LÆGEMIDDELSTYRELSEN
DANISH MEDICINES AGENCY

5. juli 2022

PRODUKTRESUMÉ

for

Paromocrypto, opløsning til anvendelse i drikkevand/mælk

0. D.SP.NR.
32553

1. VETERINÆRLÆGEMIDLETS NAVN
Paromocrypto

Lægemiddelform: Opløsning til brug i drikkevand/mælk
Styrke(r): 140 mg/ml

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING
En ml indeholder:

Aktivt stof:
Paromomycin (som sulfat): 140,0 mg
(svarende til 140 000 IE paromomycinaktivitet)
(svarende til ca. 200 mg paromomycinsulfat)

Hjælpestoffer:

Kvalitativ sammensætning af hjælpestoffer og andre bestanddele	**Kvantitativ sammensætning hvis oplysningen er vigtig for korrekt administration af veterinærlægemidlet**
Benzylalkohol (E1519)	7,5 mg
Natriummetabisulfit (E223)	3,0 mg
Dinatriumedetat	Ikke relevant
Renset vand	Ikke relevant

Efter fortynding i vand, klar farveløs eller lysegul opløsning.
Efter fortynding i mælk, hvid til lysegul væske.

3. KLINISKE OPLYSNINGER

3.1 Dyrearter, som lægemidlet er beregnet til

Kvæg (præ-drøvtyggende kvæg og nyfødte kalve) og svin

3.2 Terapeutiske indikationer for hver dyreart, som lægemidlet er beregnet til

Kvæg (præ-drøvtyggende kvæg):
Colibacillose
Behandling af gastrointestinale infektioner forårsaget af *Escherichia coli*, der er følsom over for paromomycin.

Kvæg (nyfødte kalve):
Cryptosporidiose
Behandling af infektioner forårsaget af diagnosticeret *Cryptosporidium parvum*, ved reduktion af diarré og reduktion af fækal oocysteudskillelse. Administrationen skal starte inden for 24 timer efter opståen af diarré.

Svin:
Colibacillose
Behandling af gastrointestinale infektioner forårsaget af *Escherichia coli*, der er følsom over for paromomycin.

3.3 Kontraindikationer

Må ikke anvendes i tilfælde af overfølsomhed over for paromomycin, over for andre aminoglykosider eller over for et eller flere af hjælpestofferne.
Må ikke anvendes i tilfælde af nedsat nyre- eller leverfunktion.
Må ikke anvendes til drøvtyggende dyr.
Må ikke anvendes til kalkuner på grund af risikoen for selektion af antibiotikaresistens i tarmbakterier.

3.4 Særlige advarsler

Krydsresistens har været påvist mellem paromomycin og neomycin hos enterobakterier.
Brug af produktet skal nøje overvejes, hvis følsomhedstest har påvist resistens over for aminoglykosider, da dets effektivitet kan være nedsat.

3.5 Særlige forholdsregler vedrørende brugen

Særlige forholdsregler vedrørende sikker brug hos de dyrearter, som lægemidlet er beregnet til
Brug af veterinærlægemidlet bør baseres på god håndteringspraksis f.eks. god hygiejne, korrekt ventilation og undgå at have for stort lager.
Det anbefales af vurdere nyrefunktionen, da produktet er potentielt ototoksisk og nefrotoksisk. Der skal udvises særlig forsigtighed, hvis det overvejes af administrere veterinærlægemidlet til nyfødte dyr på grund af den kendte højere gastrointestinale absorption af paromomycin hos neonatale. Denne højere absorption kan medføre en øget risiko for oto- og nefrotoksicitet. Brugen af veterinærlægemidlet hos kalve på 5 dage eller yngre bør baseres på en benefit-risk-vurdering udført af den ansvarlige dyrlæge.
Som med alle antiparasiticider kan hyppig og gentagen brug af antiprotozomidler fra den samme klasse føre til udvikling af resistens.

Brug af produktet skal være i overensstemmelse med officielle, nationale og regionale antimikrobielle retningslinjer.

Colibacillose
Indtagelse af medicin hos dyr kan ændre sig som følge af sygdom. I tilfælde af utilstrækkelig indtag af vand/mælk skal dyr behandles parenteralt ved hjælp af et velegnet injicerbart veterinærlægemiddel i henhold til dyrlægens rådgivning.
Længere eller gentagen brug af veterinærlægemidlet skal undgås ved at forbedre administrationspraksis og ved hjælp af rengøring og desinficering.
Brug af produktet bør baseres på identifikation og følsomhedstest af målpatogenet(-erne). Hvis dette ikke er muligt, bør behandling baseres på epidemiologisk information og viden om modtagelighed af målpatogenerne på gårdniveau, eller på lokalt/regionalt niveau.
Brug af veterinærlægemidlet, der afviger fra de givne anvisninger, kan øge forekomsten af bakterier, der er resistente over for paromomycin, og kan reducere effektiviteten af behandlingen med aminoglykosider på grund af risikoen for krydsresistens.
Aminoglykosider anses for at være kritiske inden for humanmedicin. De bør derfor ikke bruges som førstevalg til antimikrobiel behandling i veterinærmedicin.

Cryptosporidiose
Kalve bør kun få behandling, hvis det bekræftes, at der er cryptosporidium-oocyster i deres fæces.
Produktet må kun bruges til individuelle dyr.
Må ikke bruges til profylakse eller metafylakse.
Afhængigt af den specifikke situation skal antibiotika-fri muligheder foretrækkes, i overensstemmelse med ansvarlig brug af antibiotika.
Må ikke bruges på tom mave. Ved behandling af anorektiske kalve bør produktet administreres i en halv liter elektrolytopløsning. Dyrene bør gives tilstrækkeligt colostrum i henhold til god avlspraksis.

Særlige forholdsregler for personer, der administrerer veterinærlægemidlet til dyr
Dette veterinærlægemiddel indeholder paromomycin og benzylalkohol, som kan fremkalde allergiske reaktioner hos visse mennesker.
Personer med kendt overfølsomhed (allergi) over for paromomycin og andre aminoglykosider og/eller benzylalkohol bør undgå kontakt med veterinærlægemidlet.
Dette produkt kan forårsage let irritation af øjet. Undgå kontakt med hud og øjne.
Personligt beskyttelsesudstyr bestående af beskyttelsesdragt og uigennemtrængelige handsker bør anvendes ved håndtering af veterinærlægemidlet.
I tilfælde af utilsigtet hud- eller øjenkontakt skal der skylles med rigelige mængder vand.
Hvis der opstår symptomer efter eksponering, f.eks. hududslæt, skal der søges læge Vis lægen denne advarsel. Hævelse af ansigt, læber og øjne eller vejrtrækningsbesvær er mere alvorlige symptomer og kræver akut lægehjælp.
Må ikke indtages. I tilfælde af utilsigtet indtagelse ved hændeligt uheld skal der straks søges lægehjælp, og etiketten bør vises til lægen.
Vask hænder efter brug.
Undgå at spise, drikke og ryge under håndtering af veterinærlægemidlet.

Særlige forholdsregler vedrørende beskyttelse af miljøet
Ikke relevant.

3.6 Bivirkninger

Kvæg (præ-drøvtyggende kvæg og nyfødte kalve) og svin:

Sjælden (1 til 10 dyr ud af 10 000 behandlede dyr):	Blød fæces
Ukendt hyppighed	Aminoglykosidantibiotika som f.eks. paromomycin kan medføre oto- og nefrotoksicitet.

Indberetning af bivirkninger er vigtigt, da det muliggør løbende sikkerhedsovervågning af et veterinærlægemiddel. Indberetningerne sendes, helst via en dyrlæge, til enten indehaveren af markedsføringstilladelsen eller dennes lokale repræsentant eller til den nationale kompetente myndighed via det nationale indberetningssystem. Se også sidste afsnit i indlægssedlen for de relevante kontaktoplysninger.

3.7 Anvendelse under drægtighed, laktation eller æglægning

Drægtighed:
Laboratorieundersøgelser af rotter og kaniner har ikke afsløret teratogene, føtotoksiske eller maternotoksiske indvirkninger. Anvendelse frarådes under drægtighed.

3.8 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion

Generelle anæstetika og muskelafslappende lægemidler øger den neuro-blokerende effekt af aminoglykosider og kan forårsage paralyse og apnø.
Må ikke anvendes samtidig med stærke diuretika og potentielle oto- eller nefrotoksiske stoffer.

3.9 Administrationsveje og dosering

Oral anvendelse.
For at sikre korrekt dosering bør legemsvægten beregnes så nøjagtigt som muligt.

Kvæg (præ-drøvtyggende kvæg):
Colibacillose
Behandlingens varighed: 3-5 dage.
Administration i mælk/mælkeerstatning.
Anbefalet dosering: 1,25-2,5 ml veterinærlægemiddel/10 kg legemsvægt/dag, svarende til 17.500-35.000 IE paromomycin pr. kg legemsvægt/dag (dvs. ca. 25-50 mg paromomycinsulfat pr. kg legemsvægt/dag).

Kvæg (nyfødte kalve):
Cryptosporidiose
Behandlingens varighed: 5 dage.
Administration i mælk/mælkeerstatning eller direkte i munden ved hjælp af enten en sprøjte eller en enhed beregnet til oral administration.
Anbefalet dosering: 7,5 ml veterinærlægemiddel/10 kg legemsvægt/dag i 5 på hinanden følgende dage, dvs. 105.000 IE paromomycin pr. kg legemsvægt/dag i 5 på hinanden følgende dage (dvs. ca. 150 mg paromomycinsulfat pr. kg legemsvægt/dag).
I tilfælde af utilstrækkeligt indtag af mælk skal hele den resterende opløsning administreres

oralt direkte i munden på dyret.

Svin:
Colibacillose
Behandlingens varighed: 3-5 dage.
Administration i drikkevand.
Anbefalet dosering: 1,25-2 ml veterinærlægemiddel/10 kg legemsvægt/dag, svarende til 17.500-28.000 IE paromomycin pr. kg legemsvægt/dag (dvs. ca. 25-40 mg paromomycinsulfat pr. kg legemsvægt/dag).

Ved administration via drikkevandet skal den præcise daglige mængde af veterinærlægemidlet baseres på antallet af dyr, der skal behandles, og den anbefalede dosis skal beregnes i henhold til følgende formel:

$$\frac{\text{ml lægemiddel / kg legemsvægt / dag} \times \text{Gennemsnitlig legemsvægt (kg) af de dyr, der skal behandles}}{\text{Gennemsnitlig daglig vandindtagelse (liter) per dyr}} = \text{ml lægemiddel per liter drikkevand/dag/dyr}$$

Indtagelsen af medicineret vand afhænger af flere forskellige faktorer herunder dyrenes kliniske tilstand og de lokale forhold som f.eks. omgivende temperatur og luftfugtighed. For at opnå den korrekte dosering skal indtagelsen af drikkevand overvåges, og koncentrationen af paromomycin skal justeres i overensstemmelse hermed.

Frisk medicineret drikkevand/mælk/mælkeerstatning og eventuelle stamopløsninger skal klargøres hver 6. time (ved mælk/mælkeerstatning) eller hver 24. time (ved vand).

3.10 Symptomer på overdosering (og, hvis relevant, nødforanstaltninger og modgift)
Efter administration af 1X, 2X og 3X den anbefalede dosis til behandling af cryptosporidiose (150, 300 og 450 mg paromomycinsulfat/kg) i 3 gange den anbefalede varighed (15 dage), er der hos nyfødte kalve (5-13 dage) konstateret histopatologiske nyreabnormiteter hos nogle kalve. Disse abnormiteter kan konstateres hos kalve uden nogen form for behandling. Dog kan en nefrotoksicitet relateret til behandlingen ikke helt udelukkes.
Ved 3X den anbefalede dosis medførte administration til nyfødte kalve et mindre appetittab, reversibelt ved afslutningen af behandlingsperioden. Nedgangen i mælkeindtagelsen havde en begrænset indvirkning på øgningen af legemsvægten.
Ved 5X den anbefalede dosis medførte administration til nyfødte kalve alvorlig inflammation i mave-tarm-kanalen og nekrotiserende inflammation i urinblæren. Gentagen overdosering (ved 5X) kan medføre død.

3.11 Særlige begrænsninger og betingelser for anvendelse, herunder begrænsninger for anvendelsen af antimikrobielle og antiparasitære veterinærlægemidler for at begrænse risikoen for udvikling af resistens
Ikke relevant.

3.12 Tilbageholdelsestid(er)

Kvæg (præ-drøvtyggende kvæg og nyfødte kalve):
- Colibacillose:
Dosering: 25-50 mg/kg/dag i 3 til 5 dage.
Slagtning: 20 dage

- Cryptosporidiose:
Dosering: 150 mg/kg/dag i 5 dage.
Slagtning: 110 dage

Svin: Slagtning: 3 dage

På grund af akkumulering af paromomycin i leveren og nyrerne, skal gentagne behandlingsforløb under tilbageholdelsestiden undgås.

4. FARMAKOLOGISKE OPLYSNINGER

4.1 ATCvet-kode
QA 07 AA 06

4.2 Farmakodynamiske oplysninger

Colibacillose
Paromomycin tilhører gruppen af aminoglykosidantibiotika. Paromomycin ændrer aflæsningen af messenger-RNA, hvilket forstyrrer proteinsyntesen. Paromomycins baktericide virkning skyldes hovedsageligt dets irreversible binding til ribosomer. Paromomycin har en bredspektret virkning på mange Gram-positive og Gram-negative bakterier, herunder *E. coli*.
Paromomycins virkning er koncentrationsafhængig. Der er identificeret fem resistensmekanismer: ændringer af ribosomer pga. mutationer, reduceret permeabilitet af bakteriecellevæggen eller aktiv udstrømning, enzymatisk modifikation af ribosomer og deaktivering af aminoglykosider ved hjælp af enzymer. De første tre resistensmekanismer skyldes mutationer af visse gener i bakteriens kromosom. Den fjerde og femte resistensmekanisme forekommer kun efter indtagelse af mobile genetiske elementer, der koder for resistens. Paromomycin selekterer hyppigt for resistens og krydsresistenser over for en række andre aminoglykosider i tarmbakterier. Forekomsten af resistens af *E. coli* over for paromomycin var relativt stabil mellem 2002 til 2015 og ca. 40 % for bovine patogener og 10 % for porcine patogener.

Cryptosporidiose
Paromomycin er aktivt mod prozoer, selvom dets virkningsmekanisme er uklar. I *in vitro*-studier med cellelinjerne HCT-8 og Caco-2 sås der hæmmende virkning mod *C. parvum*. Cryptosporidiums resistens over for paromomycin er ikke beskrevet til dato. Ikke desto mindre er brugen af aminoglykosider forbundet med forekomsten af bakterieresistens. Paromomycin kan selektere for krydsresistens over for andre aminoglykosider.

4.3 Farmakokinetiske oplysninger
Paromomycins biotilgængelighed ved administration som en enkelt oral dosis på 150 mg

paromomycin/kg legemsvægt hos 8-10 dage gamle kalve var 3,23 %.
Med hensyn til den absorberede fraktion var den gennemsnitlige maks. plasmakoncentration (C_{max}) 4,148 ± 3,106 mg/l, mediantiden til opnåelse af maks. plasmakoncentrationen (T_{max}) var 4,75 timer (2-12 t), og den gennemsnitlige terminale halveringstid ($t_{1/2}$) var ca. 10 timer.
Størstedelen af dosen elimineres uændret i fæces, mens den absorberede fraktion udskilles næsten udelukkende i urin som uændret paromomycin.
Paromomycin viser aldersrelateret farmakokinetik, hvor den største systemiske eksponering forekommer hos nyfødte dyr.

Miljøoplysninger
Den aktive ingrediens paromomycin binder kraftigt til jord og er meget persistent i miljøet.

5. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER

5.1 Væsentlige uforligeligheder
Da der ikke foreligger undersøgelser vedrørende eventuelle uforligeligheder, bør dette veterinærlægemiddel ikke blandes med andre veterinærlægemidler.

5.2 Opbevaringstid
Opbevaringstid for veterinærlægemidlet i salgspakning i flasker af højdensitetspolyethylen (HDPE):
- 125 ml: 1 år
- 250 ml: 18 måneder
- 500 ml: 2 år
- 1 l: 3 år

Opbevaringstid for veterinærlægemidlet i salgspakning i flasker af højdensitets-polyethylen/ethylenvinylalkohol/højdensitetspolyethylen (HDPE/ EVOH/ HDPE):
- 250 ml: 6 måneder
- 500 ml: 6 måneder
- 1 l: 6 måneder

Opbevaringstid efter første åbning af den indre emballage:
- Flasker af højdensitetspolyethylen (HDPE): 6 måneder
- Flasker af højdensitetspolyethylen/ethylenvinylalkohol/højdensitetspolyethylen (HDPE/EVOH/HDPE): 3 måneder

Alle præsentationer:
Opbevaringstid efter fortynding i drikkevand: 24 timer
Opbevaringstid efter fortynding i mælk eller mælkeerstatning: 6 timer

5.3 Særlige forholdsregler vedrørende opbevaring

HDPE-flasker med 125 ml og 250 ml:
Må ikke opbevares over 25 °C.

HDPE-flasker med 500 ml og 1 liter:
Der er ingen særlige krav vedrørende opbevaringsforhold for dette veterinærlægemiddel.

HDPE/EVOH/HDPE-flasker med 250 ml, 500 ml og 1 liter:
Der er ingen særlige krav vedrørende opbevaringsforhold for dette veterinærlægemiddel.

Alle præsentationer:
Efter første åbning skal flasken være holdes tæt tillukket.

5.4 Den indre emballages art og indhold

Beholderens art:

- Hvide flasker af højdensitetspolyethylen (HDPE), med et skruelåg af polypropylen (PP) og en forsegling af polyvinylchlorid (PVC) eller lavdensitetspolyethylen (LDPE)
  Flasker med 125, 250, 500 ml og 1 l

eller

- Hvide flasker af højdensitetspolyethylen/ethylenvinylalkohol/højdensitetspolyethylen (HDPE/EVOH/HDPE):med et skruelåg af højdensitetspolyethylen (HDPE) og en forsegling af polyethylenterephthalat/polyethylen/polyethylen-skum/polyethylen/polyethylenterephtalat (PET/PE/LDPE-skum/PE/PET)
  Flasker med 250, 500 ml og 1 l

- 30 ml doseringsenhed af polypropylen (PP) med 5 ml-inddelinger

Pakningsstørrelser:
Kartonæske indeholdende 1 plastflaske med 125 ml
Kartonæske indeholdende 1 plastflaske med 250 ml
Kartonæske indeholdende 1 plastflaske med 500 ml
Kartonæske indeholdende 1 plastflaske med 1 l
Til alle angivne pakningsstørrelser medfølger en 30 ml doseringsenhed.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

5.5 Særlige forholdsregler vedrørende bortskaffelse af ubrugte veterinærlægemidler eller affaldsmaterialer fra brugen heraf

Lægemidler må ikke bortskaffes sammen med spildevand.
Ikke anvendte veterinærlægemidler samt affald heraf bør destrueres i henhold til lokale retningslinjer.

6. NAVN PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Ceva Sante Animale
10, Avenue de La Ballastiére
33500 Libourne
Frankrig

Repræsentant
Ceva Animal Health A/S
Ladegårdsvej 2
7100 Vejle

7. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

66304

8. DATO FOR FØRSTE TILLADELSE

5. juli 2022

9. DATO FOR SENESTE ÆNDRING AF PRODUKTRESUMÉET

-

10. KLASSIFICERING AF VETERINÆRLÆGEMIDLER

BP