

PRILOGA I
POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA ZA UPORABO V VETERINARSKI MEDICINI

Gabbrovet Multi 140 mg/ml raztopina za dajanje v vodo za pitje/mleko za teleta, ki še ne prežvekujejo in prašiče

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Vsak ml vsebuje:

Učinkovina:

Paromomicin (v obliki sulfata): 140,0 mg
(kar ustreza 140.000 i.e. aktivnosti paromomicina)
(kar ustreza približno 200 mg paromomicinijevega sulfata)

Pomožne snovi:

Kakovostna sestava pomožnih snovi in drugih sestavin	Količinska sestava, če je ta podatek bistven za pravilno dajanje zdravila
Benzilalkohol (E1519)	7,5 mg
Natrijev metabisulfit (E223)	3,0 mg
Dinatrijev edetat	Navedba ni smiselna.
Prečiščena voda	Navedba ni smiselna.

Po razredčenju v vodi je raztopina bistra, brezbarvna ali svetlo rumena.

Po razredčenju v mleku je tekočina bela do blede rumena.

3. KLINIČNI PODATKI

3.1 Ciljne živalske vrste

Govedo (teleta, ki še ne prežvekujejo in novorojena teleta) in prašiči

3.2 Indikacije za uporabo za vsako ciljno živalsko vrsto

Govedo (teleta, ki še ne prežvekujejo):

Kolibaciloza

Zdravljenje gastrointestinalnih okužb, ki jih povzroča bakterija *Escherichia coli*, občutljiva na paromomicin.

Govedo (novorojena teleta)

Kriptosporidioza

Zdravljenje okužb, ki jih povzroča diagnosticiran *Cryptosporidium parvum*, z zmanjšanjem driske in zmanjšanjem izločanja oocist z iztrebki. Dajanje je treba začeti v 24 urah po pojavu driske.

Prašiči:

Kolibaciloza

Zdravljenje gastrointestinalnih okužb, ki jih povzroča bakterija *Escherichia coli*, občutljiva na paromomicin.

3.3 Kontraindikacije

Ne uporabite v primerih preobčutljivosti na paromomicin, druge aminoglikozide ali na katero koli pomožno snov.

Ne uporabite v primerih okvarjenega delovanja ledvic ali jeter.

Ne uporabite pri živalih, ki prežvekujejo.

Ne uporabite pri puranih zaradi nevarnosti selekcije protimikrobne odpornosti pri črevesnih bakterijah.

3.4 Posebna opozorila

Pri Enterobacterales je bila dokazana navzkrižna odpornost med paromomicinom in neomicinom. Kadar testiranje občutljivosti pokaže odpornost proti aminoglikozidom, je treba o uporabi zdravila skrbno razmisliti, ker se lahko njegova učinkovitost zmanjša.

3.5 Posebni previdnostni ukrepi pri uporabi

Posebni previdnostni ukrepi za varno uporabo pri ciljnih živalskih vrstah:

Uporabo zdravila je potrebno združiti z dobro prakso upravljanja, npr. z dobro higieno, ustreznim prezračevanjem, brez prevelike gostote živali.

Zdravilo je potencialno ototoksično in nefrotoksično, zato je priporočljivo oceniti delovanje ledvic. Pri dajanju zdravila novorojenim živalim je potrebna posebna pozornost zaradi znane večje gastrointestinalne absorpcije paromomicina pri novorojencih. Ta večja absorpcija lahko vodi do povečanega tveganja za oto- in nefrotoksičnost. Uporaba zdravila pri teletih, starih 5 dni ali manj, mora temeljiti na oceni korist-tveganje odgovornega veterinarja.

Kot pri vseh antiparazitikih lahko pogosta in ponavljajoča se uporaba antiprotozoikov iz istega razreda povzroči razvoj odpornosti.

Uporaba zdravila mora biti v skladu z uradnimi, nacionalnimi in regionalnimi doktrinami protimikrobnega zdravljenja.

Kolibaciloza

Vnos zdravila se pri živalih lahko spremeni kot posledica bolezni. V primeru nezadostnega pitja vode/mleka, je potrebno živali zdraviti parenteralno z ustreznim zdravilom za uporabo v veterinarski medicini za injiciranje po nasvetu veterinarja.

Dolgotrajni ali ponavljajoči se uporabi zdravila za uporabo v veterinarski medicini se je potrebno izogniti z izboljšanjem prakse upravljanja ter temeljitim čiščenjem in razkuževanjem.

Uporaba zdravila mora temeljiti na identifikaciji in testiranju občutljivosti ciljnih patogenov. Če to ni mogoče, mora zdravljenje temeljiti na epidemioloških informacijah in poznavanju občutljivosti ciljnih patogenov na ravni kmetije ali na lokalni/regionalni ravni.

Uporaba zdravila za uporabo v veterinarski medicini, ki ni v skladu s temi navodili, lahko poveča razširjenost bakterij, odpornih na paromomicin in lahko zmanjša učinkovitost zdravljenja z aminoglikozidi zaradi možne navzkrižne odpornosti.

Aminoglikozidi so v humani medicini antibiotiki kritičnega pomena. Zato se jih v veterinarski medicini ne sme uporabljati kot protimikrobnega zdravljenja prve izbire.

Kriptosporidioza

Teleta naj prejmejo zdravljenje šele po potrditvi oocist kriptosporidijev v njihovem blatu.

Zdravilo se sme uporabljati samo pri posameznih živalih.

Ni za profilaktično ali metafilaktično uporabo.

Če je primerno, je treba dati prednost možnostim zdravljenja brez uporabe antibiotikov, v skladu z odgovorno uporabo antibiotikov.

Ne uporabljajte na prazen želodec. Za zdravljenje anoreksičnih telet je treba zdravilo dati v pol litra raztopine elektrolitov. Živali morajo v skladu z dobro živinorejsko prakso prejemati dovolj kolostruma.

Posebni previdnostni ukrepi, ki jih mora izvajati oseba, ki živalim daje zdravilo:

Zdravilo za uporabo v veterinarski medicini vsebuje paromomicin in benzilalkohol, ki lahko povzročita alergijsko reakcijo pri nekaterih ljudeh.

Osebe z znano preobčutljivostjo (alergijo) na paromomicin ali kateri koli drug aminoglikozid in/ali benzilalkohol naj se izogibajo stiku z zdravilom.

To zdravilo je rahlo dražilno za oči. Izogibajte se stiku s kožo in očmi.

Pri ravnanju z zdravilom za uporabo v veterinarski medicini nosite osebno zaščitno opremo, ki sestoji iz zaščitnih oblačil in neprepustnih rokavic.

V primeru nenamernega stika s kožo ali očmi, sperite z večjo količino vode.

Če se po izpostavljenosti zdravilu pojavijo znaki, kot so kožni izpuščaji, se posvetujte z zdravnikom in mu pokažite to opozorilo. Otekanje obraza, ustnic in oči ali težave z dihanjem so resni znaki in zahtevajo takojšnjo zdravniško pomoč.

Ne zaužijte. V primeru nenamernega zaužitja se takoj posvetujte z zdravnikom in mu pokažite ovojnino.

Po uporabi si umijte roke.

Pri ravnanju z zdravilom ne jejte, ne pijte in ne kadite.

Posebni previdnostni ukrepi za varovanje okolja:

Ni smiselno.

3.6 Neželeni dogodki

Govedo (teleta, ki še ne prežvekujejo in novorojena teleta) in prašiči:

Redki (1 do 10 živali / 10.000 zdravljenih živali):	Mehko blato
Neznana pogostnost	Aminoglikozidni antibiotiki, kot je paromomicin, lahko povzročijo oto- in nefrotoksičnost.

Poročanje o neželenih dogodkih je pomembno, saj omogoča stalno spremljanje varnosti zdravila.

Poročila je treba poslati, po možnosti preko veterinarja, bodisi imetniku dovoljenja za promet z zdravilom, bodisi pristojnemu nacionalnemu organu prek nacionalnega sistema za poročanje. Glejte tudi zadnje poglavje navodila za uporabo za ustrezne kontaktne podatke.

3.7 Uporaba v obdobju brejosti, laktacije ali nesnosti

Brejost:

Z laboratorijskimi študijami na podganah in kuncih niso bili dokazani teratogeni, fetotoksični učinki ali toksični učinki na mater. Uporaba ni priporočljiva v obdobju brejosti.

3.8 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Splošni anestetiki in mišični relaksanti povečajo učinek nevroblokade aminoglikozidov. To lahko povzroči paralizo in apnejo.

Ne uporabite sočasno z močnimi diuretiki in učinkovinami z morebitnim oto- ali nefrotoksičnim delovanjem.

3.9 Poti uporabe in odmerjanje

Peroralna uporaba.

Da bi zagotovili pravilen odmerek je treba čim bolj natančno določiti telesno maso živali.

Govedo (teleta, ki še ne prežvekujejo):

Kolibaciloza

Trajanje zdravljenja: 3–5 dni.

Dajanje v mleko/mlečni nadomestek.

Priporočeni odmerki: 1,25 – 2,5 ml zdravila/10 kg telesne mase/dan, kar ustreza 17500 – 35000 i.e. paromomicina na kg telesne mase/dan (to je približno 25–50 mg paromomicinijevega sulfata na kg telesne mase/dan).

Govedo (novorojena teleta)

Kriptosporidioza

Trajanje zdravljenja: 5 dni.

Dajanje v mleko/mlečni nadomestek ali neposredno v gobec z uporabo brizge ali ustreznega pripomočka za peroralno dajanje.

Priporočeni odmerki: 7,5 ml zdravila/10 kg telesne mase/dan 5 zaporednih dni, kar ustreza 105000 i.e. paromomicina na kg telesne mase/dan 5 zaporednih dni (to je približno 150 mg paromomicinijevega sulfata na kg telesne mase/dan).

V primeru nezadostnega vnosa mleka je treba celotno preostalo raztopino dati peroralno, neposredno v gobec živali.

Prašiči:

Kolibaciloza

Trajanje zdravljenja: 3–5 dni.

Dajanje v vodo za pitje.

Priporočeni odmerki: 1,25 – 2 ml zdravila/10 kg telesne mase/dan, kar ustreza 17500 – 28000 i.e. paromomicina na kg telesne mase/dan (to je približno 25–40 mg paromomicinijevega sulfata na kg telesne mase/dan).

Za uporabo v vodi za pitje je potrebno izračunati natančno dnevno količino zdravila glede na število živali, ki jih zdravimo, in priporočeni odmerki po naslednji formuli:

$$\frac{\text{ml zdravila/ kg t.m./dan} \times \text{povprečna telesna masa (kg) zdravljenih živali}}{\text{Povprečna dnevna poraba vode (liter) na žival}} = \text{ml zdravila na liter/ vode za pitje/dan/ žival/}$$

Količina zaužite zdravilne vode je odvisna od več faktorjev, med drugim od kliničnega stanja živali in lokalnih pogojev, kot so temperatura okolja in vlažnost. Da bi lahko zagotovili pravilno odmerjanje je treba nadzorovati količino popite vode in koncentracijo paromomicina ustrezno prilagoditi.

Zdravilno vodo za pitje/mleko/mlečni nadomestek in zalogo raztopin je potrebno pripraviti sveže vsakih 6 ur (v mleku/mlečnem nadomestku) ali vsakih 24 ur (v vodi).

3.10 Simptomi prevelikega odmerjanja (ter morebitni ustrezni nujni ukrepi in protistrupi)

Po dajanju 1-krat (150 mg paromomicinijevega sulfata na kg), 2-krat (300 mg paromomicinijevega sulfata na kg) in 3-krat (450 mg paromomicinijevega sulfata na kg) večjega odmerka od priporočenega odmerka za zdravljenje kriptosporidioze novorojenim teletom (5-13 dni) v 3-kratnem priporočenem obdobju (15 dni) so pri nekaterih teletih opazili histopatološke nepravilnosti v delovanju ledvic. Te nenormalnosti lahko opazimo pri teletih brez kakršnega koli zdravljenja, vendar nefrotoksičnosti, povezane z zdravljenjem, ni mogoče popolnoma izključiti.

Pri dajanju 3-kratnega priporočenega odmerka novorojenim teletom je prišlo do rahlega zmanjšanja apetita, ki je bilo reverzibilno po koncu obdobja zdravljenja. Zmanjšanje količine zaužitega mleka je imelo omejen vpliv na pridobivanje telesne mase.

Pri dajanju 5-kratnega priporočenega odmerka novorojenim teletom je prišlo do hudega vnetja gastrointestinalnega trakta in nekroznega vnetja sečnega mehurja. Ponavljajoče preveliko odmerjanje (pri 5-kratnem priporočenem odmerku) je lahko povezano s poginom.

3.11 Posebne omejitve uporabe in posebni pogoji uporabe, vključno z omejitvami glede uporabe protimikrobnih zdravil in antiparazitikov, da se omeji tveganje za razvoj odpornosti

Ni smiselno.

3.12 Karenca

Govedo (teleta, ki še ne prežvekujejo in novorojena teleta):

- Kolibaciloza: Odmerjanje: 25–50 mg/kg/dan od 3 do 5 dni. Meso in organi: 20 dni
- Kriptosporidioza: Odmerjanje: 150 mg/kg/dan 5 dni. Meso in organi: 110 dni

Prašiči:

Meso in organi: 3 dni

Zaradi kopičenja paromomicina v jetrih in ledvicah se je treba izogibati ponavljajočim se ciklom zdravljenja med karenco.

4. FARMAKOLOŠKI PODATKI

4.1 Oznaka ATC vet:

QA07AA06

4.2 Farmakodinamika

Kolibaciloza

Paromomicin spada v skupino aminoglikozidnih antibiotikov. Paromomicin spremeni branje informacijske RNA, kar prekine sintezo proteinov. Baktericidna aktivnost paromomicina se pripisuje predvsem ireverzibilni vezavi na ribosome. Paromomicin ima širok spekter delovanja proti številnim grampozitivnim in gramnegativnim bakterijam, vključno z *E. coli*.

Paromomicin deluje v odvisnosti od koncentracije. Poznamo pet mehanizmov odpornosti: spremembe ribosomov zaradi mutacij, zmanjšanje prepustnosti bakterijske celične stene ali aktivni izliv, encimska sprememba ribosomov in inaktivacija aminoglikozidov z encimi. Prvi trije mehanizmi odpornosti nastanejo zaradi mutacij določenih genov na bakterijskem kromosomu. Četrty in peti mehanizem odpornosti se pojavita le po prevzemu mobilnih genskih elementov, ki kodirajo odpornost.

Paromomicin pri črevesnih bakterijah zelo pogosto poveča verjetnost za razvoj odpornosti in navzkrižne odpornosti proti različnim drugim aminoglikozidom. Razširjenost odpornosti *E. coli* na paromomicin je bila med letoma 2002 in 2015 relativno stabilna in je znašala približno 40 % za patogene goveda in 10 % za patogene prašičev.

Kriptosporidioza

Paromomicin ima antiprotozojsko delovanje, čeprav njegov mehanizem delovanja ni jasen. V študijah *in vitro* z uporabo celičnih linij HCT-8 in Caco-2 so opazili zaviralno aktivnost proti *C. parvum*.

Odpornost kriptosporidijev na paromomicin do danes še ni opisana. Ne glede na to pa je uporaba aminoglikozidov povezana s pojavom odpornosti bakterij. Uporaba paromomicina lahko poveča verjetnost za razvoj navzkrižne odpornosti proti drugim aminoglikozidom.

4.3 Farmakokinetika

Biološka uporabnost paromomicina pri dajanju enkratnega peroralnega odmerka 150 mg paromomicina/kg telesne mase teletom, starim od 8 do 10 dni, je bila 3,23 %.

Glede na absorbirano frakcijo je povprečna najvišja plazemska koncentracija ($C_{\max}$) znašala $4,148 \pm 3,106$ mg/l, mediana časa za doseganje najvišje plazemske koncentracije ($t_{\max}$) je znašala 4,75 ure (2-12 h), povprečni končni razpolovni čas ($t_{1/2}$) pa je znašal približno 10 ur. Večina odmerka se izloči nespremenjena z blatom, medtem ko se absorbirana frakcija izloči skoraj izključno z urinom kot nespremenjen paromomicin.

Paromomicin kaže farmakokinetiko, odvisno od starosti, pri čemer se največja sistemska izpostavljenost pojavlja pri novorojenih živalih.

Okoljski podatki

Učinkovina paromomicin se v zemlji močno veže in je zelo obstojna v okolju.

5. FARMACEVTSKI PODATKI

5.1 Glavne inkompatibilnosti

Zaradi pomanjkanja študij kompatibilnosti tega zdravila ne smemo mešati z drugimi zdravili za uporabo v veterinarski medicini.

5.2 Rok uporabnosti

Rok uporabnosti zdravila, pakiranega za prodajo v plastenkah iz polietilena visoke gostote (HDPE):

- 125 ml: 1 leto
- 250 ml: 18 mesecev
- 500 ml: 2 leti
- 1 l: 3 leta

Rok uporabnosti zdravila, pakiranega za prodajo v plastenkah iz polietilena visoke gostote/etilen vinil alkohola/polietilena visoke gostote (HDPE/EVOH/HDPE):

- 250 ml: 6 mesecev
- 500 ml: 6 mesecev
- 1 l: 6 mesecev

Rok uporabnosti po prvem odpiranju stične ovojnine:

- plastenke iz polietilena visoke gostote (HDPE): 6 mesecev
- plastenke iz polietilena visoke gostote/etilen vinil alkohola/polietilena visoke gostote (HDPE/EVOH/HDPE): 3 mesece

Vsa pakiranja:

Rok uporabnosti po razredčenju v pitni vodi: 24 ur

Rok uporabnosti po razredčenju v mleku ali mlečnem nadomestku: 6 ur

5.3 Posebna navodila za shranjevanje

125 ml in 250 ml plastenke iz HDPE:

Ne shranjujte pri temperaturi nad 25 °C.

500 ml in 1-litrne plastenke iz HDPE:

Za shranjevanje zdravila niso potrebna posebna navodila.

250 ml, 500 ml and 1-litrne plastenke iz HDPE/EVOH/HDPE:

Za shranjevanje zdravila niso potrebna posebna navodila.

Vsa pakiranja:

Po prvem odprtju hranite plastenko tesno zaprto.

5.4 Vrsta in sestava stične ovojnine

Vrsta ovojnine:

- Bele plastenke iz polietilena visoke gostote (HDPE), z navojno zaporko iz polipropilena (PP) in tesnilom iz polivinilklorida (PVC) ali polietilena nizke gostote (LDPE)
Plastenke po 125, 250, 500 ml in 1 liter

ali

- Bele plastenke iz polietilena visoke gostote/etilen vinil alkohola/polietilena visoke gostote (HDPE/EVOH/HDPE) z navojno zaporko iz polietilena visoke gostote (HDPE) in tesnilom iz polietilen tereftalata/polietilena/polietilenske pene/polietilena/polietilen tereftalata (PET/PE/LDPE pena/PE/PET).
Plastenke po 250, 500 ml in 1 liter
- Polipropilenska (PP) 30-ml odmerna naprava, graduirana po 5 ml.

Velikosti pakiranj:

Kartonska škatla, ki vsebuje 1 plastenko po 125 ml

Kartonska škatla, ki vsebuje 1 plastenko po 250 ml

Kartonska škatla, ki vsebuje 1 plastenko po 500 ml

Kartonska škatla, ki vsebuje 1 plastenko po 1 l

V vseh navedenih pakiranjih je priložena 30-ml odmerna naprava.

Ni nujno, da so v prometu vsa navedena pakiranja.

5.5 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje neporabljenega zdravila ali odpadnih snovi, ki nastanejo pri uporabi teh zdravil

Ne odvrzite zdravila v odpadno vodo.

Vsako neporabljeno zdravilo za uporabo v veterinarski medicini ali odpadne snovi, ki nastanejo pri uporabi tega zdravila, je treba odstraniti v skladu z lokalnimi zahtevami.

6. IME IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET

Ceva Santé Animale

7. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJ(A) ZA PROMET

DC/V/0614/002

8. DATUM PRIDOBITVE DOVOLJENJA ZA PROMET

Datum pridobitve dovoljenja za promet: 24. 8. 2022

9. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA POVZETKA GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

25. 5. 2022

10. RAZVRSTITEV ZDRAVIL ZA UPORABO V VETERINARSKI MEDICINI

Na veterinarski recept.

Podrobne informacije o tem zdravilu so na voljo v zbirki podatkov Unije o zdravilih.