

CHARAKTERYSTYKA WETERYNARYJNEGO PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA WETERYNARYJNEGO PRODUKTU LECZNICZEGO

Gabbrovet Multi 140 mg/ml roztwór do podania w wodzie do picia/mleku dla bydła z nierozwiniętą funkcją przedżołądków i świń

Gabbrovet Multi 140 mg/ml solution for use in drinking water/ milk for pre-ruminant cattle and pigs [FR AT BE BG HR CY CZ EE DE EL HU IE IT LV LT LU NL PT RO SK SI ES IS UK NI]

Paromocrypto 140 mg/ml solution for use in drinking water/milk for pre-ruminant cattle and pigs [DK]

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każdy ml zawiera:

Substancja czynna:

Paromomycyna (jako siarczan) 140,0 mg
(co odpowiada 140000 j.m. aktywności paromomycyny)
(co odpowiada około 200 mg paromomycyny siarczanu)

Substancje pomocnicze:

Skład jakościowy substancji pomocniczych i pozostałych składników	Skład ilościowy, jeśli ta informacja jest niezbędna do prawidłowego podania weterynaryjnego produktu leczniczego
Alkohol benzylowy (E1519)	7,5 mg
Sodu pirosiarczyn (E223)	3,0 mg
Disodu edetynian	Nie dotyczy
Woda oczyszczona	Nie dotyczy

Po rozcieńczeniu w wodzie, klarowny, bezbarwny lub jasnożółty roztwór.

Po rozcieńczeniu w mleku, biały do bladożółtego roztwór.

3. DANE KLINICZNE

3.1 Docelowe gatunki zwierząt

Bydło (bydło z nierozwiniętą funkcją przedżołądków i nowonarodzone cielęta) i świnię

3.2 Wskazania lecznicze dla każdego z docelowych gatunków zwierząt

Bydło (bydło z nierozwiniętą funkcją przedżołądków):

Kolibakterioza

Leczenie zakażeń żołądkowo-jelitowych wywołanych przez *Escherichia coli* wrażliwe na paromomycynę.

Bydło (nowonarodzone cielęta):

Kryptosporydioza

Leczenie zakażeń wywołanych przez stwierdzone *Cryptosporidium parvum*, poprzez ograniczenie biegunki oraz wydalania oocyst z kałem. Podawanie należy rozpocząć w ciągu 24 godzin od wystąpienia biegunki.

Świnie:

Kolibakterioza

Leczenie zakażeń żołądkowo-jelitowych wywołanych przez *Escherichia coli* wrażliwe na paromomycynę.

3.3 Przeciwwskazania

Nie stosować w przypadkach nadwrażliwości na paromomycynę, inne aminoglikozydy lub na dowolną substancję pomocniczą.

Nie stosować w przypadkach zaburzenia funkcji nerek lub wątroby.

Nie stosować u dorosłych przeżuwaczy.

Nie stosować u indyków ze względu na ryzyko selekcji bakterii jelitowych opornych na produkty przeciwdrobnoustrojowe.

3.4 Specjalne ostrzeżenia

Wykazano występowanie oporności krzyżowej pomiędzy paromomycyną i neomycyną u bakterii rzędu Enterobacterales. Stosowanie produktu należy dokładnie rozważyć, jeśli badania wrażliwości wykazują oporność na aminoglikozydy, gdyż jego skuteczność może być ograniczona.

3.5 Specjalne środki ostrożności dotyczące stosowania

Specjalne środki ostrożności dotyczące bezpiecznego stosowania u docelowych gatunków zwierząt:

Stosowanie weterynaryjnego produktu leczniczego powinno być połączone z dobrymi praktykami hodowlanymi np. zachowanie higieny, odpowiednia wentylacja, niedopuszczanie do nadmiernego zagęszczenia.

Ponieważ produkt jest potencjalnie ototoksyczny i nefrotoksyczny, zaleca się ocenę funkcji nerek. Należy zachować szczególną ostrożność rozważając podawanie weterynaryjnego produktu leczniczego zwierzętom nowonarodzonym ze względu na znaną, większą żołądkowo-jelitową absorpcję paromomycyny u noworodków. To zwiększone wchłanianie może prowadzić do wzrostu ryzyka oto- i nefrotoksyczności. Stosowanie weterynaryjnego produktu leczniczego u cieląt w wieku 5 dni lub młodszych powinno być oparte na ocenie stosunku korzyści do ryzyka przeprowadzonej przez lekarza weterynarii.

Tak jak w przypadku wszelkich produktów przeciwpasożytniczych, częste i powtarzane stosowanie produktów przeciwpierwotniakowych tej samej klasy może prowadzić do rozwinięcia oporności. Produkt powinien być stosowany zgodnie z oficjalnymi, krajowymi i lokalnymi przepisami dotyczącymi stosowania antybiotyków.

Kolibakterioza

Przyjmowanie leków przez zwierzęta może być zmienione w wyniku choroby. W przypadku niewystarczającego poboru wody/mleka, należy zastosować leczenie pozajelitowe odpowiednim iniekcyjnym weterynaryjnym produktem leczniczym zgodnie z zaleceniem lekarza weterynarii. Należy unikać powtórnego lub przedłużonego stosowania produktu, poprawiając praktyki hodowlane oraz czyszczenie i dezynfekcję.

Stosowanie produktu powinno opierać się na identyfikacji i badaniach wrażliwości patogenów docelowych. Jeśli nie jest to możliwe, leczenie powinno być oparte na danych epidemiologicznych i informacjach na temat lekowrażliwości patogenów docelowych w danym gospodarstwie lub obszarze/regionie.

Stosowanie produktu niezgodnie z zaleceniami może prowadzić do zwiększenia występowania bakterii opornych na paromomycynę i zmniejszyć skuteczność leczenia aminoglikozydami z powodu potencjalnej oporności krzyżowej.

Uważa się, że aminoglikozydy mają decydujące znaczenie w medycynie ludzkiej. W konsekwencji nie powinny być one stosowane jako antybiotyki pierwszego rzutu w medycynie weterynaryjnej.

Kryptosporidioza

Cielęta powinny być leczone wyłącznie po potwierdzeniu występowania oocyst kryptosporydii w ich kale.

Produkt należy stosować u zwierząt tylko indywidualnie.

Nie stosować do celów profilaktyki ani metafilaktyki.

W stosownych przypadkach należy preferencyjnie wybierać terapię bez użycia antybiotyków, zgodnie z odpowiedzialnym podejściem do stosowania antybiotyków.

Nie stosować na pusty żołądek. W przypadku leczenia cieląt, u których występuje brak łaknienia, produkt należy podawać w półlitrowym roztworze elektrolitowym. Zwierzęta powinny otrzymywać odpowiednią ilość siary zgodnie z dobrą praktyką hodowlaną.

Specjalne środki ostrożności dla osób podających weterynaryjny produkt leczniczy zwierzętom:

Weterynaryjny produkt leczniczy zawiera paromomycynę i alkohol benzylowy, które u niektórych osób mogą wywoływać reakcje alergiczne.

Osoby o znanej nadwrażliwości (alergii) na paromomycynę lub inne aminoglikozydy i/lub alkohol benzylowy powinny unikać kontaktu z weterynaryjnym produktem leczniczym.

Produkt działa lekko drażniąco na oczy. Unikać kontaktu ze skórą i oczami.

Podczas stosowania weterynaryjnego produktu leczniczego należy używać środków ochrony osobistej, na które składa się odzież ochronna i nieprzepuszczalne rękawice.

Po przypadkowym kontakcie ze skórą lub oczami, przepłukać dużą ilością wody.

Jeśli po ekspozycji na produkt wystąpią takie objawy jak wysypka skórna, należy niezwłocznie zwrócić się o pomoc lekarską oraz przedstawić lekarzowi niniejsze ostrzeżenie. Do poważniejszych objawów, które wymagają pilnej pomocy lekarskiej, należą obrzęk twarzy, warg lub powiek oraz trudności w oddychaniu.

Nie spożywać. Po przypadkowym połknięciu należy niezwłocznie zwrócić się o pomoc lekarską oraz przedstawić lekarzowi ulotkę informacyjną lub opakowanie.

Po użyciu umyć ręce.

Nie należy jeść, pić ani palić podczas stosowania weterynaryjnego produktu leczniczego.

Specjalne środki ostrożności dotyczące ochrony środowiska:

Nie dotyczy.

3.6 Zdarzenia niepożądane

Bydło (bydło z nierozwiniętą funkcją przedżołądków i nowonarodzone cielęta) oraz świnie:

Rzadko (1 do 10 zwierząt/10 000 leczonych zwierząt):	Luźny kał
Nieznana częstotliwość	Antybiotyki aminoglikozydowe, takie jak paromomycyna, mogą działać oto- i nefrotoksycznie.

Zgłaszanie zdarzeń niepożądanych jest istotne, ponieważ umożliwia ciągłe monitorowanie bezpieczeństwa stosowania weterynaryjnego produktu leczniczego. Zgłoszenia najlepiej przesłać za pośrednictwem lekarza weterynarii do właściwych organów krajowych lub do podmiotu odpowiedzialnego za pośrednictwem krajowego systemu zgłaszania. Właściwe dane kontaktowe znajdują się w ostatnim punkcie ulotki informacyjnej.

3.7 Stosowanie w ciąży, podczas laktacji lub w okresie nieśności

Ciąża:

Badania laboratoryjne na szczurach i królikach nie wykazały działania teratogennego, toksycznego dla płodu czy szkodliwego dla samicy. Nie zaleca się stosowania w okresie ciąży.

3.8 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Produkty do znieczulenia ogólnego i produkty zwiotczające mięśnie zwiększają blokowanie nerwowo-mięśniowe aminoglikozydów. Może to powodować paraliż i bezdech.

Nie należy stosować jednocześnie z silnymi diuretykami i substancjami potencjalnie oto- lub nefrotoksycznymi.

3.9 Droga podania i dawkowanie

Podanie doustne.

Aby zapewnić prawidłowe dawkowanie, należy jak najdokładniej określić masę ciała.

Bydło (bydło z nierozwiniętą funkcją przedzwołdków):

Kolibakterioza

Czas trwania leczenia: 3-5 dni.

Podanie w mleku/preparacie mlekozastępczym.

Zalecana dawka: 1,25 - 2,5 ml weterynaryjnego produktu leczniczego/10 kg m.c./dzień, co odpowiada 17500-35000 j.m. paromomycyny na kg m.c./dzień (tj. około 25-50 mg paromomycyny siarczanu na kg m.c./dzień).

Bydło (nowonarodzone cielęta):

Kryptosporidioza

Czas trwania leczenia: 5 dni.

Podanie w mleku/preparacie mlekozastępczym lub bezpośrednio doustnie przy użyciu strzykawki lub odpowiedniego urządzenia do podawania doustnego.

Zalecana dawka: 7,5 ml weterynaryjnego produktu leczniczego/10 kg m.c./dzień przez 5 kolejnych dni, tj. 105000 j.m. paromomycyny na kg m.c./dzień przez 5 kolejnych dni (tj. około 150 mg paromomycyny siarczanu na kg m.c./dzień).

W przypadku niewystarczającego poboru mleka, cały pozostały roztwór należy podać doustnie bezpośrednio do jamy ustnej zwierzęcia.

Świnie:

Kolibakterioza

Czas trwania leczenia: 3-5 dni.

Podanie w wodzie do picia.

Zalecana dawka: 1,25 - 2 ml weterynaryjnego produktu leczniczego/10 kg m.c./dzień, co odpowiada 17500 - 28000 j.m. paromomycyny na kg m.c./dzień (tj. około 25-40 mg paromomycyny siarczanu na kg m.c./dzień).

W przypadku podawania z wodą do picia, dokładna dzienna ilość produktu leczniczego weterynaryjnego powinna być oparta na liczbie leczonych zwierząt i zalecanej dawce obliczonej według następującego wzoru:

$$\frac{\text{ml produktu/kg m.c./dzień} \times \text{średnia masa ciała (kg) leczonych zwierząt}}{\text{średnie dzienne spożycie wody (litr) przez zwierzę}} = \text{ml produktu na litr wody do picia/dzień/zwierzę}$$

Pobieranie wody zawierającej produkt zależy od kilku czynników, w tym od stanu klinicznego zwierząt i lokalnych warunków takich jak temperatura i wilgotność otoczenia. W celu uzyskania właściwej dawki należy monitorować pobór wody do picia i odpowiednio dostosować stężenie paromomycyny.

Woda do picia/mleko/preparat mlekozastępczy zawierające produkt i roztwory podstawowe powinny być świeżo przygotowywane co 6 godzin (w mleku/preparacie mlekozastępczym) lub co 24 godziny (w wodzie).

3.10 Objawy przedawkowania (oraz sposób postępowania przy udzielaniu natychmiastowej pomocy i odtrutki, w stosownych przypadkach)

Po podawaniu nowonarodzonym cielętom (5-13 dni) jedno-, dwu- lub trzykrotności dawki zalecanej w leczeniu kryptosporydiozy (150, 300 i 450 mg paromomycyny siarczanu/kg) przez czas trzykrotnie przekraczający zalecany okres leczenia (15 dni), u niektórych osobników obserwowano zmiany histopatologiczne w nerkach. Tego typu anomalie mogą być obserwowane także u nieleczonych cieląt, jednak nie można całkowicie wykluczyć nefrotoksycznego działania leku.

Podanie trzykrotności zalecanej dawki nowonarodzonym cielętom wywołało nieznaczny spadek apetytu, odwracalny pod koniec czasu trwania leczenia. Spadek poboru mleka miał ograniczony wpływ na przyrost masy ciała.

Podanie pięciokrotności zalecanej dawki nowonarodzonym cielętom wywołało ciężkie zapalenie przewodu pokarmowego i martwicze zapalenie pęcherza moczowego. Powtórne przedawkowanie (5-krotność dawki) może wiązać się ze śmiercią zwierzęcia.

3.11 Szczególne ograniczenia dotyczące stosowania i specjalne warunki stosowania, w tym ograniczenia dotyczące stosowania przeciwdrobnoustrojowych i przeciw pasożytniczych weterynaryjnych produktów leczniczych w celu ograniczenia ryzyka rozwoju oporności

Nie dotyczy.

3.12 Okresy karencji

Bydło (bydło z nierozwiniętą funkcją przedżołądków i nowonarodzone cielęta):

- Kolibakterioza: dawkowanie: 25-50 mg/kg/dzień przez 3 do 5 dni. Tkanki jadalne: 20 dni

- Kryptosporydioza: dawkowanie: 150 mg/kg/dzień przez 5 dni. Tkanki jadalne: 110 dni

Świnie: Tkanki jadalne: 3 dni

Ze względu na akumulację paromomycyny w wątrobie i nerkach należy unikać powtórnego podania podczas trwania okresu karencji.

4. DANE FARMAKOLOGICZNE

4.1 Kod ATCvet:

QA07AA06

4.2 Dane farmakodynamiczne

Kolibakterioza

Paromomycyna należy do grupy antybiotyków aminoglikozydowych. Paromomycyna zmienia odczyt informacyjnego RNA, co zakłóca syntezę białek. Działanie bakteriobójcze paromomycyny przypisuje się głównie nieodwracalnemu wiązaniu z rybosomami. Paromomycyna ma szerokie spektrum działania przeciwko licznym bakteriom Gram-dodatnim i Gram-ujemnym, włączając *E. coli*.

Paromomycyna działa w sposób zależny od stężenia. Zidentyfikowano pięć mechanizmów oporności: zmiany rybosomów w wyniku mutacji, zmniejszenie przepuszczalności bakteryjnej ściany komórkowej lub aktywne wypompowywanie, enzymatyczną modyfikację rybosomów i inaktywację aminoglikozydów przez enzymy. Pierwsze trzy mechanizmy oporności powstają w wyniku mutacji odpowiednich genów na chromosomie bakteryjnym. Czwarty i piąty mechanizm oporności występuje tylko po pobraniu mobilnych elementów genetycznych kodujących oporność. Paromomycyna z dużą częstotliwością selekcjonuje bakterie jelitowe w kierunku oporności i oporności krzyżowej na szereg innych aminoglikozydów. Występowanie oporności *E. coli* wobec paromomycyny było stosunkowo stabilne pomiędzy 2002 a 2015 rokiem i wynosiło około 40% dla patogenów bydła i 10% dla patogenów świń.

Kryptosporidioza

Paromomycyna działa przeciwpierwotniakowo, choć mechanizm tego działania jest niejasny. W badaniach *in vitro* wykorzystujących linie komórkowe HCT-8 i Caco-2 zaobserwowano działanie hamujące wobec *C. parvum*. Oporność kryptosporydii wobec paromomycyny nie została dotychczas opisana. Mimo to, stosowanie aminoglikozydów jest wiązane z występowaniem oporności bakterii. Paromomycyna może selekcjonować w kierunku oporności krzyżowej na inne aminoglikozydy.

4.3 Dane farmakokinetyczne

Biodostępność paromomycyny po doustnym podaniu pojedynczej dawki w wysokości 150 mg paromomycyny/kg masy ciała cielętom w wieku 8-10 dni wynosiła 3,23%.

W odniesieniu do wchłoniętej frakcji, średnie maksymalne stężenie w osoczu (C_{max}) wynosiło $4,148 \pm 3,106$ mg/l, średni czas osiągnięcia maksymalnego stężenia w osoczu (T_{max}) wyniósł 4,75 godziny (2-12 godzin), a średni końcowy okres półtrwania ($t_{1/2}$) wyniósł około 10 godzin. Główna część dawki jest wydalana z kałem w niezmienionej formie, podczas gdy wchłonięta frakcja jest wydalana prawie wyłącznie z moczem w postaci niezmienionej paromomycyny.

Właściwości farmakokinetyczne paromomycyny mają związek z wiekiem, a największe narażenie ogólnoustrojowe widoczne jest u nowonarodzonych zwierząt.

Wpływ na środowisko

Substancja czynna paromomycyna jest silnie wiązana w glebie i jest bardzo trwała w środowisku.

5. DANE FARMACEUTYCZNE

5.1 Główne niezgodności farmaceutyczne

Ponieważ nie wykonywano badań dotyczących zgodności, weterynaryjnego produktu leczniczego nie wolno mieszać z innymi weterynaryjnymi produktami leczniczymi.

5.2 Okres ważności

Okres ważności weterynaryjnego produktu leczniczego zapakowanego do sprzedaży w butelki z polietylenu o wysokiej gęstości (HDPE):

- 125 ml: 1 rok
- 250 ml: 18 miesięcy
- 500 ml: 2 lata
- 1 l: 3 lata

Okres ważności weterynaryjnego produktu leczniczego zapakowanego do sprzedaży w butelki z polietylenu o wysokiej gęstości/alkoholu etylowinylowego/polietylenu o wysokiej gęstości (HDPE/EVOH/HDPE):

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

Okres ważności po pierwszym otwarciu opakowania bezpośredniego:

- butelki z polietylenu o wysokiej gęstości (HDPE): 6 miesięcy
- butelki z polietylenu o wysokiej gęstości/alkoholu etylowinylowego/polietylenu o wysokiej gęstości (HDPE/EVOH/HDPE): 3 miesiące

Wszystkie wielkości opakowań:

Okres ważności po rozcieńczeniu w wodzie do picia: 24 godziny

Okres ważności po rozcieńczeniu w mleku lub preparacie mlekozastępczym: 6 godzin

5.3 Specjalne środki ostrożności przy przechowywaniu

Butelki z HDPE 125 ml i 250 ml:

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 25°C.

Butelki z HDPE 500 ml i 1 litr:

Brak specjalnych środków ostrożności dotyczących przechowywania weterynaryjnego produktu leczniczego.

Butelki z HDPE/EVOH/HDPE 250 ml, 500 ml i 1litr:

Brak specjalnych środków ostrożności dotyczących przechowywania weterynaryjnego produktu leczniczego.

Wszystkie wielkości opakowań:

Po pierwszym otwarciu należy przechowywać butelkę szczelnie zamkniętą.

5.4 Rodzaj i skład opakowania bezpośredniego

Rodzaj opakowania:

- Białe butelki z polietylenu o wysokiej gęstości (HDPE), z zakrętką z polipropylenu (PP) i uszczelką z poli(chloroku winylu) (PVC) lub polietylenu o niskiej gęstości (LDPE) o pojemności 125, 250, 500 ml i 1l.

lub

- Białe butelki z polietylenu o wysokiej gęstości/alkoholu etylowinylnowego/polietylenu o wysokiej gęstości (HDPE/EVOH/HDPE) z zakrętką z polietylenu o wysokiej gęstości (HDPE) i uszczelką z poli(tereftalanu etylenu)/polietylenu/pianki polietylenowej/polietylenu/poli(tereftalanu etylenu) (PET/PE/pianka LDPE/PE/PET) o pojemności 250, 500 ml i 1 litr.
- Urządzenie dozujące z polipropylenu (PP) o pojemności 30 ml wyskalowane co 5 ml.

Wielkości opakowań:

Pudełko tekturowe zawierające 1 plastikową butelkę o pojemności 125 ml

Pudełko tekturowe zawierające 1 plastikową butelkę o pojemności 250 ml

Pudełko tekturowe zawierające 1 plastikową butelkę o pojemności 500 ml

Pudełko tekturowe zawierające 1 plastikową butelkę o pojemności 1 litr.

Do każdego wymienionego opakowania załączone jest urządzenie dozujące o pojemności 30 ml.

Niektóre wielkości opakowań mogą nie być dostępne w obrocie.

5.5 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania niezużytego weterynaryjnego produktu leczniczego lub pochodzących z niego odpadów

Leków nie należy usuwać do kanalizacji.

Niewykorzystany produkt leczniczy weterynaryjny lub jego odpady należy usunąć w sposób zgodny z obowiązującymi przepisami.

6. NAZWA PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

Ceva Animal Health Polska Sp. z o.o.
ul. Okrzei 1A, 03-715 Warszawa
Polska

7. NUMER(-Y) POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

8. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu:

**9. DATA OSTATNIEJ AKTUALIZACJI CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU
LECZNICZEGO WETERARYJNEGO**

10. KLASYFIKACJA WETERYNARYJNYCH PRODUKTÓW LECZNICZYCH

Wydawany na receptę weterynaryjną.

Szczegółowe informacje dotyczące powyższego weterynaryjnego produktu leczniczego są dostępne w unijnej bazie danych produktów.