

Ο υπέρ - αγωνιστής GnRH νέας γενιάς

Ο υπέρ - αγωνιστής GnRH νέας γενιάς

FOR VETERINARIANS  
F044/E/o

**Dalmarelin**<sup>®</sup>

ΛΕΚΙΡΕΛΙΝΗ



**ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ (S.P.C.)** 1. **ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ** DALMARELIN, 25 micrograms/ml, ενέσιμο διάλυμα για αγελάδες, φαρβάδες και κουνέλια. 2. **ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ** 1 ml περιέχει: **Δραστικό συστατικό:** Lecirelin acetate equivalent to lecirelin 25 µg. **Έκδοχα:** Benzyl alcohol (E1519) 20 mg. Βλ. πλήρη κατάλογο εκδόχων στο κεφάλαιο 6.1. 3. **ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΗ ΜΟΡΦΗ** Ενέσιμο διάλυμα. 4. **ΚΛΙΝΙΚΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ**  
**4.1 Είδη ζώων** Αγελάδες, φαρβάδες και κουνέλια. **4.2 Θεραπευτικές ενδείξεις προσδιορίζοντας τα είδη ζώων** **Αγελάδες:** - Πρόληψη και θεραπεία των κύστεων ωοθυλακίου. - Πρόκληση φυσιολογικού κύκλου σε άνωστρες αγελάδες ή σε αγελάδες με ανώμαλους ή παρατεταμένους κύκλους. - Σύντομοι, ή σιωπηλοί οίστροι, ή παρατεταμένοι οίστροι. - Επαναλαμβανόμενες επιστροφές (πολλαπλές τεχν. σπερματεγύσεις) σε οίστρο. - Συγχρονισμός ωοθυλακιορρηξίας σε μοσχίδες και αγελάδες σε συνδυασμό με την πρόκληση οίστρου με προσταγλανδίνες. **Φαρβάδες:** - Πρόκληση ωοθυλακιορρηξίας. - Βελτίωση του ποσοστού συλλήψεων. **Κουνέλια:** - Πρόκληση ωοθυλακιορρηξίας. - Βελτίωση του ποσοστού συλλήψεων. **4.3 Αντενδείξεις** Καμία.  
**4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις για κάθε είδος ζώου** Καμία. **4.5 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά την χρήση** **Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά την χρήση σε ζώα** Υποβίβητε κατάλληλες προφυλάξεις για αποστειρωμένη χορήγηση. **Ιδιαίτερες προφυλάξεις που πρέπει να λαμβάνονται από το άτομο που χορηγεί το φαρμακευτικό προϊόν σε ζώα** Η GnRH και τα ανάλογά της μπορεί να απορροφηθούν από την άμεση επαφή με το δέρμα. Εάν το προϊόν έρθει σε επαφή με το δέρμα, πλύνετε προσεκτικά το σημείο με σαπούνι και νερό. **4.6 Αντεπιθύμητες ενέργειες (συγγένεια και σοβαρότητα)** Δεν έχουν παρατηρηθεί. **4.7 Χρήση κατά την κύηση, τη γαλουχία ή την ωοκίση** Αν και οι LHRH ορμόνες δεν πρέπει να χρησιμοποιούνται κατά την κύηση, δεν δημιουργούν τερατογένεση. **4.8 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπιδράσεων** Δεν έχουν παρατηρηθεί. **4.9 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης** Το ιδιοσκευάσμα ενδείκνυται για ενδομυϊκή χορήγηση. Η ενδοφλέβια χορήγηση είναι, επίσης δυνατή. **Αγελάδες:** - Πρόληψη και θεραπεία των κύστεων ωοθυλακίου: 50-100 mg (2-4 ml). Η υψηλότερη δοσολογία συνιστάται για παραμένουσες κύστες μετά από περίοδο 2 τουλάχιστον εβδομάδων από την πρώτη χορήγηση. Για την πρόληψη της δημιουργίας κύστεων συνιστάται η χορήγηση 50 mg (2 ml) τη 14η-20η ημέρα μετά τον τοκετό. - Πρόκληση φυσιολογικού κύκλου σε άνωστρες αγελάδες, ή σε αγελάδες με ανώμαλους ή παρατεταμένους κύκλους: 25-50 mg (1-2 ml). Στην περίπτωση που δεν διαπιστώνεται ωοθηκική δραστηριότητα στο διάστημα 10-12 ημερών από την αγωγή, επαναλαμβάνεται η χορήγηση. - Σύντομοι, ή σιωπηλοί οίστροι, ή παρατεταμένοι οίστροι: 25-50 mg (1-2 ml). - Επαναλαμβανόμενες επιστροφές σε οίστρο: 25-50 mg (1-2 ml), 2-8 ώρες πριν τη σπερματέγχυση. - Συγχρονισμός ωοθυλακιορρηξίας σε μοσχίδες και αγελάδες σε συνδυασμό με την πρόκληση οίστρου με προσταγλανδίνες: 25-50 mg (1-2 ml), 72 ώρες μετά την χορήγηση PGF2α. - Βελτίωση της γαλουχίας: 1-2 ml, αμέσως πριν τη σπερματέγχυση. **Φαρβάδες:** - Πρόκληση ωοθυλακιορρηξίας και βελτίωση του ποσοστού συλλήψεων: 100 mg (4 ml). Η χορήγηση διενεργείται εφόσον προηγηθεί υποχρεωτικά εξέταση και διαπιστωθεί ωοθυλακίο διαμέτρου τουλάχιστον 40 mm. Η αγωγή επαναλαμβάνεται εάν μετά από 24-36 ώρες δεν διαπιστωθεί ωοθυλακιορρηξία. **Κουνέλια:** - Πρόκληση ωοθυλακιορρηξίας και βελτίωση του ποσοστού συλλήψεων: 5-7,5 mg (0,2-0,3 ml). Η αγωγή μπορεί να αρχιστεί ήδη την 24η ώρα μετά τον τοκετό. Η οσχία ή η σπερματέγχυση πρέπει να διενεργηθεί αμέσως μετά την χορήγηση. **4.10 Υπερδοσολογία (συμπτώματα, μέτρα αντιμετώπισης, αντιδοτά, εάν είναι απαραίτητα)** Δεν έχουν αναφερθεί συμπτώματα υπερδοσολογίας. **4.11 Χρόνος(οι) αναμονής Κρέας και εβδόμιοι ιστοί:** (0) ημέρες. **Γάλα:** (0) ώρες. **5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ** Φαρμακοθεραπευτική ομάδα: Γοναδοτροπίνη-απελευθερωσης ορμονών. Κωδικός ATCvet: QH01CA92.  
**5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες** Το DALMARELIN περιέχει ένα συνθετικό υποθαλαμικό ανάλογο της GnRH (λενεαπεπτιδίου αντι δεκαπεπτιδίου). Η λεκιρελίνη (lecirelin) ρυθμίζει την έκκριση των LH και FSH στο ανώτερο υποφυσιακό επίπεδο. Έχει, επίσης, μακρύτερη διάρκεια δράσεως (έως 240 λεπτά) απ' ό,τι η αντίστοιχη φυσική ορμόνη. **5.2 Φαρμακοκινητικά στοιχεία** Η φαρμακοκινητική συμπεριφορά της λεκιρελίνης εξαρτάται από το είδος του ζώου και από τη δόση. Στη δοσολογία των 50 µg/ζώο, απεκκρίνεται ταχέως στις μοσχίδες (t½ e 39 λεπτά) απ' ό,τι στις αγελάδες (t½ e 48 λεπτά). Η βραδύτερη απέκκριση της στο πρόβατο (t½ e 142 λεπτά) επιβεβαιώνει από την μεγαλύτερη ποσότητα του δραστικού συστατικού ανά κιλό σωματικού βάρους. Στην ίδια δοσολογία, η βιοδιαθεσιμότητα της στις μοσχίδες προσδιορίζεται στο ένα δέκατο της διαθεσιμότητας σε άλλα είδη. **6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ** 6.1 **Κατάλογος εκδόχων** Benzyl alcohol (E1519) - Glacial acetic acid (E260) - Disodium phosphate dodecahydrate (E339) - Sodium chloride - Water for injections. **6.2 Συμβατότητες** Λόγω έλλειψης μελετών συμβατότητας, το παρόν κτηνιατρικό φαρμακευτικό προϊόν δεν πρέπει να αναμειγνύεται με άλλα κτηνιατρικά φαρμακευτικά προϊόντα. **6.3 Διάρκεια ζωής** Διάρκεια ζωής του κτηνιατρικού φαρμακευτικού προϊόντος σύμφωνα με τη συσκευασία πώλησης 2 έτη. Διάρκεια ζωής μετά το πρώτο άνοιγμα της στοιχειώδους συσκευασίας 28 ημέρες. **6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη φύλαξη του προϊόντος** Μη φυλάσσεται σε θερμοκρασία μεγαλύτερη των 25° C. Φυλάσσεται προστατευμένο από το φως. **6.5 Φύση και σύνθεση της στοιχειώδους συσκευασίας** 10 ml υάλινα φιαλίδια τύπου II με ελαστομερή πώματα, σφραγισμένα με δακτύλιο αλουμινίου. Κοιτί με 1 φιαλίδιο των 10 ml. Κοιτί με 5 φιαλίδια των 10 ml. Μπορεί να μην κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες. **6.6 Ειδικές προφυλάξεις απόρριψης ενός χρησιμοποιηθέντος κτηνιατρικού φαρμακευτικού προϊόντος ή άλλων υλικών που προέρχονται από τη χρήση του προϊόντος, αν υπάρχουν** Κάθε μη χρησιμοποιηθέν προϊόν ή μη χρησιμοποιηθέντα υπολείμματα του πρέπει να απορρίπτονται σύμφωνα με τις ισχύουσες εθνικές απαιτήσεις. **7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ** FATRO S.p.A. - Via Emilia, 285 - Ozzano Emilia (Bologna), Italy. **8. ΑΡΙΘΜΟΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ** 9681/10-3-2000. **9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ/ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ** Ημερομηνία πρώτης έγκρισης: 10.03.2000. **10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΡΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ** \_\_\_\_\_. **11. ΑΠΑΡΧΗΡΗΣ ΠΩΛΗΣΗΣ, ΔΙΑΘΕΣΗΣ ΚΑΙ Η ΧΡΗΣΗΣ** Δεν ισχύει. **12. ΧΡΗΣΗΣ** Χορηγείται με κτηνιατρική συνταγή.

**References**  
Picard-Hagen N. et al., Effect of gonadorelin, lecirelin, and buserelin on LH surge, ovulation, and progesterone in cattle. Theriogenology 2015, volume 84, issue 2, pag. 177-183.  
Zapletal D et al., Effect of GnRH hormones application on performance of artificial inseminated rabbits (*Oryctolagus cuniculus*) during year. Acta Universitatis Agriculturae et Silviculturae Mendeleianae Brunensis 2003, volume 5, pag. 123-132.



**ΚΤΗΝΙΑΤΡΙΚΑ ΚΑΙ ΖΩΟΤΕΧΝΙΚΑ ΠΡΟΪΟΝΤΑ**  
FATRO HELLAS Μ.ΕΠΕ - 2ο χιλ/τρο ΠΑΙΑΝΙΑΣ-ΣΠΑΤΩΝ, 190 02, ΠΑΙΑΝΙΑ ΑΤΤΙΚΗΣ  
ΤΗΛ: + 30 210 6644331 - FAX: +30 2106644334 - E-mail: fatro@fatro-hellas.gr



FATRO HELLAS S.P.LTD

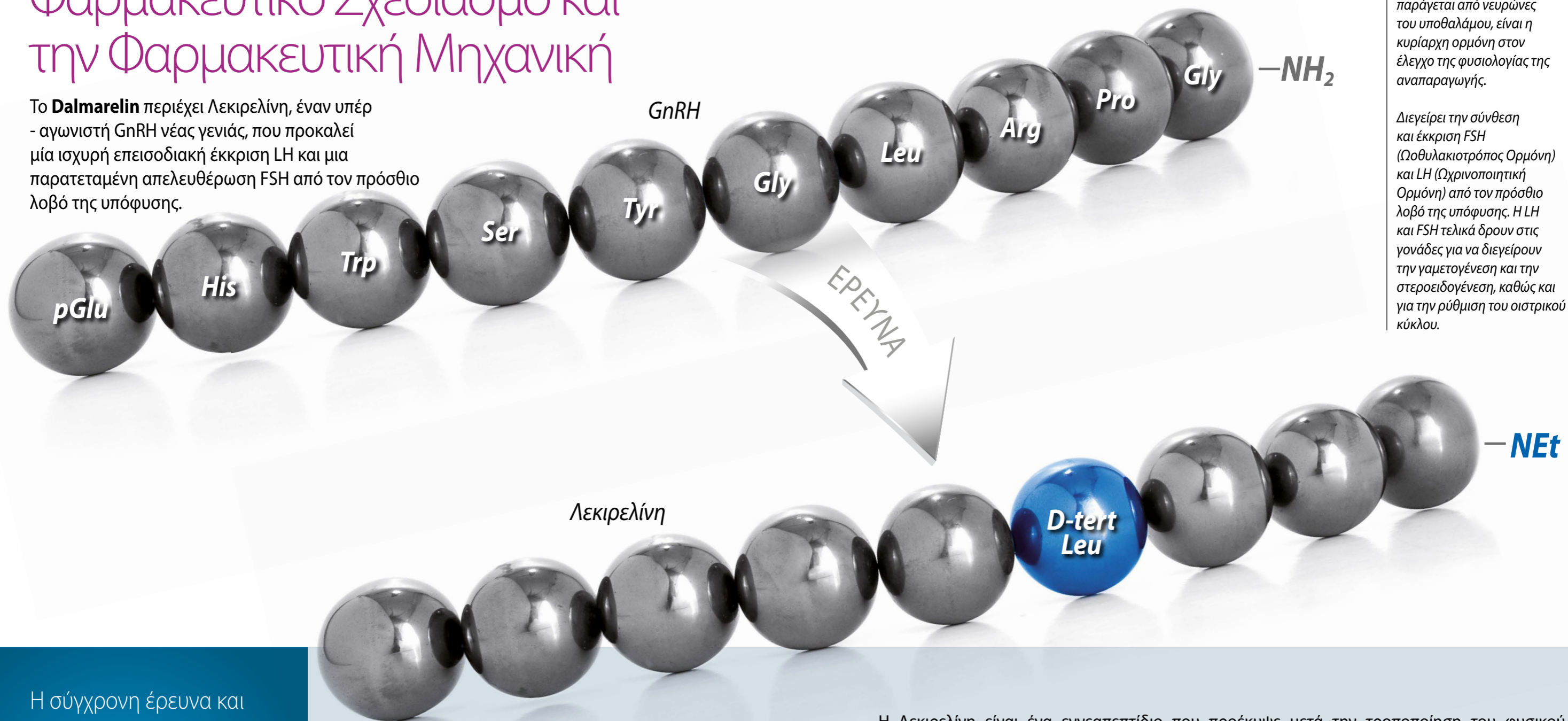
ΕΡΕΥΝΑ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΝΑΠΑΡΑΓΩΓΗ



# Λεκιρελίνη

## Μία επανάσταση στον Φαρμακευτικό Σχεδιασμό και την Φαρμακευτική Μηχανική

Το **Dalmarelin** περιέχει Λεκιρελίνη, έναν υπέρ-αγωνιστή GnRH νέας γενιάς, που προκαλεί μία ισχυρή επεισοδιακή έκκριση LH και μια παρατεταμένη απελευθέρωση FSH από τον πρόσθιο λοβό της υπόφυσης.



### GnRH

Η GnRH (Απελευθερωτική Ορμόνη των Γοναδοτροπινών), ένα δεκαπεπτιδίο που παράγεται από νευρώνες του υποθαλάμου, είναι η κυρίαρχη ορμόνη στον έλεγχο της φυσιολογίας της αναπαραγωγής.

Διηγείρει την σύνθεση και έκκριση FSH (Ωοθυλακιοτρόπος Ορμόνη) και LH (Ωχρινοποιητική Ορμόνη) από τον πρόσθιο λοβό της υπόφυσης. Η LH και FSH τελικά δρουν στις γονάδες για να διεγείρουν την γαμετογένεση και την στεροειδογένεση, καθώς και για την ρύθμιση του οιστρικού κύκλου.

Η σύγχρονη έρευνα και τεχνολογία έχουν δώσει την δυνατότητα σύνθεσης ενός φαρμάκου που επιτρέπει την μέγιστη ισχύ, ενώ διατηρεί μια φυσιολογική αντίδραση

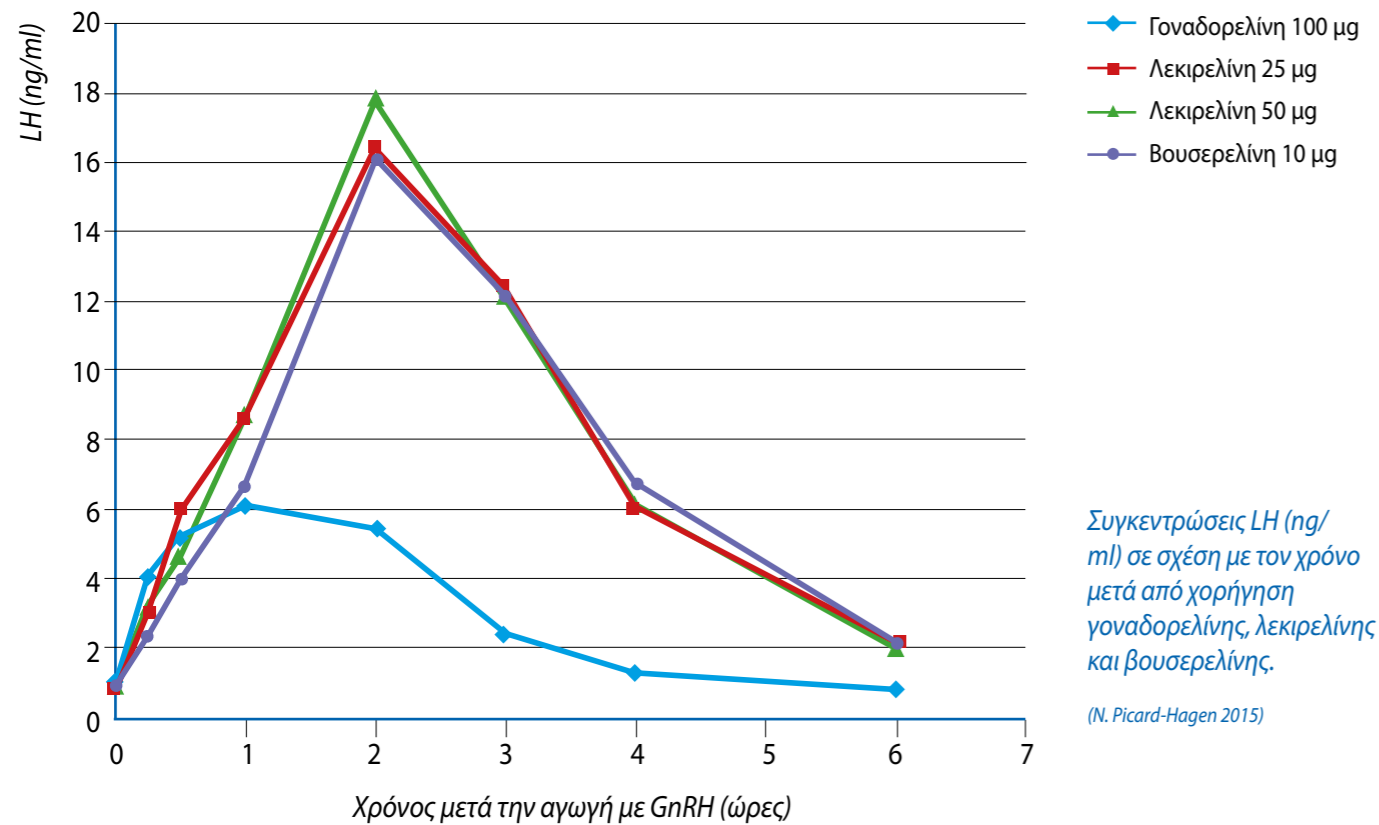
Η Λεκιρελίνη είναι ένα εννεαπεπτιδίο που προέκυψε μετά την τροποποίηση του φυσικού δεκαπεπτιδίου της GnRH. Ο σχεδιασμός αυτού του αγωνιστή GnRH στόχο έχει την σταθεροποίηση του μορίου και την αύξηση της συγγένειας πρόσδεσης με τον υποδοχέα της GnRH.

Η υποκατάσταση της γλυκίνης στην θέση 6 με **D-tert-λευκίνη** έχει πετύχει μεγαλύτερη σταθερότητα ενάντια στην ενζυμική διάσπαση και αυξημένη συγγένεια πρόσδεσης. Η αντικατάσταση της γλυκίνης στην θέση 10 με **αιθυλαμίδιο** έχει ενισχύσει την βιολογική ισχύ και προσέφερε επιπλέον ανθεκτικότητα στην πρωτεόλυση.



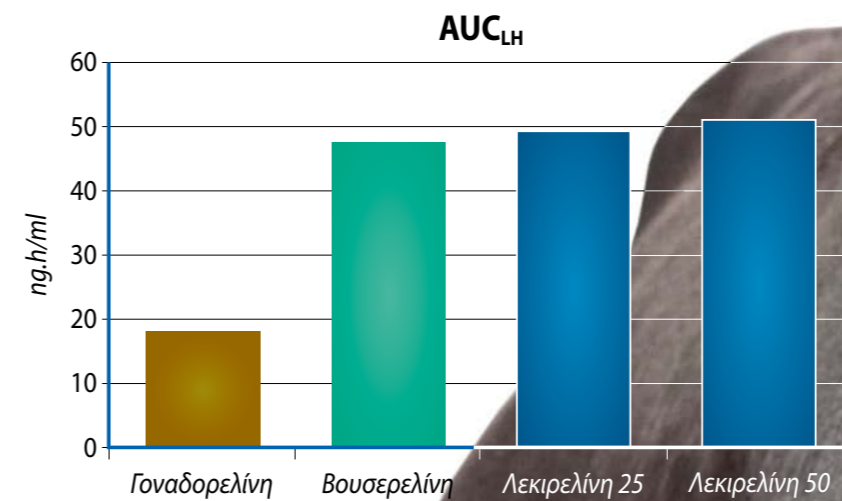
## Ισχυρή δράση, υψηλή αποτελεσματικότητα

Για οποιαδήποτε χρήση στην κλινική πράξη ή σε διαχειριστική στρατηγική, η βασική βιολογική αντίδραση για την αξιολόγηση της αποτελεσματικότητας των αναλόγων GnRH είναι μια επαρκής έκκριση της LH.



Συγκεντρώσεις LH (ng/ml) σε σχέση με τον χρόνο μετά από χορήγηση γοναδορελίνης, λεκιρελίνης και βουσερελίνης.

(N. Picard-Hagen 2015)



Η περιοχή κάτω από την καμπύλη (AUC) συγκέντρωσης της LH ύστερα από χορήγηση γοναδορελίνης, λεκιρελίνης και βουσερελίνης.

(N. Picard-Hagen 2015)

Η λεκιρελίνη επάγει εντονότερη διέγερση στην έκκριση της LH από ότι η γοναδορελίνη

Αξιολογήθηκε η επίδραση στην έκκριση της LH μετά από την χορήγηση 3 διαφορετικών αναλόγων GnRH που χορηγήθηκαν την ημέρα 6 ή 7 του οιστρικού κύκλου. Τα προϊόντα αυτά με βάση τους GnRH αγωνιστές χορηγήθηκαν στις συνιστώμενες για πρόκληση ωοθυλλακιορρηξίας δόσεις. Επιπλέον, για την λεκιρελίνη, αξιολογήθηκε η βιολογική απόκριση και στην μισή δοσολογία. Η μέση C<sub>max</sub> για την LH ήταν 2.5 φορές χαμηλότερη μετά από την χορήγηση γοναδορελίνης (6.92 ± 2.72 ng/ml) σε σύγκριση με αυτήν μετά από την λεκιρελίνη στις δόσεις 25 και 50 µg ή μετά την βουσερελίνη (16.9 ± 7.63, 17.9 ± 5.86, και 16.4 ± 5.70 ng.h/ml, αντίστοιχα).

Η απόκριση της LH στην χορήγηση GnRH αξιολογείται καλύτερα με τον υπολογισμό της περιοχής κάτω από την καμπύλη συγκέντρωσης LH (AUC<sub>LH</sub>). Η μέση AUC<sub>LH</sub> ύστερα από χορήγηση γοναδορελίνης (18.2 ± 8.20 ng.h/ml) ήταν χαμηλότερη από τις τιμές που ελήφθησαν ύστερα από την χορήγηση λεκιρελίνης στις δόσεις των 25 και 50 µg (49.7 ± 19.3 και 50.5 ± 16.3 ng.h/ml, αντίστοιχα) ή μετά από την χορήγηση βουσερελίνης (47.7 ± 11.1 ng.h/ml).



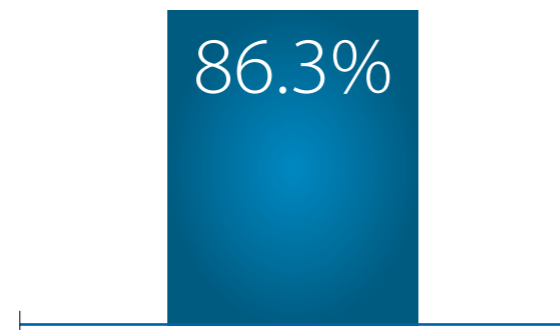
## Θεραπεία των κύστεων ωοθυλακίου στις ωοθήκες

Μία ανεπαρκής έκκριση GnRH που δεν αρκεί για να προκαλέσει προ - ωοθυλακιόρρηκτη έκκριση LH, είναι ένας σημαντικός αιτιολογικός παράγοντας για την πρόκληση κύστεων στις ωοθήκες των βοοειδών.

Το **Dalmarelin** προκαλεί μια ισχυρή επεισοδιακή έκκριση LH, οδηγώντας σε ταχεία ωχρινοποίηση και αποδρομή των κύστεων ωοθυλακίου και επαναφέρει στο κανονικό τον οιστρικό κύκλο.

**Κλινικές δοκιμές έδειξαν ότι το 86% των αγελάδων με κύστες ωοθυλακίου ανταποκρίνονται σε μία εφάπαξ χορήγηση του Dalmarelin. Σε λίγες μόνο περιπτώσεις απαιτείται μία δεύτερη χορήγηση.**

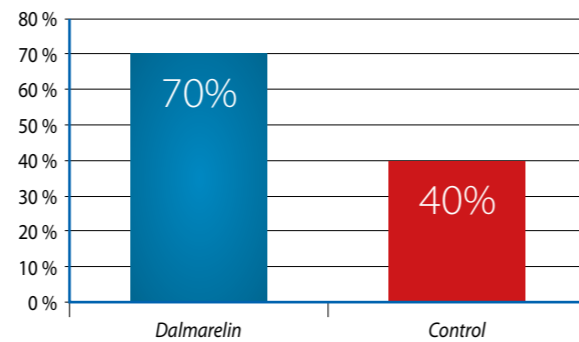
ΥΨΗΛΟΤΕΡΑ ΠΟΣΟΣΤΑ ΘΕΡΑΠΕΙΑΣ ΜΕ ΜΙΑ ΜΟΝΟ ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΗ ΑΓΩΓΗ



Ποσοστά θεραπείας σε αγελάδες με κύστες ωοθυλακίου μετά από αγωγή με το **Dalmarelin**  
(MA Dossier)

## Πρόκληση ωοθυλακιόρρηξιας κατά την σπερματέγχυση

Το **Dalmarelin** όταν χορηγείται κατά την σπερματέγχυση, προκαλεί προ - ωοθυλακιόρρηκτη έκκριση LH και έτσι συγχρονίζει την ωοθυλακιόρρηξια με την σπερματέγχυση, επάγει την ωοθυλακιόρρηξια σε ζώα με απύουσα ή καθυστερημένη ωοθυλακιόρρηξια και εξασφαλίζει την ωχρινοποίηση σε περιστατικά αγελάδων με ιστορικό κύστεων στις ωοθήκες.



Ποσοστά εγκυμοσύνης μετά από χορήγηση 2 ml **Dalmarelin** κατά την πραγματοποίηση Τ.Σ.  
(MA Dossier)

### ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΚΑΙ ΔΟΣΟΛΟΓΙΑ

## Αγελάδα

4 ml

Θεραπεία των κύστεων ωοθυλακίου

2 ml

Πρόκληση ωοθυλακιόρρηξιας κατά την σπερματέγχυση σε περιπτώσεις σύντομου, σιωπηλού ή παρατεταμένου οίστρου

## Πρόκληση ωοθυλακιόρρηξιας

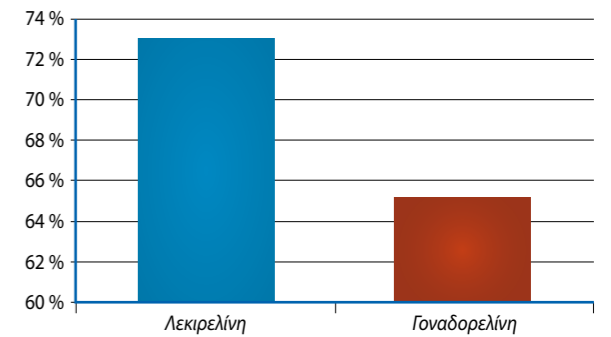
Η ωοθυλακιόρρηξια στα κουνέλια επάγεται, φυσιολογικά, με το ζευγάρισμα (όταν δεν ασκείται κάποια άλλη παρέμβαση).

Για τον λόγο αυτόν, η αγωγή με ανάλογες της GnRH ορμόνες κατά την εκτέλεση Τ.Σ. (τεχνητή σπερματέγχυση) είναι απαραίτητη, λόγω της έλειψης του ερεθίσματος που προκαλεί το αρσενικό ζώο.

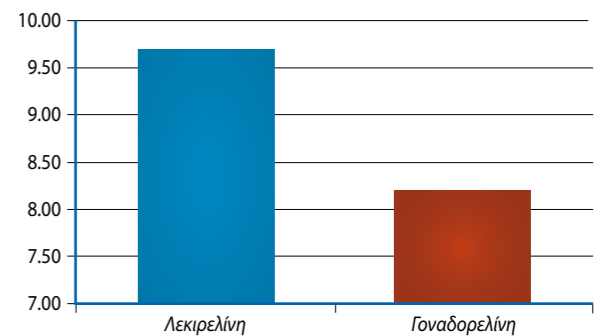
Το **Dalmarelin** είναι πολύ αξιόπιστη μέθοδος για την πρόκληση ωοθυλακιόρρηξιας στα κουνέλια, επειδή επάγει μία ταχεία και μεγάλη κορύφωση της LH, διασφαλίζοντας υψηλά ποσοστά ωοθυλακιόρρηξιας και καλύτερη ποιότητα ωοκυττάρων και εμβρύων.

Επιπλέον, το **Dalmarelin** δεν διεγείρει την παραγωγή αντισωμάτων εναντίον του, επιτρέποντας έτσι τις επαναλαμβανόμενες χορηγήσεις.

ΠΟΣΟΣΤΑ ΣΥΛΛΗΨΗΣ



ΖΩΝΤΑΝΑ ΝΕΟΓΝΑ ΑΝΑ ΤΟΚΕΤΟΜΑΔΑ



Τα ποσοστά σύλληψης και το μέγεθος της τοκετομάδας ήταν μεγαλύτερο με την χορήγηση λεκιρελίνης εν συγκρίσει με την γοναδορελίνη.

(D. Zapletal 2003)



### ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΚΑΙ ΔΟΣΟΛΟΓΙΑ

## Κουνέλι

0.2 ml

Πρόκληση ωοθυλακιόρρηξιας

0.3 ml

Βελτίωση του ποσοστού σύλληψης

