

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV VETERINÁRNÍHO LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

TETRAGAL 100/33 mg/g premix pro medikaci krmiva

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

Premix pro medikaci krmiva.
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*), 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. Nahradejte čerstvým krmivem neobsahujícím žádný z výše uvedených ionoforů. Absorpce chlortetracyklinu je negativně ovlivněna přítomností dvoj- a trojmocných 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 medikovaném 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*) je 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 gramech na 1 tunu krmiva dle následujícího vzorce:

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

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

Premix není určen pro výrobu peletovaných medikovaných krmiv.

Při přípravě medikovaného krmiva se doporučuje homogenizovat předepsanou dávku léčiva s malým množstvím krmiva nebo krmné směsi a následně směs smíchat se zbytkem krmiva nebo krmné směsí.

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 kmenů *Bordetella bronchiseptica* 2-500.

Chlortetracyklin je širokospektrální antibiotikum ze skupiny tetracyklinů. Jeho antibakteriální účinek spočívá v inhibici proteosyntézy mikroorganismů. Molekula chlortetracyklinu se váže na 30S podjednotku mikrobiálního ribozomu, čímž blokuje vazbu komplexu aminoacyl-tRNA na komplex mRNA – ribozom. Afinity 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 zkřížená 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 tucích. 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 tiamulinu a hydrogenfumarátu (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 zamíchání do krmiva: 10 dní.

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.

Velikosti balení: 3 kg, 5 kg, 10 kg.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

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

Všechn nepoužitý veterinární léčivý přípravek nebo odpad, který pochází z tohoto přípravku, musí být likvidován 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)

98/063/08-C

9. DATUM REGISTRACE/ PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum registrace: 8.12.2008

Datum posledního prodloužení: 21. 10. 2021

10. DATUM REVIZE TEXTU

Říjen 2021

ZÁKAZ PRODEJE, VÝDEJE A/NEBO POUŽITÍ

Musí být respektována úřední pravidla pro míchání medikovaných premixů do konečných krmiv.

DALŠÍ INFORMACE

Veterinární léčivý přípravek je vydáván pouze na předpis.