

ÜRÜN ÖZELLİKLERİ ÖZETİ

1. VETERİNER TIBBİ ÜRÜNÜN İSMİ

Kalsimeks Enjeksiyonluk Çözelti

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Her ml’de:

Aktif maddeler:

Kalsiyum glukonat	190 mg (17,69 mg kalsiyum eşdeğeri)
Kalsiyum glukohেptonat	45 mg (3,68 mg kalsiyum eşdeğeri)
Magnezyum klorit	60 mg (15,32 mg magnezyum eşdeğeri)
Butofosfan	4 mg

Yardımcı maddeler:

Kalsiyum d-sakkarat	10 mg (1,25 mg kalsiyum eşdeğeri)
Borik asit	42 mg
Metil paraben	0,4 mg

Yardımcı maddelerin tam listesi için bölüm 6.1.’e bakınız

3. FARMASÖTİK ŞEKİL

Enjeksiyonluk Çözelti

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1 Hedef tür

Sığır, at, koyun, keçi ve köpek

4.2 Her bir hedef tür için kullanım alanı

Kalsimeks Enjeksiyonluk Çözelti; sığır, at, koyun, keçi ve köpeklerde kalsiyum, magnezyum ve fosfor yetersizliğinden kaynaklanan akut ve kronik metabolizma bozukluklarının korunma ve tedavisinde kullanılır.

- Sığırlarda: hipokalsemik felçler (doğum humması, paresis puerperalis), tetaniler (gebelik veya laktasyon tetanisi, seyahat, ahır, çayır tetanileri), bileşimindeki minerallerin eksikliğine bağlı hastalıklar (raşitizm, osteomalasi), alerjiler, anafaksi, dekubitus yaraları, zehirlenmeler, nevrozlar, puerperal hemoglobinuri ve yeni doğanlarda gelişme yetersizliğinde
- Atlarda: tetaniler, bileşimindeki minerallerin eksikliğine bağlı hastalıklar (raşitizm, osteomalasi), morbus makulosus, alerjiler, dekubitus vakaları, zehirlenmeler, nevrozlar ve yeni doğanlarda gelişme yetersizliğinde
- Koyun ve keçilerde: Osteomalasi, asetonuri, belli bir nedene dayanmayan dekubitus yaralarında, bileşimindeki minerallerin eksikliğinden meydana gelen metabolizma bozukluklarında, zehirlenmeler, nevrozlar ve yeni doğanlarda gelişme yetersizliğinde
- Köpeklerde: eklampsia, urtiker, anafaksi, hematurilerde, raşitizm, osteomalasi, alerjiler, zehirlenmeler ve nevrozlarda kullanılır.
- Genel olarak tüm hedef türlerde kloroform, karbontetraklorür, organik fosforlu insektisitler başta olmak üzere kurşun, civa, bakır, kalay, kadmiyum gibi metallerden kaynaklanan zehirlenmelerde kullanılır.

4.3 Kontrendikasyonlar

Hiperkalsemi, hiperkalsuri ve kalp yetmezliği durumlarında kullanılmamalıdır.

4.4 Her bir hedef tür için özel uyarılar

Damar içi uygulamalarda çözelti vücut sıcaklığına getirilmeden kullanılmamalıdır. Kesinlikle yavaş damar içi uygulama yapılmalıdır. Uygulama esnasında kalp atımları dikkatle izlenmelidir. Kalp ve böbrek rahatsızlıkları olan hayvanlarda çok dikkatli kullanılmalıdır. Damar içi (i.v)

uygulama aseptik şartlarda yapılmalıdır. Damar içi (i.v.) uygulama sırasında ilacın damar dışı dokulara sızdırılmamasına dikkat edilmelidir.

4.5 Kullanıma ilişkin özel uyarılar

- (i) Hayvanlarda kullanıma ilişkin özel uyarılar: Damar içi uygulamalarda çözelti vücut sıcaklığına getirilmeden kullanılmamalıdır. Kesinlikle yavaş damar içi uygulama yapılmalıdır.
- (ii) Ürünü uygulayana ilişkin özel uyarılar: Tüm uygulamalarda asepti-antisepsi kurallarına dikkat edilmelidir. Ürün ile doğrudan temastan kaçınılmalıdır. Uygulama sırasında eldiven giyilmeli ve sonrasında eller yıkanmalıdır. Göze teması halinde bol su ile yıkanmalıdır.
- (iii) Diğer uyarılar: Kullanmadan önce prospektüsü okuyunuz. Kullanmadan önce ve beklenmeyen bir etki görüldüğünde veteriner hekime danışınız. Çocukların ulaşamayacağı yerde ve gıda maddelerinden uzakta bulundurunuz. Raf ömrü geçmiş ve ambalajı hasarlı ürünleri satın almayınız ve kullanmayınız.

4.6 İstenmeyen etkiler (sıklık ve şiddet)

Tavsiye edilen dozlarda ve infüzyon hızında uygulandığında herhangi bir yan etkisi yoktur. Kas içi ve damar içi enjeksiyondan sonra, bölgede nadiren irritasyon yapabilir. Hızlı damar içi uygulamalarda aritmi ve kalp blokajı olabilir.

4.7 Gebelik, laktasyon ve yumurtlama döneminde kullanım

Hedef türlerde gebelik ve laktasyon döneminde kullanımı güvenlidir.

4.8 Diğer ilaçlarla etkileşimi ve diğer etkileşim şekilleri

Kalsiyum bileşikler ile tetrasiklin grubu bileşiklerin eş zamanlı kullanılması, tetrasiklin grubu bileşiklerin emilimini azaltır. Bu nedenle tetrasiklin grubu ilaçlar çözelti içine ilave edilmemelidir. Nöromusküler blokörler, fosfatlar, karbonatlar veya bikarbonatlar, sülfatlar, tartaratlar, metilprednizolon sodyum suksinat, prednizolon sodyum fosfat, streptomisin sülfat ile geçimsizdir. Kalsiyum ve Vitamin D analogları eş zamanlı kullanılırsa hiperkalsemiye yol açabilir.

4.9 Dozaj ve kullanım yolu

Kalsimeks Enjeksiyonluk Çözelti, veteriner hekim tarafından başka şekilde tavsiye edilmediği takdirde; Sığır, at, koyun, keçi ve köpekler için kas içi (i.m), damar içi (i.v) ve deri altı (s.c) yolla uygulanır. Farmakolojik doz; 22,62 mg/kg canlı ağırlık kalsiyum, 15,32 mg/kg canlı ağırlık magnezyum, 4 mg/kg canlı ağırlık butafosfandır. Pratik doz tablosu aşağıdaki gibidir:

Hedef Hayvan Türü	Canlı Ağırlık	Kalsimeks Enj. Çöz. Dozu	Uygulama yolu
Sığır-At	300-500 kg	300-500 ml	Kas içi (i.m) Damar içi (i.v) Deri altı (s.c)
Dana-Tay	50-100 kg	50-100 ml	
Koyun-Keçi	50-100 kg	50-100 ml	
Köpek	5-20 kg	5-20 ml	

Hafif hayvanlarda düşük doz, ağır hayvanlarda yüksek doz seçilmelidir. Çözelti kullanılmadan önce vücut sıcaklığında olmalıdır. Büyük hayvanlarda dozun yarısı yavaş damar içi, yarısı deri altı olmak üzere verilebilir. Küçük hayvanlarda ise kas içi uygulama tercih edilmelidir. Deri altı enjeksiyonunda doz bir kaç farklı bölgeye enjekte edilmelidir.

Hipokalsemik felçler ve dekubitus vakalarında her 6 saatte bir, yatan hayvan ayağa kalkıncaya veya ayakta durabilir hale gelinceye kadar ilaç uygulaması tekrarlanmalıdır. Hastalığın tekrarı halinde başarı elde edinceye kadar tedaviye devam edilir. Uygulamanın süresi ve periyodu hususu veteriner hekimin önerilerine göre belirlenir.

4.10 Doz aşımı, varsa semptomlar, acil prosedürler, antidotlar

Kalsimeks sağıtım amacıyla yüksek dozlarda ve hızlı olarak verildiğinde, akut kalp blokajı, solunum sayısında artış, aritmi, terleme ve toksemiden dolayı kalp frekansında artışa yol açar. Bu gibi durumlarda derhal ilaç kesilmeli ve antidot olarak atropin sülfat kullanılmalıdır. Doz aşımında fizyolojik tuzlu su ve furosemid vb. diüretiklerle kalsiyumun idrarla atılımının sağlanmalıdır. Damar

içi kalsiyum uygulamalarında, hipokalsemi ve endotoksemi olgularının görüldüğü hayvanlarda, kardiyak aritmi riskine karşı dikkatli olunmalıdır.

4.11 Kalıntı arınma süreleri (sıfır gün olanlar da dâhil)

İlaç kalıntı arınma süresi (i.k.a.s): Sığır, koyun ve keçilerde et ve süt için kalıntı arınma süresi “0” gündür.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1 Farmakodinamik özellikler

Bileşiminde bulunan etkin maddelere ait özet farmakodinamik bilgiler aşağıda sunulmuştur.

Kalsiyum tuzları beşeri ve veteriner hekimlikte hipokalsemi ve kalsiyum eksikliği ile ilişkili olguların tedavisinde memeli ve kanatlı hayvan türlerinde 1 g/ 50 kg canlı ağırlık dozunda güvenle kullanılmaktadır. Belirtilen türler sığır, at, koyun, keçi, domuz ve kuşlardır. Memelilere yönelik, tavsiye edilen normal doz, yavaş intravenöz enjeksiyon yoluyla 5 kg canlı ağırlık başına 1 g kalsiyumdur. Türlele bağılı olarak, kas içi, deri altı veya oral yolla uygulamaya yönelik 0.03’den 0.25 g/hayvana kadar dozlar ayrıca belirtilmiştir. Yumurta-bağımlı kuşlarda, 0.02 µg/kg kalsiyum eşdeğeri kas içi enjeksiyon yoluyla verilebilecektir. Kalsiyum fizyolojik reaksiyonların devamı için esansiyel bir mineral olduğu için birçok kalsiyum tuzu (asetat, benzoat, boroglukonat, karbonat, klorür, sitrat, glukonat, hidroksit, hipofosfit, malat, oksit, fosfat, polifosfat, propionat, silikat, stearat, sülfat) medikal olarak kullanılmaktadır ve MRL gerekli değildir. Bu nedenle de gıda üretilen tüm hayvan türlerinde kullanıma yönelik olarak 2377/90 EC sayılı Konsey Düzenlemesinin (EEC) Ek II’ sine dahil edilmelidir.

Magnezyum hücre içi sıvıların ikinci en fazla olan katyondur. Magnezyum, özellikle fosfotransferazlar olmak üzere bir çok enzim için gerekli bir ko-faktör olup, hücre içi parçacıkların iki taraflı birleşiminde ve makro-moleküllerin hücre içi organellere (örn, ribozomlar, ve mRNA) bağlanımında hayati bir rol oynamaktadır. Magnezyum, nöro-kimyasal transmisyon ve müsküler uyarımda ve ayrıca merkezi sinir sistemi ile kardiyovasküler sistemde de önemli bir role sahiptir (EMA magn). Magnezyum hipomagnezemi tedavisinde, antikonvülsan, tuzlu sürgüt olarak ve anti asit olarak veteriner hekimlikte kullanılmaktadır.

Butafosfan (1-(butylamino)-1-methylethyl-1-) fosfonik asit sığır, at, domuz, koyun ve keçilerde fosfor kaynağı olarak kullanılan organik bir fosfor bileşiğidir. Butafosfanın endikasyonları ketozis başta olmak üzere genç hayvanlarda meydana gelen metabolizma bozukluklarıdır. Ayrıca infertilite, tetani, süt humması, stres ve parezis sağaltımlarında ve profilaksisinde destekleyici olarak kullanılır. Sığırlarda intravenöz 1000-2500 mg/hayvan/gün olarak uygulanır. Tedavi gerekirse tekrarlanabilir. Avrupa İlaç Ajansı’nın (EMA) önerdiği maksimumu tedavi dozu 5.6 mg/kg canlı ağırlıktır.

Butafosfanının farmakodinamik aktivitesine dair spesifik data bulunmamasına rağmen butafosfanın metabolik aktiviteler için gerekli olan fosfor düzeyini sağlanmasına bağılı olarak etki gösterdiği düşünülmektedir.

Borik asit hem tıbbi hem de tıbbi olmayan amaçlar doğrultusunda yaygın olarak kullanılmaktadır. Birçok kozmetik, tıbbi ilaç ve pestisit ürününün katkı maddesidir. Farmasötiklerde prezervatif, antiseptik, su yumuşatıcı, pH düzenleyici, emülsifiyer, nötralize edici, stabilizatör, buffer veya viskosifiyer olarak kullanılmaktadır. Diğer uygulamaları içerisinde gıda ambalajlamada ve intektisit veya fungusit olarak kullanımı yer almaktadır.

5.2 Farmakokinetik özellikler

Bileşiminde bulunan etkin maddelere ait özet farmakokinetik bilgiler aşağıda sunulmuştur:

Kalsiyum insanlarda ince bağırsaktan aktif transport ve pasif difüzyon yolları ile emilir. Emilim yaklaşık olarak oral dozun %30 udur. Kalsiyum absorpsiyonu diyet içeriği, vitamin D konsantrasyonu, ve laktasyon ve gebelik gibi fizyolojik gereksinimin arttığı durumlara bağılı olarak artar. Emilimden sonra iyonize kalsiyum ekstra selüler sıvıya geçer ve hızlıca kemik ve diş

dokusuna taşınır. Vücut kalsiyumunun % 99 u kemik dokuda bulunur, plesentadan geçebilir ve süt ile atılır. Atılım böbrekler yolu ile de gerçekleşir fakat %90 ı tübüler reabsorbsiyon ile geri emilir. Dışkı ile absorbe olmayan kalsiyum ve safra kanalları ve pankreatik sıvılar ile atılan kalsiyum vücuttan uzaklaştırılır. Ayrıca bu maddelerin de, gıda üretilen tüm hayvan türlerinde kullanıma yönelik olarak 2377/90 EC sayılı Konsey Düzenlemesinin (EEC) Ek II' sine dâhil edilmeleri tavsiye edilmektedir.

Magnezyum öncelikli olarak böbrekler tarafından atılmakta olup, normal koşullar altında süzülen iyonun % 3 ile %5' i idrarla atılmaktadır. Magnezyumun yeniden absorbe edilmesinin çoğu proksimal tübülde meydana gelmektedir. Magnezyumun renal boşaltımı diyetetikler yoluyla arttırılmaktadır. Küçük miktarlarda magnezyum süt ve tükürük yoluyla atılmaktadır.

Diyetteki ortalama yetişkin alımları günde yaklaşık 20-40 mEq Magnezyum olup, bunun yaklaşık üçte biri mide bağırsak kanalından (üst ince bağırsak) emilmektedir. İnsan vücudundaki Magnezyumun yaklaşık %5'si kemiklerde bulunmakta, %45'i hücre içi katyon (konsantrasyonlar 5 ile 30 mEq/kg arasında değişmektedir) olarak varlığını sürdürmekte ve %5' i ise hücre dışı sıvılarda bulunmaktadır. Plazmadaki Magnezyum konsantrasyonu, üçte biri plazma proteinlerine bağlı halde 1.5 ile 2.2 mEq/l arasındadır. İskelette bulunan yaklaşık % 30'luk Magnezyum değiş-tokuş edilebilir bir havuzu işaret etmektedir.

Magnezyum öncelikli olarak böbrekler tarafından atılmakta olup, normal koşullar altında süzülen iyonun % 3 ile %5' i idrarla atılmaktadır. Magnezyumun yeniden absorbe edilmesinin çoğu proksimal tübülde meydana gelmektedir. Magnezyumun renal boşaltımı diyetetikler yoluyla arttırılmaktadır. Küçük miktarlarda Magnezyum süt ve tükürük yoluyla atılmaktadır.

Butafosfan sığırlarda tek doz intravenöz 5,6 mg /kg uygulama sonrasında üç kompartmanlı model ile değerlendirildiğinde ortalama biyolojik yarı ömür süreleri ilk faz için 1.7, ikinci faz için 13.2 dakika, son faz için ise 1.38 saat olarak belirlenmiştir. Başlıca atılım yolu böbreklerdir. İlk 12 saatte ana bileşiğin

% 77'si idrarla % 0.2' si ise dışkı ile atıldığı LC-MS/MS ile tespit edilmiştir.

Başka bir çalışmada laktasyon dönemindeki 5 yüksek ve 5 düşük verim özellikleri gösteren 10 sığırdan 5,6 mg /kg butafosfan intravenöz uygulama sonrasında 4. dakikada yapılan örneklemede yüksek verim özellikleri gösteren grupta maksimum serum seviyesi ortalama 58918 µ/L, düşük verim özelliklerine sahip grupta ise ortalama 42482 µ/L olarak belirlenmiştir. 8. Saat örneklemede ise serum konsantrasyonu sırasıyla 342 ve 661 µ/L değerleri elde edilmiştir. 2 denek dışında tüm deneklerde 24, 48 ve 72. saatlerde serum konsantrasyonu kuantifikasyon limit değeri olan 20 µ/L nin altına düşmüştür. 3 kompartmanlı model ile değerlendirildiğinde yüksek verimli deneklerde ortalama biyolojik yarı ömür süreleri ilk faz için 1.9, ikinci faz için 38.7, son faz için ise 115.6 dakika olarak gözlemlenmiştir. Düşük verimli deneklerde ortalama biyolojik yarı ömür süresi sırasıyla 6.7, 40.0 ve 116.6 dakikadır.

Sütte kalıntı çalışmaları valide edilmiş LC-MS/MS metoduyla gerçekleştirilmiş ve en yüksek ortalama konsantrasyon uygulamadan 6 saat sonra 271 µg/kg olarak bulunmuştur. Ortalama butafosfan konsantrasyonu 20. saatte 91, 30. saatte ise 18 µg/kg a düşmüştür. 30. saat ve sonrasında identifikasyon limitinin (1 µg/kg) altındadır. 12. saatin sonunda üriner atılımın %77 olduğu gözlemlenmiştir. Butafosfanın farmakokinetik profili laktasyondaki ve kuru dönemdeki sığırlarda büyük benzerlik göstermektedir. Sığırlarda intramusküler ve sub-kutan uygulamalar için herhangi bir farmakokinetik çalışma yapılmamıştır.

Butafosfanın metabolik stabilitesi sığır, domuz ve sıçan karaciğer mikrozomlarında incelenmiş ve HPLC-MS/MS analizlerinde %12 den daha az olarak degrade olduğu saptanmıştır. Çalışma sonucunda butafosfanın metabolik olarak stabil olduğu saptanmıştır. Bilimsel veriler butafosfanın farmakokinetik profilinin tüm memeli türlerinde benzer olduğunu desteklemektedir. Bu benzerlik nedeniyle EMA butafosfan farmakokinetiğinin gıda üretiminde kullanılan tüm memeli hayvanlar

için genellenebileceęini savunur.

Deri altı enjeksiyon yoluyla tek dozda 27 g borik asit verilen süt veren ineklerde yapılan bir çalışmada, sütteki boron seviyeleri tedavi öncesindeki 1.6 mg/ml ortalamasından 24 saatteki 2.65 mg/ml'ye düşmeden önce 12 saatte 3.43 mg/ml'ye ıkmiştır.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1 Yardımcı maddeler

Kalsiyum d-sakkarat

Borik asit

Metil paraben

Sodyum hidroksit

Enjeksiyonluk su

6.2 Geçimsizlikler

Sağaltım amacıyla yüksek dozlarda ve hızlı olarak verildiğinde, akut kalp blokajı, solunum sayısında artış, aritmi, terleme ve toksemiden dolayı kalp frekansında artışa yol açar. Bu gibi durumlarda derhal ilaç kesilmeli ve antidot olarak atropin sülfat kullanılmalıdır. Doz aşımında fizyolojik tuzlu su ve furosemid vb. diüretiklerle kalsiyumun idrarla atılımının sağlanmalıdır. Damar içi kalsiyum uygulamalarında, hipokalsemi ve endotoksemi olgularının görüldüğü hayvanlarda, kardiyak aritmi riskine karşı dikkatli olunmalıdır.

6.3 Raf mr

Satıřa sunulmuř haliyle raf ömrü: 24 ay

İç ambalaj açıldıktan sonraki raf ömrü: 28 gün

İlaçlı içme suyunun raf mr: -

İlaçlı süt ikame gıdası raf mr: -

İlk kullanımı takiben tıpanın 24 defadan fazla delinmemesi önerilir.

6.4 Muhafaza řartları

Orijinal ambalajı içinde dondurulmadan ve buzdolabına konulmadan 25 °C'nin altında saklanmalıdır.

Güneř ışığından koruyunuz.

6.5 Birincil ambalajın nitelięi ve kompozisyonu

Karton kutu içinde 100 ml ve 250 ml'lik renksiz, şeffaf tip 2 cam şişelerde, gri renkli bromobutil tıpa ve mavi renkli flip off kapaklı şekilde satışa sunulmaktadır.

6.6 Kullanılmış veya arta kalan ürünün imhasına ilişkin özel nlemler

Kullanılmayan veteriner tıbbi ürün veya bu ürünün kullanımıyla ortaya çıkan atık maddeler yasalara göre tıbbi atık olarak imha edilmelidir.

7. PAZARLAMA İZNİ SAHİBİNİN ADI VE ADRESİ

Hektař Ticaret T.A.ř

Gebze Organize Sanayi Bölgesi, İhsandede cad. 700. sokak 41480 Gebze, Kocaeli

8. PAZARLAMA İZNİ NUMARASI

027/086

9. PAZARLAMA İZNİNİN İLK VERİLME VEYA YENİLEME TARİHİ

07.02.2018

10. METİN DEğİşİKLİK TARİHİ

07.02.2018