BIJSLUITER

1. Naam van het diergeneesmiddel

Gabbrovet Multi 140,0 mg/ml oplossing voor gebruik in drinkwater/melk voor niet-herkauwende kalveren en varkens

2. Samenstelling

Per ml:
Werkzaam bestanddeel: 140,0 mg paromomycine (als sulfaat), overeenkomend met 140 000 I.E. paromomycine activiteit of overeenkomend met ongeveer 200 mg paromomycine sulfaat.
Hulpstoffen: 7,5 mg benzyl alcohol (E1519) en 3,0 mg natriummetabisulfiet (E223).

Na verdunning in water, heldere kleurloze of lichtgele oplossing.
Na verdunning in melk, witte tot lichtgele vloeistof.

3. Doeldiersoort(en)

Rund (niet-herkauwende runderen en pasgeboren kalveren) en varken

4. Indicaties voor gebruik

Runderen (niet-herkauwende runderen):
Colibacillose
Behandeling van gastro-intestinale infecties veroorzaakt door *Escherichia coli*, gevoelig voor paromomycine.

Runderen (pasgeboren kalveren):
Cryptosporidiose
Behandeling van infecties veroorzaakt door gediagnosticeerd *Cryptosporidium parvum*, door vermindering van diarree en vermindering van uitscheiding van fecale oöcysten. De toediening moet binnen 24 uur na aanvang van de diarree beginnen.

Varkens:
Colibacillose
Behandeling van gastro-intestinale infecties veroorzaakt door *Escherichia coli*, gevoelig voor paromomycine.

5. Contra-indicaties

Niet gebruiken bij overgevoeligheid voor paromomycine, andere aminoglycosiden of één van de hulpstoffen.
Niet gebruiken in geval van verminderde functie van de nieren of de lever.
Niet gebruiken bij herkauwende dieren.
Niet gebruiken bij kalkoenen vanwege het risico op selectieve antibiotica resistentie in de darmflora.

6. Speciale waarschuwingen

Kruisresistentie is aangetoond tussen paromomycine en neomycine bij Enterobacterales. Gebruik van het diergeneesmiddel dient zorgvuldig overwogen te worden indien gevoeligheidsbepalingen resistentie voor aminoglycosiden hebben aangetoond, aangezien de werkzaamheid verminderd kan zijn.

Speciale voorzorgsmaatregelen voor veilig gebruik bij de doeldiersoort(en):

Combineer het gebruik van het diergeneesmiddel met goede managementpraktijken, zoals goede hygiëne, geschikte ventilatie en geen overbezetting.
Aangezien het diergeneesmiddel potentieel ototoxisch en nefrotoxisch is, wordt het aanbevolen om de nierfunctie te evalueren.
Speciale aandacht moet worden besteed aan het toedienen van het diergeneesmiddel aan pasgeboren dieren vanwege de bekende hogere gastro-intestinale absorptie van paromomycine bij pasgeborenen. Deze hogere absorptie kan leiden tot een verhoogd risico op oto- en nefrotoxiciteit. Het gebruik van het diergeneesmiddel bij kalveren van 5 dagen of jonger moet gebaseerd zijn op een baten-risicobeoordeling door de behandelend dierenarts.
Zoals met elk antiparasitair middel, kan frequent en herhaald gebruik van antiprotozoaire middelen uit dezelfde klasse leiden tot de ontwikkeling van resistentie.
Wanneer het diergeneesmiddel wordt gebruikt dient rekening gehouden te worden met het officiële, nationale en lokale beleid ten aanzien van antimicrobiële middelen.

Colibacillose
De opname van medicatie door dieren kan verminderd zijn als gevolg van ziekte. Bij onvoldoende opname van water/melk, moeten de dieren volgens de aanbevelingen van de dierenarts parenteraal met behulp van een passend injecteerbaar diergeneesmiddel behandeld worden.
Vermijdt langdurig of herhaald gebruik van het diergeneesmiddel door de managementpraktijken te verbeteren en door reiniging en desinfectie. Het gebruik van het diergeneesmiddel dient plaats te vinden op grond van identificatie en gevoeligheidstesten van de doelpathogeen/-pathogenen. Als dit niet mogelijk is, dient de behandeling gebaseerd te zijn op epidemiologische informatie en kennis van de gevoeligheid van de doelpathogenen op bedrijfsniveau, of op lokaal/regionaal niveau.
Wanneer het diergeneesmiddel anders wordt gebruikt dan aangegeven in de instructies, kan dit het aantal bacteriën dat resistent is tegen paromomycine verhogen en de effectiviteit van behandeling met andere aminoglycosiden verminderen vanwege de mogelijkheid van kruisresistentie. Aminoglycosiden worden als kritisch beschouwd in de humane geneeskunde. Daarom mogen ze niet worden gebruikt als eerste keus antimicrobiële behandeling in de diergeneeskunde.
Cryptosporidiose
Kalveren mogen de behandeling alleen krijgen na bevestiging van de diagnose door het aantonen van Cryptosporidium oöcysten in hun ontlasting. Het product mag alleen bij individuele dieren worden gebruikt.
Niet gebruiken voor profylaxe of metafylaxe.
Indien van toepassing dienen antibioticavrije opties de voorkeur te hebben, in lijn met verantwoord antibioticagebruik.
Niet gebruiken bij nuchtere dieren. Voor de behandeling van kalveren met anorexia moet het product worden toegediend in een halve liter elektrolytoplossing. De dieren moeten voldoende biest krijgen, volgens goede fokpraktijken.

Speciale voorzorgsmaatregelen te nemen door de persoon die het diergeneesmiddel aan de dieren toedient:
Dit diergeneesmiddel bevat paromomycine en benzyl alcohol, dat bij sommige mensen allergische reacties kan veroorzaken.
Personen met een bekende overgevoeligheid (allergie) voor paromomycine of andere aminoglycosiden en/of benzyl alcolhol moeten contact met het diergeneesmiddel vermijden.
Dit product is licht irriterend voor het oog. Vermijd contact met de huid en ogen.
Persoonlijke beschermingsmiddelen bestaande uit beschermende kleding en ondoordringbare handschoenen moeten worden gedragen bij het hanteren van het diergeneesmiddel.
In geval van accidenteel contact met de huid of ogen, spoel met veel water.
Als u na blootstelling symptomen ontwikkelt, zoals huiduitslag, dient onmiddellijk een arts te worden geraadpleegd en de bijsluiter of het etiket te worden getoond. Zwelling van het gezicht, de lippen en de ogen of ademhalingsproblemen zijn ernstiger symptomen en vereisen dringende medische hulp.

Neem het diergeneesmiddel zelf niet in. In geval van accidentele ingestie, dient onmiddellijk een arts te worden geraadpleegd en de bijsluiter of het etiket te worden getoond.
Was de handen na gebruik
Niet eten, drinken en roken tijdens het gebruik van het diergeneesmiddel.

Speciale voorzorgsmaatregelen voor de bescherming van het milieu:
Niet van toepassing.

Dracht:
Uit laboratoriumonderzoek bij de rat en het konijn zijn geen gegevens naar voren gekomen die wijzen op teratogene, foetotoxische of maternotoxische effecten.
Gebruik wordt afgeraden tijdens de drachtperiode.

Interactie met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie:
Algemene anesthetica en spierontspannende diergeneesmiddelen verhogen het neuroblokkerende effect van aminoglycosiden. Dit kan verlamming en apneu veroorzaken.
Niet gelijktijdig gebruiken met sterke diuretica of stoffen die mogelijk ototoxisch of nefrotoxisch zijn.

Overdosering:
Na toediening van eenmaal, tweemaal en driemaal de aanbevolen dosis voor de behandeling van cryptosporidiose (150, 300 en 450 mg paromomycinesulfaat/kg) gedurende drie keer de aanbevolen duur (15 dagen), bij pasgeboren kalveren (5-13 dagen) werden histopathologische nierafwijkingen waargenomen bij sommige kalveren. Deze afwijkingen kunnen bij kalveren worden waargenomen zonder enige behandeling, maar een aan de behandeling gerelateerde nefrotoxiciteit kan niet volledig worden uitgesloten.
Bij driemaal de aanbevolen dosis veroorzaakte toediening aan pasgeboren kalveren een licht verlies van eetlust, omkeerbaar aan het einde van de behandelingsperiode. De daling van de melkconsumptie had een beperkte invloed op de lichaamsgewichtstoename.
Bij vijfmaal de aanbevolen dosis veroorzaakte toediening aan pasgeboren kalveren ernstige ontsteking van het maagdarmkanaal en necrose van de urineblaas. Herhaalde overdosering (bij vijfmaal) kan in verband worden gebracht met de dood.

Belangrijke onverenigbaarheden:
Aangezien er geen onderzoek is verricht naar de verenigbaarheid, mag het diergeneesmiddel niet met andere diergeneesmiddelen worden gemengd.

7. Bijwerkingen

Rund (niet-herkauwende runderen en pasgeboren kalveren) en varkens:
- Zelden (1 tot 10 dieren/10.000 behandelde dieren): zachte ontlasting.
- Onbekende frequenties: Aminoglycoside-antibiotica zoals paromomycine kunnen oto- en nefrotoxiciteit veroorzaken.

Het melden van bijwerkingen is belangrijk. Op deze manier kan de veiligheid van een diergeneesmiddel voortdurend worden bewaakt. Indien u bijwerkingen vaststelt, zelfs wanneer die niet in deze bijsluiter worden vermeld, of u vermoedt dat het geneesmiddel niet heeft gewerkt, neem dan in eerste instantie contact op met uw dierenarts. U kunt bijwerkingen ook melden aan de houder van de vergunning voor het in de handel brengen met behulp van de contactgegevens aan het einde van deze bijsluiter of via uw nationale meldsysteem (zie CBG-MEB website).

8. Dosering voor elke diersoort, toedieningswijzen en toedieningswegen

Oraal gebruik.
Om een juiste dosering te waarborgen dient het lichaamsgewicht zo nauwkeurig mogelijk bepaald te worden.

Runderen (niet-herkauwende runderen):
Colibacillose
Duur van de behandeling: 3-5 dagen.
Toediening in melk/melkvervanger.
Aanbevolen dosering: 1,25 – 2,5 ml diergeneesmiddel/10 kg lichaamsgewichtdag, overeenkomend met 17500 - 35000 IE paromomycine per kg lichaamsgewicht/dag (d.w.z. ongeveer 25-50 mg paromomycinesulfaat per kg lichaamsgewicht/dag).

Runderen (pasgeboren kalveren):
Cryptosporidiose
Duur van de behandeling: 5 dagen.
Toediening in melk/melkvervanger of direct in de mond met behulp van een injectiespuit of een geschikt hulpmiddel voor orale toediening.
Aanbevolen dosering: 7,5 ml diergeneesmiddel/10 kg lichaamsgewicht/dag gedurende 5 opeenvolgende dagen, ofwel 105000 IE paromomycine per kg lichaamsgewicht/dag gedurende 5 opeenvolgende dagen (d.w.z. ongeveer 150 mg paromomycinesulfaat per kg lichaamsgewicht/dag).
In geval van onvoldoende opname van melk, moet de totaliteit van de resterende oplossing oraal rechtstreeks in de mond van het dier worden toegediend.

Varkens:
Colibacillose
Duur van de behandeling: 3-5 dagen.
Toediening in drinkwater.
Aanbevolen dosering: 1,25 – 2 ml diergeneesmiddel/10 kg lichaamsgewicht/dag, overeenkomend met 17500 - 28000 IE paromomycine per kg lichaamsgewicht/dag (d.w.z. ongeveer 25-40 mg paromomycinesulfaat per kg lichaamsgewicht/dag).

9. Aanwijzingen voor een juiste toediening

Op basis van de aanbevolen dosis en het aantal en het gewicht van de te behandelen dieren, moet de precieze dagelijkse concentratie van het diergeneesmiddel voor toediening in het drinkwater worden berekend aan de hand van de volgende formule:

$$\frac{\text{ml diergeneesmiddel/ kg lichaamsgewicht/dag} \times \text{gemiddeld lichaamsgewicht (kg) aantal te behandelen dieren}}{\text{Gemiddeld dagelijks waterverbruik (liter) per dier}} = \text{ml diergeneesmiddel per liter drinkwater/dag/dier}$$

De inname van gemedicineerd water is afhankelijk van verschillende factoren, waaronder de klinische toestand van de dieren en de lokale omstandigheden zoals omgevingstemperatuur en vochtigheid. Om de juiste dosering te verkrijgen, moet de opname van drinkwater worden gecontroleerd en moet de concentratie van paromomycine dienovereenkomstig worden aangepast.

Gemedicineerd drinkwater/melk/melkvervanger en eventuele voorraadoplossingen moeten elke 6 uur (in melk/melkvervanger) of elke 24 uur (in water) worden ververst.

10. Wachttijd(en)

Rund (niet-herkauwende runderen en pasgeboren kalveren):
- Colibacillose: Dosering: 25-50 mg/kg/dag gedurende 3-5 dagen. Vlees en slachtafval: 20 dagen
- Cryptosporidiose: Dosering: 150 mg/kg/dag gedurende 5 dagen. Vlees en slachtafval: 110 dagen

Varkens: Vlees en slachtafval: 3 dagen

Vanwege de ophoping van paromomycine in de lever en de nieren moeten herhaalde behandelingskuren tijdens de wachttijd worden vermeden.

11. Bijzondere bewaarvoorschriften

Buiten het zicht en bereik van kinderen bewaren.

125 ml en 250 ml HDPE flessen:
Niet bewaren boven 25 °C.

500 ml en 1 liter HDPE flessen:
Dit diergeneesmiddel vereist geen bijzondere bewaarvoorschriften.
250 ml, 500 ml en 1 liter HDPE/EVOH/HDPE flessen:
Dit diergeneesmiddel vereist geen bijzondere bewaarvoorschriften.

Alle verpakkingen:
Na eerste opening de fles goed gesloten houden.

Houdbaarheid na eerste opening van de primaire verpakking:
- hoge dichtheid polyethyleen (HDPE) flessen: 6 maanden
- hoge dichtheid polyethyleen/ ethyleen vinyl alcohol/hoge dichtheid polyethyleen (HDPE/EVOH/HDPE) flessen: 3 maanden

Alle verpakkingen:
Houdbaarheid na oplossing in drinkwater: 24 uur
Houdbaarheid na oplossing in melk of melkvervanger: 6 uur

Dit diergeneesmiddel niet gebruiken na de uiterste gebruiksdatum vermeld op de buitenverpakking na Exp. De uiterste gebruiksdatum verwijst naar de laatste dag van de maand.

12. Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

Geneesmiddelen mogen niet verwijderd worden via afvalwater.
Ongebruikte diergeneesmiddelen of restanten hiervan dienen in overeenstemming met de lokale vereisten te worden verwijderd.

13. Indeling van het diergeneesmiddel

Diergeneesmiddel op voorschrift.

14. Nummers van de vergunningen voor het in de handel brengen en verpakkingsgrootten

REG NL 128521

Kartonnen doos met 1 plastic fles van 125 ml
Kartonnen doos met 1 plastic fles van 250 ml
Kartonnen doos met 1 plastic fles van 500 ml
Kartonnen doos met 1 plastic fles van 1 L
Bij elke vermelde verpakkingsgrootte wordt een doseerapparaat van 30 ml meegeleverd.
Het kan voorkomen dat niet alle verpakkingsgrootten in de handel worden gebracht.>

15. Datum waarop de bijsluiter voor het laatst is herzien

Gedetailleerde informatie over dit diergeneesmiddel is beschikbaar in de diergeneesmiddelendatabank van de Unie.

16. Contactgegevens

Houder van de vergunning voor het in de handel brengen en contactgegevens voor het melden van vermoedelijke bijwerkingen:
Ceva Santé Animale B.V. – Tiendweg 8c – 2671 SB Naaldwijk – Nederland

Fabrikant verantwoordelijk voor vrijgifte:
Ceva Santé Animale, Z.I. Très le Bois, 22600 Loudéac, France

17. Overige informatie

Farmacodynamische eigenschappen
Colibacillose
Paromomycine behoort tot de groep van aminoglycoside-antibiotica. Paromomycine verandert het aflezen van het messenger-RNA, waardoor de eiwitsynthese wordt verstoord. De bactericide werking van paromomycine wordt voornamelijk toegeschreven aan zijn onomkeerbare binding aan ribosomen. Paromomycine heeft een breedspectrumwerking tegen talrijke Gram-positieve en Gram-negatieve bacteriën, waaronder *E. coli*.
Paromomycine werkt op een concentratie-afhankelijke manier. Vijf resistentiemechanismen werden geïdentificeerd: wijzigingen van de ribosomen als gevolg van mutaties, vermindering van de permeabiliteit van de bacteriële celwand of actieve efflux, enzymatische modificatie van ribosomen en inactivatie van aminoglycosiden door enzymen. De eerste drie resistentiemechanismen zijn een gevolg van mutaties van bepaalde genen op bacterieel chromosoom. Het vierde en vijfde resistentiemechanisme vindt alleen plaats na opname van mobiele genetische elementen die de resistentie coderen.
Paromomycine selecteert veelvuldig voor resistentie en kruisresistentie tegen een verscheidenheid aan andere aminoglycosiden in de darmflora.
De prevalentie van resistentie van *E. coli* tegen paromomycine was tussen 2002 en 2015 relatief stabiel en ongeveer 40% voor runderpathogenen en 10% voor varkenspathogenen.
Cryptosporidiose
Paromomycine heeft antiprotozoaire activiteit, hoewel het werkingsmechanisme onduidelijk is. In *in vitro*-onderzoeken met HCT-8- en Caco-2-cellijnen werd een remmende activiteit tegen *C. parvum* waargenomen. Resistentie van cryptosporidia tegen paromomycine is tot op heden niet beschreven. Niettemin gaat het gebruik van aminoglycosiden gepaard met het optreden van bacteriële resistentie. Paromomycine kan selecteren op kruisresistentie tegen andere aminoglycosiden.

Farmacokinetische eigenschappen
De biologische beschikbaarheid van paromomycine bij toediening als enkelvoudige orale dosis van 150 mg paromomycine/kg lichaamsgewicht aan 8-10 dagen oude kalveren was 3,23 %.
Met betrekking tot de geabsorbeerde fractie was de gemiddelde piekplasmaconcentratie (C_{max}) 4,148 ± 3,106 mg/l, de mediane tijd om de piekplasmaconcentratie (T_{max}) te bereiken was 4,75 uur (2-12 uur) en de gemiddelde terminale halfwaardetijd ($t_{1/2}$) was ongeveer 10 uur. Het grootste deel van de dosis wordt onveranderd in de feces uitgescheiden, terwijl de geabsorbeerde fractie bijna uitsluitend in de urine wordt uitgescheiden als onveranderd paromomycine.
Paromomycine vertoont leeftijdsgebonden farmacokinetiek, waarbij de grootste systemische blootstelling optreedt bij pasgeboren dieren.

Milieukenmerken
De werkzame stof paromomycine bindt zich sterk aan de bodem en is zeer persistent in het milieu.

KANALISATIE
UDD