

Maprelin®

GnRH-analóg



- **Szintetikusan elő-
állított hatóanyag**
- **Megbízható ivarzás
stimuláció**
- **Kitűnő termékenységi
eredmények**



Maprelin® - innovációs termék

A Veyx- Pharma sok éve a szaporodási folyamatok irányításának kutatására és fejlesztésére összpontosít a haszonállatoknál. Mivel az eddig a sertéseknél az ivarzás stimulációra felhasznált termékek biológiai anyagokból nyert hatóanyagainak (pl. PMSG/eCG vemhes kancák szérumból) jelentősek a hátrányai, ezért a kutatás egy szintetikusan előállított hatóanyag fejlesztésére összpontosul. A Veyx- Pharma a Maprelin® engedélyezésével elérte ezt a célt, a termék egy szintetikusan előállított hatóanyagot, peforelint tartalmaz.

A termék jellemzése

A peforelin a Gonadotropin-Releasing-hormon analógja. Az orsóhal (ingola)- kilencszemű hal (angolul lamprey) hypothalamusában fedezték fel, ezért Lamprey (I) GnRH- III – nak is nevezik. A peforelin a sertéseknél szelektíven stimulálja az FSH- kibocsátást. A Maprelin® egyszeri alkalmazással indukálja az FSH- szekréciót, és ez tüszőnövekedéshez és ivarzás stimulációhoz vezet.

A Maprelin®- nel minden életkorú kocánál lehetséges az ivarzás kiváltása nyugalmi állapot után. A termék intramuszkulárisan alkalmazható. Az adagolás az alomszámtól függ:

Többször ellett kocák (több, mint egy alom):	2,0 ml
Előhasi kocák (egy alom):	0,5 ml
Kocasüldők:	2,0 ml

A Maprelin® 24 órával a malacok leválasztása után vagy 48 órával a ciklusblokádnak végétől számítva alkalmazható.

A készítmény alkalmazásakor néhány napon belül a malacok leválasztása vagy a ciklusblokádnak befejezése után kerül sor az ivarzásra. A Maprelin® így növeli az ivarzási arányt, egyidejűleg az ellést és a malacindext is javítja.

A hatóanyag peforelin GnRH- szerkezete alapján nagyon jól tolerálható. A kizárólag aminosavakból álló hatóanyag nagyon gyorsan maradéktalanul bontódik le, ezért nincs élelmezés-egészségügyi várakozási idő. A Maprelin® egy használatra kész injekciós oldat (nincs időigényes hatóanyag feloldás). Felhasználható az első felbontást követően 4 hétig. További előnye, hogy kicsi az adagolási mennyisége: 0,5 ml vagy 2,0 ml.

Hatóanyag

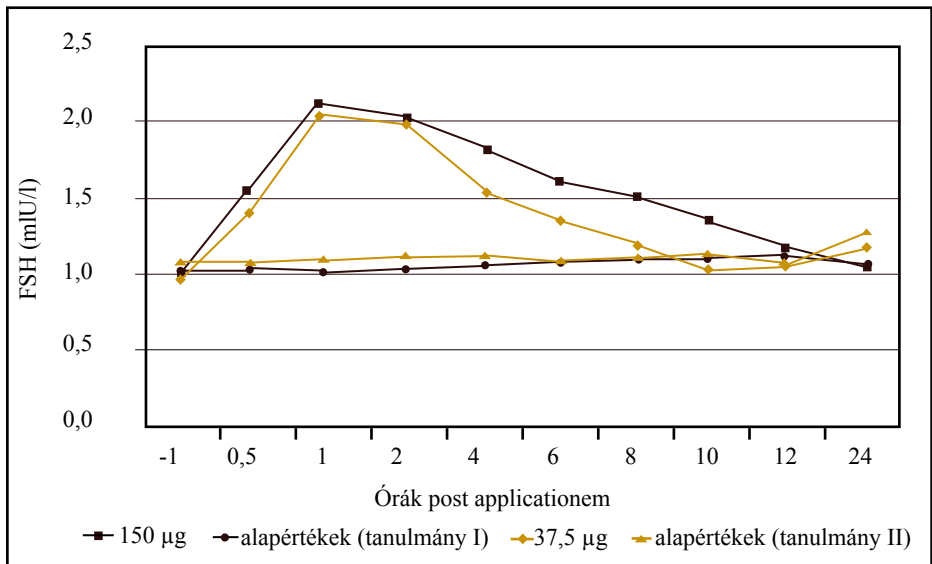
A peforelin egy GnRH- analóg, amit kémiaileg gonadorelinnek [5-His, 6-Asp, 7-Trp, 8-Lys] nevezünk. Ez egy deka-peptid, melynek összképlete C₅₉H₇₄N₁₈O₁₄ és móltömege 1259,4 g/ mol. Összehasonlítva a természetes GnRH-val következő az aminosav-szerkezete:

természetes GnRH: pGlu-His-Trp-Ser-Tyr-Gly-Leu-Arg-Pro-Gly-NH₂

Peforelin: pGlu-His-Trp-Ser-His-Asp-Trp-Lys-Pro-Gly-NH₂

Farmakodinamika

A koca ivari ciklusában az FSH a felelős a tüszőnövekedés megindításáért, és ezáltal elősegíti az ivarzást. Ennek az irányítási folyamatába kapcsolódik be a GnRH- analóg, peforelin. Szelektíven stimulálja a kockánál az FSH- kibocsátást, ezt kimutatták 2 a Veyx- Pharma által létrehozott tanulmányban (lásd ábra 1) egy herélt kanból álló állatmodellen különböző hatóanyag-adagolás felhasználásával.



Ábra 1: az FSH vérplazma-koncentrációja (közéérték) kasztrált kanoknál, amelyek 150 µg vagy 37,5 µg peforelint (i.m.) tartalmaztak összehasonlítva a megegyező alapértékekkel. A peforelin alkalmazása az első vérvétel után történt (-1).

37,5 µg és 150,0 µg peforelin/ állat alkalmazása után mindkét adagolásnál fellépett egy kezeléssel összefüggő FSH-peak, amikor az LH- kiválasztás nincs befolyásolva. A 37,5 µg peforelinnel kezelt kan FSH koncentrációja 4 órával korábban érte el az alapértékeket, mint a nagyobb adagolással kezelt állatoké. Általában a kisebb adagolással kezelt kanok FSH- értékei alacsonyabbak voltak. Nyilvánvaló a peforelin adagolástól függő hatása.

Ezen eredmények alapján az ivarzás stimuláló peforelint az FSH- szelektivitás alapján különböztetjük meg a hagyományos GnRH- analógoktól. Az utóbbiak különösen az LH- kibocsátást stimulálják és kisebb mértékben az FSH- kibocsátást is. A hagyományos GnRH- analógok ezért az ovuláció indukálására használatosak.

Farmakokinetika

A peforelin az intramuszkuláris applikáció után gyorsan felszívódik. A vérből történő eliminációja gyorsan bekövetkezik, míg a hormonális hatás néhány óráig tart.

A GnRH- analógok csak rövid ideig mutathatók ki a májban, vesékben és a hipofízisben. Enzimatikusan felbomlanak biológiailag aktív anyagcsere termékekre, amelyek a vesék által választódnak ki. Az állati szervezetben nem jön létre a dekapeptid vagy anyagcsere termékeinek felhalmozódása. Ezek alapján felvették a peforelint a II. mellékletbe (Annex II) VO (EWG) Nr. 2377/90. Tehát nincs élelmezés-egészségügyi várakozási idő.

Orálisan beadva az emésztési enzimek a peforelint, mint polipeptidet azonnal lebontják, így elveszíti hatását.

Tolerancia

Az itt, intézeti körülmények között kocasüldőkön végzett vizsgálatok magába foglaltak minden klinikai, klinikai-kémiai, patológiai- anatómiai, patológiai- hisztológiai és immunológiai paramétert, amelyeket arra használtak fel, hogy megállapítsák a célállatoknál, hogyan reagálnak a termékre. Ebben a tanulmányban bebizonyított nagyon jó tolerancia összhangban van más GnRH - analógok farmakológiai - toxikológiai kutatási eredményeivel.

Terepi körülmények között is reakciómentesen tolerálták a célállatok a Maprelin®- t a kívánt hatás beálltáig. Nem jött létre sem helyi, sem általános reakció.

A GnRH- analóg peforelinnek az előnye a heterológ gonadotropinokkal (pl. PMSG) szemben, hogy jelentősen alacsonyabb a molekulatömege, ezért a szenzibilitás lehetősége valamint egy immunreakció kialakulásának veszélye kisebb.

A készítmény hatásának vizsgálata

Ezek a vizsgálatok az Universitaet Leipzig (Priv. Doz. Dr. J. Kauffold, Prof. Dr. A. Sobiraj), Universitaet Giessen (prof. Dr. A. Wehrend), a főiskola támogatásával (Prof. Dr. habil. M. Waehner) és gyakorló állatorvosok (Dr. S. Gedecke, Dr. U. Heurich) együttműködésével jöttek létre.

A vizsgálatokba terepi körülmények között számos különböző korcsoportú kocát vontak be. Később kiterjedt vizsgálatokat végeztek az adagolás meghatározására és az alkalmazás időpontjára a malacok leválasztása vagy a ciklusblokádnak befejezése után. A petefészkek működési állapotát ultrahanggal vagy diagnosztikai vágással vizsgálták. A korcsoportok figyelembe vételével a következő adagolások és ezek az alkalmazási időpontok bizonyultak célszerűnek:

Kocák:

2,0 ml Maprelin® 24 órával a malacok leválasztása után

Előhasi kocák:

0,5 ml Maprelin® 24 órával a malacok leválasztása után

Kocasüldők:

2,0 ml Maprelin® 48 órával a ciklusblokádnak befejezése után

A kérdést illetően, miért szükséges az előhasi kocáknál egy jelentősen alacsonyabb adagolás, a mostani ismeretek alapján csak feltevések vannak. Lehetséges, hogy csak a 0,5 ml Maprelin® (37,5 µg perforelin) által provokált FSH- kibocsátás van összhangban az előhasi kocák endokrinológiai folyamataival (összehasonlítva a magasabb adagolással, alacsonyabb és rövidebb ideig tartó FSH- kibocsátás, lásd ábra 1). Az előhasi és többször fedeztetett kocák különbözően reagálnak az exogén úton bevitt hormonálisan ható anyagokra, ezt megtalálhatjuk az erre vonatkozó irodalomban is.

A vizsgálatok mindenekelőtt a Maprelín® által kiváltott ivarzás stimulációra és a kapcsolódó tūrésí reflex utáni termékenyítésre összpontosultak. A hatást terjedelmes vizsgálatokkal támasztották alá és a következő 3 tanulmányban közelebbről ismerhetjük meg.

Egy tanulmányban **többször ellett kocákon** teszteltek 2 ml Maprelín®-t összehasonlítva 800 IE PMSG-vel és egy Placeboval (Táblázat 1).

A tanulmányban résztvevő kocákat a malacok leválasztása után kezelték egyikkel a megnevezett anyagok közül. Ezeket a paramétereket vizsgálták: ivarzás, tūsződinamika, vemhesség és ellési eredmények. A tūsződinamikát és a vemhességet is dokumentálták ultrahangos vizsgálatokkal.

Be tudták bizonyítani, hogy a Maprelín® hatásos az ivarzás stimulációban a többször fedezettett kocáknál. Összehasonlítva a kontroll állatokkal (Placebokezelés) a Maprelín® kezeléssel elértek egy olyan ivarzási arányt, amely 14,5 %-kal magasabb volt; ráadásul az ellési arány is jelentősen megnövekedett. Az ellenőrzőcsoporttal szemben ebből kifolyólag a „malacindex” jelentősen megnövekedett, vagyis 100 első termékenyítés után 100-nál több élő malac született.

Az előterjesztett vizsgálatok eredményeképpen a Maprelín® és a PMSG egyenértékűek a többször fedezettett kocáknál az ivarzás stimulációban. (az ivarzási arány a Maprelín®-nél 95,1 %, a PMSG-nél 96,3 %). A vemhességi és az ellési eredmények is egyformák voltak.

Táblázat 1: Termékenységi eredmények többször ellett kocáknál

	Csoport I Maprelin® (n=103)	Csoport II PMSG (n=107)	Csoport III Placebo (n=103)
Ivarzási arány (%)	95,1 ^a	96,3 ^a	80,6 ^b
Vemhességi arány* (%)	96,9	97,1	91,6
Malacozási arány ** (%)	92,2 ^a	93,4 ^a	73,8 ^b
ÖSZM / alom	11,7 ± 2,3	12,0 ± 2,6	11,6 ± 2,0
ÉSZM/ alom	11,2 ± 2,4	11,4 ± 2,5	10,7 ± 3,0
malacindex	1082 ^a	1105 ^a	978 ^b

a,b: a csoportok közötti különbségek jelentősek voltak ($p \leq 0,05$)

az értékek az ivarzó állatokra vonatkoztatottak a 7. napig az elválasztás után

* százalékos rész : malacozott/ termékenyített kocák

** százalékos rész : malacozott/ fedezetetésre elhelyezett kocák

ÖSZM- összesen született malacok, ÉSZM- élve született malacok;

Malacindex= élve született malacok/ 100 első megtermékenyítés

Ahogy már említettük, **előhasi kocáknál** csak egy 0,5 ml-es Maprelin® adagolás szükséges. A vizsgálatok előhasi kocáknál 24 órával a malacok leválasztása után ezen adagolás alkalmazásával kimutatták, hogy összehasonlítva a nem kezelt kocákkal az ivarzási, vemhességi és malacozási arány jelentősen megnövekedett a Maprelin® alkalmazása után (Táblázat 2).

Amíg a nem kezelt állatoknál 85,8 % volt az ivarzási arány, a Maprelin®-nel kezeltéknél ez az arány 94 % volt. A malacindexre vonatkoztatva is jelentős különbségeket állapítottak meg a Maprelin® javára.(105-nél több élve született malac/ 100 első termékenyítés).

Ezek a vizsgálatok alátámasztják, hogy a Maprelin® az előhasi kocáknál is sikerrel alkalmazható az ivarzás stimulációban.

Táblázat 2: Termékenységi eredmények előhasi kocáknál

	Csoport I 0,5 ml Maprelin® (n=434)	Csoport II nem kezelt (n=493)
Ivarzási arány (%)	94,0 ^a	85,8 ^b
Vemhességi arány* (%)	77,9 ^a	71,9 ^b
Ellési arány ** (%)	73,3 ^a	61,7 ^b
ÖSZM / alom	12,5 ± 3,1	12,4 ± 3,3
ÉSZM/ alom	11,9 ± 3,1	11,7 ± 3,3
malacindex	928 ^a	823 ^a

a,b: a csoportok közötti különbségek jelentősek voltak ($p \leq 0,05$) az értékek az ivarzó állatokra vannak vonatkoztatva a 7. napig az elválasztás után

* százalékos rész : ellett/ termékenyített kocák

** százalékos rész : ellett/ fedezettésre elhelyezett kocák

ÖSZM- összesen született malacok, ÉSZM- élve született malacok;

Malacindex= élve született malacok/ 100 első termékenyítés

Egy tanulmányban a megelőző vizsgálatokra alapozva a **kocasüldők-nél** 48 órával egy ciklusblokádnak befejezése után Altrenogesttel (20 mg 18 napon keresztül) 2,0 ml Maprelin®- t alkalmaztak.

Az ellenőrző állatok kocasüldők voltak, amelyek az utolsó Atrenogest-alkalmazás után 1.000 IE PMSG-t kaptak, a harmadik csoportnál pedig kizárólag Altrenogestet alkalmaztak, ivarzás stimuláló hatóanyag beadása nélkül (Táblázat 3). Mindhárom csoport kocáit a tűrés reflex alatt termékenyítették. Az állatok csak akkor számítanak ivarzóképesnek, ha legalább két egymást követő ellenőrzésnél tűrés reflexet mutatnak.

A Maprelin®- nel kezelt kocáknál sokkal magasabb volt az ivarzási arány, mint amelyeknél nem használtak semmilyen ivarzás stimulációt. A Maprelin®- nel kezelt állatoknál lényegesen magasabb volt a vemhességi arány és a malacok száma is egy alomra, mint a kocasüldőknél ivarzás stimuláció nélkül. Továbbá jelentősen növelhető volt a malacozási arány és a malacindex.

Összehasonlítva a PMSG- kezeléssel a Maprelin® egyenértékű eredményeket mutat az ivarzási arány és a malacozási eredményekre vonatkoztatva. Az összesen és az élve született malacok száma almonként, valamint a malacindex a Maprelin®- kezelés által javítható.

Táblázat 3: Termékenységi eredmények a kocasüldőknél

	Csoport I Maprelin® (n=131)	Csoport II PMSG (n=125)	Csoport III Placebo (n=109)
Ivarzási arány* (%)	73,3 ^a	77,6 ^a	64,2 ^b
Vemhességi arány** (%)	94,6	92,6	87,7
ÖSZM / alom	11,3 ± 2,5 ^a	10,5 ± 2,9 ^b	10,8 ± 3,0 ^{a,b}
ÉSZM/ alom	10,2 ± 2,5 ^a	9,5 ± 2,8 ^b	9,6 ± 2,8 ^{a,b}
malacindex	958 ^a	861 ^b	815 ^b

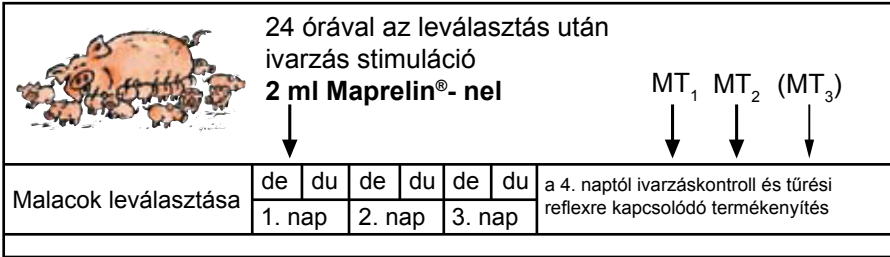
a,b: a csoportok közötti különbségek jelentősek voltak ($p \leq 0,05$)

* az ivarzó állatokra vonatkoztatva a 8.napig az utolsó Altrenogest- alkalmazás után.. Az állatok csak akkor számítottak ivarzóképesnek, ha legalább két egymást követő ellenőrzésnél tőrési reflexet mutatnak.

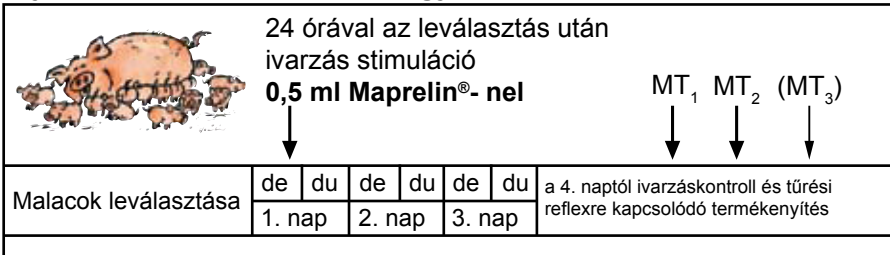
** százalékos rész : malacozott/ fedeztetésre elhelyezett kocák
 ÖSZM- összesen született malacok, ÉSZM- élve született malacok;
 Malacindex= élve született malacok/ 100 első termékenyítés

Az ábra 2 a klinikai vizsgálatoknál megállapított ajánlásokat ábrázolja az ivarzás stimulációra és a kapcsolódó tőrési reflexre irányuló termékenyítéssel kapcsolatban.

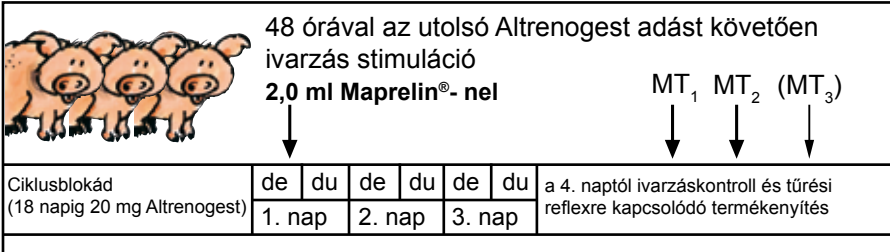
Eljárás a többször fedezetett kocáknál (több mint egy alom)



Eljárás az előhasi kocáknál (egy alom)



Eljárás a kocasüldőknél



de=délelőtt; du=délután

Ajánlott termékenyítési időpontok: MT₁ 12-24 órával az ivarzás kezdete után, MT₂ 18 órával későbbig. A kocákat rövid választás - ösztrusz - intervallum és hosszabb ivarzás időtartammal később kellene fedezetetni, mint azokat a kocákat, amelyek később ivarzanak. MT₃ bekövetkezhet azoknál a kocáknál, amelyeknek nagyon hosszú az ivarzási időtartamuk.

Ábra 2: A Maprelin® alkalmazása az ivarzás stimulációra és tűrés reflexre irányuló termékenyítéssel kapcsolatban

A vizsgálatok az időpontra irányuló termékenyítéssel kapcsolatban még nem zárultak le. Az eddigi eredmények rámutattak, hogy az ovulációt kiváltó injekció (pl. Gonavet® Veyx Depherelin) más ivarzás stimuláló termékekre vonatkoztatott alkalmazási időpontjai és a termékenyítési időpontok is betarthatóak.

Rövid termékismertető

HATÓANYAG (OK) ÉS EGYÉB ÖSSZETEVŐK MEGNEVEZÉSE

Hatóanyag:

Peforelin 75.0 µg/ml

Egyéb összetevők, melyek ismerete elengedhetetlen az állatgyógyászati készítmény későbbi alkalmazásához:

Klorokrezol 1.0 mg/ml

JAVALLAT(OK)

- Ivarzás stimuláció kocáknál a malacok leválasztása után
- Ivarzás stimuláció ivarérett kocasüldőknél korábbi ciklusblokádnál

ELLENJAVALLATOK

Alkalmazása ellenjavallt még nem ivarérett kocáknál, a termékenység- és az általános állapot zavarai esetén.

MELLÉKHATÁSOK

Nem ismeretesek.

Ha súlyos nemkívánatos hatást vagy egyéb, az alkalmazási utasításban nem szereplő hatásokat észlel, értesítse erről a kezelő állatorvost!

CÉLÁLLAT FAJOK

Sertés

ADAGOLÁS, ALKALMAZÁSI MÓD(OK) CÉLÁLLATFAJONKÉNT ÉS FELHASZNÁLÁSI JAVASLAT

Adagolási adatok: µg Peforelin és ml Maprelin®/ állat. Adagolás alomszámtól függően.

Előhasi kocák

24 órával a malacok leválasztása után: 37.5 µg = 0.5 ml

Kocák

24 órával a malacok leválasztása után: 150.0 µg = 2.0 ml

Kocasüldők

48 órával a ciklusblokádnál kiváltó gyógyszerelés befejezése után:
150.0 µg = 2.0 ml

Intramuskuláris injekciózáshoz. Egyszeri alkalmazásra.

ÉLELMEZÉS-EGÉSZSÉGÜGYI VÁRAKOZÁSI IDŐ

Sertés:

Hús és ehető szövetek 0 nap

KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

Az állatgyógyászati készítményt gyermekek elől gondosan el kell zárni!
Hűtve (+2-+8°C között) tárolandó.

A külső csomagolásban, fénytől védve tartandó.

Csak a csomagoláson feltüntetett lejárati időn belül szabad felhasználni.

Lejárati idő az első felbontást követően: 28 nap

Gyógyszerkölsönhatások és egyéb interakciók

A Maprelin® PMSG-vel vagy hCG-vel történő egyidejű alkalmazása valószínűleg ovarikus túlreakcióhoz vezethet.

Egy, a Maprelin® alkalmazása előtt az előírt időpontban gyógyszeresen kiváltott ciklusblokádnak nincs befolyással a készítmény hatására.

Túladagolás

Sertéseknél a legnagyobb adag háromszorosának alkalmazása után nem jelentkeztek mellékhatások.

Fontosabb inkompatibilitások

Nem ismeretesek.

A FEL NEM HASZNÁLT KÉSZÍTMÉNY VAGY HULLADÉKÁNAK KEZELÉSÉRE, MEGSEMMISÍTÉSÉRE VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK, AMENYIBEN SZÜKSÉGESEK

A fel nem használt állatgyógyászati készítményt, valamint az állatgyógyászati készítményekből származó hulladék anyagokat a helyi hatósági követelményeknek megfelelően kell megsemmisíteni. A készítményt tilos a lefolyóba vagy a csatornahálózatba juttatni. Ezek az intézkedések a környezetvédelmet segítik elő.

További információk

Gumidugós injekciós üveg

1x10 m; 1x50 ml; 1x100 ml

Kizárólag állatorvosi felhasználásra.