

PRILOG I.

SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA PROIZVODA

Gabbrovet Multi, 140 mg/mL
otopina za uporabu u vodi za piće/mlijeku,
za goveda prije uspostavljanja
funkcije predželudaca i svinje
KLASA: UP/I-322-05/23-01/459
URBROJ: 525-09/584-23-3
FR/V/0429/001/DC

1/22

Ministarstvo poljoprivrede

srpanj 2023.
ODGOVORNO

1. NAZIV VETERINARSKO-MEDICINSKOG PROIZVODA

Gabbrovet Multi, 140 mg/mL, otopina za uporabu u vodi za piće/mljeku, za goveda prije uspostavljanja funkcije predželudaca i svinje [FR AT BE BG HR CY CZ EE DE EL HU IE IT LV LT LU NL PL PT RO SK SI ES IS UKNI]

Paromocrypto, 140 mg/mL, otopina za uporabu u vodi za piće/mljeku, za goveda prije uspostavljanja funkcije predželudaca i svinje [DK]

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedan mL otopine sadržava:

Djelatna tvar:

Paromomicin (u obliku sulfata) 140,00 mg

(što odgovara 140 000 i.j. aktivnosti paromomicina)

(što odgovara približno 200 mg paromomicinsulfata)

Pomoćne tvari:

Kvalitativni sastav pomoćnih tvari i drugih sastojaka	Kvantitativni sastav ako su te informacije bitne za pravilnu primjenu veterinarsko-medicinskog proizvoda
Benzilni alkohol (E1519)	7,5 mg
Natrijev metabisulfit (E223)	3,0 mg
Dinatrijev edetat	Nije primjenjivo
Voda, pročišćena	Nije primjenjivo

Nakon razrjeđivanja u vodi, bistra bezbojna ili svijetlo-žuta otopina.

Nakon razrjeđivanja u mljeku, bijela do blijedo žuta tekućina.

3. KLINIČKI PODATCI

3.1 Ciljne vrste životinja

Govedo (prije uspostavljanja funkcije predželudaca), svinja.

3.2 Indikacije za primjenu za svaku ciljnu vrstu životinja

Govedo (prije uspostavljanja funkcije predželudaca):

Kolibaciloza

Liječenje želučano-crijevnih infekcija uzrokovanih bakterijom *Escherichia coli* osjetljivom na paromomicin.

Govedo (novorođena telad):

Kriptosporidioza

Liječenje infekcija uzrokovanih s *Cryptosporidium parvum*, kada je prethodno potvrđen, a kojim se postiže smanjenje proljeva i izlučivanja oocista fecesom. Primjena mora započeti unutar 24 sata nakon pojave proljeva.

Svinja:

Kolibaciloza

Liječenje želučano-crijevnih infekcija uzrokovanih bakterijom *Escherichia coli* osjetljivom na paromomicin.

Gabbrovet Multi, 140 mg/mL
otopina za uporabu u vodi za piće/mljeku,
za goveda prije uspostavljanja
funkcije predželudaca i svinje
KLASA: UP/I-322-05/23-01/459
URBROJ: 525-09/584-23-3
FR/V/0429/001/DC

2/22

Ministarstvo poljoprivrede

srpanj 2023.

ODOBRENO

3.3 Kontraindikacije

Ne primjenjivati u slučaju preosjetljivosti na paromomicin, druge aminoglikozide ili na bilo koju od pomoćnih tvari.

Ne primjenjivati u slučaju poremećene funkcije bubrega ili jetre.

Ne primjenjivati govedima kod kojih je uspostavljena funkcija predželudaca.

Ne primjenjivati puranima zbog rizika od pojave rezistencije u crijevnih bakterija.

3.4 Posebna upozorenja

Križna rezistencija je dokazana između paromomicina i neomicina kod crijevnih bakterija. Primjenu veterinarsko-medicinskog proizvoda (VMP) treba pažljivo razmotriti kada su testovi osjetljivosti pokazali rezistenciju na aminoglikozide jer učinkovitost može biti smanjena.

3.5 Posebne mjere opreza prilikom primjene

Posebne mjere opreza za neškodljivu primjenu u ciljnih vrsta životinja:

Primjenu VMP-a treba kombinirati s mjerama dobre uzgojne prakse, primjerice s održavanjem higijene, pravilnom ventilacijom i naseljavanjem objekata prikladnim brojem životinja.

S obzirom da je VMP potencijalno ototoksičan i nefrotoksičan, preporučuje se prije primjene procijeniti rad bubrega.

Potreban je poseban oprez prilikom primjene VMP-a novorođenoj teladi jer je u njih povećana želučano-crijeva apsorpcija paromomicina. Povećana apsorpcija može povećati rizik od ototoksičnosti i nefrotoksičnosti. Teladi u dobi do 5 dana i mlađoj VMP treba primijeniti tek nakon što odgovorni veterinar procijeni omjer koristi i rizika.

Kao i kod bilo kojeg antiparazitika, učestala i ponovljena primjena antiprotosoika iz iste skupine može dovesti do razvoja rezistencije.

VMP treba primjenjivati u skladu s nacionalnim i lokalnim propisima o primjeni antimikrobnih tvari.

Kolibaciloza

Unos VMP-a kod životinja može biti smanjen kao posljedica bolesti. U slučaju nedovoljnog unosa vode/mlijeka životinje treba liječiti parenteralno prikladnim injekcijskim VMP-om prema uputi veterinara.

Produženu i ponavljaju primjenu VMP-a treba izbjegavati poboljšavanjem uzgojne prakse, čišćenjem i dezinfekcijom.

VMP se mora primjenjivati na temelju identifikacije i rezultata ispitivanja osjetljivosti ciljnog(ih) patogena. Ako to nije moguće, liječenje treba temeljiti na epizootiološkim podacima i saznanjima o osjetljivosti ciljnih patogena na razini farme ili okolnog područja/regije.

VMP treba primjenjivati u skladu s nacionalnim i lokalnim propisima o primjeni antimikrobnih tvari.

Primjena VMP-a koja nije u skladu s onom opisanom u sažetku opisa svojstava može povećati učestalost bakterija rezistentnih na paromomicin i može smanjiti učinkovitost liječenja s aminoglikozidima uslijed potencijalne križne rezistencije.

Aminoglikozidi se smatraju važnim za liječenje ljudi. Stoga se ne bi trebali primjenjivati kao prvi izbor liječenja u veterinarskoj medicini.

Kriptosporidioza

Telad treba liječiti samo nakon potvrde oocista kriptosporidija u fecesu. VMP se smije primjenjivati samo kod pojedinačnih životinja.

Ne smije se primjenjivati za profilaksu ili metafilaksu.

Ako je primjenjivo, treba dati prednost opcijama bez antibiotika, u skladu s odgovornom primjenom antibiotika. Ne primjenjivati na prazan želudac. Za liječenje mršave teladi, VMP treba primijeniti u pola litre otopine elektrolita. Životinje bi trebale dobiti dovoljno kolostruma sukladno dobroj uzgojnoj praksi.

Posebne mjere opreza koje mora poduzeti osoba koja primjenjuje veterinarsko-medicinski proizvod u životinja:

Ovaj VMP sadržava paromomicin i benzilni alkohol, koji mogu uzrokovati alergijsku reakciju kod nekih ljudi.

Osobe s poznatom preosjetljivošću (alergijom) na paromomicin ili neki drugi aminoglikozid i/ili benzilni alkohol trebaju izbjegavati kontakt s VMP-om.

Ovaj VMP može nadražiti oko. Treba izbjegavati kontakt VMP-a s kožom i očima.

Pri rukovanju VMP-om treba nositi osobnu zaštitnu opremu koju čine zaštitna odjeća i nepropusne rukavice.

U slučaju da se VMP nehotice prolije na kožu ili oko, zahvaćeno područje treba isprati velikom količinom čiste vode.

U slučaju da se nakon izlaganja VMP-u pojave simptomi kao što je kožni osip, odmah potražite savjet liječnika i pokažite mu uputu o VMP-u ili etiketu. Oticanje lica, usana i očiju ili otežano disanje su ozbiljniji simptomi i zahtijevaju hitnu medicinsku pomoć.

VMP se ne smije gutati. U slučaju da se VMP nehotice proguta odmah potražite savjet liječnika i pokažite mu uputu o VMP-u ili etiketu.

Nakon primjene VMP-a treba oprati ruke.

Za vrijeme rukovanja VMP-om zabranjeno je jesti, piti i pušiti.

Posebne mjere opreza za zaštitu okoliša:

Nije primjenjivo.

3.6 Štetni događaji

Goveda (prije uspostavljanja funkcije predželudaca i novorođena telad) i svinje:

Rijetko (1 do 10 životinja / 10 000 tretiranih životinja):	Mekani izmet
Neodređena učestalost:	Aminoglikozidni antibiotici kao što je paromomicin mogu uzrokovati ototoksičnost i nefrotoksičnost.

Važno je prijaviti štetne događaje. Time se omogućuje kontinuirano praćenje neškodljivosti VMP-a. Prijave treba poslati, po mogućnosti putem veterinara, nositelju odobrenja za stavljanje u promet ili nacionalnom nadležnom tijelu putem nacionalnog sustava za prijavljivanje. Odgovarajuće podatke za kontakt možete pronaći u zadnjem odjeljku upute o VMP-u.

3.7 Primjena tijekom graviditeta, laktacije ili nesenja

Graviditet:

Laboratorijskim pokusima na štakorima i kunićima nije dokazan teratogeni, fetotoksični ili maternotoksični učinak. Ne preporučuje se primjena tijekom graviditeta.

3.8 Interakcije s drugim veterinarsko-medicinskim proizvodima i drugi oblici interakcije

Opći anestetici i proizvodi za miorelaksaciju pojačavaju neuroblokirajući učinak aminoglikozida. To može uzrokovati paralizu i apneju.

Ne smije se primjenjivati istovremeno s jakim diureticima i potencijalnim ototoksičnim ili nefrotoksičnim tvarima.

3.9 Putovi primjene i doziranje

Primjena kroz usta.

Kako bi se osiguralo ispravno doziranje, potrebno je što točnije odrediti tjelesnu težinu.

Govedo (prije uspostavljanja funkcije predželudaca):

Kolibaciloza

Trajanje liječenja: 3-5 dana.

Primjena u mlijeku/mlječnoj zamjenici.

Preporučena doza: 1,25-2,5 mL VMP-a/10 kg tjelesne težine (t.t.)/dan, što je jednako 17500-35000 i.j. paromomicina na kg t.t./dan (tj. otprilike 25-50 mg paromomicinsulfata kg t.t./dan).

Govedo (novorođena telad):

Kriptosporidioza

Trajanje liječenja: 5 dana.

Primjena u mlijeku/mlječnoj zamjenici ili izravno u usta pomoću brizgaljke ili prikladnog aplikatora za primjenu u usta.

Preporučena doza: 7,5 mL VMP-a/10 kg t.t./dan tijekom 5 uzastopnih dana, tj. 105000 i.j. paromomicina /kg t.t./dan tijekom 5 uzastopnih dana (tj. približno 150 mg paromomicinsulfata na kg t.t./dan)

U slučaju nedostatnog unosa mlijeka, cjelokupni ostatak otopine treba primijeniti izravno u usta životinje.

Svinja:

Kolibaciloza

Trajanje liječenja: 3-5 dana.

Primjena u vodi za piće.

Preporučena doza: 1,25-2 mL VMP-a/10 kg t.t./dan što je ekvivalent 17500-28000 i.j. paromomicina /kg t.t./dan (tj. približno 25-40 mg paromomicinsulfata/kg t.t./dan).

Za primjenu u vodi za piće točna dnevna količina VMP-a treba se temeljiti na broju životinja koje treba liječiti i preporučenoj dozi koja je izračunata prema sljedećoj formuli:

$$\frac{\text{mL VMP-a/ kg t.t./dan} \times \text{Srednja t.t.(kg) životinja koje se liječe}}{\text{Prosječni dnevni unos vode (litra) po životinji}} = \text{mL VMP-a na litru vode za piće/dan/životinja}$$

Unos ljeikovite vode ovisi o nekoliko čimbenika uključujući kliničko stanje životinja i lokalne uvjete kao što su temperatura prostora i vlaga. Kako bi se osiguralo ispravno doziranje, unos vode za piće se mora pratiti i prema tome treba prilagoditi koncentraciju paromomicina.

Ljekovita voda za piće/mljeko/mlječna zamjenica i druge temeljne otopine moraju se pripremiti svježe svakih 6 sati u mlijeku/mlječnoj zamjenici ili svakih 24 sata (u vodi).

3.10 Simptomi predoziranja (i, ako je primjenjivo, hitni postupci i antidoti)

Nakon primjene jednostruke, dvostruke i trostruke preporučene doze za liječenje kriptosporidioze (150, 300 i 450 mg paromnomicin sulfata/kg) novorođenoj teladi (5-13 dana) tijekom trostrukog preporučenog trajanja (15 dana), kod neke teladi su uočene histopatološke abnormalnosti na bubrezima. Te abnormalnosti se mogu uočiti kod teladi koja nije liječena, međutim nefrotoksičnost povezana s liječenjem se ne može u potpunosti isključiti.

Trostruka preporučena doza primijenjena novorođenoj teladi izaziva blag gubitak apetita, što je reverzibilno pred kraj liječenja. Smanjeni unos mlijeka imao je ograničeni utjecaj na prirast. Peterostruka preporučena doza, primijenjena novorođenoj teladi izazvala je jaku upalu u želučano-crijevnom sustavu i nekrotičnu upalu u mokraćnom mjehuru. Ponovljeno predoziranje (peterostruko) može biti povezano s uginućem.

3.11 Posebna ograničenja za primjenu i posebni uvjeti primjene, uključujući ograničenja primjene antimikrobnih i antiparazitskih veterinarsko-medicinskih proizvoda kako bi se ograničio rizik od razvoja rezistencije

Nije primjenjivo.

3.12 Karencije

Govedo (prije uspostavljanja funkcije predželudaca i novorođena telad):

- Kolibaciloza: Doza: 25-50 mg/kg/dan tijekom 3-5 uzastopnih dana. Meso i iznutrice: 20 dana.
- Kriptosporidioza: Doza: 150 mg/kg/dan tijekom 5 dana. Meso i iznutrice: 110 dana.

Svinja: Meso i iznutrice: 3 dana.

Zbog nakupljanja paromomicina u jetri i bubrezima, ponavljanje liječenja za vrijeme trajanja karencije treba izbjegavati.

4. FARMAKOLOŠKI PODATCI

4.1 ATCvet kôd:

QA07AA06

4.2 Farmakodinamika

Kolibaciloza

Paromomicin pripada skupini aminoglikozidnih antibiotika. Paromomicin mijenja očitavanje glasničke RNK, što prekida sintezu proteina. Baktericidno djelovanje paromomicina uglavnom se pripisuje njegovom ireverzibilnom vezanju na ribosome. Paromomicin ima široki spektar djelovanja protiv brojnih gram-pozitivnih i gram-negativnih bakterija uključujući *E.coli*.

Paromomicin djeluje ovisno o koncentraciji. Zabilježeno je pet mehanizama nastanka rezistencije: promjene ribosoma uslijed mutacija, smanjenje propusnosti stanične stijenke bakterija ili aktivni efluks, enzimatska modifikacija ribosoma i inaktivacija aminoglikozida enzimima. Prva tri mehanizma rezistencije proizlaze iz mutacije određenih gena na bakterijskom kromosomu. Četvrti i peti mehanizam rezistencije javljaju se samo nakon preuzimanja pokretnih genetskih elemenata koji kodiraju rezistenciju. Primjena paromomicina uzrokuje veliku učestalost pojave rezistencije kao i križne rezistencije na druge aminoglikozideu crijevnih bakterija. Prevalencija rezistencije *E.coli* na paromomicin relativno je stabilna između 2002. i 2015. godine i oko 40% za patogene goveda i 10% za patogene svinja.

Kriptosporidioza

Paromomicin ima antiprotozoarnu aktivnost, iako njegov mehanizam djelovanja nije razjašnjen. U *in vitro* studijama uz pomoć HCT-9 i Caco-2 linija stanica uočeno je inhibicijsko djelovanje protiv *C. Parvum*. Rezistencija kriptosporidija na paromomicin do danas nije opisana. Štoviše, primjena aminoglikozida je povezana s pojavom rezistencije bakterija. Paromomicin može izazvati križnu rezistenciju na druge aminoglikozide.

Gabbrovet Multi, 140 mg/mL
otopina za uporabu u vodi za piće/mlijeku,
za goveda prije uspostavljanja
funkcije predželudaca i svinje
KLASA: UP/I-322-05/23-01/459
URBROJ: 525-09/584-23-3
FR/V/0429/001/DC

6/22

Ministarstvo poljoprivrede
srpanj 2023.
ODOPRENO

4.3 Farmakokinetika

Bioraspoloživost paromomicina kada se primjeni kao jednokratna oralna doza od 150 mg paromomicina/kg t.t./ u 8-10 dana stare teladi bila je 3,23%.

S obzirom na apsorbiranu frakciju, srednja vršna koncentracija u plazmi bila je $4,148 \pm 3,106$ mg/L, srednje vrijeme zadržavanja vršne koncentracije u plazmi bilo je 4,74 sati (2-12) a srednje poluvrijeme eliminacije bilo je oko 10 sati. Najveći dio doze izlučen je nepromjenjen u fecesu dok se absorbirana frakcija izlučuje gotovo isključivo mokraćom kao nepromjenjen paromomicin.

Paromomicin pokazuje farmakokinetiku povezanu s dobi, s najvećom sistemskom izloženošću koja se javlja kod novorođenih životinja.

Svojstva koja se odnose na zaštitu okoliša

Djelatna tvar paromomicin se snažno veže za čestice tla i vrlo je postojana u okolišu.

5. FARMACEUTSKI PODATCI

5.1 Glavne inkompatibilnosti

U nedostatku ispitivanja kompatibilnosti, ovaj VMP se ne smije miješati s drugim VMP-ima.

5.2 Rok valjanosti

Rok valjanosti VMP-a kad je zapakiran za prodaju u bocama od polietilena visoke gustoće (HDPE):

- 125 mL: 1 godina
- 250 mL: 18 mjeseci
- 500 mL: 2 godine
- 1 L: 3 godine

Rok valjanosti VMP-a kad je zapakiran za prodaju u bocama od polietilena/etilen vinil alkohola/polietilena visoke gustoće (HDPE/EVOH/HDPE):

- 250 mL: 6 mjeseci
- 500 mL: 6 mjeseci
- 1 L: 6 mjeseci

Rok valjanosti nakon prvog otvaranja unutarnjeg pakiranja:

- boca od polietilena visoke gustoće (HDPE): 6 mjeseci
- boca od polietilena/etilen vinil alkohola/polietilena visoke gustoće (HDPE/EVOH/HDPE): 3 mjeseca

Sve vrste pakiranja:

Rok valjanosti nakon razrjeđivanja u vodi za piće: 24 sata.

Rok valjanosti nakon razrjeđivanja u mlijeku ili mliječnoj zamjenici: 6 sati.

5.3 Posebne mjere čuvanja

HDPE boca od 125 i 250 mL:

Ne čuvati na temperaturi iznad 25 °C.

HDPE boca od 500 mL i 1 L:

Ovaj VMP nije potrebno čuvati u posebnim uvjetima.

HDPE/EVOH/HDPE boce od 250 mL, 500 mL i 1 L:

Ovaj VMP nije potrebno čuvati u posebnim uvjetima.

Sve vrste pakiranja:

Nakon prvog otvaranja, bocu treba držati čvrsto zatvorenu.

Gabbrovet Multi, 140 mg/mL
otopina za uporabu u vodi za piće/mlijeku,
za goveda prije uspostavljanja
funkcije predželudaca i svinje
KLASA: UP/1-322-05/23-01/459
URBROJ: 525-09/584-23-3
FR/V/0429/001/DC

Ministarstvo poljoprivrede
srpanj 2023

5.4 Vrsta i sastav unutarnjeg pakiranja

Vrsta spremnika:

- Bijela boca od polietilena visoke gustoće (HDPE) s polipropilenskim (PP) čepom na navoj i zatvaračem od polivinilklorida (PVC) ili polietilena niske gustoće (LDPE) sa 125 mL, 250 mL, 500 mL i 1 L.

Ili

- Bijela boca od polietilena visoke gustoće/etilen vinil alkohola/polietilena visoke gustoće (HDPE/EVOH/HDPE) s čepom na navoj od polietilena visoke gustoće (HDPE) i zatvaračem od polietilen tereftalata/polietilena/polietilenke pjene/polietilena/polietilen tereftalata (PET/PE/LDPE pjena/PE/PET) sa 250 mL, 500 mL i 1 L.

- Polipropilenski (PP) dozator od 30 mL s oznakom na svakih 5 mL.

Veličina pakovanja:

Kartonska kutija koja sadržava 1 plastičnu bocu od 125 mL.

Kartonska kutija koja sadržava 1 plastičnu bocu od 250 mL.

Kartonska kutija koja sadržava 1 plastičnu bocu od 500 mL.

Kartonska kutija koja sadržava 1 plastičnu bocu od 1 L.

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

5.5 Posebne mjere opreza u pogledu zbrinjavanja neiskorištenog veterinarsko-medicinskog proizvoda ili otpadnih materijala nastalih primjenom takvih proizvoda

VMP-i se ne smiju odlagati u otpadne vode.

Koristite programe vraćanja proizvoda za sve neiskorištene VMP-e ili otpadne materijale nastale njihovom primjenom u skladu s lokalnim propisima i svim nacionalnim sustavima prikupljanja primjenjivima na dotični VMP.

6. NAZIV NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE U PROMET

Ceva Santé Animale

7. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE U PROMET

UP/I-322-05/23-01/459

8. DATUM PRVOG ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 03. srpnja 2023. godine

9. DATUM POSLJEDNJE REVIZIJE SAŽETKA OPISA SVOJSTAVA

03. srpnja 2023. godine

10. KLASIFIKACIJA VETERINARSKO-MEDICINSKIH PROIZVODA

VMP se izdaje na veterinarski recept.

Detaljne informacije o ovom veterinarsko-medicinskom proizvodu dostupne su u Unijinoj bazi podataka o proizvodima (<https://medicines.health.europa.eu/veterinary/hr>).

Gabbrovet Multi, 140 mg/mL
otopina za uporabu u vodi za piće/mljeku,
za goveda prije uspostavljanja
funkcije predjeludaca i svinje
KLASA: UP/I-322-05/23-01/459
URBROJ: 525-09/584-23-3
FR/V/0429/001/DC

8/22

Ministarstvo
srpanj 2023.
ODOBRENJE