

1. VETERİNER TIBBİ ÜRÜNÜN İSMİ

DRAXXIN® KP Enjeksiyonluk Çözelti

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Her ml:

Aktif madde:

Tulatromisin.....100 mg

Ketoprofen.....120 mg

Yardımcı maddeler:

Monotiyogliserol.....5 mg

Yardımcı maddelerin tam listesi için bölüm 6.1.'e bakınız

3. FARMASÖTİK ŞEKİL

Enjeksiyonluk Çözelti

Berrak, renksiz ila sarı ila yeşil-sarı renkte, yabancı madde içermeyen çözelti

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1 Hedef tür

Sığır

4.2 Her bir hedef tür için kullanım alanı

Draxxin® KP tulatromisine duyarlı *Mannheimia haemolytica*, *Pasteurella multocida*, *Histophilus somni* ve *Mycoplasma bovis* kaynaklı ateşle seyreden sığır solunum yolu hastalığının (BRD) tedavisinde kullanılır.

4.3 Kontrendikasyonlar

Etkin maddeler veya yardımcı maddelerden birine aşırı duyarlılık durumunda kullanılmamalıdır.

Diğer makrolidler veya linkosamidler ile aynı anda kullanmayınız.

Gastrointestinal lezyonları, hemorajik diyatezi, kan diskrazisi veya hepatik, renal ya da kardiyak rahatsızlıkları olan hayvanlara uygulamayınız.

4.4 Her bir hedef tür için özel uyarılar

Diğer makrolidler ile çapraz direnç meydana gelir. Makrolidler veya linkosamidler gibi benzer etki mekanizmasına sahip antimikrobiyaller ile eş zamanlı olarak uygulanmamalıdır. Draxxin® KP'nin diğer türlerde kullanımı ile ilgili çalışmalar yapılmamıştır.

4.5 Kullanıma ilişkin özel uyarılar

Bu ürün antimikrobiyal koruyucu içermez.

(i) Hayvanlarda kullanıma ilişkin özel uyarılar

Ürünün kullanımı, hasta hayvandan izole edilen hedef patojenin tanımlanmasına ve duyarlılık testine dayanmalıdır. Bu mümkün değilse, tedavi hedef bakterilerin duyarlılığıyla ilgili yerel (bölgesel, çiftlik düzeyi) epidemiyolojik bilgilere göre uygulanmalıdır. Resmi, ulusal ve bölgesel antimikrobiyal ilkeler, ürün kullanılırken göz önünde bulundurulmalıdır.

Ürünün prospektüste ve ürün özellikleri özetinde bulunan talimatlara aykırı olarak kullanılması tulatromisine dirençli bakterilerin prevalansını arttırabilir ve çapraz direnç (MLSB direnci)

potansiyelinden dolayı diğer makrolidler, linkosamidler ve B grubu streptograminler ile tedavinin etkililiğini azaltabilir.

Pek çok non-steroidal antienflamatuar ilaçlar özellikle yaşlı sığırlar ve genç buzağılarda gastrointestinal ülserasyonu tetikleme potansiyeline sahip olduğundan ürünün diğer antienflamatuar ilaçlar (NSAİİ'ler) veya steroidal antienflamatuar ilaçlar (örn. kortikosteroidler) ile eşzamanlı kullanımından tedavinin ilk 24 saatinde kaçınılmalıdır. Sonrasında NSAİİ'ler ve steroidal antiinflatuvar ilaçlar ile eşzamanlı tedavi yakından takip edilmelidir. Ketoprofen içeren ürünün yaşlı hayvanlarda veya 6 haftalıktan küçük hayvanlarda kullanımı sorumlu veteriner hekimin yapacağı fayda/risk değerlendirmesine dayandırılmalıdır. Potansiyel bir renal toksisite riski olabileceğinden, parenteral rehidrasyona ihtiyaç duyan dehidrate, hipovolemik veya hipotansif hayvanlarda kullanmaktan kaçının.

Arter içi (i.a.) ve ven içi (i.v.) enjeksiyondan kaçınılmalıdır.

(ii) Ürünü uygulayana ilişkin özel uyarılar

- Bu veteriner tıbbi ürün aşırı duyarlılığa (alerji) neden olabilir. Tulatromisin, ketoprofen veya steroid olmayan anti- antienflamatuar ilaçlara (NSAİİ'ler) bilinen aşırı duyarlılığı olan kişiler veteriner tıbbi ürünü ile temas etmekten kaçınılmalıdır. Deriye kazayla dökülmesi halinde, deri sabun ve su ile yıkanmalıdır.
- Bu veteriner tıbbi ürüne dermal maruziyet ve kendi kendine enjeksiyon olması durumunda advers etkilere neden olabilir. Deriyle temastan ve kendi kendinize enjeksiyondan kaçınmaya özen gösteriniz. Kaza ile insana enjekte edilir ise, vakit geçirmeden prospektüs ve etiket ile doktora başvurulmalıdır.
- Ketoprofen gibi NSAİİ'ler fertilitiyi etkileyebilir ve doğmamış çocuk için zararlı olabilir. Gebe kadınlar, gebe kalmayı planlayan kadınlar ve çocuk sahibi olmayı planlayan erkekler bu veteriner tıbbi ürünü kullanırken son derece dikkatli olmalıdır.
- Bu veteriner tıbbi ürünü gözler için tahriş edicidir. Gözlerle temastan kaçının. Kazayla maruz kalınması halinde, gözlerinizi derhal temiz suyla yıkayın. Eğer tahriş devam ederse prospektüs ve etiket ile doktora başvurulmalıdır.
- Kullandıktan sonra ellerinizi yıkayın.

(iii) Diğer

-

4.6 İstenmeyen etkiler (sıklık ve şiddet)

Deri altı uygulaması çok yaygın olarak kısa süreli bir ağrı reaksiyonu ve enjeksiyon bölgesinde 32 güne kadar kalıcı olabilen lokal şişkinliklere neden olabilir. Patomorfolojik enjeksiyon yeri reaksiyonları (geri çevrilebilir tıkanıklık, ödem, fibrozis ve hemoraji değişiklikleri de dahil) enjeksiyondan sonra yaklaşık 32 gün boyunca mevcuttur.

Tüm NSAİİ'ler ile olduğu gibi, prostaglandin sentezini inhibe edici etkileri dolayısıyla, bazı bireylerde gastrik veya renal intolerans olasılığı da mevcut olabilir.

İstenmeyen etkilerin sıklığı aşağıdaki kural kullanılarak tanımlanmaktadır:

- çok yaygın (tedavi edilen 10 hayvanın 1'inden fazlasında görülen advers reaksiyon(lar))
- yaygın (tedavi edilen 100 hayvanın 1'inden fazla fakat 10'undan azında görülür)
- yaygın olmayan (tedavi edilen 1000 hayvanın 1'inden fazla fakat 10'undan azında görülür)
- seyrek (tedavi edilen 10.000 hayvanın 1'inden fazla fakat 10'undan azında görülür)
- çok seyrek (izole vakalar da dahil olmak üzere, tedavi edilen 10.000 hayvanın 1'inden azında görülür).

4.7 Gebelik, laktasyon ve yumurtlama döneminde kullanım

Tulatromisin ile sıçanlar ve tavşanlar üzerinde yapılan laboratuvar çalışmalarında teratojenik, fötotoksik ve maternotoksik etki kanıtlarına rastlanmamıştır. Ketoprofen ile laboratuvar türleri (sıçanlar, fareler ve tavşanlar) üzerinde yapılan çalışmalarda teratojenik etkilere dair bir kanıt görülmesi de fertilité, maternal toksisite ve embriyotoksisite üzerinde etkiler gözlemlenmiştir. NSAİİ'ler ve diğer prostaglandin inhibitörlerinin gebelik ve/veya embriyofetal gelişim üzerinde bilinen advers sınıf-etkileri mevcuttur. Tulatromisin ve ketoprofen kombinasyonunun hedef türlerde gebelik ve laktasyon sırasındaki güvenliliği belirlenmemiştir. Yalnızca sorumlu veteriner hekim tarafından fayda/ risk değerlendirmesine uygun olarak kullanılmalıdır.

4.8 Diğer ilaçlarla etkileşimi ve diğer etkileşim şekilleri

Diğer diüretikler, nefrotoksik veteriner tıbbi ürünler veya antikoagülanlar ile eş zamanlı olarak kullanılmamalıdır.

4.9 Dozaj ve kullanım yolu

Draxxin® KP enjeksiyonluk çözeltinin önerilen dozu deri altı yolla bir uygulama şeklinde 2.5 mg tulatromisin/kg vücut ağırlığı/gün ve 3 mg ketoprofen/kg vücut ağırlığı/gün'dür (1 ml/40 kg vücut ağırlığı). 400 kg'dan ağır sığırların tedavisi sırasında doz bir bölgeye 10 ml'den fazla uygulanmayacak şekilde bölünmelidir.

Doz aşımı ya da yetersiz doz uygulamasını önlemek için uygulama öncesi hayvanların vücut ağırlıkları mümkün olduğunca doğru olarak tespit edilmelidir.

Tüm solunum yolu hastalıkları için, hayvanların hastalığın erken evrelerinde tedavi edilmesi ve enjeksiyondan sonraki 48 saat içinde tedaviye yanıtın değerlendirilmesi önerilir. Eğer solunum yolu hastalığı belirtileri devam eder ya da artarsa, ya da nüks meydana gelirse farklı bir antibiyotik kullanılarak tedavi değiştirilmeli ve klinik belirtiler düzelene dek sürdürülmelidir.

Tedavinin başlamasından 24 saat sonra yüksek vücut ısısı devam ederse, sorumlu veteriner hekim ek ateş düşürücü ihtiyacını değerlendirmelidir.

Tıpa 20 sefere kadar güvenle delinebilir. Hayvan grupları tek bir seferde tedavi edilirken tıpanın aşırı şişmesini önlemek için şişenin tıpasına yerleştirilen bir draw-off iğne veya otomatik bir şırınga kullanın. Draw-off iğne tedaviden sonra çıkartılmalıdır.

4.10 Doz aşımı, varsa semptomlar, acil prosedürler, antidotlar

Önerilen dozun 3 ve 5 katı dozajlarda, enjeksiyon yerinde ağrı ve/veya şişlik şeklindeki geçici belirtiler bazı durumlarda 32. güne kadar sürmüştür. Buna ilaveten, enjeksiyon yerinde rahatsızlığa (ağrı) atfedilen ve huzursuzluk, kafa sallama, yeri eşeleme ve yem alımında kısa süreli azalmayı da içeren geçici belirtiler gözlemlenmiştir. Kırkbayır pilorunda mikroskobik mukoza erozyonları önerilen dozun 3 ve 5 katında gözlemlenmiştir. Tekrarlı uygulama sonucunda gastrik toksisite görülebilir. Önerilen dozun 5 ila 6 katını alan sığırlarda hafif miyokard dejenerasyonu gözlemlenmiştir.

4.11 Kalıntı arınma süreleri (sıfır gün olanlar da dâhil)

İlaç Kalıntı Arınma Süresi (i.k.a.s.); Tedavi süresince ve son ilaç uygulamasından sonra 50 gün geçmeden sığırlar kesime sevk edilmemelidir. Sütü insan tüketimine sunulan hayvanlarda kullanılmamalıdır. İnsan tüketimi için süt üretiminde kullanılması planlanan gebe hayvanlarda, beklenen doğum tarihinden önceki ve sonraki 2 ay içerisinde kullanılmamalıdır.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

Farmakoterapotik grup: Makrolidler, diğer maddeler ile kombinasyonlar

5.1 Farmakodinamik özellikler

Tulatromisin fermentasyon yoluyla elde edilen yarı-sentetik bir makrolid grubu antimikrobiyel bir ajandır. Diğer pek çok makrolidden üç amin grubuna ve uzun bir etki süresine sahip olması ile ayrılmaktadır. Bu nedenle kimyasal alt grup triamilid içinde yer almaktadır.

Makrolitler, bakteriyostatik etki tarzına sahiptirler. Bakterinin ribozomal RNA'sına seçici bir şekilde bağlanmak sureti ile protein sentezini inhibe ederler. Translokasyon prosesi sırasında ribozomdan peptidyl-tRNA'nın ayrışımını stimüle etmek yoluyla etkin olurlar.

Tulatromisin, sığırdaki solunum yolu hastalıkları ile çok yaygın biçimde ilişkilendirilen *Mannheimia haemolytica*, *Pasteurella multocida*, *Histophilus somni* ve *Mycoplasma bovis* bakteriyel patojenlerine karşı *in vitro* aktiviteye sahiptir. *Histophilus somni*'nin bazı izolatlarında minimum inhibitör konsantrasyonu (MİK) değerlerinde artış gözlenmiştir.

CLSI (Klinik ve Laboratuvar Standartları Enstitüsü), sığır solunum yolu kaynaklı *M. haemolytica*, *P. multocida*, ve *H. somni* 'ye karşı tulatromisin için klinik MİK eşik değerlerini ≤ 16 µg/ml “duyarlı” ve ≥ 64 µg/ml “dayanıklı” olarak belirlemiştir. CLSI ayrıca bir disk difüzyon yöntemine dayalı olarak tulatromisin için klinik eşik değerler de yayınlamıştır (CLSI belgesi VET08, 4. basım, 2018). Ne EUCAST ne de CLSI antibakteriyel ajanların veteriner *Mycoplasma* türlerine karşı test edilmesi için standart yöntemler geliştirmemiş olduğundan yorumlama için kriterler belirlenmemiştir.

Makrolidlere karşı direnç ribozomal RNA'yı (rRNA) veya bazı ribozomal proteinleri kodlayan genlerde mutasyon; 23S rRNA hedef bölgesinin genellikle linkosamidler ve B grubu streptograminler (MLSB direnci) ile çapraz direnç ile sonuçlanan enzimatik modifikasyonu; enzimatik inaktivasyon veya makrolid eflüksi (makrolid'in hücre dışına atılması) yoluyla gelişebilir MLSM direnci konstitütif (yapısal) veya uyarılabilir olabilir. BRD patojenleri arasında direnç kromozomal veya plazmid-kodlu olabilir ve transposonlar, plazmidler, integratif ve konjugatif öğeler ile bağlantılı ise transfer edilebilir. Buna ilaveten, *Mycoplasma*'nın genomik plastisitesi yatay transfer veya büyük kromozomal fragmanlar tarafından artırılır.

Antimikrobiyal özelliklerine ilaveten, tulatromisin deneysel çalışmalarda bağışıklık düzenleyici ve antiinflamatuvar etkiler de göstermektedir. Sığır polimorfonükleer hücrelerinde (PMN'ler; nötrofiller), tulatromisin (hücre ölümü ile programlanan) apoptozu ve apoptotik hücrelerin makrofajlar tarafından klirensini destekler. Pro-inflamatuvar araçlar olan lökotrien B4 ve CXCL-8'in üretimini azaltır ve antiinflamatuvar ve pro-çözümleyici lipit lipoksin A4'ün üretimini uyarır.

Ketoprofen steroid olmayan anti-inflamatuvar ilaçlar grubuna (NSAİİ'ler) dahil bir maddedir. Ketoprofenin antiinflamatuvar, analjezik ve antipiretik özellikleri vardır. Etki mekanizması tüm yönleriyle bilinmemektedir. Etkiler kısmen sırasıyla siklooksijenaz ve lipooksijenaz üzerine etki eden ketoprofen tarafından prostaglandin ve lökotrien sentezinin inhibisyonu ile elde edilir. Bradikinin oluşumu da yine inhibe edilir. Ketoprofen trombosit agregasyonunu inhibe eder.

5.2 Farmakokinetik özellikler

Kombinasyon formülasyonu deri altı (s.c.) olarak 2.5 mg'lik tulatromisin/kg vücut ağırlığı dozunda uygulandığında, plazmadaki maksimum konsantrasyon (C_{max}) yaklaşık olarak 0.4 µg/ml'dir ve bu seviyeye dozlamadan yaklaşık 3 saat sonra ulaşılmıştır (T_{max}). Pik konsantrasyonlarını sistemik maruziyette yavaş bir düşüş izlemiş ve görünür eliminasyon yarılanma ömrü ($t_{1/2}$) 85 saat olmuştur.

Ayrıca, tulotromisin-ketoprofen kombinasyonunun deri altı (s.c.) enjeksiyonunu takiben, tulatromisinin AUC_{0-t} değerinin sığırlar için tulatromisin 100 mg/ml'nin deri altı (s.c.) enjeksiyonu sonrasındaki AUC_{0-t} değerine biyolojik olarak eşdeğer olduğu gösterilmiştir. Bileşiklerin ayrı ayrı uygulanmasına kıyasla kombinasyon için tulatromisin C_{max} değeri hafifçe daha düşüktür ve absorpsiyon hızı azalmıştır.

Ketoprofen ile ilgili olarak, kombinasyon ürününün uygulanmasını takiben, 3 mg ketoprofen/kg vücut ağırlığı dozunda ketoprofenin farmakokinetiği için flip-flop kinetik geçerlidir. Plazmadaki ortalama C_{max} 2 µg/ml'dir ve bu değere ortalama olarak 4 saatte erişilmiştir. Ketoprofenin terminal yarı ömrüne yavaş absorpsiyon hükmetmekte ve 6.8 saat olduğu tahmin edilmektedir.

Ayrıca, tulatromisin-ketoprofen kombinasyonunun deri altı (s.c.) enjeksiyonunu takiben, tek başına bileşiğe kıyasla daha düşük bir ketoprofen piki konsantrasyonu ve daha uzun bir eliminasyon yarı ömrü ile birlikte absorpsiyonda bir gecikme olmuştur.

Kombinasyon ürünündeki ketoprofen iki enantiyomer olan S(+) ve R(-)'nin rasemik bir karışımıdır. In-vitro modeller S(+) enantiyomerinin R(-) enantiyomerinden 250 kez daha güçlü olduğunu düşündürmektedir. Sığırlarda R-ketoprofenin intravenöz dozlamasını takiben R-ketoprofenin S-ketopropene dönüşümü oranının %31 olduğu bildirilmiştir.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1 Yardımcı maddeler

Monotiyogliserol
Propilen glikol
Sitrik asit (E-330)
Hidroklorik asit
Sodyum hidroksit
Pirolidon
Enjeksiyonluk su

6.2 Geçimsizlikler

Geçimsizlik çalışmaları yapılmadığı için herhangi bir veteriner tıbbi ürün ile karıştırılmamalıdır.

6.3 Raf ömrü

Satışa sunulmuş haliyle raf ömrü: 24 ay
İç ambalaj açıldıktan sonraki raf ömrü: 56 gün

6.4 Muhafaza şartları

25 °C'nin altındaki sıcaklıklarda güneş ışığından korunarak muhafaza edilmelidir. Buzdolabına koymayınız. Dondurmayınız. Açılan ürün, 25 °C'nin altındaki sıcaklıklarda, güneş ışığından korunarak ve dondurulmadan saklanmalıdır.

6.5 Birincil ambalajın niteliği ve kompozisyonu

Karton kutu içerisinde kırmızı renkli flip-off alüminyum kapşonla kapatılmış gri klorobütil kauçuk tıpalı 50 ml, 100 ml ve 250 ml'lik amber rengi tip I cam şişelerde satışa sunulmuştur.

6.6 Kullanılmış veya arta kalan ürünün imhasına ilişkin özel önlemler

Kullanılmamış veya arta kalan ürün ilgili mevzuata göre imha edilmelidir.

7. PAZARLAMA İZNİ SAHİBİNİN ADI VE ADRESİ

Zoetis Hayvan Sağlığı Ltd. Şti. Buyaka İki Sitesi, Kule 2, Kat 2, 34771, Ümraniye-İstanbul

8. PAZARLAMA İZNİ NUMARASI:

015 / 0082

9. PAZARLAMA İZNİNİN İLK VERİLME VEYA YENİLEME TARİHİ:

02.12.2021

10. METİN DEĞİŞİKLİK TARİHİ:-----