

Lægemidlet er ikke længere autoriseret til salg

BILAG I
PRODUKTRESUME

1. VETERINÆRLÆGEMIDLETS NAVN

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

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

Aktive stoffer:

Hver tablet indeholder:

	Spinosad	Milbemycinoxim
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

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

3. LÆGEMIDDELFORM

Tyggetabletter.

Spættet gyldenbrune til brune, runde, bikonvekse tabletter med en præget kode på den ende side og små fordybninger på den anden side.

Følgende liste angiver koden og antallet af fordybninger indpræget på hver tabletstyrke:

Trifexis 270 mg/4,5 mg tabletter: 4333 og 2 fordybninger
Trifexis 425 mg/7,1 mg tabletter: 4346 og 3 fordybninger
Trifexis 665 mg/11,1 mg tabletter: 4347 og ingen fordybninger
Trifexis 1040 mg/17,4 mg tabletter: 4349 og 4 fordybninger
Trifexis 1620 mg/27 mg tabletter: 4336 og 5 fordybninger

4. KLINISKE OPLYSNINGER

4.1 Dyrearter, som lægemidlet er beregnet til

Hunde.

4.2 Terapeutiske indikationer med angivelse af dyrearter, som lægemidlet er beregnet til

Til behandling og forebyggelse af loppeinfestationer (*Ctenocephalides felis*) hos hunde, når en eller flere af følgende indikationer er påkrævet samtidigt:

- forebyggelse af hjerteorm (L3, L4 *Dirofilaria immitis*)
- forebyggelse af angiostrongylose ved at reducere infektionsniveauet med den umodne voksne (L5) *Angiostrongylus vasorum*,
- behandling af gastrointestinale nematodeinfektioner forårsaget af hageorm (L4, umodne voksne (L5) og voksne *Ancylostoma caninum*), spolorm (umodne voksne L5 og voksne *Toxocara canis* samt voksne *Toxascaris leonina*) og piskeorm (voksne *Trichuris vulpis*).

Den forebyggende virkning mod reinfestationer med lopper skyldes, at produktet dræber voksne lopper og reducerer ægproduktion. Virkningen vedvarer i op til 4 uger efter en enkelt indgift af veterinærlægemidlet.

Veterinærlægemidlet kan anvendes som del af en behandlingsstrategi til at kontrollere loppeallergidermatitis (FAD).

4.3 Kontraindikationer

Bør ikke anvendes til hunde yngre end 14 uger.

Bør ikke anvendes i tilfælde af overfølsomhed over for de aktive stoffer eller over for et eller flere af hjælpestofferne.

4.4 Særlige advarsler for hver enkelt dyreart, som lægemidlet er beregnet til

Brugen af produktet skal ske ud fra en bekræftet diagnose af en samtidig blandet infektion (eller risiko for infektion, hvor behandlingen er forebyggende) (Se desuden pkt. 4.2).

Alle hunde i husstanden skal behandles. Katte i samme husstand skal behandles med et veterinærlægemiddel, der er godkendt til brug i den dyreart.

Lopper fra kæledyr infesterer ofte dyrets kurv, leje og sædvanlige hvilesteder, såsom tæpper og bløde møbler. I tilfælde af en svær infestation samt ved starten af behandlingen skal disse områder derfor behandles med et egnet insekticid, og de bør støvsuges regelmæssigt.

Der kan vedblive med at være lopper i et stykke tid efter indgift af produktet pga. udklækning af voksne lopper fra loppelarver, som allerede er i omgivelserne. Regelmæssig månedlig behandling med det insektdræbende aktive stof, spinosad, afbryder loppernes livscyklus og kan anvendes til at kontrollere loppebestanden i kontaminerede husstande.

Parasitten kan udvikle resistens mod en bestemt klasse ormemiddel efter hyppig, gentagen brug af et ormemiddel i den klasse. Brugen af dette produkt skal derfor ske ud fra en vurdering af det enkelte tilfælde og på grundlag af lokale epidemiiske oplysninger om den aktuelle følsomhed for den dyreart, som er målet, for at begrænse muligheden for selektionen af resistens i fremtiden.

Det er afgørende for kontrollen af *Dirofilaria immitis*, at effekten af makrocycliske laktoner opretholdes. Med henblik på at minimere selektionen af resistens, anbefales det derfor, at hunde kontrolleres både for cirkulerende antigener og microfilariae i blodet ved start af hver sæson inden start af månedlige forebyggende behandlinger.

4.5 Særlige forsigtighedsregler vedrørende brugen

Særlige forsigtighedsregler vedrørende brug til dyr

Vær forsigtig ved anvendelse til hunde med præeksisterende epilepsi.

Ingen forsøg er blevet foretaget med syge hunde eller hunde, som er i bedring, så produktet må kun anvendes i overensstemmelse med den ansvarlige dyrlæges vurdering af benefit/risk-forholdet.

Sikkerheden af produktet hos hunde med en MDR-1 mutation, der er følsomme over for avermectin, er ikke blevet tilstrækkeligt påvist. Disse hunde vil muligvis have en højere risiko for skadelige virkninger ved behandling med dette produkt og skal derfor behandles ekstra forsigtigt.

Nøjagtig dosering er ikke muligt hos hunde, som vejer under 3,9 kg. Anvendelsen af veterinærlægemidlet til sådanne hunde frarådes derfor.

Det anbefalede doseringsregimen bør følges, men ikke overstiges (se pkt. 4.10).

Sikker brug af den maksimale anbefalede dosis (70 mg/kg spinosad og 1,18 mg/kg milbemycinnoxim) givet som kapsler er blevet påvist i 12 måneder. En lille stigning i leverenzymet i blodet og hæmoglobindistributionsbredden (HDW) blev observeret i løbet af forsøget, men disse ændringer blev ikke tillagt nogen klinisk relevans. Sikker brug i situationer med overdosis op til 3,6 gange den anbefalede dosis er blevet påvist efter månedlig indgift i 6 måneder.

Inden første indgift skal hunde i områder, hvor hjerteorm er endemisk, eller som har besøgt områder, hvor hjerteorm er endemisk, testes for eksisterende infektion med hjerteorm. Inficerede hunde skal efter dyrlægens skøn behandles med et insektdræbende middel for at fjerne de voksne hjerteorme.

Det anbefales at holde den behandlede hund under observation for eventuelle bivirkninger i op til 24 timer efter indgift af produktet (se afsnit 4.6). Rådfør Dem med dyrlægen, hvis der forekommer bivirkninger.

Særlige forsigtighedsregler for personer, som indgiver lægemidlet til dyr

Indtagelse ved hændeligt uheld kan forårsage bivirkninger.

I tilfælde af indgift ved hændeligt uheld skal der straks søges lægehjælp, og indlægssedlen eller etiketten bør vises til lægen.

Vask hænder efter brug.

Børn må ikke komme i kontakt med veterinærlægemidlet. Indtagelse ved hændeligt uheld kan forårsage bivirkninger.

4.6 Bivirkninger (forekomst og sværhedsgrad)

En almindeligt set bivirkning er opkastning, der sædvanligvis forekommer i de første 48 timer efter dosering. I de fleste tilfælde var opkastningen forbigående og mild og krævede ikke symptomatisk behandling.

Det var almindeligt at se letargi, anoreksi/nedsat appetit, diarré, kløe, dermatitis samt rødmen af huden og pinna ved doser på 30 til 60 mg spinosad og 0,5 til 1 mg milbemycinnoxim per kg legemsvægt. Øget spyttflåd, muskeltrækninger, ataksi og krampeanfald var ualmindelige. Rapporter for spinosad efter markedsføringen angiver, at der i meget sjældne tilfælde blev set blindhed, svækket syn og andre øjensygdomme.

Hyppigheden af bivirkninger er defineret som:

- Meget almindelig (mere end 1 ud af 10 dyr, der viser bivirkninger i løbet af en behandling)
- Almindelige (mere end 1, men mindre end 10 dyr i 100 dyr)
- Ualmindelige (mere end 1, men mindre end 10 dyr i 1.000 dyr)
- Sjældne (mere end 1, men mindre end 10 dyr ud af 10.000 dyr)
- Meget sjældne (mindre end 1 dyr ud af 10.000 dyr, herunder isolerede rapporter).

4.7 Anvendelse under drægtighed, laktation eller æglægning

Laboratorieundersøgelser af effekten af spinosad og milbemycinnoxim hos rotter og kaniner har hverken afsløret teratogene virkninger, føtal toksicitet eller maternal toksicitet. Ej heller har de påvirket yngleevnen hos hverken hanner eller hunner.

Sikkerheden af dette veterinærlægemiddel er ikke blevet tilstrækkeligt fastlagt hos drægtige eller diegivende hunde (tæver). Spinosad udskilles i kolostrum og mælk hos diegivende tæver. Udskillelsen af milbemycinnoxim hos diegivende hunde (tæver) er ikke blevet testet, og sikkerheden hos diende

hunde er ikke blevet fastlagt. Produktet må kun anvendes under drægtighed og laktation i overensstemmelse med den ansvarlige dyrlæges vurdering af benefit/risk-forholdet.

Da lægemidlets sikkerhed hos hanhunde anvendt til avl ikke er fastlagt, må det kun anvendes i overensstemmelse med den ansvarlige dyrlæges vurdering af benefit/risk-forholdet.

4.8 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion

Spinosad og milbemycinoxim er blevet påvist at være substrater af P-glykoprotein (P-gp). Interaktion med andre P-gp-substrater (f.eks. digoxin, doxorubicin) eller andre makrocycliske laktoner kan derfor forekomme. Samtidig behandling med andre P-gp-substrater kan derfor medføre øget toksicitet.

Rapporter efter markedsføringen efter samtidig brug af spinosad og ivermectin, angiver, at der er forekommet rysten/trækninger, spytafsondring/savlen, krampeanfald, ataksi, mydriasis, blindhed og desorientering hos hunde.

4.9 Dosering og indgivelsesvej

Til oral anvendelse.

Dosering:

Veterinærlægemidlet skal indgives i overensstemmelse med følgende tabel for at garantere en dosis på 45 – 70 mg/kg spinosad og 0,75 – 1,18 mg milbemycinoxim/kg legemsvægt.

Hundens legemsvægt (kg)	Antal tabletter og tablettstyrke:				
	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

Indgivelsesvej:

Veterinærlægemidlet skal indgives med foder eller umiddelbart efter fodring.

Veterinærlægemidlet kan indgives med en måneds mellemrum ved den anbefalede dosis gennem hele sæsonen på baggrund af de lokale epidemiske forhold. Dette kombinationsprodukt (Trifexis) bør dog ikke indgives i mere end 6 på hinanden følgende måneder i et givent år.

Hvis hunden ikke vil tage tabletten (tabletterne) direkte i munden, kan de(n) gives i foderet. Effektens varighed kan reduceres, hvis dosen indgives på tom mave.

Overvåg hunden nøje efter indgift af tabletten. Hvis der forekommer opkastning inden for en time efter indgift, og tabletten kan ses, skal hunden gives en ny fuld dosis.

Hvis en dosis springes over, skal veterinærlægemidlet indgives med det næste måltid. Start derefter en ny månedlig doseringsplan fra den dag.

Produktet kan gives som en del af et program til sæsonmæssig forebyggelse, når lopper og myg eller snegle er til stede.

Hunde, der bor i områder, hvor hjerteorm ikke er endemisk:

Trifexis kan anvendes i et program til sæsonmæssig forebyggelse af lopper (til erstatning af behandling med et enkeltstofpræparat) hos hunde, som samtidig er blevet diagnosticeret med gastrointestinal nematodeinfektion. En enkelt behandling er effektiv til behandling af gastrointestinale nematoder. Efter behandling af nematodeinfektionen bør yderligere loppeforebyggelse fortsættes med et enkeltstofpræparat.

Hunde, der bor i områder, hvor hjerteorm er endemisk:

Inden behandling med Trifexis skal oplysningerne i pkt. 4.5 overvejes.

Til forebyggelse af hjerteorm og den samtidige behandling og forebyggelse af loppeinfestationer, skal veterinærlægemidlet indgives regelmæssigt med en måneds mellemrum i den del af året, hvor der er myg og lopper. Veterinærlægemidlet skal indgives inden for 1 måned inden den forventede forekomst af myg. Det anbefales, at fortsætte den forebyggende behandling mod hjerteorm regelmæssigt med en måneds mellemrum indtil mindst 1 måned efter den sidste eksponering for myg, men Trifexis må ikke bruges i mere end 6 på hinanden følgende måneder i et givent år.

Når Trifexis erstatter et andet produkt til forebyggelse af hjerteorm, skal den første dosis af Trifexis indgives inden for en måned efter den sidste dosis af den tidligere medicin.

Hunde, som skal rejse til et område med hjerteorm, skal begynde behandling med medicinen inden for en måned efter ankomst. Forebyggende behandling mod hjerteorm bør fortsætte en gang månedligt, med den sidste indgift en måned efter hunden har forladt området, men Trifexis må ikke bruges i mere end 6 på hinanden følgende måneder i et givent år.

Til forebyggelse af lungeorm ved at reducere infektionsniveauet med umodne voksne (L5) *Angiostrongylus vasorum*-larver og samtidig behandling og forebyggelse af loppeinfestation skal veterinærlægemidlet gives i regelmæssige, månedlige intervaller på den årstid, hvor snegle og lopper er til stede. Det anbefales, at forebyggelse af lungeorm fortsættes, indtil mindst 1 måned efter den sidste eksponering for snegle, men ikke længere end 6 måneders sammenhængende brug af Trifexis i et givent år.

Regelmæssig månedlig behandling med produktet vil forebygge angiostrongylose ved at reducere parasitbyrden resulterende fra umodne voksne (L5).

Spørg dyrlægen om råd angående det optimale tidspunkt for start af behandling med veterinærlægemidlet.

4.10 Overdosering (symptomer, nødforanstaltninger, modgift), om nødvendigt

Oral indgift af kombinationstabletter med spinosad og milbemycinoxim ved gennemsnitlige kumulative doser på op til 255 mg spinosad og 4,2 mg milbemycinoxim per kg legemsvægt (op til 3,6 gange den maksimale behandlingsdosis) i 6 på hinanden følgende doseringsperioder var veltoleret af unge hunde. Opkastning blev set med de samme hyppigheder hos behandlede hunde og hunde i kontrolgruppen. Bivirkninger set under forsøget inkluderede opkastning, diaré, hudlæsioner, spytafsondring, rysten, nedsat aktivitet, hoste og vokalisering.

Ved akutte overdoser, svarende til 1,5 gang den maksimale anbefalede dosis, forekom opkastning hos 17% af hundene, og øget spytlåd forekom hos 8% af hundene. Ved akutte overdoser, svarende til 3 gange den maksimale anbefalede dosis, forekom opkastning hos halvdelen af dyrene, undertiden flere gange. Ved tre gange den maksimale anbefalede dosis blev der observeret bivirkninger, som muligvis er af neurologisk oprindelse, f.eks. reduceret aktivitet (8%), øget spytlåd (17%) eller snublen (8%). Reduceret aktivitet forekom med samme hyppighed hos både hunde i kontrolgruppen og hunde, behandlet med 3 gange den maksimale anbefalede dosis. Alle bivirkninger var forbigående og krævede ikke behandling.

Efter indgift af spinosad er der observeret en stigning i forekomsten af opkastning på samme dag eller dagen efter dosering som en funktion af dosis. Opkastning skyldes sandsynligvis en lokal virkning på tyndtarmen. Ved højere doser end den anbefalede dosis bliver opkastninger en meget almindelig bivirkning.

Neurotoksicitet, karakteriseret ved forbigående mild depression, ataksi, rysten, mydriasis og overdreven spytafsondring, er blevet observeret hos hunde, som har fået flere høje doser af milbemycinoxim alene (5 til 10 mg/kg).

Der findes ingen modgift. I tilfælde af kliniske bivirkninger skal der gives symptomatisk behandling.

4.11 Tilbageholdelsestid

Ikke relevant.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER

Farmakoterapeutisk gruppe: Antiparasitære midler, insekticider og repellenter – endectocider.
ATCvet-kode: QP54AB51 (milbemycin-kombinationer).

5.1 Farmakodynamiske egenskaber

Spinosad omfatter spinosyn A og spinosyn D. Spinosads insektdræbende aktivitet er karakteriseret ved nerveexcitation, som fører til muskelsammentrækninger og rysten, svækkelse, lammelse og hurtig død for lopper. Disse virkninger er hovedsagligt forårsaget af aktivering af nikotin-kolinerge receptorer (nAChR'er). Det reagerer ikke med kendte bindingssteder i andre nikotin- eller GABAergiske insekticider, såsom neonicotinoider (imidacloprid eller nitenpyram), fiproler (fipronil), milbemyciner, avermectiner (f.eks. selamectin) eller cyclodiener, men virker gennem en ny insektbekæmpelsesmekanisme. Spinosad har således en anden virkningsmekanisme end andre produkter til bekæmpelse af lopper eller insekter. Spinosad begynder at dræbe lopper 30 minutter efter indgift; 100% af lopper er døde/døende inden for 4 timer efter behandling.

Milbemycinoxim er et antiparasitært endectocid, som hører til gruppen af makrocykliske laktoner. Milbemycinoxim er isoleret fra fermenteringen af *Streptomyces hygroscopicus* var. *aureolacrimosus*. Det er virksomt mod midler, larve- og voksenstadier af nematoder såvel som mod larver af *Dirofilaria immitis*. Effekten af milbemycinoxim er relateret til dets virkning på neurotransmissionen hos invertebrater. I lighed med avermectiner og andre milbemyciner øger milbemycinoxim nematode- og insektmembranens permeabilitet over for chloridioner via glutamatstyrede chloridionkanaler (relateret til vertebrat GABA og glycinreceptorer). Dette fører til hyperpolarisering af den neuromuskulære membran, hvilket medfører paralyse og død af parasitten.

5.2 Farmakokinetiske oplysninger

Cirka 90% af spinosad består af spinosyner A og D. Af de 90%, er forholdet af spinosyn A til A+D 0,85 når beregnet som spinosyn A/spinosyn A+D. Konsekvensen af dette tal i farmakokinetiske og andre studier angiver sammenlignelighed i absorption, metabolisme og eliminering af de to vigtigste spinosyner.

Efter oral indgift af 45 mg spinosad og 0,75 mg milbemycinoxim/kg legemsvægt til fodrede hunde absorberes spinosyner A og D hurtigt og distribueres vidt. Plasmaproteinbinding er høj (> 98%). Biotilgængeligheden blev påvist at være høj. Middelværdien for T_{max} for spinosyner A og D var 4 timer og middelværdierne for elimineringshalveringstiden var mellem 131 og 135 timer. AUC-værdierne steg nogenlunde lineært, mens C_{max} steg lidt mindre end lineært med tiltagende dosishastigheder over det tilsigtede doseringsinterval for behandling. I forsøg udelukkende med spinosad var AUC- og C_{max} -værdierne endvidere højere hos hunde, som havde fået mad, end hos

fastende hunde. Det anbefales derfor at behandle hunde med mad, da dette maksimerer loppernes mulighed for at indtage dødelige mængder af spinosad.

I studier udelukkende med spinosad blev de primære biliære, fækale og urinmetabolitter hos både rotter og hunde identificeret som demetylerede spinosyner, glutathion konjugater af forbindelsen, samt N-demetylerede spinosyner A og D. Udskillelse sker hovedsagligt gennem galde og afføring og i mindre udstrækning i urinen. Udskillelse gennem afføringen udgjorde langt størstedelen af metabolitter hos hunde.

Milbemycin oxim er et systemisk makrocyclisk lakton, der indeholder to hovedfaktorer A₃ og A₄ (forholdet A₃:A₄ er 20:80). I modsætning til for spinosad vedholdes det konsekvente forhold mellem de enkelte faktorer ikke i farmakokinetiske undersøgelser. Milbemycin A₄ 5-oxim har tendens til langsommere eliminering, hvilket resulterer i en eksponering på cirka 10 gange højere end milbemycin A₃ 5-oxim. Plasmakoncentrationer af milbemycin oxim og visse farmakokinetiske parametre er højere ved tilstedeværelsen af spinosad. Milbemycin A₃ og A₄ 5-oximer absorberes hurtigt og fordeles vidt hos hunde efter oral indgift. Plasmaproteinbinding er høj (> 96%). Biotilgængeligheden blev påvist at være høj. Den gennemsnitlige T_{max} for milbemycin A₃ og A₄ 5-oximer var typisk 4 timer, og de gennemsnitlige elimineringshalveringstider var 33,9 og 77,2 timer. AUC-værdierne steg nogenlunde lineært, mens C_{max} steg lidt mindre end lineært med tiltagende dosishastigheder over det tilsigtede doseringsinterval for behandling.

De primære fækale og urinmetabolitter hos hunde blev identificeret som glucuronid-konjugat af A₃ eller A₄ 5-oximer, dealkylerede milbemycin A₃ eller A₄ 5-oximer, og hydroxyleret milbemycin A₄ 5-oxim. Hos rotter doseret med milbemycin A₄ 5-oxim, var hovedmetabolitterne identificeret i urinen og afføringen mono-, di-, og trihydroxy-milbemycin A₄ 5-oximer. Hos hunde blev hydroxymilbemycin A₄ 5-oxim kun detekteret i plasma, men ikke i urinen eller afføringen. Dette antyder dominerende udskillelse af konjugerede metabolitter hos hunde. Udskillelse sker hovedsagligt gennem galde og afføring og i mindre udstrækning i urinen. Udskillelse gennem afføringen udgjorde langt størstedelen af metabolitter hos hunde.

Gentagen oral indgift af spinosad og milbemycin oxim en gang om måneden over 6 måneder viste tegn på akkumulation af spinosad og milbemycin oxim hos unge hunde. Hos unge hunde resulterede gentagen oral indgift af spinosad og milbemycin oxim over 6 måneder i, at trugkoncentrationer af spinosad og milbemycin i plasma steg i løbet af hele studiet. Stigningen i plasmakoncentrationer havde en stærk korrelation med en stigning i afsluttende elimineringshalveringstider. I et andet studie, efter gentagen oral indgift af 70 mg spinosad og 1,18 mg milbemycin oxim/kg legemsvægt til fodrede unge hunde i tolv måneder i træk opnåedes steady state for systemisk eksponering (AUC) efter 7 måneder. På det tidspunkt var den systemiske eksponering (AUC) hos unge hunde svarende til som hos voksne. C_{max} var sammenlignelig mellem unge hunde og voksne hunde fra 1. måned, hvilket indikerer, at der ikke er øget risiko for akut toksicitet.

Hos voksne hunde blev der set stigninger i elimineringshalveringstiden i op til 3 måneder, efter gentagen oral indgift med spinosad og milbemycin oxim i 6 på hinanden følgende måneder. I et separat studie med indgift en gang om måneden i tre på hinanden følgende måneder blev der ikke set nogen stigninger i C_{max}, AUC eller elimineringshalveringstider, når værdier fra den tredje og første måned blev sammenlignet. I et andet studie, efter gentagen oral månedlig indgift af 70 mg spinosad og 1,18 mg milbemycin oxim/kg legemsvægt til fodrede voksne hunde i tolv sammenhængende måneder opnåedes steady state for systemisk eksponering (AUC) i tredje måned.

6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER

6.1 Fortegnelse over hjælpestoffer

Mikrokrystallinsk cellulose
Hydroxypropylcellulose
Silica, kolloid vandfrit

Croscarmellosenatrium
Magnesiumstearat
Kunstigt oksestoft

6.2 Væsentlige uforlideligheder

Ikke relevant.

6.3 Opbevaringstid

Opbevaringstid for veterinærlægemidlet i salgspakning: 3 år

6.4 Særlige opbevaringsforhold

Dette veterinærlægemiddel kræver ingen særlige forholdsregler vedrørende opbevaringen.

6.5 Den indre emballages art og indhold

Blisterpakker (med 1, 3 eller 6 tyggetabletter) i en kartonpakke. Blisterpakkerne er dannet af aluminiumslaminater, varmemeforseglet med en PVC-baseret belægning (produktets kontaktflade er PVC).

Kartonen indeholder 1 blisterpakke.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

6.6 Eventuelle særlige forholdsregler ved bortskaffelse af ubrugte veterinærlægemidler eller affaldsmaterialer fra brugen af sådanne

Ikke anvendte veterinærlægemidler, samt affald heraf bør destrueres i henhold til lokale retningslinjer.

7. INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

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

8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSENS NUMMER (NUMRE)

EU/2/13/155/001 (1 tablet, 270 mg/4,5 mg)
EU/2/13/155/002 (1 x 3 tabletter, 270 mg/4,5 mg)
EU/2/13/155/003 (1 x 6 tabletter, 270 mg/4,5 mg)
EU/2/13/155/004 (1 tablet, 425 mg/7,1 mg)
EU/2/13/155/005 (1 x 3 tabletter, 425 mg/7,1 mg)
EU/2/13/155/006 (1 x 6 tabletter, 425 mg/7,1 mg)
EU/2/13/155/007 (1 tablet, 665 mg/11,1 mg)
EU/2/13/155/008 (1 x 3 tabletter, 665 mg/11,1 mg)
EU/2/13/155/009 (1 x 6 tabletter, 665 mg/11,1 mg)
EU/2/13/155/010 (1 tablet, 1040 mg/17,4 mg)
EU/2/13/155/011 (1 x 3 tabletter, 1040 mg/17,4 mg)
EU/2/13/155/012 (1 x 6 tabletter, 1040 mg/17,4 mg)

EU/2/13/155/013 (1 tablet, 1620 mg/27,0 mg)
EU/2/13/155/014 (1 x 3 tabletter, 1620 mg/27,0 mg)
EU/2/13/155/015 (1 x 6 tabletter, 1620 mg/27,0 mg)

9. DATO FOR FØRSTE TILLADELSE/FORNYELSE AF TILLADELSEN

Dato for første markedsføringstilladelse: 19/09/2013

10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN

Yderligere information om dette lægemiddel er tilgængelig på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside (<http://www.ema.europa.eu/>).

11. FORBUD MOD SALG, UDLEVERING OG/ELLER BRUG

Ikke relevant.

Lægemidlet er ikke længere autoriseret til salg

BILAG II

- A. FREMSTILLER ANSVARLIG FOR BATCHFRIGIVELSE**
- B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER VEDRØRENDE UDLEVERING OG BRUG**
- C. ANGIVELSE AF MRL-VÆRDIER**
- D. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

A. FREMSTILLER ANSVARLIG FOR BATCHFRIGIVELSE

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

**B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER FOR
MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN VEDRØRENDE UDLEVERING OG BRUG**

Må kun udleveres efter veterinærrecept.

C. ANGIVELSE AF MRL-VÆRDIER

Ikke relevant.

D. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Lægemidlet er ikke længere autoriseret til salg

Lægemidlet er ikke længere autoriseret til salg

BILAG III
ETIKETTERING OG INDLÆGSSEDDEL

Lægemidlet er ikke længere autoriseret til salg

A. ETIKETTERING

OPLYSNINGER, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE

Ydre karton

1. VETERINÆRLÆGEMIDLETS NAVN

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

spinosad/milbemycinoxim

2. ANGIVELSE AF AKTIVE STOFFER OG ANDRE STOFFER

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

3. LÆGEMIDDELFORM

Tyggetabletter

4. PAKNINGSSTØRRELSE

1 tyggetablet
3 tyggetabletter
6 tyggetabletter

5. DYREARTER

Hunde

6. INDIKATION(ER)

Behandling og forebyggelse af loppeinfestationer, når samtidig forebyggelse af hjerteorm, angiostrongylose og/eller samtidig behandling af nematodeinfektioner er indiceret.

7. ANVENDELSESMÅDE OG INDGIVELSESVej(E)

Skal gives med et måltid.
Læs indlægssedlen inden brug.

8. TILBAGEHOLDELSESTID

9. SÆRLIG(E) ADVARSEL/ADVARSLER, OM NØDVENDIGT

Læs indlægssedlen inden brug.

10. UDLØBSDATO

EXP{ måneder/år }

11. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

**12. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF
UDBRUGTE LÆGEMIDLER ELLER AFFALD FRA SÅDANNE**

Bortskaffelse: Læs indlægssedlen.

**13. TEKSTEN "KUN TIL DYR" SAMT BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER FOR
UDLEVERING OG BRUG, OM NØDVENDIGT**

Til dyr. Kræver recept.

14. TEKSTEN "OPBEVARES UTILGÆNGELIGT FOR BØRN"

Opbevares utilgængeligt for børn.

15. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

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

16. MARKEDSFØRINGSTILLADELSENS NUMMER (NUMRE)

EU/2/13/155/001 (1 tablet, 270 mg/4,5 mg)
EU/2/13/155/002 (1 x 3 tabletter, 270 mg/4,5 mg)
EU/2/13/155/003 (1 x 6 tabletter, 270 mg/4,5 mg)
EU/2/13/155/004 (1 tablet, 425 mg/7,1 mg)
EU/2/13/155/005 (1 x 3 tabletter 425 mg/7,1 mg)
EU/2/13/155/006 (1 x 6 tabletter, 425 mg/7,1 mg)
EU/2/13/155/007 (1 tablet, 665 mg/11,1 mg)

EU/2/13/155/008 (1 x 6 tabletter, 665 mg/11,1 mg)
EU/2/13/155/009 (1 tablet, 665 mg/11,1 mg)
EU/2/13/155/0010 (1 tablet, 1040 mg/17,4 mg)
EU/2/13/155/0011 (1 x 3 tabletter, 1040 mg/17,4 mg)
EU/2/13/155/0012 (1 x 6 tabletter, 1040 mg/17,4 mg)
EU/2/13/155/0013 (1 tablet, 1620 mg/27,0 mg)
EU/2/13/155/0014 (1 x 3 tabletter, 1620 mg/27,0 mg)
EU/2/13/155/0015 (1 x 6 tabletter, 1620 mg/27,0 mg)

17. FREMSTILLERENS BATCHNUMMER

Lot {nummer}

Lægemidlet er ikke længere autoriseret til salg

MINDSTEKRAV TIL OPLYSNINGER PÅ BLISTERKORT ELLER BLISTERSTRIPS

BLISTER

1. VETERINÆRLÆGEMIDLETS NAVN

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

2. NAVN PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Eli Lilly and Company Ltd

3. UDLØBSDATO

EXP { måneder/år }

4. BATCHNUMMER

Lot { nummer }

5. TEKSTEN ”TIL DYR”

Til dyr.

Lægemidlet er ikke længere autoriseret til salg

B. INDLÆGSSEDDEL

INDLÆGSSEDDEL TIL:
Trifexis 270 mg/4,5 mg tyggetabletter til hunde
Trifexis 425 mg/7,1 mg tyggetabletter til hunde
Trifexis 665 mg/11,1 mg tyggetabletter til hunde
Trifexis 1040 mg/17,4 mg tyggetabletter til hunde
Trifexis 1620 mg/27 mg tyggetabletter til hunde

1. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN SAMT PÅ DEN INDEHAVER AF VIRKSOMHEDSGODKENDELSE, SOM ER ANSVARLIG FOR BATCHFRIGIVELSE, HVIS FORSKELLIG HERFRA

Indehaver af markedsføringstilladelsen:

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

Fremstiller ansvarlig for batchfrigivelse:

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

2. VETERINÆRLÆGEMIDLETS NAVN

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

spinosad/milbemycinoxim

3. ANGIVELSE AF DE(T) AKTIVE STOF(FER) OG ANDRE INDHOLDSSTOFFER

Aktive stoffer:

Hver tablet indeholder:

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

Tabletterne er spættet gyldenbrune til brune, runde tyggetabletter. Følgende liste angiver koden og antallet af fordybninger indpræget på hver tabletstyrke:

Trifexis 270 mg/4,5 mg tabletter:	4333 og 2 fordybninger
Trifexis 425 mg/7,1 mg tabletter:	4346 og 3 fordybninger
Trifexis 665 mg/11,1 mg tabletter:	4347 og ingen fordybninger

Trifexis 1040 mg/17,4 mg tabletter: 4349 og 4 fordybninger
Trifexis 1620 mg/27 mg tabletter: 4336 og 5 fordybninger

4. INDIKATIONER

Til behandling og forebyggelse af loppeinfestationer (*Ctenocephalides felis*) hos hunde, når en eller flere af følgende indikationer er påkrævet samtidigt:

- forebyggelse af hjerteorm (L3, L4 *Dirofilaria immitis*)
- forebyggelse af angiostrongylose ved at reducere infektionsniveauet med umodne voksne (L5) *Angiostrongylus vasorum*,
- behandling af gastrointestinale nematodeinfektioner forårsaget af hageorm (L4, umodne voksne (L5) og voksne *Ancylostoma caninum*), spolorm (umodne voksne L5 og voksne *Toxocara canis* samt voksne *Toxascaris leonina*) og piskeorm (voksne *Trichuris vulpis*).

Den forebyggende virkning mod reinfestationer med lopper skyldes, at produktet dræber voksne lopper og reducerer ægproduktion. Virkningen vedvarer i op til 4 uger efter en enkelt indgift af produktet.

Veterinærlægemidlet kan anvendes som del af en behandlingsstrategi til at kontrollere loppeallergidermatitis (FAD).

5. KONTRAINDIKATIONER

Bør ikke anvendes til hunde yngre end 14 uger.

Bør ikke anvendes i tilfælde af overfølsomhed over for de aktive stoffer eller over for et eller flere af hjælpestofferne.

6. BIVIRKNINGER

En almindeligt set bivirkning er opkastning, der sædvanligvis forekommer i de første 48 timer efter dosering. I de fleste tilfælde var opkastningen forbigående og mild og krævede ikke symptomatisk behandling.

Det var almindeligt at se letargi, anoreksi/nedsat appetit, diarré, kløe, dermatitis samt rødmen af huden og pinna ved doser på 30 til 60 mg spinosad og 0,5 til 1 mg milbemycinoxim per kg legemsvægt. Øget spytflåd, muskeltrækninger, ataksi og krampeanfald var ualmindelige. Rapporter for spinosad efter markedsføringen angiver, at der i meget sjældne tilfælde blev set blindhed, svækket syn og andre øjensygdomme.

Hyppigheden af bivirkninger er defineret som:

- Meget almindelig (mere end 1 ud af 10 dyr, der viser bivirkninger i løbet af en behandling)
- Almindelige (mere end 1, men mindre end 10 dyr i 100 dyr)
- Ualmindelige (mere end 1, men mindre end 10 dyr i 1.000 dyr)
- Sjældne (mere end 1, men mindre end 10 dyr ud af 10.000 dyr)
- Meget sjælden (mindre end 1 dyr ud af 10.000 dyr, herunder isolerede rapporter).

Hvis De bemærker alvorlige bivirkninger eller andre bivirkninger, som ikke er omtalt i denne indlægsseddel, bedes De kontakte Deres dyrlæge.

7. DYREARTER

Hunde.

8. DOSERING FOR HVER DYREART, ANVENDELSESMÅDE OG INDGIVELSESVej(E)

Til oral anvendelse.

Dosering:

Veterinærlægemidlet skal indgives i overensstemmelse med følgende tabel for at garantere en dosis på 45 – 70 mg/kg spinosad og 0,75 – 1,18 mg milbemycinoxim/kg legemsvægt.

Hundens legemsvægt (kg)	Antal tabletter og tablettstyrke:				
	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

Indgivelsesvej:

Trifexis tabletter skal indgives til hunden med foder eller umiddelbart efter fodring.

Veterinærlægemidlet kan indgives med en måneds mellemrum ved den anbefalede dosis gennem hele sæsonen på baggrund af de lokale epidemiske forhold og i henhold til den lokale ordinerende dyrlæges beslutning. Dette kombinationsprodukt (Trifexis) bør dog ikke indgives i mere end 6 på hinanden følgende måneder i et givent år.

Hvis hunden ikke vil tage tabletten (tabletterne) direkte i munden, kan de(n) gives i foderet. Effektens varighed kan være nedsat, hvis dosen indgives på tom mave.

Overvåg hunden nøje efter indgift af tabletten. Hvis der forekommer opkastning inden for en time efter indgift, og tabletten kan ses, skal hunden gives en ny fuld dosis.

Hvis en dosis springes over, skal veterinærlægemidlet indgives med det næste måltid. Derefter skal en ny månedlig doseringsplan startes fra den pågældende dag.

Dette produkt kan indgives som en del af et program til sæsonmæssig forebyggelse, når lopper og myg eller snegle er til stede.

Hunde, der bor i områder, hvor hjerteorm ikke er endemisk:

Trifexis kan anvendes i et program til sæsonmæssig forebyggelse af lopper (til erstatning af behandling med et enkeltstofpræparat) hos hunde, som samtidig er blevet diagnosticeret med gastrointestinal nematodeinfektion. En enkelt behandling er effektiv til behandling af gastrointestinale nematoder. Efter behandling af nematodeinfektionen bør yderligere loppeforebyggelse fortsættes med et enkeltstofpræparat.

Hunde, der bor i områder, hvor hjerteorm er endemisk:

Inden behandling med Trifexis skal oplysningerne i afsnit 12 overvejes.

Til forebyggelse af hjerteorm og den samtidige behandling og forebyggelse af loppeinfestationer, skal veterinærlægemidlet indgives regelmæssigt med en måneds mellemrum i den del af året, hvor der er myg og lopper. Veterinærlægemidlet skal indgives inden for 1 måned inden den forventede forekomst af myg. Det anbefales, at fortsætte den forebyggende behandling mod hjerteorm regelmæssigt med en

måneds mellemrum indtil mindst 1 måned efter den sidste eksponering for myg, men Trifexis må ikke bruges i mere end 6 på hinanden følgende måneder i et givent år.

Når Trifexis erstatter et andet produkt til forebyggelse af hjerteorm, skal den første dosis af Trifexis indgives inden for en måned efter den sidste dosis af den tidligere medicin.

Hunde, som skal rejse til et område med hjerteorm, skal begynde behandling med medicinen inden for en måned efter ankomst der. Behandling til forebyggelse af hjerteorm bør fortsætte en gang månedligt, med den sidste indgift en måned efter hunden har forladt området, men Trifexis må ikke bruges i mere end 6 på hinanden følgende måneder i et givent år.

Til forebyggelse af lungeorm ved at reducere infektionsniveauet med umodne voksne (L5) *Angiostrongylus vasorum*-larver og samtidig behandling og forebyggelse af loppeinfestation skal veterinærlægemidlet gives med regelmæssige månedlige intervaller på den årstid, hvor snegle og lopper er til stede. Det anbefales, at forebyggelse af lungeorm fortsættes, indtil mindst 1 måned efter den sidste eksponering for snegle, men ikke længere end 6 måneders sammenhængende brug af Trifexis i et givent år.

Spørg dyrlægen om råd angående det optimale tidspunkt for start af behandling med veterinærlægemidlet.

9. OPLYSNINGER OM KORREKT ANVENDELSE

Veterinærlægemidlet skal indgives med foder eller umiddelbart efter fodring. Hvis hunden ikke vil tage tabletten (tabletterne) direkte i munden, kan de(n) gives i foderet. Effektens varighed kan reduceres, hvis dosen indgives på tom mave.

Overvåg hunden nøje efter indgift af tabletten. Hvis der forekommer opkastning inden for en time efter indgift, og tabletten kan ses, skal hunden gives en ny fuld dosis.

Hvis en dosis springes over, skal veterinærlægemidlet indgives med det næste måltid. Start derefter en ny månedlig doseringsplan fra den dag.

10. TILBAGEHOLDESESTID

Ikke relevant.

11. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VEDRØRENDE OPBEVARING

Opbevares utilgængeligt for børn.

Brug ikke dette veterinærlægemiddel efter den udløbsdato, der står på blisterpakken efter EXP. Dette veterinærlægemiddel kræver ingen særlige forholdsregler vedrørende opbevaringen.

12. SÆRLIG(E) ADVARSEL/ADVARSLER

Særlige advarsler for hver dyreart:

Brugen af Trifexis tabletter skal kun ske ud fra en bekræftet diagnose af en samtidig blandet infektion (eller risiko for infektion, hvor behandlingen er forebyggende) (se afsnit 4).

Alle hunde i husstanden skal behandles. Katte i samme husstand skal behandles med et veterinærlægemiddel, der er godkendt til brug i den dyreart.

Lopper fra kæledyr infesterer ofte dyrets kurv, leje og sædvanlige hvilesteder, såsom tæpper og bløde møbler. I tilfælde af en svær infestation samt ved starten af behandlingen skal disse områder derfor behandles med et egnet insekticid, og de bør støvsuges regelmæssigt.

Der kan vedblive med at være lopper i et stykke tid efter indgift af produktet pga. udklækning af voksne lopper fra loppelarver, som allerede er i omgivelserne. Regelmæssig månedlig behandling med det insektdræbende aktive stof i dette produkt (spinosad), afbryder loppernes livscyklus og kan anvendes til at kontrollere loppebestanden i kontaminerede husstande.

Parasitten kan udvikle resistens mod en bestemt klasse ormemiddel efter hyppig, gentagen brug af et ormemiddel i den klasse. Brugen af dette produkt skal derfor ske ud fra en vurdering af det enkelte tilfælde og på grundlag af lokale epidemiske oplysninger om den aktuelle følsomhed for den dyreart, som er målet, for at begrænse muligheden for selektionen af resistens i fremtiden.

Det er afgørende for kontrollen af *Dirofilaria immitis*, at effekten af makrocykliske laktoner opretholdes. Med henblik på at minimere selektionen af resistens, anbefales det derfor, at hunde kontrolleres både for cirkulerende antigener og microfilariae i blodet ved start af hver sæson inden start af månedlige forebyggende behandlinger.

Særlige forsigtighedsregler vedrørende brugen:

Vær forsigtig ved anvendelse til hunde med præeksisterende epilepsi.

Ingen forsøg er blevet foretaget med syge hunde eller hunde, som er i bedring, så produktet må kun anvendes i overensstemmelse med den ansvarlige dyrlæges vurdering af benefit/risk-forholdet.

Sikkerheden af produktet hos hunde med en MDR-1 mutation, der er følsomme over for avermectin, er ikke blevet tilstrækkeligt påvist. Disse hunde vil muligvis have en højere risiko for skadelige virkninger ved behandling dermed og skal derfor behandles ekstra forsigtigt.

Nøjagtig dosering er ikke muligt hos hunde, som vejer under 3,9 kg. Anvendelsen af veterinærlægemidlet til sådanne hunde frarådes derfor.

Det anbefalede doseringsregimen bør følges, men ikke overstiges.

Sikker brug af den maksimale anbefalede dosis (70 mg/kg spinosad og 1,18 mg/kg milbemycinoxim) givet som kapsler er blevet påvist i 12 måneder. En lille stigning i leverenzymet i blodet og hæmoglobindistributionsbredde (HDW) blev observeret i løbet af forsøget, men disse ændringer blev ikke tillagt nogen klinisk relevans. Sikker brug i situationer med overdosis på op til 3,6 gange den anbefalede dosis er blevet påvist efter månedlig indgift i 6 måneder.

Inden første anvendelse af produktet skal hunde i områder, hvor hjerteorm er endemisk, eller som har besøgt områder, hvor hjerteorm er endemisk, testes for eksisterende infektion med hjerteorm. Inficerede hunde skal efter dyrlægens skøn behandles med et insektdræbende middel for at fjerne de voksne hjerteorme.

Det anbefales at holde den behandlede hund under observation for eventuelle bivirkninger i op til 24 timer efter indgift af produktet (se afsnit 6). Rådfør Dem med dyrlægen, hvis der forekommer bivirkninger.

Særlige forholdsregler der skal træffes af personer, der administrerer lægemidlet til dyr:

Vask hænder efter brug.

Indtagelse ved hændeligt uheld kan forårsage bivirkninger.

I tilfælde af indgift ved hændeligt uheld skal der straks søges lægehjælp, og indlægssedlen eller etiketten bør vises til lægen.

Børn må ikke komme i kontakt med veterinærlægemidlet. Indtagelse ved hændeligt uheld kan forårsage bivirkninger.

Drægtighed og laktation:

Laboratorieundersøgelser af effekten af spinosad og milbemycinoxim (hos rotter og kaniner) har hverken afsløret teratogene virkninger, føtal toksicitet eller maternel toksicitet. Ej heller har de påvirket yngleevnen hos hverken hanner eller hunner.

Sikkerheden af dette veterinærlægemiddel er ikke blevet tilstrækkeligt fastlagt hos drægtige eller diegivende hunde (tæver). Spinosad udskilles i kolostrum og mælk hos diegivende tæver. Udskillelsen af milbemycinoxim hos diegivende hunde (tæver) er ikke blevet testet, og sikkerheden hos diende hunde er ikke blevet fastlagt. Produktet må kun anvendes under drægtighed og laktation i overensstemmelse med den ansvarlige dyrlæges vurdering af benefit/risk-forholdet.

Fertilitet:

Da lægemidlets sikkerhed hos hanhunde anvendt til avl ikke er fastlagt, må det kun anvendes i overensstemmelse med den ansvarlige dyrlæges vurdering af benefit/risk-forholdet.

Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion:

Spinosad og milbemycinoxim er blevet påvist at være substrater af P-glykoprotein (P-gp). Interaktion med andre P-gp-substrater (f.eks. digoxin, doxorubicin) eller andre makrocykliske laktoner kan derfor forekomme. Samtidig behandling med andre P-gp-substrater kan derfor medføre øget toksicitet.

Rapporter efter markedsføringen efter samtidig brug af spinosad og ivermectin angiver, at der er forekommet rysten/trækninger, spytafsondring/savlen, krampeanfald, ataksi, mydriasis, blindhed og desorientering hos hunde.

Overdosis (symptomer, nødforanstaltninger, modgift):

Oral indgift af kombinationstabletter med spinosad og milbemycinoxim ved gennemsnitlige kumulative doser på op til 255 mg spinosad og 4,2 mg milbemycinoxim per kg legemsvægt (op til 3,6 gange den anbefalede behandlingsdosis) i 6 efterfølgende doseringsperioder var veltoleret af yngre hunde. Opkastning blev set med de samme hyppigheder hos behandlede hunde og hunde i kontrolgruppen. Bivirkninger set under forsøget inkluderede opkastning, diaré, hudlæsioner, spytafsondring, rysten, nedsat aktivitet, hoste og vokalisering.

Ved akutte overdoser, svarende til 1,5 gang den maksimale anbefalede dosis, forekom opkastning hos 17% af hundene, og øget spytflåd forekom hos 8% af hundene. Ved akutte overdoser, svarende til 3 gange den maksimale anbefalede dosis, forekom opkastning hos halvdelen af dyrene, undertiden flere gange. Ved tre gange den maksimale anbefalede dosis blev der observeret bivirkninger, som muligvis er af neurologisk oprindelse, f.eks. reduceret aktivitet (8%), øget spytflåd (17%) eller snublen (8%). Reduceret aktivitet forekom med samme hyppighed hos både hunde i kontrolgruppen og hunde behandlet med 3 gange den maksimale anbefalede dosis. Alle bivirkninger var forbigående og krævede ikke behandling.

Efter indgift af spinosad er der observeret en stigning i forekomsten af opkastning på samme dag eller dagen efter dosering som en funktion af dosis. Opkastning skyldes sandsynligvis en lokal virkning på tyndtarmen. Ved højere doser end den anbefalede dosis, bliver opkastninger en meget almindelig bivirkning.

Neurotoksicitet, karakteriseret ved forbigående mild depression, ataksi, rysten, mydriasis og overdreven spytafsondring, er blevet observeret hos hunde, som har fået flere høje doser af milbemycinoxim alene (5 til 10 mg/kg).

Der findes ingen modgift. I tilfælde af kliniske bivirkninger skal der gives symptomatisk behandling.

13. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF UBRUGTE LÆGEMIDLER ELLER AFFALD FRA SÅDANNE, OM NØDVENDIGT

Lægemidler må ikke bortskaffes sammen med spildevand eller husholdningsaffald.

Kontakt Deres dyrlæge vedrørende bortskaffelse af lægemidler, der ikke længere findes anvendelse for. Disse foranstaltninger skal bidrage til at beskytte miljøet.

14. DATO FOR SENESTE GODKENDELSE AF INDLÆGSSEDLEN

Yderligere information om dette lægemiddel er tilgængelig på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside (<http://www.ema.europa.eu/>).

15. ANDRE OPLYSNINGER

Yderligere oplysninger til den ordinerende dyrlæge:

Spinosad omfatter spinosyn A og spinosyn D. Spinosads insektdræbende aktivitet er karakteriseret ved nerveexcitation, som fører til muskelsammentrækninger og rysten, svækkelse, lammelse og hurtig død for lopper. Disse virkninger er hovedsagligt forårsaget af aktivering af nikotin-kolinerge receptorer (nAChR'er). Det reagerer ikke med kendte bindingssteder i andre nikotin- eller GABAergiske insekticider, såsom neonicotinoider (imidacloprid eller nitenpyram), fiproler (fipronil), milbemyciner, avermectiner (f.eks. selamectin) eller cyclodiener, men virker gennem en ny insektbekæmpelsesmekanisme. Spinosad har således en anden virkningsmekanisme end andre produkter til bekæmpelse af lopper eller insekter. Spinosad begynder at dræbe lopper 30 minutter efter indgift. 100% af lopperne er døde/døende inden for 4 timer efter behandling.

Milbemycinoxim er et antiparasitært endectocid, som hører til gruppen af makrocykliske laktoner. Milbemycinoxim er isoleret fra fermenteringen af *Streptomyces hygroscopicus* var. aureolacrimosus. Det er virksomt mod mider, larve- og voksenstadier af nematoder såvel som mod larver af *Dirofilaria immitis*. Effekten af milbemycinoxim er relateret til dets virkning på neurotransmissionen hos invertebrater. I lighed med avermectiner og andre milbemyciner øger milbemycinoxim nematode- og insektmembranens permeabilitet over for chloridioner via glutamatstyrede chloridionkanaler (relateret til vertebrat GABA og glycinreceptorer). Dette fører til hyperpolarisering af den neuromuskulære membran, hvilket medfører paralase og død af parasitten.

Cirka 90% af spinosad består af spinosyner A og D. Af de 90%, er forholdet af spinosyn A til A+D 0,85 når beregnet som spinosyn A/spinosyn A+D. Konsekvensen af dette tal i farmakokinetiske og andre studier angiver sammenlignelighed i absorption, metabolisme og eliminering af de to vigtigste spinosyner.

Efter oral indgift af 45 mg spinosad og 0,75 mg milbemycinoxim/kg legemsvægt til fodrede hunde absorberes spinosyner A og D hurtigt og distribueres vidt. Plasmaproteinbinding er høj (> 98%). Biotilgængeligheden blev påvist at være høj. Middelværdien for Tmax for spinosyner A og D var 4 timer og middelværdierne for elimineringshalveringstiden var 131 og 135 timer. AUC-værdierne steg nogenlunde lineært, mens Cmax steg lidt mindre end lineært med tiltagende dosishastigheder over det tilsigtede doseringsinterval for behandling. I forsøg udelukkende med spinosad var AUC- og Cmax-værdierne endvidere højere hos hunde, som havde fået mad, end hos fastende hunde. Det anbefales derfor at behandle hunde med mad, da dette maksimerer loppernes mulighed for at indtage dødelige mængder af spinosad.

I studier udelukkende med spinosad blev de primære biliære, fækale og urinmetabolitter hos både rotter og hunde identificeret som demetylerede spinosyner, glutathion konjugater af forbindelsen, samt N-demetylerede spinosyner A og D. Udskillelse sker hovedsagligt gennem galde og afføring og i mindre udstrækning i urinen. Udskillelse gennem afføringen udgjorde langt størstedelen af metabolitter hos hunde.

Milbemycinoxim er et systemisk makrocyklisk lakton, der indeholder to hovedfaktorer A₃ og A₄ (forholdet A₃:A₄ er 20:80). I modsætning til for spinosad vedholdes det konsekvente forhold mellem de enkelte faktorer ikke i farmakokinetiske undersøgelser. Milbemycin A₄ 5-oxim har tendens til

langsommere eliminering, hvilket resulterer i en eksponering på cirka 10 gange højere end milbemycin A₃ 5-oxim. Plasmakoncentrationer af milbemycinoxim og visse farmakokinetiske parametre er højere ved tilstedeværelsen af spinosad. Milbemycin A₃ og A₄ 5-oximer absorberes hurtigt og fordeles vidt hos hunde efter oral indgift. Plasmaproteinbinding er høj (> 96%). Biotilgængeligheden blev påvist at være høj. Den gennemsnitlige T_{max} for milbemycin A₃ og A₄ 5-oximer var typisk 4 timer, og de gennemsnitlige elimineringshalveringstider var 33,9 og 77,2 timer. AUC-værdierne steg nogenlunde lineært, mens C_{max} steg lidt mindre end lineært med tiltagende dosishastigheder over det tilstgdede doseringsinterval for behandling.

De primære fækale og urinmetabolitter hos hunde blev identificeret som glucuronid-konjugat af A₃ eller A₄ 5-oximer, dealkylerede milbemycin A₃ eller A₄ 5-oximer, og hydroxyleret milbemycin A₄ 5-oxim. Hos rotter doseret med milbemycin A₄ 5-oxim, var hovedmetabolitterne identificeret i urinen og afføringen mono-, di-, og trihydroxy-milbemycin A₄ 5-oximer. Hos hunde blev hydroxymilbemycin A₄ 5-oxim kun detekteret i plasma, men ikke i urinen eller afføringen. Dette antyder dominerende udskillelse af konjugerede metabolitter hos hunde. Udskillelse sker hovedsagligt gennem galde og afføring og i mindre udstrækning i urinen. Udskillelse gennem afføringen udgjorde langt størstedelen af metabolitter hos hunde.

Gentagen oral indgift af spinosad og milbemycinoxim en gang om måneden over 6 måneder viste tegn på akkumulation af spinosad og milbemycinoxim hos unge hunde.

Hos unge hunde resulterede gentagen oral indgift af spinosad og milbemycinoxim over seks måneder i en stigning i de lave plasmakoncentrationer af spinosad og milbemycin i løbet af hele studiet. Trugkoncentrationer af spinosad blev fordoblet hver måned op til 5. måned. Stigningen i plasmakoncentrationer havde en stærk korrelation med en stigning i terminale elimineringshalveringstider. I et andet studie, efter gentagen oral indgift af 70 mg spinosad og 1,18 mg milbemycin oxim/kg legemsvægt til fodrede unge hunde i tolv måneder i træk, opnåedes steady state for systemisk eksponering (AUC) efter 7 måneder. På det tidspunkt svarede den systemiske eksponering (AUC) hos unge hunde til eksponeringen hos voksne. C_{max} var sammenlignelig mellem unge hunde og voksne hunde fra 1. måned, hvilket indikerer, at der ikke er øget risiko for akut toksicitet.

Hos voksne hunde blev der set stigninger i elimineringshalveringstider i op til 3. måned efter gentagen oral indgift af spinosad og milbemycinoxim i seks måneder i træk. I et separat studie med indgift en gang om måneden i tre på hinanden følgende måneder blev der ikke set nogen stigninger i C_{max}, AUC eller elimineringshalveringstider, når værdier fra den tredje og første måned blev sammenlignet. I et andet studie, efter gentagen oral indgift af 70 mg spinosad og 1,18 mg milbemycin oxim/kg legemsvægt til fodrede voksne hunde i tolv måneder i træk opnåedes steady state for systemisk eksponering (AUC) i måned 3.

Kartoner indeholdende en blisterpakke med 1, 3 eller 6 tygetabletter. Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

De bedes kontakte den lokale repræsentant for indehaveren af markedsføringstilladelsen, hvis De ønsker yderligere oplysninger om dette lægemiddel.