te komen.
- Diep intramusculair inspuiten om te vermijden dat het diergeneesmiddel zich zou verspreiden in de vetlaag; hierdoor kan de werking verminderen.
- Zelden worden bij zeugen de volgende bijwerkingen waargenomen: lichte tachypnoe en lichte sensoriele depressie. Deze symptomen verdwijnen snel en hebben geen gevolgen.

C. Paarden**1. Oestrusinductie bij merries met een normale cyclus**

Wanneer alfaprostol gedurende de gevoelige periode van de cyclus (vanaf de 5de dag na de ovulatie) ingespoten wordt, kan binnen 2 tot 4 dagen een oestrus optreden die dan gevolgd wordt door ovulatie tussen de 6de en de 8ste dag na de injectie. Door verschillende merries gelijktijdig te behandelen, kan men hun bronst en bevruchting groeperen.

2. Oestrusinductie na de partus

Teneinde de termijn tussen twee opeenvolgende drachten te verkorten, heeft men de neiging om merries te insemineren gedurende de veulenbronst die gewoonlijk binnen 10 dagen na de geboorte optreedt. Nochtans is het percentage drachtige dieren gering ten gevolge van uterusinvolutie of ontstekingsprocessen. Na een gynaecologisch onderzoek te hebben uitgevoerd, wordt 8 tot 10 dagen na de veulenbronst of 20 tot 21 dagen na de geboorte met alfaprostol behandeld. Normaal gesproken zal dan de oestrus binnen 2 tot 4 dagen na de injectie plaatshebben en de ovulatie binnen 6 tot 8 dagen.

3. Anoestrus van de merrie die te wijten is aan persistentie van een corpus luteum

Toediening van alfaprostol induceert bronst binnen gemiddeld 4 dagen na de behandeling; de ovulatie heeft gemiddeld 6 dagen na de behandeling plaats.

3.5 Speciale voorzorgsmaatregelen bij gebruikSpeciale voorzorgsmaatregelen voor veilig gebruik bij de doeldiersoort(en):

Het diergeneesmiddel dient voorzichtig gebruikt te worden bij dieren die lijden aan chronische of acute respiratoire of intestinale aandoeningen.

Een anaërobe infectie kan voorkomen als anaërobe bacteriën de weefsels op de injectieplaats binnendringen, in het bijzonder na een intramusculaire injectie.

Om het risico op anaërobe infecties, die aan de farmacologische eigenschappen van de prostaglandinen verbonden zijn, te verminderen, dient een injectie in de besmette huidoppervlakte vermeden te worden. Zorgvuldig de injectieplaats reinigen en ontsmetten voor gebruik.

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

Direct contact met huid of slijmvliezen van de gebruiker dient te worden vermeden. Type $F_{2\alpha}$ prostaglandines kunnen door de huid geabsorbeerd worden en kunnen tot bronchospasmen of miskraam leiden.

Zelf-injectie of huidcontact dienen vermeden te worden.

Zwangere vrouwen, vrouwen die in de leeftijdscategorie zijn om kinderen te baren, astmapatiënten en personen met andere ademhalingsziekten dienen voorzichtig te zijn als ze cloprostenol hanteren.

Deze personen dienen handschoenen te dragen gedurende de behandeling.

Toevallig ongewilde aanraking met de huid dient onmiddellijk met zeep en water gereinigd te worden.

In het geval van accidentele zelfinjectie, 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

Paarden:

Geen bekend.

Varken:

Zelden (1 tot 10 dieren/10.000 behandelde dieren):	Tachypnoe ¹ Hypoaesthesie ¹
---	--

¹ Deze reacties zijn van voorbijgaande aard.

Rund:

Geen bekend.

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 ook de bijsluiter voor de desbetreffende contactgegevens.

3.7 Gebruik tijdens dracht, lactatie of leg

Dracht en lactatie:

Het diergeneesmiddel mag enkel worden toegediend aan drachtige dieren in het kader van de indicaties.

3.8 Interactie met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Daar anti-inflammatoire geneesmiddelen de endogene synthese van de prostaglandinen remmen, mogen deze niet samen met het diergeneesmiddel worden toegediend.

3.9 Toedieningswegen en dosering

Uitsluitend diep intramusculair inspuiten.

- Koeien en vaarzen: 0,75 ml van het diergeneesmiddel per 100 kg lichaamsgewicht, overeenkomend met 1,5 mg alfaprostol per 100 kg lichaamsgewicht. Ongeacht het lichaamsgewicht van het dier, de dosis van 4 ml niet overschrijden.
- Zeugen: Ongeacht het lichaamsgewicht, steeds 1 ml van het diergeneesmiddel, overeenkomend met 2 mg alfaprostol, inspuiten.
- Merries: Ongeacht het lichaamsgewicht, steeds 1,5 ml van het diergeneesmiddel, overeenkomend met 3 mg alfaprostol, inspuiten.

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

Overdosering treedt alleen op bij dosissen die meerdere malen groter zijn dan de therapeutische dosissen. De symptomen zijn de volgende:

- Zeugen: bradycardie, tachypnoe, sensoriele depressie.
- *Hypertensieve werking*: Bij varkens induceert alfaprostol, na i.v. toediening, een significante verhoging van de pulmonaire arteriële druk en van de pulmonaire vasculaire weerstand. Om deze effecten te kunnen vaststellen dient echter een dosis groter dan 5 maal de gewone dosis te worden toegediend.
- Koeien: tachypnoe.
- Merries: dunne ontlasting, tachycardie, tachypnoe, verhoging van de SGPT en proteïnurie.

Deze symptomen zijn van voorbijgaande aard en verdwijnen spontaan na korte tijd.

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 Wachtijd(en)

- Vlees en slachtafval:
Dieren die bestemd zijn voor humane consumptie mogen pas 24 uur na het einde van de behandeling worden geslacht.
- Melk:
De melk van behandelde dieren mag niet gebruikt worden voor humane consumptie binnen de 24 uren die volgen op de behandeling.

4. FARMACOLOGISCHE GEGEVENS

4.1 ATCvet-code: QG02AD94

4.2 Farmacodynamische eigenschappen

Werkingsmechanisme:

Alfaprostol heeft dezelfde werking als endogeen prostaglandine $\text{PGF}_{2\alpha}$, vanwege zijn lytische werking op het corpus luteum, zowel op een persisterend als op een gestatief corpus luteum. De luteolytische werking treedt slechts op gedurende bepaalde gevoelige periodes van de oestriscyclus. De werking gaat gepaard met een sterke afname van de progesteron bloedspiegels gedurende de eerste 12 tot 24 uur, gevolgd door een volledige luteolyse gedurende de volgende 24 tot 48 uur. Behalve zijn luteolytische werking, maakt alfaprostol ook nog gonadotrofinen vrij in de hypofyse (LH en FSH). De voor alfaprostol gevoelige periodes van de oestriscyclus zijn de volgende:

- Koeien en vaarzen: van de 5de tot de 17de dag bij dieren met een normale cyclus
- Merries: vanaf de 5de dag na de ovulatie
- Zeugen: binnen 2 dagen voor het werpen

Invloed op de gladde spieren:

Alfaprostol heeft een contraherend effect op de uterus van ratten, op de maag van ratten en op de trachea van cavia's.

4.3 Farmacokinetische eigenschappen

Hormonaal profiel:

De maximale plasmaspiegel (van de molecule plus zijn metabolieten), met name 2 tot 3 ng/ml, wordt 1,5 tot 2,5 uur na de injectie bereikt. 24 uur na de injectie liggen de plasmaspiegels bij 0,08 tot 0,13 ng/ml (3 tot 7% van de maximale waarden). Na 5 dagen worden concentraties van 0,06 tot 0,07 ng/ml gemeten (detectielimiet).

Plasmahalfwaardetijd:

De plasmahalfwaardetijd bedraagt 8 uur voor koeien, 3 uur voor zeugen en 6 uur voor merries.

Eliminatie:

De nieren zijn de belangrijkste eliminatieweg. Gemiddeld wordt 60 tot 75% van de dosis binnen de 24 uur via de urine geëlimineerd. Tot de 5de dag wordt nog 2 tot 5% bijkomend uitgescheiden.

Weefseldistributie:

30 minuten na i.m. injectie is het diergeneesmiddel over alle weefsels verdeeld. Het TPR (tissue plasma ratio) is groter dan 1 voor de volgende organen of weefsels: nieren, lever, longen en injectieplaats. 24 uur na de injectie is nog ongeveer 1% van de toegediende dosis op de injectieplaats aanwezig.

5. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

5.1 Belangrijke onverenigbaarheden

Geen bekend.

5.2 Houdbaarheidstermijn

Houdbaarheid van het diergeneesmiddel in de verkoopverpakking: 36 maanden.

Houdbaarheid na eerste opening van de primaire verpakking: 28 dagen.

5.3 Bijzondere voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Niet bewaren boven 25 °C.

Niet in de koelkast of de vriezer bewaren.

Bewaren in de oorspronkelijke verpakking.

5.4 Aard en samenstelling van de primaire verpakking

Flacon van 4 ml à 8 mg, doos met 12 flacons van 4 ml.

Flacon van 20 ml à 40 mg, doos met 12 flacons van 20 ml.

Flacon van 50 ml à 100 mg, doos met 12 flacons van 50 ml.

Het kan voorkomen dat niet alle verpakkingsgrootten in de handel worden gebracht.

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

Ceva Santé Animale - Metrologielaan 6 - 1130 Brussel - België

7. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING(EN) VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

BE-V166101

8. DATUM EERSTE VERGUNNINGVERLENING

Datum van eerste vergunningverlening: 27/06/1994

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

25/06/2025

10. INDELING VAN HET DIERGENEESMIDDEL

Diergeneesmiddel op voorschrift.

Gedetailleerde informatie over dit diergeneesmiddel is beschikbaar in de diergeneesmiddelendatabank van