

CHARAKTERYSTYKA WETERYNARYJNEGO PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA WETERYNARYJNEGO PRODUKTU LECZNICZEGO

Lovatrim LA 200 mg/ml + 40 mg/ml roztwór do wstrzykiwań dla bydła, świń, koni i owiec.

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każdy ml zawiera:

Substancje czynne:

Sulfadoksyna 200 mg

Trimetoprim 40 mg

Substancje pomocnicze:

Skład jakościowy substancji pomocniczych i pozostałych składników
Glicerolu formal
Sodu wodorotlenek (do ustalenia pH)
Woda do wstrzykiwań

Klarowny, żółty roztwór, bez widocznych cząstek

3. DANE KLINICZNE

3.1 Docelowe gatunki zwierząt

Bydło, świnia, koń i owca.

3.2 Wskazania lecznicze dla każdego z docelowych gatunków zwierząt

Bydło:

- Leczenie zakażeń układu oddechowego wywołanych przez *Pasteurella multocida*, *Mannheimia haemolytica* i (lub) *Histophilus somni* wrażliwych na skojarzone działanie sulfadoksyny i trimetoprimu.
- Leczenie zakażeń układu moczowego i płciowego wywołanych przez *Escherichia coli* wrażliwych na skojarzone działanie sulfadoksyny i trimetoprimu.

Świnia:

- Leczenie zakażeń układu oddechowego wywołanych przez *Pasteurella multocida*, *Mannheimia haemolytica*, *Actinobacillus pleuropneumoniae* i *Bordetella bronchiseptica* wrażliwych na skojarzone działanie sulfadoksyny i trimetoprimu.
- Leczenie zapalenia opon mózgowo-rdzeniowych i zapalenia stawów wywołanych przez *Streptococcus suis* wrażliwych na skojarzone działanie sulfadoksyny i trimetoprimu.
- Leczenie zakażeń wywołanych przez *Haemophilus parasuis* (zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych, zapalenie błon surowiczych, zapalenie stawów) i biegunki wywołanej przez *Escherichia coli* wrażliwych na skojarzone działanie sulfadoksyny i trimetoprimu.

Owca:

- Leczenie zakażeń układu oddechowego wywołanych przez *Pasteurella multocida* i (lub) *Mannheimia haemolytica* wrażliwych na skojarzone działanie sulfadoksyny i trimetoprimu.

Koń:

- Leczenie zakażeń układu oddechowego wywołanych przez *Streptococcus equi* subsp. *equi* i subsp. *zooepidemicus* wrażliwych na skojarzone działanie sulfadoksyny i trimetoprimu.

- Leczenie zakażeń układu rozrodczego wywołanych przez *Streptococcus equi* subsp. *zooepidemicus*, *Klebsiella* spp. i gronkowce β -hemolityczne wrażliwych na skojarzone działanie sulfadoksyny i trimetoprimu.

3.3 Przeciwwskazania

Nie stosować w przypadkach nadwrażliwości na substancje czynne lub dowolną substancję pomocniczą.

Nie stosować u zwierząt z poważnym uszkodzeniem miększu wątroby lub nerek, a także przy nieprawidłowym obrazie krwi.

3.4 Specjalne ostrzeżenia

W celu uniknięcia zaburzeń funkcji nerek w wyniku krystalurii, w czasie trwania leczenia należy zapewnić zwierzętom stały dostęp do wody do picia o odpowiedniej jakości.

3.5 Specjalne środki ostrożności dotyczące stosowania

Specjalne środki ostrożności dotyczące bezpiecznego stosowania u docelowych gatunków zwierząt:
Produkt powinien być stosowany w oparciu o wyniki testu lekowrażliwości bakterii wyizolowanych od chorych zwierząt. Jeżeli nie jest to możliwe, leczenie powinno być prowadzone w oparciu o lokalne informacje epidemiologiczne dotyczące wrażliwości izolowanych bakterii. Użycie produktu niezgodnie z zaleceniami może skutkować rozwojem patogenów opornych na sulfadoksynę i trimetoprim i zmniejszeniem skuteczności leczenia innymi potencjalizowanymi sulfonamidami na skutek wystąpienia oporności krzyżowej. W każdym przypadku podejrzenia kolibakteriozy zaleca się wykonanie antybiogramu ze względu na rozpowszechnione występowanie oporności szczepów *E. coli* na połączenia sulfonamidów i trimetoprimu.

Specjalne środki ostrożności dla osób podających weterynaryjny produkt leczniczy zwierzętom:
Po przypadkowej samoiniekcji, należy niezwłocznie zwrócić się o pomoc lekarską oraz przedstawić lekarzowi ulotkę informacyjną lub opakowanie.
Osoby o znanej nadwrażliwości na sulfonamidy powinny unikać kontaktu z weterynaryjnym produktem leczniczym.
Produkt może powodować podrażnienia (pH 10). Unikać kontaktu ze skórą i oczami. W przypadku kontaktu ze skórą lub oczami natychmiast przemyć wodą. Jeśli podrażnienie nie ustąpi, należy skontaktować się z lekarzem.
Podczas stosowania weterynaryjnego produktu leczniczego nie należy jeść, pić ani palić. Po użyciu umyć ręce.

Specjalne środki ostrożności dotyczące ochrony środowiska:
Nie dotyczy.

3.6 Zdarzenia niepożądane

Bydło:

Często (1 do 10 zwierząt/100 leczonych zwierząt):	*Przemijająca reakcja o charakterze miejscowym
Częstość nieznana, nie może być określona na podstawie dostępnych danych	Reakcja anafilaktyczna lub nadwrażliwość
Częstość nieznana, nie może być określona na podstawie dostępnych danych	Uszkodzenia nerek, wątroby lub układu krwiotwórczego

* po podaniu domięśniowym lub podskórnym

Świnia:

Często (1 do 10 zwierząt/100 leczonych zwierząt):	*Przemijająca reakcja o charakterze miejscowym
Częstość nieznana (nie może być określona na podstawie dostępnych danych)	Reakcja anafilaktyczna lub nadwrażliwość
Częstość nieznana (nie może być określona na podstawie dostępnych danych)	Uszkodzenia nerek, wątroby lub układu krwiotwórczego

* po podaniu domięśniowym lub podskórnym

Koń:

Często (1 do 10 zwierząt/100 leczonych zwierząt):	*Przemijająca reakcja o charakterze miejscowym
Częstość nieznana (nie może być określona na podstawie dostępnych danych)	Reakcja anafilaktyczna lub nadwrażliwość
Częstość nieznana (nie może być określona na podstawie dostępnych danych)	Uszkodzenia nerek, wątroby lub układu krwiotwórczego
Częstość nieznana (nie może być określona na podstawie dostępnych danych)	Wstrząs kardiogeny i niewydolność oddechowa

* po podaniu domięśniowym lub podskórnym

Owca:

Często (1 do 10 zwierząt/100 leczonych zwierząt):	*Przemijająca reakcja o charakterze miejscowym
Częstość nieznana (nie może być określona na podstawie dostępnych danych)	Reakcja anafilaktyczna lub nadwrażliwość
Częstość nieznana (nie może być określona na podstawie dostępnych danych)	Uszkodzenia nerek, wątroby lub układu krwiotwórczego

* po podaniu domięśniowym lub podskórnym

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 lub jego lokalnego przedstawiciela za pośrednictwem krajowego systemu zgłaszania. Właściwe dane kontaktowe znajdują się w ulotce informacyjnej.

3.7 Stosowanie w ciąży, podczas laktacji lub w okresie nieśności

Bezpieczeństwo weterynaryjnego produktu leczniczego stosowanego w czasie ciąży i laktacji nie zostało określone.

Ciąża i laktacja:

Badania laboratoryjne na zwierzętach laboratoryjnych wykazały działanie teratogenne i toksyczne dla płodu po znacznej dziennej ekspozycji na glicerolu formal. Do stosowania jedynie po dokonaniu przez lekarza weterynarii oceny stosunku korzyści do ryzyka wynikającego ze stosowania produktu. Nie zaleca się stosowania (przez całą ciążę lub jej część) ze względu na zawartość glicerolu formalu.

3.8 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Produktu nie należy stosować jednocześnie z detomidyną. Zaobserwowano przypadki śmiertelnych zaburzeń rytmu serca w wyniku interakcji między kombinacją sulfonamidu i trimetoprimu a niektórymi lekami uspokajającymi i znieczulającymi konie (np. detomidyną i halotanem). Sulfonamidy mogą wypierać inne leki z miejsc wiązania z białkami krwi, takie jak: metotreksat, fenylobutazon, diuretyki tiazydowe, salicylany, probenecyd i fenytoina. Środki zakwaszające mocz, takie jak kwas askorbinowy, chlorek amonu, mogą zwiększać ryzyko wytrącania się sulfonamidów w układzie moczowym. Nie stosować jednocześnie z metenaminą (heksametylenotetraminą), fenylobutazonem, miejscowymi lekami znieczulającymi paraaminobenzoesowymi z grupy estrów kwasowych (prokaina, tetrakaina), ponieważ miejscowo neutralizują one działanie sulfadoksyny. Nie należy podawać jednocześnie z kwasem para-aminobenzoesowym (PABA) i jego pochodnymi (prokainą, benzokainą, tetrakainą itp.) ani innymi substancjami, które dostarczają lub uwalniają PABA i (lub) kwas foliowy.

Produktu nie należy podawać razem z doustnymi lekami przeciwzakrzepowymi lub środkami zakwaszającymi mocz.

Trimetoprim może nasilać działanie leków przeciwzakrzepowych, np. warfaryny, poprzez hamowanie jej metabolizmu.

3.9 Droga podania i dawkowanie

Podanie dożylnie, domięśniowe lub podskórne.

Produkt należy podawać:

- w dowolnym wlewie dożylnym lub domięśniowo u koni
- dożylnie lub domięśniowo u bydła i owiec
- podskórnie lub domięśniowo u świń.

W celu uniknięcia nieprawidłowego dawkowania, masa ciała leczonych zwierząt powinna być oszacowana jak najdokładniej.

12 mg sulfadoksyny i 3 mg trimetoprimu na kg masy ciała do jednorazowego podania, co odpowiada 3 ml produktu na 50 kg masy ciała dla pojedynczej dawki we wstrzyknięciu dożylnym, podskórnym lub domięśniowym.

Czas trwania leczenia: w większości przypadków wystarczy pojedyncze podanie, ale gdy po upływie 24 godzin nie widać poprawy w badaniu klinicznym, leczenie można powtórzyć, podając kolejną dawkę nie później niż w ciągu kolejnych 24 godzin.

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

Trzykrotne przekroczenie dawki zalecanej u krów, jałówek, koni i świń było dobrze tolerowane, nie zaobserwowano oznak nasilenia objawów ogólnoustrojowych.

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

Nie dotyczy.

3.12 Okresy karencji

Bydło

Tkanki jadalne: 9 dni.

Mleko: 72 godziny.

Świnia

Tkanki jadalne: 8 dni.

Koń

Tkanki jadalne: 10 dni.

Owca

Tkanki jadalne: 14 dni

Mleko: 108 godzin.

4. DANE FARMAKOLOGICZNE

4.1 Kod ATCvet: QJ01EW13

4.2 Dane farmakodynamiczne

Produkt zawiera połączenie sulfadoksyny i trimetoprimu w stosunku 5:1. Sulfadoksyna należy do antybiotyków sulfonamidowych, działa bakteriostatycznie zaburzając syntezę kwasu foliowego u wrażliwych mikroorganizmów; trimetoprim jest diaminobenzylpirymidyną, która również działa bakteriostatycznie, zakłócając inny etap syntezy kwasu foliowego. Sulfadoksyna i trimetoprim działają razem bakteriobójczo, hamując syntezę kwasu foliowego bakterii. Działając na różnych etapach syntezy (efekt sekwencyjny), zapewniają szerokie spektrum działania bakteriobójczego przy dawkach niższych niż te, które byłyby wymagane dla tych substancji czynnych podawanych oddzielnie. Ze względu na działanie synergistyczne, połączenie sulfonamidów z diaminodipirymidynami, takimi jak trimetoprim, jest powszechnie określane jako „sulfonamidy potencjalizowane”.

Badania *in vitro* wykazały skuteczność przeciwko tlenowym bakteriom Gram-dodatnim, takim jak *Streptococcus suis*, *Streptococcus equi* subsp. *equi*, *Streptococcus equi* subsp. *zooepidemicus*, gronkowce hemolityczne i bakteriom Gram-ujemnym, takim jak *Actinobacillus pleuropneumoniae*, *Bordetella bronchiseptica*, *Escherichia coli*, *Haemophilus parasuis* (zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych, zapalenie błon surowiczych, zapalenie stawów), *Histophilus somni*, *Mannheimia haemolytica*, *Klebsiella* spp.

Najważniejsze patogeny (*P. multocida*, *M. haemolytica*, *B. bronchiseptica*, *A. pleuropneumoniae*, *H. somni*, *S. suis*, *S. equi* i *S. equi zooepidemicus*, *E. coli*) izolowane od chorych zwierząt na terytorium krajów członkowskich UE w latach 1998-2005 wykazały wrażliwość na potencjalizowane sulfonamidy z wartościami MIC₅₀ i MIC₉₀ poniżej 0,2 / 3,8 µg/ml.

Jednak ostatnie doniesienia wskazują na rozwój oporności wśród ważnych patogenów na tę kombinację antybiotyków.

Dla wrażliwych i opornych mikroorganizmów określono następujące minimalne stężenia hamujące (MIC):

Najnowsze kliniczne wartości graniczne CLSI i EUCAST dla kombinacji trimetoprimu/sulfametoksazolu u ludzkich patogenów przedstawiono poniżej.

Gatunki	*Minimalne stężenia hamujące (MIC) (mg/L)		Odniesienie
	wrażliwe	oporne	
<i>Enterobacterales</i>	$\leq 2 / \leq 2/38$	$> 4 / \geq 4/76$	1, 2
Inne nie należące do <i>Enterobacterales</i>	$\leq 2/38$	$\geq 4/76$	2
<i>Streptococcus</i> spp.	≤ 1	> 2	1
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	$\leq 1 / \leq 0.5/9.5$	$> 2 / \geq 4/76$	1, 2
<i>Pasteurella</i> spp.	≤ 0.25	> 0.25	1

* Trimetoprim:sulfametoksazol w stosunku 1:19. Wartości graniczne są wyrażone jako stężenie trimetoprimu.

1 EUCAST - Europejski Komitet ds. Oznaczania Wrażliwości Mikroorganizmów, Kliniczne wartości graniczne trimetoprimu i sulfametoksazolu 2024

2 CLSI, M100, 2024, Kliniczne wartości graniczne trimetoprimu i sulfametoksazolu

Według danych bibliograficznych poziomy oporności ludzkich patogenów na sulfametoksazol/trimetoprim w Europie są następujące: 19% do 79% u *Escherichia coli*, 14% do 75% u *Klebsiella pneumoniae*, 8% u *Streptococcus pneumoniae*, i 8% u *Streptococcus pyogenes*.

Przegląd bibliograficzny ostatnich wartości MIC odpowiednich patogenów zwierzęcych przedstawiono poniżej. W zależności od regionu i zastosowania leków przeciwdrobnoustrojowych oporność *E. coli* na sulfametoksazol/trimetoprim waha się od 21% do 75%, a odpowiadająca wartość MIC₅₀ wynosi $\leq 0,25$ µg/ml, i wartość MIC₉₀ > 32 µg/ml. W zależności od regionu i zastosowania leków przeciwdrobnoustrojowych oporność *Pasteurella multocida* na sulfametoksazol/trimetoprim waha się od 0% do 100%, a wartości MIC₅₀ od 0,06 µg/ml do 4 µg/ml i MIC₉₀ od 2 µg/ml do 32 µg/ml. Oporność *Mannheimia haemolytica* na sulfametoksazol/trimetoprim ogólnie nie występuje, a odpowiednia wartość MIC₅₀ wynosi 0,03 µg/ml, i wartość MIC₉₀ 0,12 µg/ml. Oporność *Actinobacillus pleuropneumoniae* na sulfametoksazol/trimetoprim wynosi od 0% do 91%, a odpowiadająca jej wartość MIC₅₀ wynosi od 0,12 µg/ml do 2 µg/ml, i wartość MIC₉₀ od 4 µg/ml do 64 µg/ml. Wartość MIC₅₀ i MIC₉₀ oporności *Bordetella bronchiseptica* na sulfametoksazol/trimetoprim wynosi odpowiednio 1 µg/ml i 4-8 µg/ml. W zależności od regionu i zastosowania leków przeciwdrobnoustrojowych oporność *Streptococcus suis* waha się od 0% do 94%, a odpowiednia wartość MIC₅₀ waha się od $\leq 0,06$ µg/ml do 16 µg/ml, i MIC₉₀ od 0,125 µg/ml do 256 µg/ml.

4.3 Dane farmakokinetyczne

Obie substancje czynne są szybko wchłaniane z miejsca wstrzyknięcia i rozprowadzane do tkanek. Trimetoprim szybko osiąga najwyższe stężenie w osoczu (od 2 do 8 godzin) i pojawia się w tkankach w wysokich stężeniach. W ciągu kilku godzin stężenia w tkankach są wyższe niż stężenia w surowicy. Sulfadoksyna jest dłużej oznaczana w osoczu w wyższych stężeniach, a jej dystrybucja jest wolniejsza. Objętość dystrybucji dla sulfadoksyny wynosi od 0,14 do 0,47, a dla trimetoprimu od 0,19 do 2,0. Okres półtrwania w fazie eliminacji wynosi 5-14 godzin w przypadku sulfadoksyny i 0,5 do 4 godzin w przypadku trimetoprimu. Dla oceny skuteczności klinicznej potencjalizowanych sulfonamidów kinetyka tkankowa jest ważniejsza niż poziomy w osoczu, a poziomy w surowicy nie odzwierciedlają stężenia substancji czynnych lub ich wzajemnego stosunku w tkankach objętych procesem chorobowym. Ilość wiążących białek zależy od gatunku zwierzęcia, substancji czynnej i stężenia substancji. Lek związany z białkami działa jak rezerwuuar i wydłuża czas działania. Trimetoprim jest wydalany po częściowym zmetabolizowaniu (najczęściej w wyniku oksydacji) z moczem i kałem. Sulfadoksyna jest w znacznym stopniu metabolizowana przez acetylację i wydalana głównie z moczem.

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: 3 lata.

Okres ważności po pierwszym otwarciu opakowania bezpośredniego: 28 dni.

5.3 Specjalne środki ostrożności przy przechowywaniu

Brak specjalnych środków ostrożności dotyczących przechowywania weterynaryjnego produktu leczniczego.

5.4 Rodzaj i skład opakowania bezpośredniego

Butelka ze szkła oranżowego typu II, o pojemności 100 ml, zamykana korkiem z gumy bromobutyłowej i aluminiowym kapslem typu flip-off. Każda butelka jest zapakowana w tekturowe pudełko.

5.5 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania niezużytych weterynaryjnych produktów leczniczych lub pochodzących z nich odpadów

Leków nie należy usuwać do kanalizacji ani wyrzucać do śmieci.

Należy skorzystać z krajowego systemu odbioru odpadów w celu usunięcia niewykorzystanego weterynaryjnego produktu leczniczego lub materiałów odpadowych pochodzących z jego zastosowania w sposób zgodny z obowiązującymi przepisami oraz krajowymi systemami odbioru odpadów dotyczącymi danego weterynaryjnego produktu leczniczego.

6. NAZWA PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

Lovapharm Consulting B.V.

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

Pozwolenie nr

8. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu:

9. DATA OSTATNIEJ AKTUALIZACJI CHARAKTERYSTYKI WETERYNARYJNEGO PRODUKTU LECZNICZEGO

MM/RRRR

10. KLASYFIKACJA WETERYNARYJNYCH PRODUKTÓW LECZNICZYCH

Wydawany na receptę weterynaryjną.

Szczegółowe informacje dotyczące powyższego weterynaryjnego produktu leczniczego są dostępne w unijnej bazie danych produktów (<https://medicines.health.europa.eu/veterinary>).