

ÜRÜN ÖZELLİKLERİ ÖZETİ

1. Veteriner Tıbbi Ürünün Adı

MULTİBİO

2. Kalitatif ve Kantitatif Kompozisyon

Her ml içerik:

Aktif Madde:

Ampisilin 100 mg

(susuz)

Kolistin sülfat 250.000 IU

Deksametazon asetat 0,25 mg

Yardımcı Madde:

Benzil Alkol.....0.009 ml

Eksipiyonların tam listesi için 6.1'e bakınız.

3. Farmasötik Şekli

Enjeksiyonluk Süspansiyon

4. Klinik Özellikleri

4.1.Hedef Türler

Sığırlar

4.2. Her Bir Hedef Tür için Kullanım Alanı

Multibio, sağmal ineklerde *Staphylococcus spp*, *Streptococcus spp* ve *Enterobacter*, *Escherichia coli* gibi bakteri türlerinin sebep olduğu akut mastit için ve sığırlarda ampisilin ve kolistin birlikteliğine duyarlı bakteri suşuyla bağlantılı aşağıdaki bakteriyel enfeksiyonların tedavisi için kullanılır:

- *Histophilus somni*, *Mannheimia haemolytica*, *Pasteurella multocida* 'nın sebep olduğu solunum yolu enfeksiyonu,
- *Escherichia coli*, *Salmonella spp*. sebep olduğu sindirim sistemi hastalığı,
- *Escherichia coli*, *Pasteurella spp*. *Pseudomonas spp*. ve *Fusobacterium spp*.'nin sebep olduğu genitoüriner kanal enfeksiyonu,
- *Escherichia coli* 'nin sebep olduğu septisemi.

4.3. Kontraendikasyonları

Penisilin ve sefalosporinlere alerjisi olanlarda kullanılmaz. Tavşan, kobay, hamster gibi hayvanlar ve perde ayaklılarda kullanılmaz.

4.4. Her bir hedef tür için özel uyarılar

Tüm penisilinlerde olduğu gibi, ürün alımı sonrasında aşırı duyarlılığa (alerji) sebep olabilir. Ampisiline, kolistine ya da yardımcı maddelere karşı aşırı duyarlılık söz konusu ise dikkatle kullanılmalıdır. Normalde tahriş edici olmamasına rağmen zaman zaman enjeksiyon bölgesinde bölgesel reaksiyona sebep olabilir.

4.5. Kullanıma ilişkin özel uyarılar

i) Hayvanlarda kullanıma ilişkin özel uyarılar:

Tedbirli kullanım için tavsiyeler

Ürün, hayvandan izole edilen bakterinin duyarlılık testi esas alınarak kullanılmalıdır. Bu mümkün değilse, tedavi, hedef bakterinin duyarlılığı ile ilgili lokal (bölgesel, çiftlik seviyesinde) epidemiyolojik bilgi temeline dayandırılmalıdır.

Beşeri ilaç bakımından Kolistin, çeşitli çoklu-ilaç dirençli bakterinin yol açtığı enfeksiyonların tedavisi için kullanılan, bir son çare ilacıdır. Kolistinin geniş çaplı kullanımı ile bağlantılı herhangi bir potansiyel riski azaltmak amacıyla, kullanımı ürün özellikleri özetinde verilen talimatlar ile sınırlanmalıdır.

Ürünün kullanımının, ürün özellikleri özetinde verilen talimatlardan sapması durumunda tedavi başarısız olabilir ve bakteri direnci prevalansı artış gösterebilir.

Hem ampisilin hem de kolistine karşı direnç var ise kullanılmamalıdır.

Etiket talimatlarına mutlaka uyulmalı, yetersiz sağaltıma yol açan ve bazı durumlarda dirençliliğe neden olabilen yetersiz sağaltıcı dozlardan kaçınılarak, ilacın endikasyonları ve kullanım şekli ve dozu, kontrendikasyonları, yan etkileri, atılım süresi ve saklama koşulları dikkatle incelenerek uygulanmalıdır. Yetersiz doz uygulaması yapılmaması için hayvanların canlı ağırlığının tam olarak belirlenmesi gerekmektedir.

Aşırıduyarlılık reaksiyonlarını önlemek için tavsiyeler

Tedavi başlatılmadan önce, ampisilin gibi beta-laktam antibiyotikler ve kolistin gibi polimiksinlere karşı aşırı duyarlılık reaksiyonları konusunda dikkatli bir sorgulama yapılmalıdır.

Beta-laktam antibiyotikleri alan hastalarda, ciddi ve nadiren ölümcül aşırı duyarlılık reaksiyonları (anafilaksi) rapor edilmiştir. Parenteral tedaviyi takiben anafilaksi daha sık olmasına rağmen, oral penisilin alan hastalarda görülmüştür.

Hayvanlarda hastalıkların oluşmaması için gerekli olan iyi hayvan yetiştiriciliği uygulamaları

Hayvanların barınmasında, bakımında, beslenmesinde, tedavisinde ve bununla beraber hayvancılık işletmelerinin kurulması ve çalıştırılmasında, hayvanlarda hastalıkların oluşmaması için gerekli olan iyi hayvan yetiştiriciliği uygulamaları dikkate alınmalıdır.

ii) Uygulayıcının Alması Gereken Önlemler ve Hekimler için Uyarılar:

Ampisilin, kolistin ya da yardımcı maddelerden herhangi birine karşı bilinen aşırı duyarlılığa sahip kişilerde, veteriner tıbbi ilaç ile temastan kaçınılmalıdır.

Penisilinlere duyarlılık sefalosporinlere çapraz duyarlılığa veya tam tersine yol açabilir.

Bu ilaçlara alerjik reaksiyonlar nadiren ciddi olmaktadır.

Bu tür bileşiklere hassasiyetiniz olduğunu biliyorsanız veya bu bileşiklere temas etmemeniz size söylenmiş ise bu ürüne temas etmeyiniz.

Gözlere temas etmesi halinde bol su ile yıkayınız.

Ürüne maruziyet sonrası (derinizde kızarıklık gibi) semptomlar gelişir ise ürünün kutusunu doktora göstererek medikal danışmanlık isteyiniz. Yüz, dudaklar ve gözlerin şişmesi veya nefes almada güçlük daha ciddi semptomlardır ve acil medikal müdahale gerektirir.

4.6.Ters Etkiler (sıklığı ve ciddiyeti)

Hayvan, uygulamayı takiben kortikosteroidlerin immun depresyon etkileri yönünden izlenmelidir. Polimiksinlerin böbrekler ve sinirler üzerine güçlü istenmeyen etkileri vardır. Böbreklere olan etkileri aminoglikozitler ve bazı sefalosporinler (sefaloridin gibi) tarafından arttırılır. Polimiksinlerin parenteral uygulaması, hastada denge bozukluklarına, baş, kol ve bacak derisinde duyunun azalmasına ve kaybolmasına ve kas güçsüzlüğüne sebep olabilir.

Kolistin'in böbrek yetmezliği oluşturma ve yüksek dozlarda ilaç uygulamasını takiben dokularda birikme eğilimi vardır. Ayrıca kolistin fütotoksik özelliği de bulunmaktadır.

Penisiline duyarlı hayvanlarda ürtiker, ateş, anjiyonörotik ödem gibi aşırı duyarlılık reaksiyonları ve ender rastlanmakla beraber akut, perakut anafilaksi ve kollaps oluşabilir. Tahammülsüzlük belirtileri ile karşılaşıldığında tedavi durdurulmalı; ihtiyaç duyulursa semptomatik ve yardımcı tedaviler (epinefrin ve/veya oksijen, glikokortikoidler) uygulanmalıdır.

Bununla birlikte, deksametazon gebeliğin son döneminde uygulandığında doğumun başlamasına neden olabilmektedir.

4.7. Gebelikte ve Laktasyonda Kullanımı

Ürünün güvenilirliği gebelik sırasında hedef türde değerlendirilmemiştir. Gebe ve laktasyondaki hayvanlarda kullanılmamalıdır.

Laboratuvar hayvanları üzerinde yapılan çalışmalarda parenteral olarak uygulandığında kolistin fütotoksik etkileri görülmüştür.

Kortikoidlerin kullanımı gebe memelilerde, gelişime engel olmakla birlikte gebeliğin son döneminde uygulandığında doğumun başlamasına ve düşüğe sebep olabilir.

4.8. Diğer İlaçlar ile Etkileşimi ve Diğer Etkileşim Şekilleri

Diğer β –laktam antibiyotikler ile çapraz-direnç gösteren bakterilerden özellikle gram-negatif organizmalar ampisiline karşı direnç geliştirebilir. Ampisilin ve bakteriyostatik etkinliğe sahip diğer antibiyotikler arasında antagonizma vardır.

Kolistin sülfatın oral alımını takiben anestetikler ve kas gevşeticiler ile etkileştiği özel durumlar göz ardı edilemez. Aminoglikozidler ve levamisol ile kolistin sülfat kombinasyonlarından kaçınılmalıdır. Kolistin sülfatın etkileri, ikili katyonlar (demir, kalsiyum, magnezyum) ve doymamış yağ asitleri ve polifosfatlar ile antagonize olur. Kolistin ve polimiksin B arasında çapraz-direnç bulunmaktadır.

Kortikosteroidler aşılamada immüno-yanıtı azalttığından, deksametazon içeren ürünler aşılarla birlikte kullanılmamalıdır.

Ürün, esasen sülfamidler, tetrasiklin ve makrolitler gibi bakteriyostatik moleküller ile birlikte kullanılmamalıdır. Streptomisin, neomisin ve gentamisin gibi aminoglikozidler ve sefalosporinler gibi renal eliminasyonu olan moleküller ile birlikte kullanıldığında nefrotoksik potansiyelleri artar ancak bunun oluşma riski minimal düzeydedir.

Sonuç olarak, iki geniş spektrumlu antibakteriyel ve glukokortikoid içermesinden ötürü MULTIBIO diğer veteriner ilaçlarla birlikte kullanılmamalıdır.

4.9. Dozaj ve Uygulama Yolu

MULTIBIO, veteriner hekim tarafından başka bir şekilde tavsiye edilmediği takdirde kas içi olarak:

Farmakolojik doz: 10 mg ampisilin, 25000 IU kolistin ve 0.025 mg deksametazon /kg canlı ağırlık

Pratik doz: 3 -5 gün boyunca günde bir kez her 10 kg c.a. için 1 ml (0.1 g ampisilin, 250 000 IU kolistin ve 0.25 mg deksametazon) kas içi olarak uygulanır.

Pratik doz tablosu aşağıdadır:

Canlı ağırlık (kg)	Uygulanacak Multibio miktarı	Uygulama yolu	Uygulama süresi
10 kg	1 ml	Kas içi (IM)	3-5 gün
100 kg	10 ml	Kas içi (IM)	3-5 gün
500 kg	50 ml	Kas içi (IM)	3-5 gün

Kullanmadan önce müstahzarı iyice çalkalayınız.

4.10. Doz Aşımı, varsa Semptomlar, Acil Prosedürler, Antidotlar,

Önerilen dozun beş misli dozlar sığırlarda herhangi bir tolerans belirtisine yol açmamıştır.

4.11. Kalıntı Arınma Süresi

İlaç Kalıntı Arınma Süresi (i.k.a.s.); Tedavi süresince ve son ilaç uygulamasından sonra 42 gün geçmeden sığırlar kesime sevk edilmemelidir. Tedavi süresince ve son ilaç uygulamasından sonra 5 gün (120 saat) geçmeden elde edilen inek sütü insan tüketimine sunulmamalıdır.

5. Farmakolojik Özellikler

Farmakoterapotik grup: Sistemik kullanım için antienfektifler – antibakteriyel ve diğer bileşenlerin kombinasyonları – antibakteriyel ve kortikosteroidler

ATCvet kodu: QJ01RV01

5.1. Farmakodinamik Özellikler

Multibio, steroid yapıda antiinflamatuvar bir ilaç olan deksametazon ile birlikte, ampisilin ve kolistin antibiyotiklerinin kombinasyonudur,

Ampisilin:

Etki Şekli

Ampisilin, bakteri hücre duvarı sentezi inhibisyonuna bağlı olarak süreye bağlı bakterisidal etkiye sahip geniş-spektrumlu bir penisilindir. Özellikle, Gram-pozitif ve Gram-negatif bakterilere karşı etkilidir.

Direnç mekanizması

İki ana direnç mekanizmasından bahsedilebilir. İlk olarak, bakteri, antibiyotiği etkisiz hale getiren beta-laktamaz (penisilinaz ya da sefalosporinaz) üretebilir. Bu enzimler, hem Gram-pozitif hem de Gram-negatif bakteriler arasında yaygındır. İkinci olarak, PBPlar (penisilin bağlayan proteinler) için ampisilin afinitesi değiştirilebilir. Mekanizmalar, Gram-pozitif bakteride (*Staphylococcus sciuri*, *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pneumoniae*, *Enterococcus hirae* ve *Enterococcus faecium*) yaygın iken Gram-negatif bakterilerde daha seyrek görülür. İlaç efluks (dışa atım) pompaları da tanımlanmıştır.

Bu mekanizmalardan bir ya da daha fazlası aynı organizmada bir arada olabilir ve bu diğer beta-laktamlara ve diğer antibakteriyel ilaç sınıflarına karşı çeşitli ve öngörülemez çapraz-direnç yol açabilir.

Gıda-kaynaklı patojenler üzerindeki direnç ilişkin son verilere göre, *E.coli* ve *Salmonella enterica* için, ampisiline karşı direnç seviyeleri sırasıyla %5.1 ve %20 olarak bildirilmiştir.

Duyarlılık

Ampisilin, özellikle Gram-pozitif ve Gram-negatif bakteriye karşı etkilidir fakat aynı zamanda betalaktamaza karşı da duyarlıdır.

Sığırlarda, ana sığır solunum patojenleri olan *H. somni*, *M. haemolytica* ve *P. multocida* için MIC₅₀ değerleri ≤ 0.03 µg/mL ila 0.25 µg/mL arasında değişir. Direncin klinik kırılma noktası ≥ 32 µg/mL olarak kullanılıncı, *H. somni* ve *P. multocida* için Avrupa ülkelerinde çalışılan bakteriyel popülasyonda dirençli bir izolat tespit edilmemiş ve *M. haemolytica* 'nın %13.4'ü ampisiline karşı dirençli bulunmuştur.

Sağmal ineklerde akut mastite karşı ürünün etkinliğini değerlendirmek amacıyla yapılan bir klinik çalışmada, *Staphylococcus koagulaz*'ın izole edilmiş suşlarının %71.5'u + *Staphylococcus koagulaz* suşlarının % 100'ü ampisiline karşı duyarlı bulunmuş, ek olarak, *Streptococcus agalactiae*, *Streptococcus dysgalactia* ve *Streptococcus uberis* suşları sırasıyla % 100, % 86 ve % 73'ü ampisiline karşı duyarlı bulunmuştur.

Kolistin

Etki Şekli

Kolistin, *Acinetobacter* türleri, *Pseudomonas aeruginosa*, *Klebsiella pneumoniae*, *Escherichia coli* ve *Enterobacter spp.*'de dahil olmak üzere özellikle çoğu gram-negatif aerobik bakteriye karşı konsantrasyona bağlı belirgin bir bakterisidal etkinliğe sahip dar spektrumlu bir polimiksin antibiyotiktir. Aynı zamanda, *Salmonella spp.* (MIC₉₀ ≤ 1 mg/L), *Shigella spp.*, *Citrobacter spp.*, *Yersinia pseudotuberculosis*, *Haemophilus influenza* ve çeşitli mikobakteriyel türlere karşı da etkilidir. Sitoplazmik duvarın düzenini bozarak etki eder ve böylelikle hücre geçirgenliğini değiştirir.

Kolistinin, gram-pozitif bakterilere ve mantarlara karşı etkili değildir.

Direnç mekanizması

Kolistin için ilaç etkinliği temel olarak Gram-negatif bakteri ile sınırlıdır ve dirençli organizmalar ilacın bakteri hücre membranına geçişini önleyen hücre duvarlarına sahiptir.

Direnç iki taraflıdır ve yalnızca nadiren oluşur. Kolistin türevleri ve polimiksin B arasında tam bir çapraz-direnç mevcuttur fakat şu ana kadar herhangi bir çapraz-direnç rapor edilmemiştir.

Gıda-kaynaklı patojenler üzerindeki direnç ilişkin son verilere göre, *E.coli* ve *Salmonella enterica* için, kolistine karşı direnç seviyeleri sığırlarda %5'in altında bildirilmiştir.

Duyarlılık

Kolistin bir polimiksin bileşenidir. Sığırlarda, *E.coli* ve *Salmonella spp.*'nin MIC₅₀ değeri, sırasıyla 0.25 ve 1 µg/mL'dir. *E.coli* için bir dirençli suş (146 tane içinden) tespit edilmiş, öte yandan çalışılmış Avrupa bakteri popülasyonu üzerinde sindirim sistemi hastalığından izole edilen *Salmonella spp.* için hiçbir dirençli izolat tespit edilememiştir.

Sağmal ineklerde akut mastite karşı ürünün etkinliğini değerlendirmek amacıyla yapılan bir klinik çalışmada, *Enterobacter* ve *E. coli* suşlarının sırasıyla % 75 ve % 100'ünün kolistine duyarlı olduğu tespit edilmiştir.

Deksametazon

Deksametazon, kuvvetli antiinflamatuvar ve düşük mineralokortikoid etkili sentetik bir glukokortikoiddir.

Kortikoidler, kapiler dilatasyon, lökosit migrasyonu ve fagositozu inhibe ederek bağışıklık tepkisini azaltabilir. Glukokortikoidler neoglukojenezi artırır. Deksametazon, kombinasyon içerisinde bakteriyel enfeksiyonlarla ilişkili enflamasyon belirtilerini azaltmak için kullanılır.

5.2. Farmakokinetik Özellikler

Kas içi enjeksiyon sonrası ve tavsiye edilen tedavi dozajında, ampisilin, % 80 üzerinde biyoyararlanım ile tamamen ve hızlıca emilir ve yaklaşık olarak 8 ve 18 ng/ml arasındaki maksimum plazma konsantrasyonuna aşağı yukarı 2 saat içerisinde ulaşır. Ampisilin dokular içerisinde geniş çapta dağılır, yaklaşık olarak % 20'si plazma proteinlerine zayıf şekilde bağlanır ve renal tubuler boşaltımdan dolayı kısa eliminasyon yarı ömürlüdür. Eliminasyon, başlıca safra ve idrar ile gerçekleşir ve uygulama sonrası 2-4 saat içerisinde başlar. Kas içi enjeksiyon sonrası ve tavsiye edilen tedavi dozajında, kolistin sülfat tamamıyla ve hızlıca emilir ve geniş çapta dağılır. Pik plazma konsantrasyonuna enjeksiyon sonrası 0.5 ila 2 saat içerisinde ulaşır. Eliminasyon yarı ömrü 5 - 6 saati aşmaz. Kolistin böbrekler tarafından çoğunlukla değişmeden atılır. Kolistinin süt ile atılımı düşüktür. Küçük bir bölümü safradan ve süt kanalından atılır.

Kas içi enjeksiyon sonrası ve tavsiye edilen tedavi dozajında, deksametazon, hızlı bir etki ve kısa süreli bir yanıt vererek, hızlıca hemen hemen tamamen enjeksiyon bölgesinden emilir. Plazma konsantrasyon pikine kas içi uygulama sonrası 30 dakika içerisinde ulaşılır. Eliminasyon yarı ömrü, 5 ve 20. saatler arasındaki türlere bağlı olarak değişir. Deksametazon, dokulara, interstisyel sıvıya, beyne ve omurilik sıvısına iyice dağılır. İntramusküler uygulama sonrası biyoyararlanım yaklaşık olarak %100'dür. Deksametazon temelde idrar ve süt ile atılır.

6. Farmasötik Özellikler

6.1. Bileşenlerin Listesi

Benzil alkol

Butilhidroksianisol

Polioksil 35 hint yağı

Propilen glikol dikaprilat/dikaprat

6.2. Geçimsizlikler

Bulunmamaktadır.

6.3. Raf Ömrü

Önerilen muhafaza şartları altında saklandığında, raf ömrü imal tarihinden itibaren 24 aydır. İlk kullanımdan itibaren karton kutusunun içinde ve oda sıcaklığında 28 gün süreyle etkinliğini korur. Tıpa delme sayısı en fazla 28 olarak belirlenmiştir.

6.4. Muhafaza Şartları

Ambalajında ve oda sıcaklığında (15 – 25°C) saklanmalı, buzdolabında ve derin dondurucuda saklanmamalı, dondurulmamalıdır.

6.5. Birincil Ambalajın Niteliđi ve Kompozisyonu

50 ml, 100 ml ve 250 ml'lik doğal renkte alüminyum kapak ve kahverengi-kırmızı renkli kauçuk tıpa ile kapatılmış çok dozlu tip II şeffaf cam şişelerde ve karton kutulu olarak takdim edilmiştir.

6.6. Kullanılmış veya arta kalan ürünün imhasına ilişkin özel önlemler

Bu tür veteriner ilaçların kullanılmamış kısmı veya atık malzemesi ulusal kurallara göre imha edilmelidir. Veteriner ilaçlar atık su veya drenaj sistemlerine dökülmemeli, bu şekilde imha edilmemelidir.

7. Pazarlama İzin Sahibinin Adı ve Adresi

Virbac Hayvan Sağlığı Ltd. Şti.

Zekeriya köy Mah. Kilyos Cad. No: 272 A6/D5 Sarıyer 34450 İstanbul TÜRKİYE

8. Pazarlama İzni Numarası : 10/032

9. Pazarlama İzni Tarihi, Güncelleme Ve Yenileme Tarihi 13.12.2005-26.08.2019

10. Son Düzenleme Tarihi : 26.08.2019