

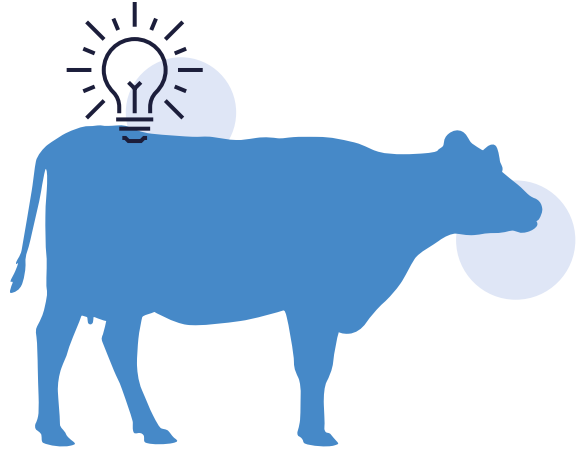


Ketofen®

Ağrıyı Kesin



Ağrı: iyi mi kötü mü?



Ağrı faydalı olabilir...

Hayvanların yaşadığı ağrı, **dokulara zarar geldiği veya dokuların bütünlüğüne karşı bir tehdit olduğu konusunda hayvanın farkındalığını** temsil eden bir kaçınma duyusu ve duygusal deneyimdir; hayvanın fizyolojisini ve davranışını değiştirir, **zararı azaltır veya önler**, tekrarlanma olasılığını azaltır ve iyileşmeyi teşvik eder.¹

...Ancak ağrı tehlikeli de olabilir.

Gereksiz ağrı, **deneyimin yoğunluğu veya süresi hasara uygun olmadığında veya fizyolojik ve davranışsal tepkiler ağrıyı hafifletmede başarısız olduğunda** meydana gelir.¹



Ağrının 2 etki mekanizması

Ağrı şu 2 etki mekanizmasının sonucunda ortaya çıkar:

1

Periferik etki

Serbest nöron uçlarının aktive olması ve duyarlılığının artması.²

2

Merkezi etki

Prostaglandinler ayrıca beyin ve omurilik içindeki merkezi bölgelere de etki eder.³

Neden ağrıyla mücadele edilmelidir?

Ağrıyla mücadele etmeyi gerektiren 3 neden:

• Hayvan refahı nedenleri



Etik nedenler



Toplumsal nedenler



Yasal nedenler

• Tıbbi nedenler



Morbidite



Mortalite

• Ekonomik nedenler



Topallık vakası başına **192€**'ya kadar ekonomik kayıp⁵



Ağrının kontrolü

Boreve* uzman grubu, ağrının 3 seviyesini tanımladı ve her biri için bir **terapötik yanıt** belirledi.

Seviye	Ağrı Tedavisi	Örnek Hastalıklar
Seviye 1 / Hafif ağrı	NSAID'ler	Pnömoni, omfalitis, topallık
Seviye 2 / Orta derecede ağrı	NSAID'ler ve lokal anestezi	Cerrahi uygulamalar, boynuz kesme ve köreltme kastrasyon.
Seviye 3 / Şiddetli ağrı	NSAIDS'ler, lokal anestezi ve potansiyelizasyon	Abomasum torsiyonu, amputasyon.

*Fransız bağımsız uzman grubu, sığır ağrı yönetimi için öneriler yayınlamaktadır.

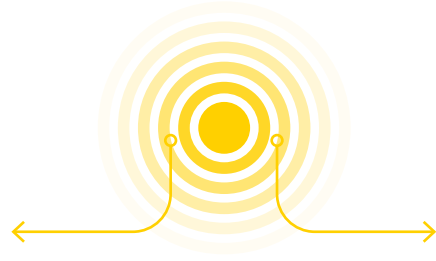
Her ağrı olduğunda, NSAID kullanılmalı

Ağrı olduğunda, Ketofen ile ağrıyı kesin!

Ketofen, çift etki şekli sayesinde ağrıya karşı daha etkilidir:

• Merkezi etki²

NSAID'lerin analjezik özellikleri, COX-1 ve COX-1 varyantına (COX-3) karşı etkilerinden kaynaklanmaktadır.²



Ketoprofen hemo-meningeal bariyeri geçebilir

Ketoprofen COX-1 seçicidir, COX-1'e ve COX-1 varyantına (COX-3) karşı etkisi sayesinde ağrıyı gidermede daha etkilidir.

• Periferik etki

Güçlü antienflamatuar etki¹⁰

Ketoprofenin ağrıya karşı spesifik etkisi

Anti-bradikinin özellikleri

Beta-glukuronidaz enziminin salınımına karşı²



Ketofen ağrıya karşı etkili olacak şekilde tasarlanmıştır:

✓ Hızlı etki



✓ Yüksek biyoyararlanım

Sığır % 90 -100
(kas içi enjeksiyon sonrası)

✓ Antienflamatuar etki



24 saate kadar etkili

✓ Düşük doz hacim pozolojisi (sığır)



3 mL / 100 kg



3 güne kadar günde bir kez



IM veya IV

✓ Kısa arınma süreleri



Sütte
0 saat



Ette:
4 gün

✓ Farklı Ticari Takdim Şekilleri (100 ml ve 250 ml)



Ketofen ile ağrıyı kesin...

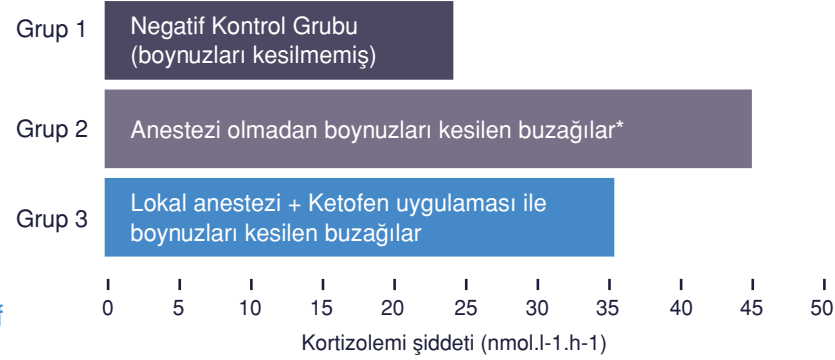
Ketofen & hayvan refahı

Boynuz kesme ¹¹

Yeni Zelanda'da ağırlıkları 56 ila 169 kg (ortalama 96 kg) arasında değişen 3-4 aylık 93 Friesian buzağı ile yapılan saha çalışması.

✓ Lokal anestezi ve Ketofen uygulaması, boynuzu kesilen buzağılarda **kortizolemi şiddetini önemli ölçüde azaltır**. Negatif kontrol grubu (boynuzları kesilmemiş) ve lokal anestezi ve Ketofen alan grup arasında anlamlı bir fark yoktur.

2 farklı boynuz kesme protokolünün karşılaştırılması

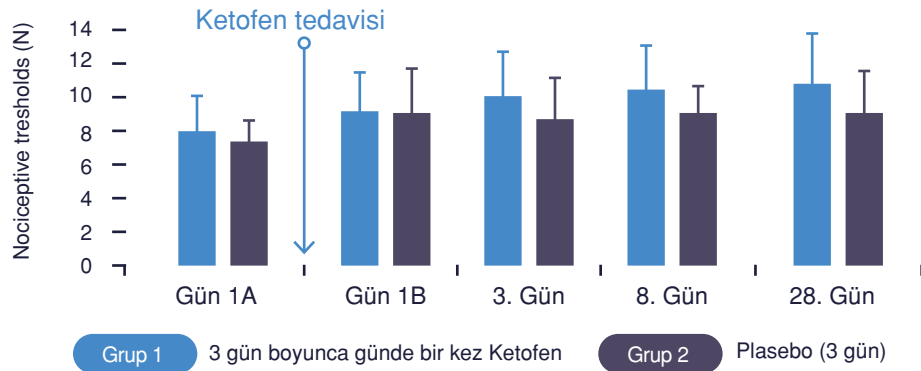


Ağrının bir göstergesi olarak kortizolemi şiddeti ölçümü.

* anlamlı bir farkı gösterir (p<0,05)

Topallık ¹²

İngiltere'de akut veya kronik topallığı olan 40 süt ineği ile yapılan bir saha çalışması. Bütün ineklere rahatsızlıklarına göre tedavi uygulanmıştır.



✓ Ketofen ile tedavi edilen hayvanlar, tedaviye başladıktan sonra **en az 28 gün boyunca daha az ağrı yaşamıştır**.

Ağrının değerlendirilmesi için, etkilenen ekstremitenin metatarsusuna uygulanan artan basınca karşı gösterilen tolerans kullanılmıştır.

Doğum anındaki buzağılar ^{13,15}

İskoçya'da yapılan saha çalışması, Holstein düvelerinden doğan 75 buzağıyı kapsıyor: 39'u yardımcı doğumla ve 36'sı yardımsız olarak dünyaya geldi. Buzağılarının yarısı, doğumdan sonraki ilk 3 saat içinde Ketofen enjeksiyonu aldı, geri kalanlar ise tuzlu su (salin) enjeksiyonu aldı. Buzağılarının davranışları 48 saat boyunca izlendi

✓ Doğumda Ketofen tedavisi uygulanan buzağılar **daha uzun süre oyun oynadığı** (p=0,017) **ve ikincil refah davranışları sergilediği** (kendilerini ya da diğer buzağıları yalama, çevreyi keşfetme ya da sosyal etkileşim arayışında olma gibi) (p=0,011) gözlenmiştir.

Ketofen & kazanç

Buzağılama ^{14,15}

İskoçya'da yapılan saha çalışması, 37'si yardımcı doğum yapan toplam 72 sütçü ırk düvesini kapsıyor: 17 düve, doğumdan sonraki ilk 4 saat içinde Ketofen ile tedavi edildi (tek doz); 20'si ise tuzlu su (salin) aldı

✓ Ketofen ile tedavi edilen düveler, tedavi edilmeyen düvelere kıyasla **daha az ağrı belirtisi göstermiştir**.

✓ **Süt üretimi** (305 SGS'ye kadar*) Ketofen ile tedavi edilen düvelerde, kontrol düvelerine kıyasla **664 kg daha yüksekti** (p=0,011).

✓ Ketofen grubundaki düveler, salin grubundaki düvelere kıyasla **22 gün daha erken gebe kaldı** (p=0,056) ve bu düvelerde SGS 100'de **gebe olanların oranı daha yüksekti** (%65,7 ve %48,6).

Digital dermatitis ¹⁶

İngiltere'de yapılan saha çalışmasında, digital dermatitisli 158 inek incelendi; tüm ineklere antibiyotik sprey uygulandı. Ek olarak, 90'ına tek seferlik Ketofen enjeksiyonu yapıldı, 68'ine ise ek bir tedavi uygulanmadı.



*Sağımdaki Gün Sayısı

✓ Yardımla doğan ve doğumda Ketofen tedavisi gören buzağılarda **Ortalama Günlük Ağırlık Artışı** (ADWG), tedavi görmeyen buzağılara göre **0,1 kg daha yüksekti** (0,68 kg/güne karşı 0,58 kg/gün, p=0,025).

✓ **+0,1 kg/günlük ağırlık artışı, 13. ayda suni tohumlamaya uygunluk olasılığında 3 kat artış ile ilişkilendirilmektedir** (p = 0,002).



Ağrı olduğunda, ağrıyı Ketofen ile kesin!



Ketoprofen, merkezi ve periferik etki mekanizması sayesinde, ağrıyı keserek hayvan refahını ve verimliliğini destekler.



Güçlü
NSAID



Hızlı
etki



Sütte arınma
süresi



100 ml ve 250 ml
ticari takdim şekli

Referanslar: 1. Molony, V., & Kent, J. E. (1997). Assessment of acute pain in farm animals using behavioral and physiological measurements. *Journal of animal science*, 75(1), 266-272. 2. Lees, P., Landoni, M. F., Giraudel, J., & Toutain, P. L. (2004). Pharmacodynamics and pharmacokinetics of nonsteroidal anti-inflammatory drugs in species of veterinary interest. *Journal of veterinary pharmacology and therapeutics*, 27(6), 479-490. 3. Ricciotti, E., & FitzGerald, G. A. (2011). Prostaglandins and inflammation. *Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology*, 31(5), 986-1000. 4. Edwards-Callaway, L. N., Keller, K. P., Oselinsky, K., Johnstone, E., Cramer, C., Roman-Muniz, N., ... & Coetzee, J. F. (2023). A nationwide survey on producer and veterinarian perceptions of the painfulness of procedures and disease states in dairy and beef cattle. *Frontiers in Pain Research*, 4. 5. Ettema, J. F., & Østergaard, S. (2006). Economic decision making on prevention and control of clinical lameness in Danish dairy herds. *Livestock science*, 102(1-2), 92-106. 6. Fournichon C., Seegers H., Bareille N., Beaudreau F.: Effects of disease on milk production in the dairy cow: a review. *Preventive veterinary medicine*, 1999, 41.1-35 7. Fournichon C., Seegers H., Malher X.: Effect of disease on reproduction in the dairy cow: a meta-analysis. *Theriogenology*, 2000, 53. 1729-175 8. Beaudreau, F., Seegers, H., Ducrocq, V., Fournichon, C., & Bareille, N. (2000, July). Effect of health disorders on culling in dairy cows: a review and a critical discussion. In *Annales de zootechnie* (Vol. 49, No. 4, pp. 293-311). EDP Sciences. 9. Guatteo R. (2019). Prise en charge de la douleur chez les bovins. *Ceva Sante animale* 10. Kantor, T. G. (1986). Ketoprofen: a review of its pharmacologic and clinical properties. *Pharmacotherapy: The Journal of Human Pharmacology and Drug Therapy*, 6(3), 93-102. 11. Sutherland, M. A., Mellor, D. J., Stafford, K. J., Gregory, N. G., Bruce, R. A., & Ward, R. N. (2002). Cortisol responses to dehorning of calves given a 5-h local anaesthetic regimen plus phenylbutazone, ketoprofen, or adrenocorticotrophic hormone prior to dehorning. *Research in Veterinary Science*, 73(2), 115-123. 12. Whay, H. R., Webster, A. J. F., & Waterman-Pearson, A. E. (2005). Role of ketoprofen in the modulation of hyperalgesia associated with lameness in dairy cattle. *Veterinary Record*, 157(23), 729-733. 13. Gladden, N., Ellis, K., Martin, J., Viora, L., & McKeegan, D. (2019). A single dose of ketoprofen in the immediate postpartum period has the potential to improve dairy calf welfare in the first 48 h of life. *Applied Animal Behaviour Science*, 212, 19-29. 14. Gladden, N., Ellis, K., Martin, J., & McKeegan, D. (2021a). Administration of ketoprofen affects post-partum lying behaviours of Holstein dairy cows regardless of whether parturition is assisted. *Veterinary Record*, 189(6) 15. Gladden, N. L. (2021b). Bovine parturition: welfare and production implications of assistance and ketoprofen analgesia (Doctoral dissertation, University of Glasgow). 16. Kasiara, K., Anagnostopoulos, A., Bedford, C., Menka, T., Barden, M., Griffiths, B. E & Oikonomou, G. (2022). Evaluation of the use of ketoprofen for the treatment of digital dermatitis in dairy cattle: A randomised, positive controlled, clinical trial. *Veterinary Record*, 190(6), e977.

BİLEŞİMİ: Ketofen® Enjeksiyonluk Çözelti, renksiz ila sarı renkte, berrak ve steril bir çözelti olup 1 ml'sinde 100 mg ketoprofen ve koruyucu olarak 10 mg benzil alkol (E 1519) içermektedir. **FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER:** **Farmakodinamik Özellikler** Ketoprofen non-steroidal anti-inflamatuar bir ilaçtır. Anti-inflamatuar etkisine ilave olarak, antipiretik ve analjezik etkilere de sahiptir. Tüm etki şekilleri tam olarak bilinmemektedir. Ketoprofenin farmakolojik etki mekanizması siklo-oksijenaz ve lipoksijenaz üzerine etki göstererek prostaglandin ve lökotrin sentezini kısmen engellenmesine dayanmaktadır. Ketoprofen ayrıca bradikinin oluşumunu ve trombosit agregasyonunu baskılar, lizozomların hücre zarlarını stabilize eder, bu da doku yıkımına aracılık eden lizozomal enzimlerin salınımını engeller. **Farmakokinetik Özellikler** Atlara intravenöz enjeksiyondan sonra yarı ömrü yaklaşık 1 saat, dağılım hacmi yaklaşık 0,17 l/kg ve klirensi yaklaşık 0,3 l/kg'dır. Sığır ve domuzlara intramüsküler enjeksiyondan sonra ketoprofenin plazma konsantrasyonu yaklaşık 11 mikrogram /ml olup ½ ile 1 saat arasında elde edilir. Ortalama emilime süresi yaklaşık 1 saat, plazma yarı ömrü 2 - 2 ½ saattir. Kas içi enjeksiyon sonrası biyoyararlanım sığır ve domuzlarda %90 - 100'dür. 24 saatlik aralıklarla tekrarlanan enjeksiyon durumunda, ketoprofen, yukarıdaki parametreler değişmeden kaldığından doğru ve sabit kinetik sergiler. Ketoprofenin yaklaşık %95'i plazma proteinlerine bağlanır. Ketoprofen, esas olarak keton grubunun bir ana metabolite indirgenmesiyle metabolize edilir. Ketoprofen hızlı bir şekilde atılır; uygulamadan sonraki 12 saat içinde yaklaşık %80 oranında eliminasyon edilir. Eliminasyonun %90'ı, özellikle metabolize edilmiş formda böbrekler yoluyla gerçekleşir. **KULLANIM SAHAŞI / ENDİKASYONLAR:** Sığır • Doğuma bağlı doğum felcinden destekleyici tedavisi, • Uygun etiyolojik tedavi ile birlikte, bakteriyel solunum sistemi enfeksiyonlarında ağrı ve ateşi hafifletme, • Uygun etiyolojik tedavi ile birlikte, Gram-negatif bakteriler tarafından meydana getirilen akut endotoksik mastitis de dahil, akut klinik mastitte iyileşmenin desteklenmesi, • Doğuma bağlı meme ödeminin hafifletilmesi, • Osteoartiküler ve muskulo-skeletel sistem ağrıları, • Doğum sonrası ayağa kalkınmaya kolaylaştırılması. • At Akut ağrı ve enflamasyonu ile ilgili osteoartiküler ve kas-iskelet sistemini etkileyen hastalıklar, • Travmatik orijinli topallık, • Artrit, Osteit, diz şişliği, • Tendinitis, burstis, • Navikülitis, • Laminitis, • Myositis, Ayrıca ameliyat sonrası enflamasyonu, kolik ve ateşin semptomatik tedavisi. **KÜLLANIM ŞEKLİ VE DOZU:** Sığır: Kas içi veya veni içi yolla 3 mg/kg vücut ağırlığı/gün (pratik olarak her 100 kg vücut ağırlığı için günde 3 ml) dozunda 3 güne kadar uygulanır. At: Veni içi yolla 2,2 mg/kg vücut ağırlığı/gün (pratik olarak her 45 kg vücut ağırlığı için günde 1 ml) dozunda 3 - 5 gün uygulanır. Kolik durumlarında klinik olarak gerekli ve uygun olduğu doğrulanmadıkça tekrarlanmamalıdır. Kas içi uygulamalarda bir bölgeye 5 ml'den fazla uygulanmamalıdır. Post-operatif ağrının azaltılmasında müdahaleden 10-30 dk önce uygulanmalıdır. Doz aşımından kaçınmak için uygun enjektör kullanılmalı ve vücut ağırlığı tam hesaplanmalıdır. **ÖZEL KLİNİK BİLGİLER VE HEDEF TÜRLER İÇİN ÖZEL UYARILAR:** Ürünün 6 haftalıktan küçüklerde ve yaşlılarda kullanımı daha fazla risk içerir. Bu grup hayvanlarda kullanımı zorunlu ise doz azaltılması gerekmektedir ve hayvanlar gözlem altında tutulmalıdır. Atardamar içi uygulamadan kaçınılmalıdır. Belirtilen doz ve süreyi aşmayınız. Dehidre, hipovolemik ve düşük tansiyonlu hayvanlarda, muhtemelen artan renal toksisite nedeniyle dikkatli kullanılmalıdır. Kolik vakalarında ek uygulama, ancak klinik muayene sonrası karar verilirse yapılmalıdır. Tedavi süresince hayvanların yeterli içme suyu olmasına dikkat edilmelidir. **Gebelikte, Laktasyon ve Yumurtlama Döneminde Kullanım:** Gebe deney hayvanlarında (kat, fare, tavşan) ve gebe ineklerde yapılan güvenilirlik çalışmalarında ketoprofenin teratojenik veya embriyotoksik etkisi görülmemiştir. Ürün gebe ve süt veren ineklere uygulanabilir. Ketoprofenin atlarda fertilité, gebelik ve fôtüs üzerine etkisi araştırılmadığından gebe kısırlıklarda kullanımı önerilmez. **İSTENMEYEN ETKİLER:** Çok seyrek olarak şu belirtiler görülebilir, • Tekrarlayan kas içi uygulamalarda gecici iritasyon, • Gastrik ve intestinal iritasyon veya ülserasyon, böbrek intoleransı (ketoprofenin prostaglandin sentezini baskılaması nedeniyle), • Domuzlarda tekrarlayan uygulama sonrası gecici iştahsızlık, • Alerjik reaksiyonlar. Yan etki sıklığının bildirilmesinde aşağıdaki çevrim kullanılır, • Çok yaygın (10 hayvanda 1'den fazla) • Yaygın (100 hayvanda 1'den fazla fakat 10'dan az) • Yaygın olmayan (1.000 hayvanda 1'den fazla fakat 10'dan az) • Seyrek (10.000 hayvanda 1'den fazla fakat 10'dan az) • Çok seyrek (10.000 hayvanda 1'den az) **İLAC ETKİLEŞİMLERİ:** Bu ürün, glukokortikoidler ve diğer NSAID'lerle eş zamanlı veya birbirini takip eden 24 saatlik süre içerisinde kullanılmaz. Diüretikler, nefrotoksik ilaçlar ve antikoagulanlarla eş zamanlı uygulanmamalıdır. Ketoprofen plazma proteinlerine yüksek oranda bağlanır; bu nedenle antikoagulanlar gibi plazma proteinlerine yüksek oranda bağlanan diğer ilaçlar tarafından bağlanmasından etkilenebilir veya ketoprofen bu ürünlerin proteinlere bağlanması etkililer. Ketoprofen platelet agregasyonunu inhibe edebilir ve gastrointestinal ülserasyonu neden olabilir. Bu nedenle bu etkiye sahip diğer ilaçlarla birlikte eş zamanlı kullanılmamalıdır. Geçirilmiş çalışmalar bulunmadığından, bu veteriner tıbbi ürün, diğer veteriner tıbbi ürünleriyle karıştırılmamalıdır. **DOZ AŞIMINDA BELİRTİLER, TEDBİRLER VE ANTİDOT:** Atlarda tavsiye dozunun 5 katının 15 gün süreyle, sığırda tavsiye dozunun 5 katının 5 gün süreyle uygulanmasında klinik bir yan etki görülmemiştir. Ketoprofen aşırı duyarlılık reaksiyonlarına ve mide mukozasında ciddi zarara neden olabilir. Bu durumda tedavi kesilmeli ve semptomatik tedavi uygulanmalıdır. NSAID'lerin aşırı dozda uygulanması gastrointestinal ülserasyona, protein kaybına, hepatik ve renal hasara neden olabilir. Domuzlarda yapılan tolerans çalışmalarında, tedavi dozunun 3 katı (9 mg/kg) - 3 gün uygulama ve tedavi dozu ile (3 mg/kg), 9 gün uygulama midenin glandular ve aglandular bölgelerinde eroziv ve/veya ülseratif lezyonlar görülmüştür. Toksikite için erken belirtiler iştah kaybı, yumsak dışkı ve ishaldir. **GIDA DEĞERİ OLAN HAYVANLARDA KALINTI UYARILARI:** İlaç Kalıntı Arınma Süresi (i.k.a.s.): Tedavi süresince ve son ilaç uygulamasından sonra sığır 4 gün geçmeden kesime sevk edilmelidir. İnek sütü için kalıntı arınma süresi "0" gündür. **KONTRENDİKASYONLAR:** Bileşimindeki herhangi bir maddede duyarlı olduğu bilinen hayvanlarda kullanılmaz. Önemli karaciğer, kalp ve böbrek fonksiyon kaybı bulunan hayvanlarda kullanılmaz. Gastrointestinal lezyon, hemorajik diyet, kan dikkazisi olan hayvanlarda kullanılmaz. Bir aydan küçük yaşlarda kullanılmaz. Diğer NSAID'ler ile birlikte veya bu grup ilaçları uygulamasından 24 saat önce veya sonra uygulanmamalıdır. **GENEL UYARILAR:** 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. **UYGULAYICININ ALMASI GEREKEN ÖNLEMLER VE HEKİMLER İÇİN ÖNERİLER:** Kaza kendine enjeksiyon durumunda acilen tıbbi tedavi alınız ve doktorunuza ürün etiket/prospektüsünü gösteriniz. Ketoprofen veya diğer yardımcı maddelere duyarlı kişiler ürünü temas etmemelidir. Göz ve deriye temas sakınız. Temas halinde bölgeyi bol su ile yıkayınız. Temas eden yerlerde hassasiyet devam ederse doktora başvurunuz. Kullanımdan sonra ellerinizi yıkayınız. **MUHAFAZA ŞARTLARI VE RAF ÖMRÜ:** Özel saklama koşullarına ihtiyaç duyulmadıkça, kendi ambalajı içinde, dondurulmadan 25 °C'nin altında saklanmalıdır. Raf ömrü üretim tarihinden itibaren 24 aydır. Güneş ışığından koruyunuz. Açıldıktan sonra 28 gün içinde kullanılmalıdır. İlk kullanımdan itibaren 45 defadan fazla delinmemelidir. **KULLANIM SONU İMHA VE HEDEF OLMAYAN TÜRLER İÇİN UYARILAR:** Kullanılmış veya arta kalan ürün ilgili mevzuata göre imha edilmelidir. **TİCARİ TAKDİM ŞEKLİLERİ:** 100 ve 250 ml'lik ambalaj renkli tip 2 cam flakonlarda, gri renkli klorobutil tıpalı, alüminyum kapsüllü ve "CEVA" logolu mavimsi renkli flip-off kapaklı şekilde karton kutuda satışa sunulmaktadır. **SATIŞ YERİ VE ŞARTLARI:** Veteriner hekim reçetesi ile eczanelerde, veteriner hekim muayenehanelerinde, polikliniklerinde ve hayvan hastanelerinde satılır (VHR). **PROSPEKTÜSÜN ONAY TARİHİ: 02.03.2023 T.C. TARIM VE ORMAN BAKANLIĞI PAZARLAMA İZNİ TARİHİ VE NUMARASI: 12.12.2022 - 031/0007 PAZARLAMA İZNİ SAHİBİNİN ADI VE ADRESİ:** Ceva Hayvan Sağlığı A.Ş. Maslak Ayağaçları T.C. Tarım ve Orman Bakanlığı Pazarlama İznine Ekteki Büyükdeğer, İz Plaza Giz, No:9 Kat: 20 İç Kapı No: 73. Maslak/ İstanbul - Türkiye **ÜRETİCİ FİRMA VE ADRESİ:** Arion İlaç San. ve Tic. A.Ş. İTOSB (İstanbul Tuzla Organize Sanayi Bölgesi) 12. Caddesi, No:8, 34959, Tepeören, Tuzla, İstanbul - Türkiye