

Wortlaut der für die Fachinformation vorgesehenen Angaben**FACHINFORMATION/
ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES TIERARZNEIMITTELS****1. BEZEICHNUNG DES TIERARZNEIMITTELS**

Gabbrovet Multi 140 mg/ml Lösung zum Eingeben über das Trinkwasser/die Milch für noch nicht wiederkäuende Kälber und Schweine

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Ein ml enthält:

Wirkstoff:

Paromomycin (als Sulfat): 140,0 mg
(entspricht 140.000 IE Paromomycinaktivität)
(entspricht etwa 200 mg Paromomycinsulfat)

Sonstige Bestandteile:

Qualitative Zusammensetzung sonstiger Bestandteile und anderer Bestandteile	Quantitative Zusammensetzung, falls diese Information für die ordnungsgemäße Verabreichung des Tierarzneimittels wesentlich ist
Benzylalkohol (E1519)	7,5 mg
Natriummetabisulfit (E223)	3,0 mg
Natriumedetat	Nicht zutreffend.
Gereinigtes Wasser	Nicht zutreffend.

Bei Verdünnung in Wasser eine klare, farblose bis hellgelbe Lösung.
Bei Verdünnung in Milch eine weiße bis hellgelbe Flüssigkeit.

3. KLINISCHE ANGABEN**3.1 Zieltierart(en)**

Rind (Kalb, noch nicht wiederkäuend und Kalb, neugeborenen) und Schwein

3.2 Anwendungsgebiete für jede Zieltierart**Rind (Kalb, noch nicht wiederkäuend):**Kolibazillose

Behandlung von gastrointestinalen Infektionen verursacht durch Paromomycin-empfindliche *Escherichia coli*.

Rind (Kalb, neugeboren):Kryptosporidiose

Behandlung von Infektionen verursacht durch diagnostizierten Befall mit *Cryptosporidium parvum* mittels Reduzierung von Durchfall und Reduzierung der fäkalen Ausscheidung von Oozysten. Die

Verabreichung muss innerhalb von 24 Stunden nach Beginn des Durchfalls erfolgen.

Schwein:

Kolibazillose

Behandlung von gastrointestinalen Infektionen verursacht durch Paromomycin-empfindliche *Escherichia coli*.

3.3 Gegenanzeigen

Nicht anwenden bei bekannter Überempfindlichkeit gegenüber Paromomycin, anderen Aminoglykosiden oder einem der sonstigen Bestandteile.

Nicht anwenden bei eingeschränkter Nieren- oder Leberfunktion.

Nicht anwenden bei ruminierenden Tieren.

Nicht anwenden bei Puten aufgrund des Risikos der Selektion einer antimikrobiellen Resistenz bei Darmbakterien.

3.4 Besondere Warnhinweise

Es wurde eine Kreuzresistenz zwischen Paromomycin und Neomycin bei Enterobakterien nachgewiesen. Wenn eine Empfindlichkeitsprüfung eine Resistenz gegenüber Aminoglykosiden gezeigt hat, ist die Anwendung des Tierarzneimittels sorgfältig abzuwägen, da die Wirksamkeit reduziert sein kann.

3.5 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die sichere Anwendung bei den Zieltierarten:

Die Anwendung des Tierarzneimittels sollte mit guten Managementpraktiken verbunden sein, z. B. guter Hygiene, angemessener Belüftung, Vermeidung von Überbelegung.

Da das Tierarzneimittel potenziell oto- und nephrotoxisch ist, wird empfohlen, die Nierenfunktion zu kontrollieren. Wenn die Anwendung des Tierarzneimittels bei neugeborenen Tieren erwogen wird, ist aufgrund der bei Neugeborenen bekannten höheren gastrointestinalen Resorption von Paromomycin besondere Vorsicht geboten. Diese höhere Resorption kann zu einem erhöhten Risiko für Oto- und Nephrotoxizität führen. Die Anwendung des Tierarzneimittels bei Kälbern im Alter von bis zu 5 Tagen sollte basierend auf einer Nutzen-Risiko-Bewertung durch den behandelnden Tierarzt erfolgen.

Wie bei allen Antiparasitika kann die häufige und wiederholte Anwendung von Antiprotozoika derselben Wirkstoffklasse zur Resistenzentwicklung führen.

Bei der Anwendung des Tierarzneimittels sind die amtlichen, nationalen und örtlichen Regelungen zum Einsatz von Antibiotika zu berücksichtigen.

Kolibazillose

Die Aufnahme des Tierarzneimittels kann bei den Tieren infolge der Erkrankung verändert sein. Bei unzureichender Aufnahme von Wasser/Milch sollten die Tiere auf Anweisungen des Tierarztes parenteral mit einem geeigneten injizierbaren Tierarzneimittel behandelt werden.

Eine längere oder wiederholte Anwendung des Tierarzneimittels ist durch Verbesserungen der Managementpraktiken sowie Reinigungs- und Desinfektionsmaßnahmen zu vermeiden.

Die Anwendung des Tierarzneimittels sollte auf der Identifizierung und Empfindlichkeitsprüfung des/der Zielerreger/s basieren. Falls dies nicht möglich ist, sollte die Anwendung auf epidemiologischen Informationen und Kenntnissen zur Empfindlichkeit der Zielerreger auf Bestandesebene oder auf lokaler/regionaler Ebene beruhen. Eine von den Vorgaben in der Fachinformation abweichende Anwendung des Tierarzneimittels kann die Prävalenz von Paromomycin-resistenten Bakterien erhöhen und die Wirksamkeit der Behandlung mit anderen Aminoglykosiden infolge potenzieller Kreuzresistenzen verringern.

Aminoglykoside gelten in der Humanmedizin als kritisch. Folglich sollten sie in der Veterinärmedizin

nicht als antimikrobielle Behandlung der ersten Wahl angewendet werden.

Kryptosporidiose

Bei Kälbern sollte die Behandlung nur nach Bestätigung von Cryptosporidien-Oozysten im Kot erfolgen.

Das Tierarzneimittel ist nur bei einzelnen Tieren anzuwenden. Nicht zur Anwendung als Prophylaxe oder Metaphylaxe.

Sofern anwendbar, sind antibiotikafreie Optionen im Sinne eines verantwortungsvollen Umgangs mit Antibiotika zu bevorzugen.

Nicht auf leeren Magen anwenden. Für die Behandlung von anorektischen Kälbern sollte das Tierarzneimittel in einem halben Liter Elektrolytlösung verabreicht werden. Gemäß guter Haltungs-Praxis sollten die Tiere ausreichend Kolostrum erhalten.

Besondere Vorsichtsmaßnahmen für den Anwender:

Dieses Tierarzneimittel enthält Paromomycin und Benzylalkohol, welche bei einigen Menschen allergische Reaktionen hervorrufen können.

Personen mit bekannter Überempfindlichkeit gegen Paromomycin oder ein anderes Aminoglykosid und/oder Benzylalkohol sollten den Kontakt mit dem Tierarzneimittel vermeiden.

Dieses Arzneimittel wirkt leicht augenreizend. Berührung mit den Augen und der Haut vermeiden.

Bei der Handhabung des Tierarzneimittels sollte der Anwender eine Schutzausrüstung bestehend aus Schutzkleidung und undurchlässigen Handschuhen tragen.

Bei versehentlichem Haut- oder Augenkontakt mit viel Wasser spülen.

Falls nach einem Kontakt mit dem Tierarzneimittel Symptome wie z. B. ein Hautausschlag auftreten, sollten Sie einen Arzt aufsuchen und diesen Warnhinweis vorzeigen. Schwerwiegendere Symptome wie ein Anschwellen von Gesicht, Lippen und Augen oder Atembeschwerden müssen unverzüglich ärztlich behandelt werden.

Nicht schlucken. Bei versehentlichem Verschlucken ist unverzüglich ein Arzt zu Rate zu ziehen und die Packungsbeilage oder das Etikett vorzuzeigen.

Nach der Anwendung Hände waschen.

Beim Umgang mit dem Tierarzneimittel nicht essen, trinken oder rauchen.

Besondere Vorsichtsmaßnahmen für den Umweltschutz:

Nicht zutreffend.

3.6 Nebenwirkungen

Rinder (Kalb, noch nicht wiederkäuend, und Kalb, neugeboren) und Schweine:

Selten (1 bis 10 Tiere / 10.000 behandelte Tiere):	Weicher Kot
Unbekannte Häufigkeit	Aminoglykosidantibiotika wie Paromomycin können Oto- und Nephrotoxizität hervorrufen.

Die Meldung von Nebenwirkungen ist wichtig. Sie ermöglicht die kontinuierliche Überwachung der Verträglichkeit eines Tierarzneimittels. Die Meldungen sind vorzugsweise durch einen Tierarzt über das nationale Meldesystem entweder an den Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen oder seinen örtlichen Vertreter oder die zuständige nationale Behörde zu senden. Die entsprechenden Kontaktdaten finden Sie auch im letzten Abschnitt der Packungsbeilage.

3.7 Anwendung während der Trächtigkeit, Laktation oder der Legeperiode

Trächtigkeit

Laborstudien an Ratten und Kaninchen haben keine Hinweise auf teratogene, fetotoxische oder maternotoxische Wirkungen ergeben. Die Anwendung während der Trächtigkeit wird nicht empfohlen.

3.8 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Narkotika und Muskelrelaxanzien verstärken die nervenblockierende Wirkung von Aminoglykosiden. Dies kann Lähmung und Atemnot verursachen.

Nicht gleichzeitig mit starken Diuretika und potenziell oto- oder nephrotoxischen Substanzen anwenden.

3.9 Art der Anwendung und Dosierung

Zum Eingeben.

Um eine korrekte Dosierung zu gewährleisten, sollte das Körpergewicht so genau wie möglich ermittelt werden.

Rinder (Kalb, noch nicht wiederkäuend):

Kolibazillose

Behandlungsdauer: 3–5 Tage.

Verabreichung über Milch/Milchaustauscher.

Empfohlene Dosierung: 1,25–2,5 ml Tierarzneimittel/10 kg KGW/Tag, entsprechend 17500–35000 IE Paromomycin/kg KGW/Tag (d. h. 25–50 mg Paromomycinsulfat/kg KGW/Tag).

Rinder (Kalb, neugeboren):

Kryptosporidiose

Behandlungsdauer: 5 Tage.

Verabreichung über Milch/Milchaustauscher oder direkte orale Eingabe mit einer Spritze oder einer geeigneten Applikationshilfe.

Empfohlene Dosierung: 7,5 ml Tierarzneimittel/10 kg KGW/Tag für 5 aufeinanderfolgende Tage, entsprechend 105000 IE Paromomycin/kg KGW/Tag für 5 aufeinanderfolgende Tage (d. h. 150 mg Paromomycinsulfat/kg KGW/Tag).

Bei unzureichender Aufnahme von Milch ist dem Tier die gesamte restliche Lösung oral direkt in das Maul zu verabreichen.

Schweine:

Kolibazillose

Behandlungsdauer: 3–5 Tage.

Verabreichung über das Trinkwasser.

Empfohlene Dosierung: 1,25–2 ml Tierarzneimittel/10 kg KGW/Tag, entsprechend 17500–28000 IE Paromomycin/kg KGW/Tag (d. h. 25–40 mg Paromomycinsulfat/kg KGW/Tag).

Für die Verabreichung über das Trinkwasser sollte die genaue tägliche Menge des Tierarzneimittels basierend auf der empfohlenen Dosis und der Anzahl der zu behandelnden Tiere gemäß der folgenden Formel berechnet werden:

$$\frac{\text{ml Tierarzneimittel/kg KGW/Tag} \times \text{Mittleres Körpergewicht (kg) der zu behandelnden Tiere}}{\text{Mittlere tägliche Trinkwasseraufnahme (Liter) pro Tier}} = \text{ml Tierarzneimittel pro Liter Trinkwasser/Tag/Tier}$$

Die Aufnahme von medikiertem Wasser hängt von mehreren Faktoren ab wie dem klinischen Zustand der Tiere und den örtlichen Bedingungen wie Umgebungstemperatur und Luftfeuchtigkeit. Um die korrekte Dosierung zu erreichen, muss die Trinkwasseraufnahme überwacht und die Konzentration von Paromomycin gegebenenfalls entsprechend angepasst werden.

Mediziertes Trinkwasser / Milch / Milchaustauscher und alle Stammlösungen sind alle 6 Stunden (in Milch / Milchaustauscher) bzw. alle 24 Stunden (in Wasser) frisch zuzubereiten.

3.10 Symptome einer Überdosierung (und gegebenenfalls Notfallmaßnahmen und Gegenmittel)

Nach Anwendung der 1-, 2- und 3-fachen der empfohlenen Dosis zur Behandlung der Kryptosporidiose (150, 300 bzw. 450 mg Paromomycinsulfat/kg) über die 3-fache empfohlene Behandlungsdauer (15 Tage) wurden bei neugeborenen Kälbern (5–13 Tage) in einigen Fällen histopathologische Anomalien der Nieren beobachtet. Diese Anomalien können auch bei Kälbern beobachtet werden, die keine Behandlung erhalten haben, jedoch kann eine Nephrotoxizität im Zusammenhang mit der Behandlung nicht vollständig ausgeschlossen werden.

Die Anwendung der 3-fachen empfohlenen Dosis führte bei neugeborenen Kälbern zu leichtem Appetitverlust, der am Ende des Behandlungszeitraums reversibel war. Die verminderte Milchaufnahme hatte eine begrenzte Auswirkung auf die Gewichtszunahme.

Die Anwendung der 5-fachen empfohlenen Dosis führte bei neugeborenen Kälbern zu schweren Entzündungen des Gastrointestinaltraktes und zu einer nekrotisierenden Entzündung der Harnblase. Eine wiederholte Überdosierung (in 5-facher Höhe) kann zum Tod führen.

3.11 Besondere Anwendungsbeschränkungen und besondere Anwendungsbedingungen, einschließlich Beschränkungen für die Anwendung von antimikrobiellen und antiparasitären Tierarzneimitteln, um das Risiko einer Resistenzentwicklung zu begrenzen

Nicht zutreffend.

3.12 Wartezeiten

Rinder (Kalb, noch nicht wiederkäuend und Kalb, neugeboren):

- Kolibazillose: Dosierung: 25–50 mg/kg/Tag für 3–5 Tage. Essbare Gewebe: 20 Tage
- Kryptosporidiose: Dosierung: 150 mg/kg/Tag für 5 Tage. Essbare Gewebe: 110 Tage

Schweine: Essbare Gewebe: 3 Tage

Wegen der Akkumulation von Paromomycin in der Leber und den Nieren sind jegliche wiederholte Behandlungszyklen während der Wartezeit zu vermeiden.

4. PHARMAKOLOGISCHE ANGABEN

4.1 ATCvet Code:

QA07AA06

4.2 Pharmakodynamik

Kolibazillose

Paromomycin gehört zur Gruppe der Aminoglykosid-Antibiotika. Durch Paromomycin wird das Ablesen der Messenger-RNA beeinträchtigt und damit die Proteinsynthese unterbrochen. Die bakterizide Aktivität von Paromomycin ist hauptsächlich auf die irreversible Bindung an Ribosomen zurückzuführen. Paromomycin besitzt ein breites Wirkungsspektrum gegenüber zahlreichen Gram-positiven und Gram-negativen Bakterien einschließlich *E. coli*.

Paromomycin wirkt konzentrationsabhängig. Fünf Resistenzmechanismen wurden identifiziert: Veränderungen der Ribosomen durch Mutationen; Reduktion der Permeabilität der bakteriellen Zellwand oder aktiver Efflux; enzymatische Modifikation von Ribosomen und enzymatische Inaktivierung der Aminoglykoside. Die ersten drei Resistenzmechanismen entstehen durch Mutationen bestimmter Gene auf dem bakteriellen Chromosom. Der vierte und der fünfte Resistenzmechanismus treten nur nach Aufnahme eines für Resistenz kodierenden mobilen genetischen Elements auf. Paromomycin führt bei Darmbakterien mit großer Häufigkeit zur Selektion von Resistenzen und Kreuzresistenzen gegenüber einer Vielzahl von anderen Aminoglykosiden. Die Prävalenz von Resistenzen gegenüber Paromomycin bei *E. coli* lag zwischen 2002 und 2015 relativ stabil im Bereich von 40 % bei bovinen und 10 % bei porcinen Erregern.

Kryptosporidiose

Paromomycin hat eine antiprotozoische Wirkung, obwohl der Wirkmechanismus unklar ist. In *in-vitro*-Studien mit HCT-8 und Caco-2 Zelllinien wurde eine hemmende Aktivität gegen *C. parvum* beobachtet. Eine Resistenz von Cryptosporidien gegen Paromomycin ist bisher nicht beschrieben worden. Dennoch wird die Anwendung von Aminoglykosiden mit dem Auftreten von bakteriellen Resistenzen in Verbindung gebracht. Paromomycin kann zu einer Kreuzresistenz mit anderen Aminoglykosiden selektieren.

4.3 Pharmakokinetik

Die Bioverfügbarkeit von Paromomycin bei Anwendung einer oralen Einzeldosis von 150 mg Paromomycin/kg Körpergewicht an 8–10 Tage alte Kälber betrug 3,23 %.

Bezogen auf den resorbierten Anteil betrug die mittlere maximale Plasmakonzentration ($C_{\max}$) $4,148 \pm 3,106$ mg/l; die mediane Dauer bis zum Erreichen der maximalen Plasmakonzentration ($T_{\max}$) betrug 4,75 Stunden (2–12 h); und die mittlere terminale Halbwertszeit ($t_{1/2}$) betrug etwa 10 Stunden. Der größte Teil wird unverändert über den Kot ausgeschieden, während der resorbierte Anteil fast vollständig über den Urin als unverändertes Paromomycin ausgeschieden wird.

Paromomycin weist eine altersabhängige Pharmakokinetik auf, wobei die größte systemische Exposition bei neugeborenen Tieren auftritt.

Umweltverträglichkeit:

Der Wirkstoff Paromomycin bindet stark an Böden und ist in der Umwelt sehr persistent.

5. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

5.1 Wesentliche Inkompatibilitäten

Da keine Kompatibilitätsstudien durchgeführt wurden, darf dieses Tierarzneimittel nicht mit anderen Tierarzneimitteln gemischt werden.

5.2 Dauer der Haltbarkeit

Haltbarkeit des Tierarzneimittels in der unversehrten Flasche aus Polyethylen hoher Dichte (HDPE):

- 125 ml: 1 Jahr
- 250 ml: 18 Monate
- 500 ml: 2 Jahre
- 1 l: 3 Jahre

Haltbarkeit des Tierarzneimittels in der unversehrten Flasche aus Polyethylen hoher Dichte/Ethylenvinylalkohol/Polyethylen hoher Dichte (HDPE/EVOH/HDPE):

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

Haltbarkeit nach erstmaligem Öffnen/Anbruch des Behältnisses:

- Flasche aus Polyethylen hoher Dichte (HDPE): 6 Monate
- Flasche aus Polyethylen hoher Dichte/Ethylenvinylalkohol/Polyethylen hoher Dichte (HDPE/EVOH/HDPE): 3 Monate

Alle Packungsgrößen:

Haltbarkeit nach Verdünnen in Trinkwasser: 24 Stunden

Haltbarkeit nach Verdünnen in Milch oder Milchaustauscher: 6 Stunden

5.3 Besondere Lagerungshinweise

125-ml- und 250-ml-HDPE-Flaschen:

Nicht über 25°C lagern.

500-ml- und 1-l-HDPE-Flaschen:

Für dieses Tierarzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

250-ml-, 500-ml- und 1-l-HDPE/EVOH/HDPE-Flaschen:

Für dieses Tierarzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

Alle Packungsgrößen:

Flasche nach erstmaligem Öffnen/Anbruch fest verschlossen halten.

5.4 Art und Beschaffenheit des Behältnisses

Art des Behältnisses:

- Weiße Flaschen aus Polyethylen hoher Dichte (HDPE) mit Schraubdeckel aus Polypropylen (PP) mit Dichtung aus Polyvinylchlorid (PVC) oder Polyethylen niedriger Dichte (LDPE)
125-ml-, 250-ml-, 500-ml- und 1-l-Flaschen

oder

- Weiße Flaschen aus Polyethylen hoher Dichte/Ethylenvinylalkohol/Polyethylen hoher Dichte (HDPE/EVOH/HDPE) mit Schraubdeckel aus Polyethylen hoher Dichte (HDPE) mit Dichtung aus Polyethylenterephthalat/Polyethylen/Polyethylschaum/Polyethylen/Polyethylenterephthalat

(PET/PE/LDPE-Schaum/PE/PET)
250-ml-, 500-ml- und 1-l-Flaschen

- Dosierhilfe aus Polypropylen (PP) à 30 ml mit 5-ml-Skalenteilung

Packungsgrößen:

Schachtel mit 1 Kunststoffflasche à 125 ml

Schachtel mit 1 Kunststoffflasche à 250 ml

Schachtel mit 1 Kunststoffflasche à 500 ml

Schachtel mit 1 Kunststoffflasche à 1 l

In jeder Packungsgröße liegt der Schachtel jeweils eine Dosierhilfe à 30 ml bei.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in Verkehr gebracht.

5.5 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Entsorgung nicht verwendeter Tierarzneimittel oder bei der Anwendung entstehender Abfälle

Arzneimittel sollten nicht über das Abwasser entsorgt werden.

Nutzen Sie Rücknahmesysteme für die Entsorgung nicht verwendeter Tierarzneimittel oder daraus entstandener Abfälle nach den örtlichen Vorschriften.

6. NAME DES ZULASSUNGSINHABERS

Ceva Santé Animale NV – Metrologielaan 6 – 1130 Brussel - Belgien

7. ZULASSUNGSNUMMER(N)

BE-V660568 (HDPE Flaschen)

BE-V660569 (HDPE/EVOH/HDPE Flaschen)

8. DATUM DER ERTEILUNG DER ERSTZULASSUNG

Datum der Erstzulassung: 30/08/2022

9. DATUM DER LETZTEN ÜBERARBEITUNG DER ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

30/08/2022

10. EINSTUFUNG VON TIERARZNEIMITTELN

Tierarzneimittel, das der Verschreibungspflicht unterliegt.

Detaillierte Angaben zu diesem Tierarzneimittel sind in der Produktdatenbank der Europäischen Union verfügbar.