

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV VETERINÁRNÍHO LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

TETRAGAL 100/33 mg/g perorální prášek

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Každý gram přípravku obsahuje

Léčivé látky:

Tiamulini hydrogenofumaras	33 mg
Chlortetracyclini hydrochloridum	100 mg

Pomocné látky:

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Perorální prášek.

Světležlutý homogenní prášek.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Cílové druhy zvířat

Prasata.

4.2 Indikace s upřesněním pro cílový druh zvířat

Léčba respiračních a alimentárních infekcí prasat vyvolaných mikroorganismy citlivými ke kombinaci tiamulinu a chlortetracyklinu jako jsou:

enzootické pneumonie (*Mycoplasma hyopneumoniae*), pleuropneumonie (*Actinobacillus pleuropneumoniae*), hemofilové polyserositidy (*Haemophilus parasuis*), atrofické rhinitidy (*Pasteurella multocida* a *Bordetella bronchiseptica*), kolienteritidy (*E. coli*), nekrotické enteritidy (*Salmonella choleraesuis*), dyzenterie (*Brachyspira hyodysenteriae*), proliferativní enteropatie (*Lawsonia intracellularis*) a sekundární bakteriální infekce při virových onemocněních jako influenza a PRRS.

4.3 Kontraindikace

Nepodávejte zvířatům s těžkým poškozením jater a ledvin a březím zvířatům.

Nepoužívejte v případech známé přecitlivělosti na léčivé látky nebo některou z pomocných látek.

Nepodávejte zvířatům s přípravky obsahující ionofory (monensin, narasin nebo salinomycin) během nebo minimálně sedm dnů před nebo po léčbě tiamulinem. Může to vést k vážnému omezení růstu nebo k úhynu.

Informace týkající se interakce mezi tiamulinem a ionofory jsou obsaženy v bodě 4.8.

4.4 Zvláštní upozornění pro každý cílový druh

Nejsou.

4.5 Zvláštní opatření pro použití

Zvláštní opatření pro použití u zvířat

Při použití přípravku je nutno vzít v úvahu oficiální a místní pravidla antibiotické politiky.

Kvůli pravděpodobné variabilitě (čas, zeměpisné faktory) v citlivosti bakterií ke kombinaci chlortetracyklinu a tiamulinu se důrazně doporučuje provést odběr bakteriologických

vzorků a testování citlivosti mikroorganismů získaných z nemocných zvířat v chovu. Pokud to není možné, je nutné založit terapii na místních (regionální, na úrovni farmy) epizootologických informacích o citlivosti cílové bakterie.

Jedná se o fixní kombinaci dvou léčivých antimikrobních látek, která by měla být využívána pouze v případě, že dle laboratorních výsledků a klinických předpokladů je nutno použít kombinaci.

Použití přípravku, které je odlišné od pokynů uvedených v tomto souhrnu údajů o přípravku (SPC), může zvýšit prevalenci bakterií rezistentních na chlortetracyklin nebo tiamulin a snížit účinnost terapie ostatními tetracykliny nebo pleuromutiliny z důvodu možné zkřížené rezistence/ko-selekce rezistence.

Zvláštní opatření určené osobám, které podávají veterinární léčivý přípravek zvířatům

Lidé se známou přecitlivělostí na tetracykliny nebo tiamulin by se měli vyhnout kontaktu s veterinárním léčivým přípravkem.

Zabraňte kontaktu přípravku s kůží, očima a sliznicemi.

Při nakládání s veterinárním léčivým přípravkem by se měly používat osobní ochranné prostředky skládající se z ochranného oděvu, ochranných brýlí a gumových či latexových rukavic a buď z jednorázového respirátoru s polomaskou vyhovující evropské normě EN149 nebo z respirátoru na více použití podle evropské normy EN140 s filtrem podle normy EN143.

V případě potřísnění pokožky či sliznice opláchněte ihned exponovanou část velkým množstvím vody a odstraňte kontaminovaný oděv, který je v přímém kontaktu s pokožkou. V případě zasažení očí vypláchněte oči velkým množstvím pitné vody. Dojde-li k podráždění, vyhledejte lékařskou pomoc a ukažte příbalovou informaci nebo etiketu praktickému lékaři.

Po použití přípravku si důkladně umyjte ruce vodou a mýdlem.

4.6 Nežádoucí účinky (frekvence a závažnost)

V ojedinělých případech se mohou vyskytnout kožní alergické reakce, které po ukončení podávání přípravku zmizí.

4.7 Použití v průběhu březosti, laktace nebo snášky

Použití přípravku u březích zvířat se nedoporučuje.

4.8 Interakce s dalšími léčivými přípravky a další formy interakce

Přípravek nepodávejte současně s monensinem, narazinem a salinomycinem. Tiamulin vykazuje interakce s těmito ionofory a může vyústit v příznaky nerozeznatelné od ionforové toxikózy. Zvířatům by se neměly podávat přípravky obsahující monensin, salinomycin nebo narasin během nebo alespoň 7 dní před nebo po léčbě tiamulinem. Následkem může být těžká deprese růstu, ataxie, paralýza nebo úhyn. Pokud se objeví příznaky interakce, zastavte okamžitě podávání kontaminovaného krmiva a odstraňte je. Nahrad'te čerstvým krmivem neobsahujícím žádný z výše uvedených ionforů.

Absorpce chlortetracyklinu je negativně ovlivněna přítomností dvoj- a troj-mocných iontů (vápník, železo, měď a hliník), protože se vytvářejí neúčinné cheláty.

Při současném podání penicilinových antibiotik dochází k vzájemnému antagonismu.

Při současném podání tiamulinu a monensinu se projevují toxické účinky na játra (jen u samic), hydroskopická degenerace myokardu a vakuolární degenerace kosterních svalů.

4.9 Podávané množství a způsob podání

Perorální podání v krmivu.

Obecná terapeutická dávka je 5 mg THF a 15 mg CTC/kg ž.hm. a den, což odpovídá 150 mg přípravku na kg ž.hm. a den.

Dávka při léčbě pneumonií (*Actinobacillus pleuropneumoniae*) a proliferativní enteropatie (*Lawsonia intracellularis*): 6-7,5 mg THF a 18-22,5 mg CTC/ kg ž.hm., a den, což odpovídá 180-225 mg přípravku na kg ž.hm. a den.

Přípravek se podává po dobu 7-10 dnů.

Při přípravě medikovaného krmiva by se mělo přihlížet k živé hmotnosti léčených zvířat a jejich denní spotřebě krmiva. Příjem krmiva se může lišit v závislosti na věku, zdravotnímu stavu, plemeni, klimatických podmínkách a způsobu chovu, proto je potřebné pro správné dávkování zohlednit aktuální situaci příjmu krmiva v chovu a provést výpočet požadované koncentrace přípravku v miligramech na 1 kg krmiva dle následujícího vzorce:

$$\frac{\text{... mg přípravku na kg ž.hm.} \times \text{průměrná živá hmotnost (kg) zvířete}}{\text{průměrná denní spotřeba krmiva (kg) na zvíře}} = \text{... mg přípravku na 1 kg krmiva}$$

Pro zajištění podání správné dávky by měla být co možná nejpřesněji stanovena živá hmotnost zvířat, aby se předešlo poddávkování.

Podávat pouze individuálně.

Předepsanou dávku přípravku se doporučuje homogenizovat s malým množstvím krmiva a následně směs smíchat se zbytkem krmiva.

4.10 Předávkování (symptomy, první pomoc, antidota), pokud je to nutné

Předávkování a intoxikace přípravkem po perorálním podání jsou nepravděpodobné. V případě příznaků z předávkování léčbu přípravkem přerušte.

4.11 Ochranná(é) lhůta(y)

Prasata: maso: 10 dnů.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

Farmakoterapeutická skupina: antibakteriální léčiva pro systémovou aplikaci, chlortetracyklin, kombinace.

ATCvet kód: QJ01AA53.

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Tiamulin je bakteriostatické antibiotikum ze skupiny pleuromutilinů se širokým spektrem antimikrobiální aktivity. Vazbou na podjednotku 50S ribozomu silně inhibuje peptidyltransferázu, čímž je deregulováno prodlužování polypeptidového řetězce a tvoří se biologicky neaktivní polypeptidy. Při podávání vysokých dávek je možný baktericidní účinek.

Mechanismy odpovědné za rozvoj rezistence zahrnují modifikaci vazebného místa ribozomu, sníženou permeabilitu buněčné stěny a eflux antibiotika z bakteriální buňky. Rezistence vzniká chromozomální mutací. U *Brachyspira hyodysenteriae* byl zjištěn nový mechanismus rezistence zprostředkovaný horizontálně genem *tva(A)*.

Klinicky významná rezistence na tiamulin spojená s různými mechanismy vyžaduje kombinace mutací. Rezistence k tiamulinu se vyvíjí pomalu. Částečná zkřížená rezistence je možná s erytromycinem a tylosinem, či s linkosamidy a amfenikoly.

Rezistence vůči tiamulinu může být spojena se sníženou citlivostí k jiným pleuromutilinům. Rezistence na tiamulin vzniká postupně a velmi pomalu. Byla popsána u následujících kmenů patogenů: *Mycoplasma iowae* (*in vitro*, zkřížená s makrolidovými antibiotiky), *Brachyspira hyodysenteriae*, *Pasteurella multocida subspecies multocida*, *Actinobacillus pleuropneumoniae*, *H. pleuropneumoniae* a *Clostridium sporogenes*. Kombinace tiamulinu a chlortetracyklinu vykazuje synergní antibakteriální působení, přičemž faktor synergismu se pohybuje v rozmezí 2-8 (kmeny *Mycoplasma hyopneumoniae*, *Actinobacillus pleuropneumoniae*, *Pasteurella multocida*, *Haemophilus parasuis*) u kmenu *Bordetella bronchiseptica* 2-500.

Chlortetracyklin je širokospektré antibiotikum ze skupiny tetracyklinů. Jeho antibakteriální účinek

spočívá v inhibici proteosyntézy mikroorganismu. Molekula chlortetracyklinu se váže na 30S podjednotku mikrobiálního ribozomu, čímž blokuje vazbu komplexu aminoacyl-tRNA na komplex mRNA - ribozom. Afinita ribozomálních 80S podjednotek k chlortetracyklinu je nízká.

Vznik rezistence k chlortetracyklinu je poměrně častý. Byly zaznamenány čtyři mechanismy získané rezistence mikroorganismů k tetracyklinům obecně: snížená akumulace tetracyklinů (snížená propustnost bakteriální buněčné stěny a aktivní eflux), ochrana bakteriálního ribozomu specifickými proteiny, enzymatická inaktivace antibiotik a změna primární struktury ribozomální rRNA v důsledku mutací (brání tetracyklinu navázat se na ribozom).

Rezistence k tetracyklinu je obvykle přenášena prostřednictvím plazmidů nebo jiných mobilních elementů (např. konjugativních transpozónů). Byla rovněž popsána zkrřížená rezistence mezi tetracykliny.

5.2 Farmakokinetické údaje

Tiamulin se u prasat po perorálním podání velmi dobře vstřebává. Maximální hladina v krvi je dosažena za 2-4 hodiny po podání. Účinná plazmatická koncentrace se udržuje v závislosti na velikosti dávky až 24 hodin. Tiamulin se dobře distribuuje do tkání organismu, což vyplývá i z jeho dobré rozpustnosti v tukách. Tiamulin se intenzivně metabolizuje, přičemž je známo minimálně 25 metabolitů tohoto léčiva, 16 z nich je strukturně identifikovaných. Hlavními reakcemi metabolismu tiamulinu je N-dealkylace, hydroxylace, oxidace a sulfoxidace. 57-74% metabolitů se vyloučí z organismu trusem a 24-37% močí. Rychlost eliminace tiamulinu a jeho metabolitů je bifázická, iniciační eliminační poločas je 5,5 hod. a po něm následuje pomalejší fáze vylučování, které $t_{1/2}$ je 7,5 dne.

Chlortetracyklin se po perorálním podání absorbuje z gastrointestinálního traktu rychle, ale ne úplně. Distribuuje se do tělních tekutin včetně transcelulárních tekutin jako jsou žluč, synoviální a pleurální tekutiny. Koncentrace v cerebrospinální tekutině dosahuje 10-25 % koncentrace v plazmě, po perorálním podání je nejvyšší koncentrace dosaženo v játrech, ledvinách, kostech a zubech. Chlortetracyklin se metabolizuje jen velmi málo a vylučuje se buď v nezměněné nebo mikrobiologicky neúčinné formě (isochlortetracyklin a 4-epichlortetracyklin). Exkrece chlortetracyklinu probíhá převážně močí a částečně žlučí.

Základní farmakokinetické parametry chlortetracyklinu a tiamulinu

Živočišný druh	chlortetracyklin		tiamulin	
	Dávka	C_{max}	Dávka	C_{max}
prasata	28,6 mg/kg p.o.	2,2 µg/ml	10 mg/kg ž.hm. p.o. <i>nalačno</i>	0,67 µg/ml
	40 mg/kg p.o.	1,95-2,11 µg/ml	10 mg/kg ž.hm. p.o. <i>s krmivem</i>	0,1 µg/ml

Základní farmakokinetické parametry kombinace tiamulin hydorgenfumarátu (THF) + CTC

Léčivo	Dávka	T_{max} (hod)	C_{max} (µg/ml)	AUC
THF + CTC	35 g/t krmiva (2,6 mg/kg ž.hm.) + 400 g/t krmiva (28,6 mg/kg ž.hm.)	2,9 ± 1	2,55 ± 0,76	19,22 ± 6,54

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Kukuřičný škrob

6.2 Hlavní inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

Doba použitelnosti veterinárního léčivého přípravku v neporušeném obalu: 2 roky.

Doba použitelnosti po prvním otevření vnitřního obalu: 7 týdnů.

Doba použitelnosti po zamíchání do krmiva: spotřebujte ihned.

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Uchovávejte při teplotě do 25°C.

Chraňte před světlem.

Uchovávejte v suchu.

6.5 Druh a složení vnitřního obalu

Třívrstvý (PE/Al/PET) vak.

Velikost balení: 1 kg.

6.6 Zvláštní opatření pro zneškodňování nepoužitého veterinárního léčivého přípravku nebo odpadu, který pochází z tohoto přípravku

Všechny nepoužité veterinární léčivé přípravky nebo odpady, které pocházejí z tohoto přípravku, musí být likvidovány podle místních právních předpisů.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

PHARMAGAL, spol. s r.o., Murgašova 5, 949 01 Nitra, Slovenská republika

tel.: +421/37 7419 759

e-mail: pharmagal@seznam.cz, pharmagal@pharmagal.sk

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)

96/012/06-C

9. DATUM REGISTRACE/ PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum registrace: 10. 8. 2006

Datum posledního prodloužení: 21. 10. 2021

10. DATUM REVIZE TEXTU

Říjen 2021

ZÁKAZ PRODEJE, VÝDEJE A/NEBO POUŽITÍ

Neuplatňuje se.

DALŠÍ INFORMACE

Veterinární léčivý přípravek je vydáván pouze na předpis.