

Лекарствен продукт, който вече не е разрешен за употреба

ПРИЛОЖЕНИЕ I
КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

1. НАИМЕНОВАНИЕ НА ВЕТЕРИНАРНОМЕДИЦИНСКИЯ ПРОДУКТ

Trifexis 270 mg/4,5 mg таблетки за дъвчене за кучета (3,9 – 6,0 kg)
Trifexis 425 mg/7,1 mg таблетки за дъвчене за кучета (6,1 – 9,4 kg)
Trifexis 665 mg/11,1 mg таблетки за дъвчене за кучета (9,5 – 14,7 kg)
Trifexis 1040 mg/17,4 mg таблетки за дъвчене за кучета (14,8 – 23,1 kg)
Trifexis 1620 mg/27 mg таблетки за дъвчене за кучета (23,2 – 36,0 kg)

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Активни субстанции:

Всяка таблетка съдържа:

	Spinosad	Milbemycin oxime
Trifexis 270 mg/4,5 mg	270 mg	4,5 mg
Trifexis 425 mg/7,1 mg	425 mg	7,1 mg
Trifexis 665 mg/11,1 mg	665 mg	11,1 mg
Trifexis 1040 mg/17,4 mg	1040 mg	17,4 mg
Trifexis 1620 mg/27 mg	1620 mg	27,0 mg

Ексципиенти:

За пълния списък на ексципиентите, виж т. 6.1.

3. ФАРМАЦЕВТИЧНА ФОРМА

Таблетки за дъвчене.

Пъстри, жълтокафяви до кафяви, кръгли, двойно изпъкнали таблетки с гравирани код от едната страна и вдлъбнатини от другата страна.

В следващият списък са показани кодовете и броя на вдлъбнатините, според концентрациите на активните субстанции в таблетката:

Trifexis 270 mg/4,5 mg таблетки:	4333 и 2 вдлъбнатини
Trifexis 425 mg/7,1 mg таблетки:	4346 и 3 вдлъбнатини
Trifexis 665 mg/11,1 mg таблетки:	4347 и без вдлъбнатини
Trifexis 1040 mg/17,4 mg таблетки:	4349 и 4 вдлъбнатини
Trifexis 1620 mg/27 mg таблетки:	4336 и 5 вдлъбнатини

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Видове животни, за които е предназначен ВМП

Кучета.

4.2 Терапевтични показания, определени за отделните видове животни

За лечение и профилактика на опаразитяване с бълхи (*Ctenocephalides felis*) при кучета, когато е необходимо едновременно третиране срещу едно или повече от следните показания:

- профилактика на диروفилариоза (L3, L4 *Dirofilaria immitis*),
- профилактика на ангиостронгилоза чрез намаляване нивото на инфекция с незрели възрастни (L5) *Angiostrongylus vasorum*,

- лечение на опаразитявания със стомашно-чревни нематоди, причинени от анкилостоми (L4, незрели възрастни форми (L5) и възрастни форми на *Ancylostoma caninum*), нематоди (незрели възрастни форми L5 и възрастни форми на *Toxocara canis*, възрастни форми на *Toxascaris leonina*) и трихуриди (възрастни форми на *Trichuris vulpis*).

Превантивният ефект по отношение повторна инфестация с бълхи е резултат от адултицидната активност и намалението на продукцията на яйца, което продължава до 4 седмици след еднократно приложение на ветеринарномедицинския продукт.

Този ветеринарномедицински продукт може да бъде използван като част от лечебната стратегия за контрол на алергичен дерматит, причинен от бълхи (FAD).

4.3 Противопоказания

Да не се използва при кучета под 14-седмична възраст.

Да не се използва при свръхчувствителност към активните субстанции или към някой от ексципиентите.

4.4 Специални предпазни мерки за всеки вид животни, за които е предназначен ВМП

Употребата на продукта трябва да се основава на потвърдена диагноза на смесено опаразитяване, протичащо по едно и също време (или риск от опаразитяване, когато се прилага профилактично), виж също точка 4.2.

Всички кучета в домакинството трябва да бъдат третирани. Котките в домакинството трябва да бъдат третирани с ветеринарномедицински продукт, който е одобрен за употреба при този вид животни.

Бълхите от домашните любимци често опаразитяват кошницата, постелката и обичайните места за почивка на животното, като например килими и мека мебел. В случай на масивно опаразитяване и в началото на мерките за контрол, тези зони трябва да бъдат третирани с подходящ инсектицид и след това редовно почиствани с прахосмукачка.

Бълхи може да се наблюдават известно време след приложение на ветеринарномедицинския продукт, поради превръщането на вече образуваните в околната среда какавиди във възрастни бълхи. Редовното ежемесечно третиране с инсектицидната активна субстанция спинозад прекъсва жизнения цикъл на бълхите и може да се използва за контролиране на популацията от бълхи в опаразитените домакинства.

Резистентност на паразитите към някой определен клас антихелминти може да се развие след честа, многократно употреба на антихелминти от този клас. Поради това, употребата на този продукт трябва да се основава на оценката на всеки отделен случай и местната епидемиологична информация за текущата чувствителност на целевите видове, за да се ограничи възможността от бъдещо развитие на резистентност.

Поддържането на ефикасността на макроцикличните лактони е критично за контролиране на *Dirofilaria immitis*, поради което, за да се сведе до минимум риска от развитие на резистентност е препоръчително кучетата да бъдат проверявани както за циркулиращи антигени, така и за микрофиларии в кръвта в началото на всеки сезон, преди започване на месечните профилактични третираня.

4.5 Специални предпазни мерки при употреба

Специални предпазни мерки за животните при употребата на продукта

Да се използва с повишено внимание при кучета с епилепсия.

Не са провеждани проучвания с болни или в процес на възстановяване кучета, поради което продуктът трябва да се използва само след преценка полза/риск от отговорния ветеринарен лекар.

Безопасността на този продукт при чувствителни към авермектин кучета / кучета с MDR-1 мутация, не е била задоволително демонстрирана. Тези кучета може да са с по-висок риск за неблагоприятни реакции, когато са третирани с този продукт и поради това трябва да се третират особено внимателно.

Не е възможно правилно дозиране при кучета с телесна маса по-малка от 3,9 kg. По тази причина, употребата на ветеринарномедицинския продукт при такива кучета не се препоръчва.

Препоръчителният дозов режим трябва да се спазва, но да не се превишава (виж точка 4.10).

Безопасната употреба на максималната препоръчана доза (70 mg/kg спинозад и 1,18 mg/kg милбемицин оксим), приложена под формата на капсули е доказана за 12 месеца. По време на проучването е наблюдавано леко повишаване на чернодробните ензими и ширината на хемоглобиновото разпределение (haemoglobin distribution width, HDW), но тези промени не са били свързани със съответни клинични признаци. Безопасната употреба в случаи на предозиране до 3,6 пъти на препоръчителната доза е доказана след 6-месечно прилагане.

Преди първото приложение, кучета в ендемични за дирофилариоза райони, или които са посещавали ендемични за дирофилариоза райони, трябва да бъдат изследвани за съществуващо опаразитяване с дирофиларии. По решение на ветеринарния лекар, опаразитените кучета трябва да бъдат третирани с адултицид за премахване на възрастните дирофиларии.

Препоръчително е да се наблюдават третираните кучета до 24 часа след приложението на продукта за възможни неблагоприятни реакции (виж точка 4.6). В случай на неблагоприятни реакции се консултирайте с Вашия ветеринарен лекар.

Специални предпазни мерки за лицата, прилагачи ветеринарномедицинския продукт на животните

Случайното поглъщане може да причини неблагоприятни реакции.

При случайно поглъщане, незабавно да се потърси медицински съвет, като на лекаря се предостави листовката за употреба или етикета на продукта.

Измивайте ръцете след употреба.

Деца не трябва да имат контакт с ветеринарномедицинския продукт. Случайното поглъщане може да причини неблагоприятни реакции.

4.6 Неблагоприятни реакции (честота и важност)

Често наблюдавана неблагоприятна реакция е повръщане, което настъпва през първите 48 часа след прилагане на дозата. В повечето случаи повръщането е било преходно и слабо, и не е изисквало симптоматично лечение.

При дози 30 до 60 mg спинозад и 0,5 до 1 mg милбемицин оксим на kg телесна маса често се наблюдават летаргия, анорексия/намален апетит, диария, сърбеж, дерматит и зачервяване на кожата и ушната мида. Хиперсаливацията, мускулният тремор, атаксията и гърчовете са нечести. Докладите след пускането в продажба на спинозад показват, че в много редки случаи са наблюдавани слепота, увредено зрение и други очни нарушения.

Честотата на неблагоприятните реакции се определя чрез следната класификация:

- много чести (повече от 1 на 10 животни проявяващи неблагоприятни реакции по време на курса на едно лечение)
- чести (повече от 1, но по-малко от 10 животни на 100 животни)
- не чести (повече от 1, но по-малко от 10 животни на 1 000 животни)
- редки (повече от 1, но по-малко от 10 животни на 10 000 животни)
- много редки (по-малко от 1 животно на 10 000 животни, включително изолирани съобщения)

4.7 Употреба по време на бременност, лактация или яйценосене

Лабораторните проучвания върху ефекта на спинозад и милбемицин оксим при плъхове и зайци не показват нито никакви доказателства за тератогенност, фетотоксичност или токсичност за майката, нито някакъв ефект върху репродуктивната способност на мъжки и женски животни.

При бременни и лактиращи кучета (кучки), безопасността на ветеринарномедицинския продукт не е установена напълно. Спинозад се излъчва в коластрата и кърмата на лактиращите кучки. Екскрецията на милбемицин оксим при лактиращи кучета (кучки) не е изследвана и безопасността за кърмените кученца не е установена. Този продукт трябва да се прилага по време на бременност и лактация само след преценка полза/риск от отговорния ветеринарен лекар.

Тъй като безопасността на ветеринарномедицинския продукт при мъжки кучета, използвани за разплод, не е установена, той трябва да се прилага само след преценка полза/риск от отговорния ветеринарен лекар.

4.8 Взаимодействие с други ветеринарномедицински продукти и други форми на взаимодействие

Спинозад и милбемицин оксим са доказани субстрати за Р-гликопротеин (Р-рр) и поради това биха могли да взаимодействат с други субстрати на Р-рр (например, дигоксин, доксорубин) или други макроциклични лактони. По тази причина, едновременното лечение с други Р-рр субстрати може да доведе до повишена токсичност.

В доклади след пускането в продажба има съобщения, че след едновременна употреба на спинозад с ивермектин, кучетата са получили треперене/спазми, саливация/обилно слюноотделяне, гърчове, атаксия, мидриаза, слепота и дезориентация.

4.9 Доза и начин на приложение

За перорално приложение.

Дозировка:

Ветеринарномедицинският продукт трябва да се прилага в съответствие със следната таблица, за да се осигури доза от 45 mg до 70 mg спинозад и 0,75 mg до 1,18 mg милбемицин оксим на kg телесна маса.

Телесна маса на кучето (kg)	Концентрации на активните субстанции и брой таблетки за приложение:				
	Trifexis 270 mg/4,5mg	Trifexis 425 mg/7,1 mg	Trifexis 665 mg/11,1 mg	Trifexis 1040 mg/17,4 mg	Trifexis 1620 mg/27 mg
3,9–6,0	1				
6,1–9,4		1			
9,5–14,7			1		
14,8–23,1				1	
23,2–36,0					1
36,1–50,7			1		1
50,8–72,0					2

Начин на приложение:

Ветеринарномедицинският продукт трябва да се прилага с храна или веднага след хранене. Според местната епидемиологична ситуация, ветеринарномедицинският продукт може да се прилага на интервали от един месец през целия сезон в препоръчителната доза, както е описано по-долу. Този комбиниран продукт (Trifexis) не трябва да се прилага в продължение на повече от 6 последователни месеца в рамките на една година.

Ако кучето не приема директно таблетката(ите), таблетката(ите) може да се смесва(т) с храна. Продължителността на ефикасността може да намалее, ако дозата се прилага на празен стомах.

След приложение на таблетката, наблюдавайте кучето непрекъснато. Ако се появи повръщане в рамките на един час след приложението и таблетката е видима, дайте на кучето отново цялата доза.

Ако бъде пропусната доза, приложете ветеринарномедицинския продукт със следващото хранене. След това започнете от този ден нова месечна схема на дозиране.

Продуктът може да се прилага като част от стратегията за сезонна профилактика при наличието на бълхи, комари или охлюви/голи охлюви.

Кучета, живеещи в неендемични за дирофилариоза райони:

Trifexis може да се използва като част от сезонната профилактика срещу бълхи (сменяйки лечението с моновалентен продукт за бълхи) при кучета с диагностицирано съпровождащо опаразитяване със стомашно-чревни нематоди. Единичното третиране е ефективно при лечение срещу стомашно-чревни нематоди. След лечението на опаразитяването с нематоди, по-нататъшната профилактика срещу бълхи трябва да бъде продължена с моновалентен продукт.

Кучета, живеещи в ендемични за дирофилариоза райони:

Преди третиране с Trifexis трябва да се има предвид съвета в точка 4.5.

За профилактика на дирофилариоза и едновременно лечение и профилактика на опаразитяване с бълхи, ветеринарномедицинският продукт трябва да се прилага на редовни месечни интервали през периода от годината, когато има комари и бълхи. Ветеринарномедицинският продукт трябва да се приложи в рамките на 1 месец преди очакваната поява на комари. Препоръчително е профилактичното третиране срещу дирофилариоза да бъде продължено на редовни месечни интервали до най-малко 1 месец след последната опасност от ухапване от комари, но за не повече от 6 последователни месеца във всяка една година, в която се използва Trifexis .

Когато Trifexis се използва за замяна на друг продукт за профилактика на дирофилариоза, първата доза Trifexis трябва да бъде приложена до един месец от последната доза на предходния продукт.

Кучета, пътуващи до район с дирофилариоза трябва да започнат лечение в рамките на един месец след пристигането си. Профилактичното третиране трябва да бъде продължено ежемесечно, като последното приложение трябва да бъде направено един месец след като кучето е напуснало района, но не повече от 6 последователни месеца, във всяка една година, в която се използва Trifexis.

За профилактика на белодробно опаразитяване чрез намаляване нивото на инфекция с незрели възрастни (L5) *Angiostrongylus vasorum* ларви и съпътстващо лечение и профилактика на опаразитяване с бълхи, ветеринарномедицинският продукт трябва да се прилага на редовни месечни интервали през периода от годината, когато има охлюви/голи охлюви и бълхи. Препоръчително е профилактиката на белодробно опаразитяване да продължи най-малко 1

месец след последната възможност за контакт с охлюви и голи охлюви, но за не повече от 6 последователни месеца, във всяка една година, в която се използва Trifexis.

Консултирайте се с ветеринарен лекар относно информация за оптималното време за започване на лечение с този ветеринарномедицински продукт.

4.10 Предозиране (симптоми, спешни мерки, антидоти), ако е необходимо

Пероралното приложение на спинозад и милбемицин оксим комбинирани таблетки при средни кумулативни месечни дози до 255 mg спинозад и 4,2 mg милбемицин оксим на kg телесна маса (до 3,6 пъти максималната препоръчителна доза) за 6 поредни периода на дозиране при млади кучета е било добре поносимо. Повръщане е наблюдавано с еднаква честота при третираните и контролните кучета. Неблагоприятните реакции, наблюдавани в хода на това проучване включват повръщане, диария, кожни лезии, саливация, тремор, намалена активност, кашлица и вокализация.

При остро предозиране, съответстващо на 1,5 пъти максималната препоръчителна доза, повръщане се появява при 17% от кучетата, а хиперсаливация при 8% от кучетата. При остро предозиране, съответстващо на 3 пъти максималната препоръчителна доза, повръщане се появява при половината от животните, понякога многократно. При три пъти максималната препоръчителна доза се наблюдават неблагоприятни реакции с потенциално неврологичен произход напр. намалена активност (8%), хиперсаливация (17%) или препъване при ходене (8%). Намалена активност се наблюдава със същата честота както при контролната група, така и при кучета третирани с 3 пъти максималната препоръчителна доза. Всички неблагоприятни реакции са преходни и не налагат лечение.

След приложение на спинозад, в честотата на повръщане в деня на или в деня след дозирането, е наблюдавано увеличение, като функция на дозата. Повръщането най-вероятно е предизвикано от локален ефект върху тънките черва. При дози, превишаващи препоръчителната доза, повръщането става много често събитие.

Невротоксичност, характеризираща се с преходна лека депресия, атаксия, треперене, мидриаза и прекомерна саливация се наблюдават при кучета, на които са дадени по-високи и многократни дози милбемицин оксим самостоятелно (5 до 10 mg/kg).

Няма известен антидот. При клинични признаци на неблагоприятна реакция, лечението е симптоматично.

4.11 Карентен срок

Не е приложимо

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ ОСОБЕНОСТИ

Фармакотерапевтична група: Антипаразитни продукти, инсектициди и репеленти - ендектоциди.

Ветеринарномедицински Анатомо-Терапевтичен Код: QP54AB51 (комбинации на милбемицин).

5.1 Фармакодинамични свойства

Спинозад е смес от спинозин А и спинозин D. Инсектицидното действие на спинозад се характеризира с нервна възбуда, която води до мускулни контракции и тремор, прострация, парализа и бърза смърт на бълхата. Тези ефекти се причиняват главно от активирането на никотиновите ацетилхолинови рецептори (nAChR). Той не влиза във взаимодействие с познатите места на свързване на други инсектициди на никотинова или ГАМК-ергична основа,

като например неоникотиноиди (имидаклоприд или нитенпирам), фипроли (фипронил), милбемицинови средства, авермектинови средства (напр. селамектин) или циклодиени, а действа чрез нов инсектициден механизъм. Затова спинозад има различен начин на действие, в сравнение с други продукти за контрол на бълхите или инсектите. Спинозад започва да умъртвява бълхите 30 минути след прилагането; до 4 часа след третирането 100% от бълхите са мъртви/умиращи.

Милбемицин оксим е антипаразитен ендектоцид, принадлежащ към макроцикличните лактони. Милбемицин оксим се изолира при ферментация на *Streptomyces hygroscopicus* var. *aureolacrimosus*. Активен е срещу кърлежи, ларви и възрастни форми на нематоди, както и срещу ларви на *Dirofilaria immitis*. Активността на милбемицин оксим е свързана с неговото действие върху невротрансмисиата при безгръбначни. Милбемицин оксим, както авермектините и други милбемицини, увеличава при нематоди и инсекти мембранната пропускливост за хлорни йони чрез глутаматно-контролираните канали за хлорни йони (подобни на ГАМК и глициновите рецептори при гръбначните). Това води до хиперполяризация на невромускулната мембрана и вяла парализа и смърт на паразитите.

5.2 Фармакокинетични особености

Приблизително 90% от спинозада се състои от спинозини А и D. От тези 90%, съотношението на спинозин А спрямо А+D е 0,85, изчислено като спинозин А/спинозин А+D. Съгласуваността на тази стойност във фармакокинетичните и други проучвания показва равностойност на двата основни спинозина по отношение на абсорбцията, метаболизма и елиминирането.

След перорално приложение на 45 mg спинозад и 0,75 mg милбемицин оксим на kg телесна маса при нахранени кучета, спинозини А и D бързо се абсорбират и екстензивно се разпределят. Свързването с плазмените протеини е високо (>98%). Установено е, че бионаличността е висока. Средното T_{max} за спинозини А и D е 4 часа, а средният полуживот на елиминиране е в диапазона 131 и 135 часа. Стойностите на системната експозиция (AUC) нарастват почти линейно, докато тези на C_{max} нарастват малко под линейно с увеличаването на дозовите нива над предвидения диапазон на терапевтичните дози. В допълнение, при проучвания само със спинозад, AUC и C_{max} стойностите са по-високи при нахранени в сравнение с ненахранени кучета и поради това се препоръчва кучетата да бъдат нахранени, тъй както това увеличава максимално възможността бълхите да поемат летални количества спинозад.

В проучвания със спинозад самостоятелно, основните жлъчни, фекални и уринарни метаболити, както при пълховете, така и при кучетата, са идентифицирани като деметилirани спинозини, глутатионов конюгати на изходните съединения и N-деметилirани спинозини А и D. Екскрецията се осъществява главно чрез жлъчката и изпражненията и в по-малка степен чрез урината. Фекалната екскреция е главният път за повечето метаболити при кучетата.

Милбемицин оксим е системен макроцикличен лактон, съдържащ два основни фактора, А₃ и А₄ (съотношението на А₃:А₄ е 20:80). За разлика от спинозад, при фармакокинетични проучвания не се поддържа постоянно съотношение на отделните фактори. Милбемицин А₄ 5-оксим е с тенденция за елиминиране по-бавно, което води до приблизително 10-кратно по-висока експозиция от милбемицин А₃ 5-оксим. Плазмените концентрации и някои фармакокинетични параметри на милбемицин оксим се увеличават в присъствието на спинозад. Милбемицин А₃ и А₄ 5-оксимите се абсорбират бързо и се разпределят екстензивно в кучетата след перорално приложение. Свързването с плазмените протеини е високо (>96%). Установено е, че бионаличността е висока. Средното T_{max} за милбемицин А₃ и А₄ 5-оксими е обикновено 4 часа, а средният полуживот на елиминиране е 33,9 и 77,2 часа. Стойностите на системната експозиция (AUC) нарастват почти линейно, докато тези на C_{max} нарастват малко под линейно с увеличаването на дозовите нива над предвидения диапазон на терапевтичните дози.

Първичните фекални и уринарни метаболити при кучета са били идентифицирани като глюкоронидни конюгати на милбемицин А₃ или А₄ 5-оксими, деалкилиран милбемицин А₃ или

A₄ 5-оксими и хидроксилиран милбемицин A₄ 5-оксим. При плъховете дозирани с милбемицин A₄ 5-оксим, основните метаболити идентифицирани в урината и изпражненията са моно-, ди- и трихидрокси милбемицин A₄ 5-оксими. При кучета, хидроксимилбемицин A₄ 5-оксим се открива само в плазмата, но не и в урината или изпражненията, което предполага преобладаваща екскреция на конюгирани метаболити при кучето. Екскрецията е основно чрез изпражненията, а също в по-малка степен и в урината. Фекалната екскреция е главният път за повечето метаболити при кучетата.

Повтаряното ежемесечно перорално приложение на спинозад и милбемицин оксим за период от шест месеца разкрива доказателства за натрупване на спинозад и милбемицин оксим при млади кучета. При млади кучета, многократното перорално приложение на спинозад и милбемицин оксим в продължение на шест месеца води до плазмени концентрации на спинозад и милбемицин оксим, нарастващи по време на цялото проучване. Концентрациите на спинозад се удвояват ежемесечно до месец 5. Повишението в плазмените концентрации е силно свързано с повишаване на терминалния елиминационен полуживот. В друго проучване, след многократно перорално приложение на спинозад 70 mg и 1,18 mg милбемицин оксим/kg телесна маса за хранене на млади кучета в продължение на дванадесет последователни месеца, стационарно състояние при системна експозиция (AUC) беше постигнато до месец 7. Към този момент, системната експозиция (AUC) при млади животни беше сравнима с тази при възрастни животни. C_{max} беше сравнима между млади и възрастни кучета, с начало от месец 1, което показва липса на повишен риск от остра токсичност.

При възрастни кучета, след многократно перорално приложение на спинозад и милбемицин оксим в продължение на шест последователни месеца, повишаване на елиминационния полуживот се наблюдава до месец 3. При отделно проучване с приложение в три последователни месеца не се наблюдава повишаване на C_{max}, AUC или елиминационния полуживот при сравняване на стойностите за третия и първия месец. В друго проучване, след многократно перорално месечно приложение на спинозад 70 mg и 1,18 mg милбемицин оксим/kg телесна маса за хранене на възрастни кучета в продължение на дванадесет последователни месеца, стационарно състояние при системна експозиция (AUC) беше постигнато през месец 3.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ОСОБЕНОСТИ

6.1 Списък на ексципиентите

Микрокристална целулоза
Хидроксипропилцелулоза
Силициев диоксид, колоиден, безводен
Кроскармелоза натрий
Магнезиев стеарат
Изкуствен аромат на говеждо

6.2 Несъвместимости

Не е приложимо.

6.3 Срок на годност

Срок на годност на крайния ветеринарномедицински продукт: 3 години.

6.4 Специални условия за съхранение на продукта

Този ветеринарномедицински продукт не изисква никакви специални условия за съхранение.

6.5 Вид и състав на първичната опаковка

Блистерни опаковки (от 1, 3 или 6 таблетки за дъвчене) в картонена опаковка. Блистерните опаковки са от алуминиев ламинат, топлинно запечатани с покритие с PVC основа (контактната повърхност на продукта е PVC).

Картонена кутия, съдържаща 1 блистерна опаковка.

Не всички размери на опаковката могат да бъдат предлагани на пазара.

6.6 Специални мерки за унищожаване на неизползван продукт или остатъци от него

Всеки неизползван ветеринарномедицински продукт или остатъци от него, трябва да бъдат унищожени, в съответствие с изискванията на местното законодателство.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА ЛИЦЕНЗА ЗА УПОТРЕБА

Eli Lilly and Company Ltd
Elanco Animal Health
Priestley Road
Basingstoke
Hampshire
RG24 9NL
ОБЕДИНЕНОТО КРАЛСТВО

8. НОМЕР(А) НА ЛИЦЕНЗА ЗА УПОТРЕБА НА ВМП

EU/2/13/155/001 (1 таблетка, 270 mg/4,5 mg)
EU/2/13/155/002 (1 x 3 таблетки, 270 mg/4,5 mg)
EU/2/13/155/003 (1 x 6 таблетки, 270 mg/4,5 mg)
EU/2/13/155/004 (1 таблетка, 425 mg/7,1 mg)
EU/2/13/155/005 (1 x 3 таблетки, 425 mg/7,1 mg)
EU/2/13/155/006 (1 x 6 таблетки, 425 mg/7,1 mg)
EU/2/13/155/007 (1 таблетка, 665 mg/11,1 mg)
EU/2/13/155/008 (1 x 3 таблетки, 665 mg/11,1 mg)
EU/2/13/155/009 (1 x 6 таблетки, 665 mg/11,1 mg)
EU/2/13/155/010 (1 таблетка, 1040 mg/17,4 mg)
EU/2/13/155/011 (1 x 3 таблетки, 1040 mg/17,4 mg)
EU/2/13/155/012 (1 x 6 таблетки, 1040 mg/17,4 mg)
EU/2/13/155/013 (1 таблетка, 1620 mg/27,0 mg)
EU/2/13/155/014 (1 x 3 таблетки, 1620 mg/27,0 mg)
EU/2/13/155/015 (1 x 6 таблетки, 1620 mg/27,0 mg)

9. ДАТА НА ПЪРВОТО ИЗДАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА ЛИЦЕНЗА ЗА УПОТРЕБА

Дата на първото издаване на лиценз за употреба: 19/09/2013

10. ДАТАТА НА ПОСЛЕДНАТА РЕДАКЦИЯ НА ТЕКСТА

Подробна информация за този продукт може да намерите на интернет страницата на Европейската Агенция по Лекарствата <http://www.ema.europa.eu/>.

11. ЗАБРАНА ЗА ПРОДАЖБА, СНАБДЯВАНЕ И/ИЛИ УПОТРЕБА

Не е приложимо.

Лекарствен продукт, който вече не е разрешен за употреба

ПРИЛОЖЕНИЕ II

- A. ПРОИЗВОДИТЕЛ, ОТГОВОРЕН ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДАТА**
- B. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ В ЛИЦЕНЗА ЗА УПОТРЕБА НА ВМП, ОТНАСЯЩИ СЕ ДО ПРЕДЛАГАНЕТО ИЛИ УПОТРЕБАТА МУ**
- C. СТАТУС НА МДСОК**
- D. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ КЪМ ЛИЦЕНЗА ЗА УПОТРЕБА**

A. ПРОИЗВОДИТЕЛ, ОТГОВОРЕН ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДАТА

Eli Lilly and Company Ltd
Speke Operations
Fleming Road
Liverpool
L24 9LN
ОБЕДИНЕНОТО КРАЛСТВО

**B. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ В ЛИЦЕНЗА ЗА УПОТРЕБА НА ВМП,
ОТНАСЯЩИ СЕ ДО ПРЕДЛАГАНЕТО ИЛИ УПОТРЕБАТА МУ**

Да се отпуска само по лекарско предписание.

C. СТАТУС НА МДСОК

Не е приложимо.

D. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ КЪМ ЛИЦЕНЗА ЗА УПОТРЕБА

Лекарствен продукт, който вече не е разрешен за употреба

Лекарствен продукт, който вече не е разрешен за употреба

ПРИЛОЖЕНИЕ III
ЕТИКЕТ И ЛИСТОВКА ЗА УПОТРЕБА

Лекарствен продукт, който вече не е разрешен за употреба

A. ЕТИКЕТ

ИНФОРМАЦИЯ, КОЯТО СЕ ИЗПИСВА ВЪРХУ ВЪНШНАТА ОПАКОВКА

Картонена кутия

1. НАИМЕНОВАНИЕ НА ВЕТЕРИНАРНОМЕДИЦИНСКИЯ ПРОДУКТ

Trifexis 270 mg/4,5 mg таблетки за дъвчене за кучета (3,9 – 6,0 kg)
Trifexis 425 mg/7,1 mg таблетки за дъвчене за кучета (6,1 – 9,4 kg)
Trifexis 665 mg/11,1 mg таблетки за дъвчене за кучета (9,5 – 14,7 kg)
Trifexis 1040 mg/17,4 mg таблетки за дъвчене за кучета (14,8 – 23,1 kg)
Trifexis 1620 mg/27 mg таблетки за дъвчене за кучета (23,2 – 36,0 kg)

spinosad/milbemycin oxime

2. СЪДЪРЖАНИЕ НА АКТИВНИТЕ СУБСТАНЦИИ И ЕКСЦИПИЕНТИТЕ

spinosad 270 mg/milbemycin oxime 4,5 mg
spinosad 425 mg/milbemycin oxime 7,1 mg
spinosad 665 mg/milbemycin oxime 11,1 mg
spinosad 1040 mg/milbemycin oxime 17,4 mg
spinosad 1620 mg/milbemycin oxime 27 mg

3. ФАРМАЦЕВТИЧНА ФОРМА

Таблетки за дъвчене

4. РАЗМЕР НА ОПАКОВКАТА

1 таблетка за дъвчене
3 таблетки за дъвчене
6 таблетки за дъвчене

5. ВИДОВЕ ЖИВОТНИ, ЗА КОИТО Е ПРЕДНАЗНАЧЕН ВМП

Кучета

6. ТЕРАПЕВТИЧНИ ПОКАЗАНИЯ

За лечение и профилактика на опаразитяване с бълхи, когато е показано и профилактично приложение срещу диروفилариоза, ангиостронгилоза и/или едновременно лечение на опаразитявания с нематоди.

7. МЕТОД И НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ

Да се прилага с храна.
Преди употреба прочети листовката.

8. КАРЕНТЕН СРОК

9. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

Преди употреба прочети листовката.

10. СРОК НА ГОДНОСТ

Годен до {месец/година}

11. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ ЗА СЪХРАНЕНИЕ

12. СПЕЦИАЛНИ МЕРКИ ЗА УНИЩОЖАВАНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАН ПРОДУКТ ИЛИ ОСТАТЪЦИ ОТ НЕГО, АКО ИМА ТАКИВА

Унищожаване: Преди употреба прочети листовката.

13. НАДПИСЪТ “САМО ЗА ВЕТЕРИНАРНОМЕДИЦИНСКА УПОТРЕБА” И УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ОТНОСНО РАЗПРОСТРАНЕНИЕТО И УПОТРЕБАТА, АКО Е ПРИЛОЖИМО

Само за ветеринарномедицинска употреба. Да се отпуска само по лекарско предписание.

14. НАДПИСЪТ “ДА СЕ СЪХРАНЯВА ДАЛЕЧ ОТ ПОГЛЕДА И НА НЕДОСТЪПНИ ЗА ДЕЦА МЕСТА”

Да се съхранява далеч от погледа и на недостъпни за деца места.

15. ИМЕ И ПОСТОЯНЕН АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА ЛИЦЕНЗА ЗА УПОТРЕБА

Eli Lilly and Company Ltd
Elanco Animal Health
Priestley Road
Basingstoke
Hampshire
RG24 9NL
ОБЕДИНЕНОТО КРАЛСТВО

16. НОМЕР(А) НА ЛИЦЕНЗА ЗА УПОТРЕБА НА ВМП

EU/2/13/155/001 (1 таблетка, 270 mg/4,5 mg)
EU/2/13/155/002 (1 x 3 таблетки, 270 mg/4,5 mg)
EU/2/13/155/003 (1 x 6 таблетки, 270 mg/4,5 mg)
EU/2/13/155/004 (1 таблетка, 425 mg/7,1 mg)
EU/2/13/155/005 (1 x 3 таблетки, 425 mg/7,1 mg)

EU/2/13/155/006 (1 x 6 таблетки, 425 mg/7,1 mg)
EU/2/13/155/007 (1 таблетка, 665 mg/11,1 mg)
EU/2/13/155/008 (1 x 3 таблетки, 665 mg/11,1 mg)
EU/2/13/155/009 (1 x 6 таблетки, 665 mg/11,1 mg)
EU/2/13/155/010 (1 таблетка, 1040 mg/17,4 mg)
EU/2/13/155/011 (1 x 3 таблетки, 1040 mg/17,4 mg)
EU/2/13/155/012 (1 x 6 таблетки, 1040 mg/17,4 mg)
EU/2/13/155/013 (1 таблетка, 1620 mg/27,0 mg)
EU/2/13/155/014 (1 x 3 таблетки, 1620 mg/27,0 mg)
EU/2/13/155/015 (1 x 6 таблетки, 1620 mg/27,0 mg)

17. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партида {номер}

Лекарствен продукт, който вече не е разрешен за употреба

**МИНИМУМ ИНФОРМАЦИЯ, КОЯТО ТРЯБВА ДА БЪДЕ ИЗПИСАНА ВЪРХУ
БЛИСТЕРИ**

БЛИСТЕР

1. НАИМЕНОВАНИЕ НА ВЕТЕРИНАРНОМЕДИЦИНСКИЯ ПРОДУКТ

Trifexis 270 mg/4,5 mg за кучета (3,9 – 6,0 kg)
Trifexis 425 mg/7,1 mg за кучета (6,1 – 9,4 kg)
Trifexis 665 mg/11,1 mg за кучета (9,5 – 14,7 kg)
Trifexis 1040 mg/17,4 mg за кучета (14,8 – 23,1 kg)
Trifexis 1620 mg/27 mg за кучета (23,2 – 36,0 kg)

2. НАИМЕНОВАНИЕ НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА ЛИЦЕНЗА ЗА УПОТРЕБА

Eli Lilly and Company Ltd

3. СРОК НА ГОДНОСТ

EXP {месец/година}

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Lot {номер}

5. НАДПИСЪТ “САМО ЗА ВЕТЕРИНАРНОМЕДИЦИНСКА УПОТРЕБА”

Само за ветеринарномедицинска употреба.

Лекарствен продукт, който вече не е разрешен за употреба

Б. ЛИСТОВКА

ЛИСТОВКА ЗА:

Trifexis 270 mg/4,5 mg таблетки за дъвчене за кучета
Trifexis 425 mg/7,1 mg таблетки за дъвчене за кучета
Trifexis 665 mg/11,1 mg таблетки за дъвчене за кучета
Trifexis 1040 mg/17,4 mg таблетки за дъвчене за кучета
Trifexis 1620 mg/27 mg таблетки за дъвчене за кучета

1. ИМЕ И ПОСТОЯНЕН АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА ЛИЦЕНЗА ЗА УПОТРЕБА И НА ПРОИЗВОДИТЕЛЯ, АКО ТЕ СА РАЗЛИЧНИ

Притежател на лиценза за употреба:

Eli Lilly and Company Ltd
Elanco Animal Health
Priestley Road
Basingstoke
Hampshire
RG24 9NL
ОБЕДИНЕНОТО КРАЛСТВО

Производител, отговорен за освобождаване на партидата:

Eli Lilly and Company Ltd
Speke Operations
Fleming Road
Liverpool
L24 9LN
ОБЕДИНЕНОТО КРАЛСТВО

2. НАИМЕНОВАНИЕ НА ВЕТЕРИНАРНОМЕДИЦИНСКИЯ ПРОДУКТ

Trifexis 270 mg/4,5 mg таблетки за дъвчене за кучета (3,9 – 6,0 kg)
Trifexis 425 mg/7,1 mg таблетки за дъвчене за кучета (6,1 – 9,4 kg)
Trifexis 665 mg/11,1 mg таблетки за дъвчене за кучета (9,5 – 14,7 kg)
Trifexis 1040 mg/17,4 mg таблетки за дъвчене за кучета (14,8 – 23,1 kg)
Trifexis 1620 mg/27 mg таблетки за дъвчене за кучета (23,2 – 36,0 kg)

spinosad / milbemycin oxime

3. СЪДЪРЖАНИЕ НА АКТИВНИТЕ СУБСТАНЦИИ И ЕКСЦИПИЕНТИТЕ

Активни субстанции:

Всяка таблетка съдържа:

Trifexis 270 mg/4,5 mg	spinosad 270 mg/milbemycin oxime 4,5 mg
Trifexis 425 mg/7,1 mg	spinosad 425 mg/milbemycin oxime 7,1 mg
Trifexis 665 mg/11,1 mg	spinosad 665 mg/milbemycin oxime 11,1 mg
Trifexis 1040 mg/17,4 mg	spinosad 1040 mg/milbemycin oxime 17,4 mg
Trifexis 1620 mg/27 mg	spinosad 1620 mg/milbemycin oxime 27,0 mg

Таблетките са пъстри, светлокафяви до кафяви, кръгли и за дъвчене. В следващият списък са показани кодовете и броя на вдлъбнатините, според концентрациите на активните субстанции в таблетката:

Trifexis 270 mg/4,5 mg таблетки:	4333 и 2 вдлъбнатини
Trifexis 425 mg/7,1 mg таблетки:	4346 и 3 вдлъбнатини
Trifexis 665 mg/11,1 mg таблетки:	4347 и без вдлъбнатини

Trifexis 1040 mg/17,4 mg таблетки: 4349 и 4 вдлъбнатини
Trifexis 1620 mg/27 mg таблетки: 4336 и 5 вдлъбнатини

4. ТЕРАПЕВТИЧНИ ПОКАЗАНИЯ

За лечение и профилактика на опаразитяване с бълхи (*Ctenocephalides felis*) при кучета, когато е необходимо едновременно третиране срещу едно или повече от следните показания:

- профилактика на диروفилариоза (L3, L4 *Dirofilaria immitis*);
- профилактика на ангиостронгилоза чрез намаляване нивото на инфекция с незрели възрастни (L5) *Angiostrongylus vasorum*;
- лечение на опаразитявания със стомашно-чревни нематоди, причинени от анкилостоми (L4, незрели възрастни форми (L5) и възрастни форми на *Ancylostoma caninum*), нематоди (незрели възрастни форми L5 и възрастни форми на *Toxocara canis*, възрастни форми на *Toxascaris leonina*) и трихуриди (възрастни форми на *Trichuris vulpis*).

Превантивният ефект по отношение повторна инфестация с бълхи е резултат от адултицидната активност и намалението на продукцията на яйца, което продължава до 4 седмици след еднократно приложение на този продукт.

Този ветеринарномедицински продукт може да бъде използван като част от лечебната стратегия за контрол на алергичен дерматит, причинен от бълхи (FAD).

5. ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

Да не се използва при кучета под 14-седмична възраст.

Да не се използва при свръхчувствителност към активните субстанции или към някой от ексципиентите.

6. НЕБЛАГОПРИЯТНИ РЕАКЦИИ

Често наблюдавана неблагоприятна реакция е повръщане, което настъпва през първите 48 часа след прилагане на дозата. В повечето случаи повръщането е било преходно и слабо, и не е изисквало симптоматично лечение.

При дози 30 до 60 mg епинозад и 0,5 до 1 mg милбемицин оксим на kg телесна маса често се наблюдават летаргия, анорексия / намален апетит, диария, сърбеж, дерматит и зачервяване на кожата и ушната мида. Хиперсаливацията, мускулният тремор, атаксията и гърчовете са нечести. Докладите след пускането в продажба на епинозад показват, че в много редки случаи са наблюдавани слепота, увредено зрение и други очни нарушения.

Честотата на неблагоприятните реакции се определя чрез следната класификация:

- много чести (повече от 1 на 10 животни проявяващи неблагоприятни реакции по време на курса на едно лечение)
- чести (повече от 1, но по-малко от 10 животни на 100 животни)
- не чести (повече от 1, но по-малко от 10 животни на 1 000 животни)
- редки (повече от 1, но по-малко от 10 животни на 10 000 животни)
- много редки (по-малко от 1 животно на 10 000 животни, включително изолирани съобщения).

Ако забележите някакво сериозно въздействие или други ефекти, вследствие от употребата на този ВМП, които не са описани в тази листовка, моля незабавно уведомете Вашия ветеринарен лекар.

7. ВИДОВЕ ЖИВОТНИ, ЗА КОИТО Е ПРЕДНАЗНАЧЕН ВМП

Кучета.

8. ДОЗИРОВКА ЗА ВСЕКИ ВИД ЖИВОТНО, МЕТОД И НАЧИН НА ПРИЛАГАНЕ

За перорално приложение.

Дозировка:

Ветеринарномедицинският продукт трябва да се прилага в съответствие със следната таблица, за да се осигури доза от 45 mg до 70 mg спинозад и 0,75 mg до 1,18 mg милбемицин оксим на kg телесна маса.

Телесна маса на кучето (kg)	Концентрации на активните субстанции и брой таблетки за приложение:				
	Trifexis 270 mg/4,5mg	Trifexis 425 mg/7,1 mg	Trifexis 665 mg/11,1 mg	Trifexis 1040 mg/17,4 mg	Trifexis 1620 mg/27 mg
3,9–6,0	1				
6,1–9,4		1			
9,5–14,7			1		
14,8–23,1				1	
23,2–36,0					1
36,1–50,7			1		1
50,8–72,0					2

Начин на приложение:

Trifexis таблетките трябва да се прилагат с храна или веднага след хранене.

Според местната епидемиологична ситуация, ветеринарномедицинският продукт може да се прилага на интервали от един месец през сезона, в препоръчителната доза, както е посочено по-долу. Този комбиниран продукт (Trifexis) не трябва да се прилага в продължение на повече от 6 последователни месеца в рамките на една година.

Ако кучето не приема таблетката(ите) директно в устата, таблетката(ите) може да се прилага(т) с храната на кучето. Продължителността на ефикасността може да намалее, ако дозата се приема на празен стомах.

След прилагане на таблетката, наблюдавайте кучето внимателно. Ако повърне в рамките на един час от прилагането и таблетката се вижда, приложете нова пълна доза.

Ако дозата бъде пропусната, приложете ветеринарно-медицинския продукт със следващото хранене. След това започнете нова месечна програма на дозиране от този ден.

Продуктът може да се прилага като част от стратегията за сезонна профилактика при наличието на бълхи, комари или охлюви/голи охлюви.

Кучета, живеещи в неендемични за дирофилариоза райони:

Trifexis може да се използва като част от сезонната профилактика срещу бълхи (сменяйки лечението с моновалентен продукт за бълхи) при кучета с диагностицирано съпроводящо опаразитяване със стомашно-чревни нематоди. Единичното третиране е ефективно при лечение срещу стомашно-чревни нематоди. След лечението на опаразитяването с нематоди, по-нататъшната профилактика срещу бълхи трябва да бъде продължена с моновалентен продукт.

Кучета, живеещи в ендемични за дирофилариоза райони:

Преди третиране с Trifexis трябва да се има предвид съвета в точка 12.

За профилактика на дирофилариоза и едновременно лечение и профилактика на опаразитяване с бълхи, ветеринарномедицинският продукт трябва да се прилага на редовни месечни интервали през периода от годината, когато има комари и бълхи. Ветеринарномедицинският продукт трябва да се приложи в рамките на 1 месец преди очакваната поява на комари. Препоръчително е профилактичното третиране срещу дирофилариоза да бъде продължено на редовни месечни интервали, до най-малко 1 месец след последната опасност от ухапване от комари, но за не повече от 6 последователни месеца във всяка една година, в която се използва Trifexis.

Когато Trifexis се използва за замяна на друг продукт за профилактика на дирофилариоза, първата доза Trifexis трябва да бъде приложена до един месец от последната доза на предходния продукт.

Кучета, пътуващи до район с дирофилариоза трябва да започнат лечение в рамките на един месец след пристигането си. Профилактичното третиране трябва да бъде продължено ежемесечно, като последното приложение трябва да бъде направено един месец след като кучето е напуснало района, но не повече от 6 последователни месеца във всяка една година, в която се използва Trifexis.

За профилактика на белодробно опаразитяване чрез намаляване нивото на инфекция с незрели възрастни (L5) *Angiostrongylus vasorum* ларви и съпътстващо лечение и профилактика на опаразитяване с бълхи, ветеринарномедицинският продукт трябва да се прилага на редовни месечни интервали през периода от годината, когато има охлюви/голи охлюви и бълхи. Препоръчително е профилактиката на белодробно опаразитяване да продължи най-малко 1 месец след последната възможност за контакт с охлюви и голи охлюви, но не повече от 6 последователни месеца, във всяка една година, в която се използва Trifexis.

Консултирайте се с ветеринарен лекар относно информация за оптималното време за започване на лечение с този ветеринарномедицински продукт.

9. СЪВЕТ ЗА ПРАВИЛНО ПРИЛОЖЕНИЕ

Ветеринарномедицинският продукт трябва да се прилага с храна или веднага след хранене. Ако кучето не приема таблетката(ите) директно в устата, таблетката(ите) може да се смесва(т) с храна. Продължителността на ефикасността може да намалее, ако дозата се прилага на празен стомах.

След приложение на таблетката, наблюдавайте кучето непрекъснато. Ако се появи повръщане в рамките на един час след приложението и таблетката е видима, дайте на кучето отново цялата доза.

Ако е пропусната доза, приложете продукта със следващото хранене. Тогава започнете нова схема на ежемесечно дозиране от този ден.

10. КАРЕНТЕН СРОК

Не е приложимо.

11. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ ЗА СЪХРАНЕНИЕ НА ПРОДУКТА

Да се съхранява далеч от погледа и на недостъпни за деца места.

Да не се използва този ветеринарномедицински продукт след изтичане срока на годност, посочен върху блистера след „EXP“.

Този ветеринарномедицински продукт не изисква никакви специални условия за съхранение.

12. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ

Специални предупреждения за всеки вид животни, за които е предназначен ВМП:

Trifexis таблетките трябва да се използват само, когато ветеринарният лекар е потвърдил диагноза на смесено опаразитяване, протичащо по едно и също време (или риск от опаразитяване, когато се прилага профилактично), виж точка 4.

Всички кучета в домакинството трябва да бъдат третирани. Котките в домакинството трябва да се третират с продукт, който е одобрен за употреба при този вид животни.

Бълхите от домашните любимци често опаразитяват кошницата, постелката и обичайните места за почивка на животното, като например килими и мека мебел. В случай на масивно опаразитяване и в началото на мерките за контрол, тези зони трябва да бъдат третирани с подходящ инсектицид и след това редовно почиствани с прахосмукалка.

Бълхи може да се наблюдават известно време след приложение на продукта, поради превръщането на вече образуваните в околната среда какавиди във възрастни бълхи. Редовното ежемесечно третиране с инсектицидната активна субстанция на този продукт (спинозад) прекъсва жизнения цикъл на бълхите и може да се употребява за контролиране на популацията от бълхи в опаразитените домакинства.

Резистентност на паразитите към някои определен клас антихелминти може да се развие след честа, многократна употреба на антихелминти от този клас. Поради това, употребата на този продукт трябва да се основава на оценката на всеки отделен случай и местната епидемиологична информация за текущата чувствителност на целевите видове, за да се ограничи възможността от бъдещо развитие на резистентност.

Поддържането на ефикасността на макроцикличните лактони е критично за контролиране на *Dirofilaria immitis*, поради което, за да се сведе до минимум риска от развитие на резистентност, е препоръчително кучетата да бъдат проверявани както за циркулиращи антигени, така и за микрофиларии в кръвта в началото на всеки сезон, преди започване на месечните профилактични третираня.

Специални специални мерки за животните при употребата на продукта:

Да се използва с повишено внимание при кучета с епилепсия.

Не са провеждани проучвания с болни или в процес на възстановяване кучета, поради което продуктът трябва да се използва само след преценка полза/риск от отговорния ветеринарен лекар.

Безопасността на този продукт при чувствителни към авермектин кучета / кучета с MDR-1 мутация, не е била задоволително демонстрирана. Тези кучета може да са с по-висок риск за неблагоприятни реакции, когато са третирани с него и поради това трябва да се третират особено внимателно.

Не е възможно точното дозиране при кучета с телесна маса по-малка от 3,9 kg. По тази причина, употребата на този продукт при такива кучета не се препоръчва.

Препоръчителният дозов режим трябва да се спазва, но да не се превишава.

Безопасната употреба на максималната препоръчана доза (70 mg/kg спинозад и 1,18 mg/kg милбемицин оксим), приложена под формата на капсули е доказана за 12 месеца. По време на проучването е наблюдавано леко повишаване на чернодробните ензими и ширината на хемоглобиновото разпределение (haemoglobin distribution width, HDW), но тези промени не са били свързани със съответни клинични признаци. Безопасната употреба в случаи на предозиране до 3,6 пъти на препоръчителната доза е доказана след 6-месечно прилагане.

Преди първото приложение на този продукт, кучета в ендемични за диروفилариоза райони, или които са посещавали ендемични за диروفилариоза райони, трябва да бъдат изследвани за съществуващо опаразитяване с диروفиларии. По решение на ветеринарния лекар, опаразитените кучета трябва да бъдат третирани с адултицид за премахване на възрастните диروفиларии.

Препоръчително е да се наблюдават третираните кучета до 24 часа след приложението на продукта за възможни неблагоприятни реакции (виж точка 6). В случай на неблагоприятни реакции се консултирайте с Вашия ветеринарен лекар.

Специални предпазни мерки за лицата, прилагащи ветеринарномедицинския продукт на животните:

Измивайте ръцете след употреба.

Случайното поглъщане може да причини неблагоприятни реакции.

При случайно поглъщане, незабавно да се потърси медицински съвет, като на лекаря се предостави листовката за употреба или етикета на продукта.

Деца не трябва да имат контакт с ветеринарномедицинския продукт. Случайното поглъщане може да причини неблагоприятни реакции.

Бременност и лактация:

Лабораторните проучвания върху ефекта на спинозад и милбемицин оксим (при плъхове и зайци) не показват нито никакви доказателства за тератогенност, фетотоксичност или токсичност за майката, нито някакъв ефект върху репродуктивната способност на мъжки и женски животни.

При бременни и лактиращи кучета (кучки), безопасността на ветеринарномедицинския продукт не е установена напълно. Спинозад се излъчва в коластрата и кърмата на лактиращите кучки. Екскрецията на милбемицин оксим при лактиращи кучета (кучки) не е изследвана и безопасността за кърмените кученца не е установена. Поради това, този продукт трябва да се прилага по време на бременност и лактация само след преценка полза/риск от отговорния ветеринарен лекар.

Фертилитет:

Тъй като безопасността на този ветеринарномедицински продукт при мъжки кучета, използвани за разплод не е установена, той трябва да се прилага само след преценка полза/риск от отговорния ветеринарен лекар.

Взаимодействие с други ветеринарномедицински продукти и други форми на взаимодействие:

Спинозад и милбемицин оксим са доказани субстрати за Р-гликопротеин (P-gp) и поради това биха могли да взаимодействат с други субстрати на Р-gp (например, дигоксин, доксорубин) или други макроциклични лактони. По тази причина, едновременното лечение с други Р-gp субстрати може да доведе до повишена токсичност.

В доклади след пускането в продажба има съобщения, че след едновременна употреба на спинозад с ивермектин, кучетата са получили треперене/спазми, саливация/обилно слюноотделяне, гърчове, атаксия, мидриаза, слепота и дезориентация.

Предозиране (симптоми, спешни мерки, антидоти):

Пероралното приложение на спинозад и милбемицин оксим комбинирани таблетки при средни кумулативни месечни дози до 255 mg спинозад и 4,2 mg милбемицин оксим на kg телесна маса (до 3,6 пъти терапевтичната доза) за 6 поредни периода на дозиране при млади кучета е било добре поносимо. Повръщане е наблюдавано с еднаква честота при третирани и контролните кучета. Неблагоприятните реакции, наблюдавани в хода на това проучване включват повръщане, диария, кожни лезии, саливация, тремор, намалена активност, кашлица и вокализация.

При остро предозиране, съответстващо на 1,5 пъти максималната препоръчителна доза, повръщане се появява при 17% от кучетата, а хиперсаливация при 8% от кучетата. При остро предозиране, съответстващо на 3 пъти максималната препоръчителна доза, повръщане се появява при половината от животните, понякога многократно. При три пъти максималната препоръчителна доза се наблюдават неблагоприятни реакции с потенциално неврологичен произход, напр. намалена активност (8%), хиперсаливация (17%) или препъване при ходене (8%). Намалена активност се наблюдава със същата честота както при контролната група, така и при кучета третирани с 3 пъти максималната препоръчителна доза. Всички неблагоприятни реакции са преходни и не налагат лечение.

След приложение на спинозад, в честотата на повръщане в деня на или в деня след дозирането, е наблюдавано увеличение, като функция на дозата. Повръщането най-вероятно е предизвикано от локален ефект върху тънките черва. При дози, превишаващи препоръчителната доза, повръщането става много често събитие.

Невротоксичност, характеризираща се с преходна лека депресия, атаксия, треперене, мидриаза и прекомерна саливация се наблюдават при кучета, на които са дадени по-високи и многократни дози милбемицин оксим самостоятелно (3, до 10 mg/kg).

Няма известен антидот. При клинични признаци на неблагоприятна реакция, лечението е симптоматично.

13. СПЕЦИАЛНИ МЕРКИ ЗА УНИЩОЖАВАНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАН ПРОДУКТ ИЛИ ОСТАТЪЦИ ОТ НЕГО, АКО ИМА ТАКИВА

ВМП не трябва да бъдат изхвърляни с битови отпадъци или отпадни води. Попитайте Вашия ветеринарен лекар какво да правите с ненужните ВМП. Тези мерки ще помогнат за опазване на околната среда.

14. ДАТАТА НА ПОСЛЕДНАТА РЕДАКЦИЯ НА ТЕКСТА

Подробна информация за този продукт може да намерите на интернет страницата на Европейската Агенция по Лекарствата <http://www.ema.europa.eu/>.

15. ДОПЪЛНИТЕЛНА ИНФОРМАЦИЯ

Допълнителна информация за предписващия ветеринарен лекар:

Спинозад е смес от спинозин А и спинозин D. Инсектицидното действие на спинозад се характеризира с нервна възбуда, която води до мускулни контракции и тремор, прострация, парализа и бърза смърт на бълхата. Тези ефекти се причиняват главно от активирането на никотиновите ацетилхолинови рецептори (nAChR). Той не влиза във взаимодействие с познатите места на свързване на други инсектициди на никотинова или ГАМК-ергична основа, като например неоникотиноиди (имidakлоприд или нитенпирам), фипроли (фипронили), милбемицинови средства, авермектинови средства (напр. селамектин) или циклодиени, а

действа чрез нов инсектициден механизъм. Затова спинозад има различен начин на действие, в сравнение с други продукти за контрол на бълхите или инсектите. Спинозад започва да умъртвява бълхите 30 минути след прилагането; до 4 часа след третирането 100% от бълхите са мъртви/умиращи.

Милбемицин оксим е антипаразитен ендектоцид, принадлежащ към макроцикличните лактони. Милбемицин оксим се изолира при ферментация на *Streptomyces hygroscopicus* var. *aureolacrimosus*. Активен е срещу кърлежи, ларви и възрастни форми на нематоди, както и срещу ларви на *Dirofilaria immitis*. Активността на милбемицин оксим е свързана с неговото действие върху невротрансмисиата при безгръбначни. Милбемицин оксим, както авермектините и други милбемицини, увеличава при нематоди и инсекти мембранната пропускливост за хлорни йони чрез глутаматно-контролираните канали за хлорни йони (подобни на ГАМК и глициновите рецептори при гръбначните). Това води до хиперполяризация на невромускулната мембрана и вяла парализа и смърт на паразитите.

Приблизително 90% от спинозада се състои от спинозини А и D. От тези 90%, съотношението на спинозин А спрямо А+D е 0,85, изчислено като спинозин А/спинозин А+D. Съгласуваността на тази стойност във фармакокинетичните и други проучвания показва равностойност на двата основни спинозина по отношение на абсорбцията, метаболизма и елиминирането.

След перорално приложение на 45 mg спинозад и 0,75 mg милбемицин оксим на kg телесна маса при нахранени кучета, спинозини А и D бързо се абсорбират и екстензивно се разпределят. Свързването с плазмените протеини е високо (>98%). Установено е, че бионаличността е висока. Средното T_{max} за спинозини А и D е 4 часа, а средният полуживот на елиминиране е в диапазона 131 и 135 часа. Стойностите на системната експозиция (AUC) нарастват почти линейно, докато тези на C_{max} нарастват малко под линейно с увеличаването на дозовите нива над предвидения диапазон на терапевтичните дози. В допълнение, при проучвания само със спинозад, AUC и C_{max} стойностите са по-високи при нахранени в сравнение с ненахранени кучета и поради това се препоръчва кучетата да бъдат нахранени, тъй както това увеличава максимално възможността бълхите да поемат летални количества спинозад.

В проучвания със спинозад самостоятелно, основните жлъчни, фекални и уринарни метаболити, както при плъховете, така и при кучетата, са идентифицирани като деметилirани спинозини, глутатионов конюгати на изходните съединения и N-деметилirани спинозини А и D. Екскрецията се осъществява главно чрез жлъчката и изпражненията и в по-малка степен чрез урината. Фекалната екскреция е главният път за повечето метаболити при кучетата.

Милбемицин оксим е системен макроцикличен лактон, съдържащ два основни фактора, A_3 и A_4 (съотношението на $A_3:A_4$ е 20:80). За разлика от спинозад, при фармакокинетични проучвания не се поддържа постоянно съотношение на отделните фактори. Милбемицин A_4 5-оксим е с тенденция за елиминиране по-бавно, което води до приблизително 10-кратно по-висока експозиция от милбемицин A_3 5-оксим. Плазмените концентрации и някои фармакокинетични параметри на милбемицин оксим се увеличават в присъствието на спинозад. Милбемицин A_3 и A_4 5-оксимите се абсорбират бързо и се разпределят екстензивно в кучетата след перорално приложение. Свързването с плазмените протеини е високо (>96%). Установено е, че бионаличността е висока. Средното T_{max} за милбемицин A_3 и A_4 5-оксими е обикновено 4 часа, а средният полуживот на елиминиране е 33,9 и 77,2 часа. Стойностите на системната експозиция (AUC) нарастват почти линейно, докато тези на C_{max} нарастват малко под линейно с увеличаването на дозовите нива над предвидения диапазон на терапевтичните дози.

Първичните фекални и уринарни метаболити при кучета са били идентифицирани като глюкоронидни конюгати на милбемицин A_3 или A_4 5-оксими, деалкилиран милбемицин A_3 или A_4 5-оксими и хидроксилиран милбемицин A_4 5-оксим. При плъховете дозирани с милбемицин A_4 5-оксим, основните метаболити идентифицирани в урината и изпражненията са моно-, ди- и трихидрокси милбемицин A_4 5-оксими. При кучета, хидроксилиран милбемицин A_4 5-оксим се открива само в плазмата, но не и в урината или изпражненията, което предполага

преобладаваща екскреция на конюгирани метаболити при кучето. Екскрецията е основно чрез изпражненията, а също в по-малка степен и в урината. Фекалната екскреция е главният път за повечето метаболити при кучетата.

Повтаряното ежемесечно перорално приложение на спинозад и милбемицин оксим за период от шест месеца разкрива доказателства за натрупване на спинозад и милбемицин оксим при млади кучета.

При млади кучета, многократното перорално приложение на спинозад и милбемицин оксим в продължение на шест месеца води до плазмени концентрации на спинозад и милбемицин оксим, нарастващи по време на цялото проучване. Концентрациите на спинозад се удвояват ежемесечно до месец 5. Повишението в плазмените концентрации е силно свързано с повишаване на терминалния елиминационен полуживот. В друго проучване, след многократно перорално приложение на спинозад 70 mg и 1,18 mg милбемицин оксим/kg телесна маса за хранене на млади кучета в продължение на дванадесет последователни месеца, стационарно състояние при системна експозиция (AUC) беше постигнато до месец 7. Към този момент, системната експозиция (AUC) при млади животни беше сравнима с тази при възрастни животни. C_{max} беше сравнима между млади и възрастни кучета, с начало от месец 1, което показва липса на повишен риск от остра токсичност.

При възрастни кучета, след многократно перорално приложение на спинозад и милбемицин оксим в продължение на шест последователни месеца, повишаване на елиминационния полуживот се наблюдава до месец 3. При отделно проучване с приложение в три последователни месеца не се наблюдава повишаване на C_{max} , AUC или елиминационния полуживот при сравняване на стойностите за третия и първия месец. В друго проучване, след многократно перорално приложение на спинозад 70 mg и 1,18 mg милбемицин оксим/kg телесна маса за хранене на възрастни кучета в продължение на дванадесет последователни месеца, стационарно състояние при системна експозиция (AUC) беше постигнато през месец 3.

Картонени опаковки, съдържащи блистерна опаковка с 1, 3 или 6 таблетки за дъвчене. Не всички размери на опаковката могат да бъдат предлагани на пазара.

За всяка информация относно този ветеринарномедицински продукт, моля, свържете се с териториалния представител на притежателя на лиценза за употреба.