

ANHANG I

ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES TIERARZNEIMITTELS

Arzneimittel nicht länger zugelassen

1. BEZEICHNUNG DES TIERARZNEIMITTELS

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

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Wirkstoffe:

Jede Tablette enthält:

	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

Die vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile finden Sie unter Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Kautabletten.

Gefleckte hellbraune bis braune, runde, bikonvexe Tabletten mit einem eingestanzten Code auf einer Seite und Einkerbungen auf der anderen Seite.

Die folgende Liste enthält die Codes und die Anzahl der Einkerbungen, die die einzelnen Tablettenstärken kennzeichnet:

Trifexis 270 mg/4,5 mg Tabletten:	4333 und 2 Einkerbungen
Trifexis 425 mg/7,1 mg Tabletten:	4346 und 3 Einkerbungen
Trifexis 665 mg/11,1 mg Tabletten:	4347 und keine Einkerbung
Trifexis 1040 mg/17,4 mg Tabletten:	4349 und 4 Einkerbungen
Trifexis 1620 mg/27 mg Tabletten:	4336 und 5 Einkerbungen

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Zieltierart

Hund

4.2 Anwendungsgebiete und Angabe der Zieltierart

Zur Behandlung und Vorbeugung von Flohbefall (*Ctenocephalides felis*) bei Hunden, bei denen gleichzeitig eine oder mehrere der folgenden Indikationen erforderlich sind:

- Prävention der Herzwurmerkrankung (L3, L4 *Dirofilaria immitis*),
- Prävention der Angiostrongylose durch Verringerung des Infektionsniveaus von unreifen adulten (L5) *Angiostrongylus vasorum* - Stadien Behandlung von Magen-Darm-Nematoden-Infektionen durch Hakenwürmer (L4, unreife adulte (L5) und adulte *Ancylostoma caninum*), Rundwürmer

(unreife adulte (L5) und adulte *Toxocara canis* und adulte *Toxascaris leonina*) und Peitschenwürmer (adulte *Trichuris vulpis*).

Die vorbeugende Wirkung gegen einen erneuten Flohbefall ist das Ergebnis der adultiziden Wirkung und der Reduktion der Eiproduktion und hält nach einer einmaligen Anwendung des Tierarzneimittels bis zu 4 Wochen an.

Das Tierarzneimittel kann als Teil einer Behandlungsstrategie zur Kontrolle der Allergischen Flohdermatitis (AFD) eingesetzt werden.

4.3 Gegenanzeigen

Nicht anwenden bei Hunden unter 14 Wochen.

Nicht anwenden bei bekannter Überempfindlichkeit gegenüber den Wirkstoffen oder einem der sonstigen Bestandteile.

4.4 Besondere Warnhinweise für jede Zieltierart

Die Anwendung dieses Tierarzneimittels sollte auf der gesicherten Diagnose einer gleichzeitig auftretenden Mischinfektion beruhen (oder bei vorbeugenden Maßnahmen auf dem Infektionsrisiko) (siehe auch Abschnitt 4.2).

Alle im Haushalt lebenden Hunde sollten behandelt werden. Im Haushalt lebende Katzen sollten mit einem für die Anwendung bei dieser Tierart zugelassenen Tierarzneimittel behandelt werden.

Flöhe von Haustieren befallen oft den Korb, den Schlaf- und regulären Ruheplatz des Tieres, wie z. B. Teppiche und Polstermöbel. Im Fall eines sehr starken Flohbefalls und zu Beginn der Kontrollmaßnahmen sollten diese Bereiche mit einem geeigneten Insektizid behandelt und danach regelmäßig abgesaugt werden.

Auch nach Anwendung des Tierarzneimittels können eine Zeit lang Flöhe gefunden werden, da adulte Flöhe aus Puppen schlüpfen können, die in der Umgebung bereits vorhanden waren. Regelmäßige monatliche Behandlungen mit dem insektiziden Wirkstoff Spinosad unterbrechen den Lebenszyklus des Flohs und können zur Kontrolle der Flohpopulation in kontaminierten Haushalten durchgeführt werden.

Nach häufiger, wiederholter Anwendung von Anthelminthika einer Substanzklasse kann sich eine Resistenz der Parasiten gegen diese Substanzklasse entwickeln. Deshalb sollte die Anwendung dieses Tierarzneimittels aufgrund einer Einzelfallbewertung und lokalen, epidemiologischen Informationen über die derzeitige Empfindlichkeit der Parasitenspezies erfolgen, um die Möglichkeit einer zukünftigen Resistenzentwicklung einzuschränken.

Die Aufrechterhaltung der Wirksamkeit makrozyklischer Lactone ist für die Kontrolle von *Dirofilaria immitis* entscheidend. Daher wird, um das Risiko einer Resistenzentwicklung zu minimieren, empfohlen, Hunde zu Saisonbeginn vor Beginn der vorbeugenden monatlichen Behandlung auf zirkulierende Antigene und im Blut befindliche Mikrofilarien zu untersuchen.

4.5 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung bei Tieren

Bei Hunden mit bekannter Epilepsie mit Vorsicht anwenden.

Da bisher keine Studien an kranken bzw. genesenden Hunden durchgeführt wurden, sollte das Tierarzneimittel nur nach entsprechender Nutzen-Risiko-Bewertung durch den behandelnden Tierarzt angewendet werden.

Die Verträglichkeit dieses Tierarzneimittels wurde bei Hunden mit einer Empfindlichkeit gegen Avermectine bzw. Hunden mit einer MDR-1-Mutation nicht ausreichend nachgewiesen. Bei diesen Hunden kann das Risiko für Nebenwirkungen größer sein, wenn sie mit diesem Tierarzneimittel behandelt werden, deshalb sollten solche Tiere mit besonderer Vorsicht behandelt werden.

Bei Hunden unter 3,9 kg ist eine akkurate Dosierung nicht möglich. Aus diesem Grund wird die Anwendung dieses Tierarzneimittels bei diesen Hunden nicht empfohlen.

Das empfohlene Dosierungsschema muss befolgt und darf nicht überschritten werden (siehe Abschnitt 4.10).

Die Verträglichkeit der Anwendung der empfohlenen Höchstdosis (70 mg/kg Spinosad und 1,18 mg/kg Milbemycinoxim) als Kapseln wurde für 12 Monate nachgewiesen. Ein leichter Anstieg der Plasma-Leberenzyme und Hämoglobin-Verteilungsbreite (HDW) wurde während der Studie beobachtet, aber klinisch relevante Befunde wurden diesen Veränderungen nicht zugeschrieben. Die Verträglichkeit der Anwendung von Überdosierungen bis zum 3,6-fachen der empfohlenen Dosis wurde für einen Zeitraum von 6 monatlichen Anwendungen nachgewiesen.

Vor der ersten Anwendung müssen Hunde, die in Gebieten leben, in denen Herzwürmer endemisch auftreten, oder die ein solches Gebiet besucht haben, auf eine bestehende Herzwurmerkrankung hin getestet werden. Im Ermessen des Tierarztes müssen infizierte Hunde mit einem Adultizid behandelt werden, um die adulten Herzwürmer abzutöten.

Es wird empfohlen, den behandelten Hund bis zu 24 Stunden nach der Verabreichung des Tierarzneimittels auf mögliche Nebenwirkungen hin zu beobachten (siehe Abschnitt 4.6). Suchen Sie im Fall von Nebenwirkungen einen Tierarzt auf.

Besondere Vorsichtsmaßnahmen für den Anwender

Bei versehentlicher Einnahme kann es zu Nebenwirkungen kommen.

Bei versehentlicher Einnahme ist unverzüglich ein Arzt zu Rate zu ziehen und die Packungsbeilage oder das Etikett vorzuzeigen.

Nach der Anwendung die Hände waschen.

Kinder dürfen nicht mit dem Tierarzneimittel in Kontakt kommen. Bei versehentlicher Einnahme kann es zu Nebenwirkungen kommen.

4.6 Nebenwirkungen (Häufigkeit und Schwere)

Eine häufig beobachtete Nebenwirkung ist Erbrechen, das innerhalb der ersten 48 Stunden nach der Einnahme auftritt. In der Mehrheit der Fälle war das Erbrechen vorübergehend und leicht und erforderte keine symptomatische Behandlung.

Bei Dosierungen von 30 bis 60 mg Spinosad und 0,5 bis 1 mg Milbemycinoxim pro kg Körpergewicht wurden häufig Lethargie, Anorexie/Appetitlosigkeit, Diarrhö, Pruritus, Dermatitis und Rötung der Haut und der Ohrmuschel beobachtet. Hypersalivation, Muskelzittern, Ataxie und Krampfanfälle traten gelegentlich auf. Berichten nach Markteinführung von Spinosad zufolge wurden in sehr seltenen Fällen Blindheit, beeinträchtigtes Sehvermögen und andere Augenkrankheiten beobachtet.

Die Angaben zur Häufigkeit von Nebenwirkungen sind folgendermaßen definiert:

- Sehr häufig (mehr als 1 von 10 behandelten Tieren zeigen Nebenwirkungen während der Behandlung)
- Häufig (mehr als 1 aber weniger als 10 von 100 behandelten Tieren)
- Gelegentlich (mehr als 1 aber weniger als 10 von 1000 behandelten Tieren)
- Selten (mehr als 1 aber weniger als 10 von 10.000 behandelten Tieren)

- Sehr selten (weniger als 1 von 10.000 behandelten Tieren, einschließlich Einzelfallberichte).

4.7 Anwendung während der Trächtigkeit, Laktation oder der Legeperiode

Laboruntersuchungen an Ratten und Kaninchen zur Wirkung von Spinosad und Milbemycinoxim ergaben keine Hinweise auf teratogene, fetotoxische oder maternotoxische Wirkungen oder Wirkungen auf die Fortpflanzungsfähigkeit bei männlichen und weiblichen Tieren.

Die Verträglichkeit dieses Tierarzneimittels bei trächtigen oder laktierenden Hündinnen wurde nicht ausreichend nachgewiesen. Spinosad wird im Kolostrum und in der Milch von laktierenden Hündinnen ausgeschieden. Die Ausscheidung von Milbemycinoxim bei laktierenden Hündinnen wurde nicht untersucht und die Verträglichkeit bei säugenden Welpen wurde nicht nachgewiesen. Daher sollte das Tierarzneimittel während der Trächtigkeit und Laktation nur nach entsprechender Nutzen-Risiko-Bewertung durch den behandelnden Tierarzt angewendet werden.

Da die Verträglichkeit des Tierarzneimittels bei zur Zucht eingesetzten Rüden nicht nachgewiesen wurde, sollte es nur nach entsprechender Nutzen-Risiko-Bewertung durch den behandelnden Tierarzt angewendet werden.

4.8 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und andere Wechselwirkungen

Spinosad und Milbemycinoxim sind nachweislich Substrate des P-Glycoproteins (P-gp) und könnten deshalb mit anderen P-gp-Substraten (z. B. Digoxin, Doxorubicin) oder anderen makrozyklischen Lactonen interagieren. Aus diesem Grund könnte eine gleichzeitige Behandlung mit anderen P-gp-Substraten zu einer erhöhten Toxizität führen.

Berichte nach der Markteinführung über die gleichzeitige Anwendung von Spinosad mit Ivermectin bei Hunden weisen darauf hin, dass es bei diesen Hunden zu Zittern/Zuckungen, Speichelfluss/Sabbern, Krämpfen, Ataxie, Mydriasis, Blindheit und Desorientierung kam.

4.9 Dosierung und Art der Anwendung

Zum Eingeben.

Dosierung:

Das Tierarzneimittel ist gemäß der folgenden Tabelle zu verabreichen, um eine Dosis von 45–70 mg Spinosad und 0,75–1,18 mg Milbemycinoxim/kg Körpergewicht zu gewährleisten.

Körpergewicht des Hundes (kg)	Stärke und Anzahl der zu verabreichenden Tabletten:				
	Trifexis 270 mg/4,5 mg	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

Art der Anwendung:

Das Tierarzneimittel mit Futter oder direkt nach dem Füttern verabreichen.

Je nach der örtlichen, epidemiologischen Situation kann das Tierarzneimittel in monatlichen Abständen während der Saison in der empfohlenen Dosis verabreicht werden. Das

Kombinationsprodukt (Trifexis) darf allerdings nicht länger als 6 aufeinander folgende Monate innerhalb eines Jahres verabreicht werden.

Lässt sich der Hund die Tablette(n) nicht direkt ins Maul geben, kann/können diese unter das Futter gemischt werden. Die Wirkungsdauer kann kürzer ausfallen, wenn die Dosis auf leeren Magen verabreicht wird.

Nach Verabreichung der Tablette den Hund genau beobachten. Falls es innerhalb einer Stunde nach der Verabreichung zu Erbrechen kommt und die Tablette noch sichtbar ist, geben Sie eine weitere volle Dosis.

Bei Auslassen einer Dosis das Tierarzneimittel mit der nächsten Fütterung verabreichen und einen monatlichen Dosisplan erneut beginnen.

Das Tierarzneimittel kann als Teil einer saisonalen Präventionsstrategie verabreicht werden, wenn Flöhe und Moskitos oder Schnecken/Nacktschnecken vorhanden sind.

Hunde, die nicht in Gebieten, in denen Herzwürmer endemisch auftreten, leben:

Trifexis kann als Teil der saisonalen Vorbeugung gegen Flöhe (als Ersatz der Behandlung mit einem monovalenten Flohmittel) bei Hunden eingesetzt werden, bei denen gleichzeitig eine gastrointestinale Nematodeninfektion diagnostiziert wurde. Zur Behandlung einer gastrointestinalen Nematodeninfektion ist eine einmalige Behandlung wirksam. Nach Behandlung der Nematodeninfektion sollte die vorbeugende Flohbehandlung mit einem monovalenten Mittel fortgesetzt werden.

Hunde, die in Gebieten, in denen Herzwürmer endemisch auftreten, leben:

Vor der Behandlung mit Trifexis sind die Hinweise in Abschnitt 4.5 zu beachten.

Zur Vorbeugung der Herzwurmerkrankung und zur gleichzeitigen Behandlung und Vorbeugung eines Flohbefalls muss das Tierarzneimittel während der Jahreszeit, in der es Stechmücken und Flöhe gibt, regelmäßig in monatlichen Abständen verabreicht werden. Das Tierarzneimittel muss einen Monat vor dem erwarteten Aufkommen von Stechmücken verabreicht werden. Es wird empfohlen, die Behandlung der Herzwurmerkrankung bis mindestens einen Monat nach der letzten Exposition gegenüber Stechmücken regelmäßig in monatlichen Abständen fortzusetzen, jedoch sollte Trifexis nicht länger als 6 aufeinander folgende Monate innerhalb eines Jahres verabreicht werden.

Wenn Trifexis als Ersatz für ein anderes vorbeugendes Arzneimittel gegen Herzwürmer angewendet werden soll, muss die erste Trifexis-Dosis innerhalb eines Monats nach der letzten Dosis des vorherigen Arzneimittels verabreicht werden.

Bei Hunden, die in ein Herzwurm-Gebiet reisen, sollte die Behandlung innerhalb eines Monats nach Ankunft begonnen werden. Die Herzwurmbehandlung sollte monatlich fortgesetzt werden, wobei die letzte Dosis einen Monat, nachdem der Hund das Gebiet verlassen hat, verabreicht werden sollte, jedoch sollte Trifexis nicht länger als 6 aufeinander folgende Monate innerhalb eines Jahres verabreicht werden.

Zur Prävention von Lungenwurmerkrankungen durch Verringerung des Infektionsniveaus von unreifen adulten (L5) *Angiostrongylus vasorum* Larven sowie der gleichzeitigen Behandlung und Prävention von Flohbefall muss das Tierarzneimittel in regelmäßigen monatlichen Abständen während der Jahreszeit verabreicht werden, wenn Schnecken/Nacktschnecken und Flöhe vorhanden sind. Es wird empfohlen, die Lungenwurmprävention bis mindestens 1 Monat nach der letzten Exposition gegenüber Nacktschnecken und Schnecken durchzuführen, jedoch sollte Trifexis nicht länger als 6 aufeinander folgende Monate innerhalb eines Jahres verabreicht werden.

Lassen Sie sich von einem Tierarzt über den optimalen Zeitpunkt für den Beginn der Behandlung mit diesem Tierarzneimittel beraten.

4.10 Überdosierung (Symptome, Notfallmaßnahmen, Gegenmittel), falls erforderlich

Die orale Verabreichung von Spinosad- und Milbemycinoxim-Kombinationstabletten an junge Hunde in einer mittleren kumulativen Dosis von bis zu 255 mg Spinosad und 4,2 mg Milbemycinoxim/kg Körpergewicht (das bis zu 3,6-Fache der Behandlungsdosis) in monatlichen Abständen über 6 aufeinanderfolgende Dosierungsperioden wurde gut vertragen. Erbrechen wurde bei Hunden der Behandlungs- sowie der Kontrollgruppe mit ähnlicher Häufigkeit beobachtet. Im Verlauf der Studie beobachtete Nebenwirkungen waren unter anderem Erbrechen, Diarrhö, Hautläsionen, Salivation, Tremor, verminderte Aktivität, Husten und Vokalisation.

Bei akuter Überdosierung, die dem 1,5-fachen der empfohlenen Höchstdosis entspricht, trat bei 17 % der Hunde Erbrechen und bei 8 % der Hunde Hypersalivation auf. Bei akuter Überdosierung, die dem 3-fachen der empfohlenen Höchstdosis entspricht, trat bei der Hälfte der Tiere Erbrechen auf, in manchen Fällen wiederholt. Bei akuter Überdosierung, die dem 3-fachen der empfohlenen Höchstdosis entspricht, wurden außerdem Nebenwirkungen potenziell neurologischen Ursprungs beobachtet (z. B. verminderte Aktivität (8 %), Hypersalivation (17 %) oder Stolpern (8 %)). Eine verminderte Aktivität wurde bei Hunden der Kontroll- und der Behandlungsgruppe mit der 3-fachen Überdosierung in der gleichen Häufigkeit beobachtet. Alle Nebenwirkungen waren vorübergehend und nicht behandlungsbedürftig.

Die Häufigkeit von Erbrechen am Tag oder am Tag nach der Behandlung nimmt in Abhängigkeit der Dosis zu. Erbrechen wird höchstwahrscheinlich von einer lokalen Wirkung auf den Dünndarm verursacht. Bei Dosen über der empfohlenen Dosis tritt Erbrechen sehr häufig auf.

Neurotoxizität, gekennzeichnet durch vorübergehende, leichte Depression, Ataxie, Zittern, Mydriasis und übermäßige Salivation wurde bei Hunden beobachtet, denen Milbemycinoxim allein in höheren Dosen-(5–10 mg/kg) verabreicht wurde.

Ein Antidot ist nicht verfügbar. Im Fall unerwünschter Nebenwirkungen sollte eine symptomatische Behandlung erfolgen.

4.11 Wartezeit(en)

Nicht zutreffend.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

Pharmakotherapeutische Gruppe: Antiparasitika, Insektizide und Repellenzien – Endektozide
ATCvet-Code: QP54AB51 (Milbemycin-Kombinationen)

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Spinosad besteht aus Spinosyn A und Spinosyn D. Die insektizide Wirkung von Spinosad ist gekennzeichnet durch eine Nervenerregung, die zu Muskelkontraktionen und Tremor, Erschöpfung, Lähmung und schnellem Tod des Flohs führt. Diese Wirkungen werden primär durch die Aktivierung des nikotinergen Acetylcholinrezeptors (nAChR) hervorgerufen. Spinosad interagiert nicht mit bekannten Bindungsstellen anderer nikotinerger oder GABAerger Insektizide wie Neonicotinoide (Imidacloprid oder Nitenpyram), Fiprole (Fipronil), Milbemycine, Avermectine (z. B. Selamectin) oder Cycloidiene, sondern durch einen neuartigen insektiziden Mechanismus. Spinosad besitzt demnach einen anderen Wirkmechanismus als andere Mittel zur Floh- oder Insektenkontrolle. Spinosad tötet Flöhe bereits 30 Minuten nach Verabreichung; innerhalb von 4 Stunden nach der Behandlung sind 100 % der Flöhe tot oder moribund.

Milbemycinoxim ist ein antiparasitäres Endektozid aus der Gruppe der makrozyklischen Lactone. Milbemycinoxim wird als Fermentierungsprodukt von *Streptomyces hygroscopicus* var. *aureolacrimosus* gewonnen. Es wirkt gegen Milben, Larven- und adulte Stadien von Nematoden

sowie gegen *Dirofilaria immitis*-Larven. Die Aktivität von Milbemycinoxim hängt mit seiner Wirkung auf die Neurotransmission bei wirbellosen Tieren zusammen. Milbemycinoxim steigert wie Avermectine und andere Milbemycine die Membranpermeabilität von Nematoden und Insekten für Chloridionen durch glutamatgesteuerte Chloridionenkanäle (verwandt mit GABA- und Glycinrezeptoren von Vertebraten). Dies führt zur Hyperpolarisation der neuromuskulären Membran und zu einer schlaffen Lähmung und zum Tod des Parasiten.

5.2 Angaben zur Pharmakokinetik

Spinosad besteht zu etwa 90 % aus Spinosyn A und D. Von diesen 90 % beträgt das Verhältnis von Spinosyn A zu A+D 0,85, bei einer Berechnung von Spinosyn A/Spinosyn A+D. Die Konstanz dieses Verhältnisses in pharmakokinetischen und anderen Studien weist darauf hin, dass Resorption, Verstoffwechslung und Eliminierung der beiden wichtigsten Spinosyne vergleichbar sind.

Nach oraler Verabreichung von 45 mg Spinosad und 0,75 mg Milbemycinoxim/kg Körpergewicht an gefütterte Hunde werden Spinosyn A und Spinosyn D schnell resorbiert und weitreichend verteilt. Die Plasmaproteinbindung ist hoch (> 98 %). Die Bioverfügbarkeit ist nachweislich hoch. Die mittlere T_{max} für Spinosyn A und Spinosyn D betrug 4 Stunden, und die mittleren Eliminationshalbwertzeiten lagen zwischen 131 und 135 Stunden. Die AUC-Werte stiegen etwa linear, während C_{max} bei zunehmenden Dosisraten oberhalb des angestrebten therapeutischen Dosisbereichs etwas weniger als linear anstieg. Außerdem waren in Studien zu Spinosad allein die AUC- und C_{max} -Werte bei gefütterten Hunden höher als bei nicht gefütterten Hunden. Deshalb wird die Anwendung des Tierarzneimittels zusammen mit Futter empfohlen, da dies die Wahrscheinlichkeit erhöht, dass Flöhe letale Mengen Spinosad aufnehmen.

In Studien zu Spinosad allein wurden die primären Metaboliten in Galle, Kot und Urin sowohl bei Ratten als auch bei Hunden als demethylierte Spinosyne, Glutathion-Konjugate der Muttersubstanzen und N-demethylierte Spinosyne A und D identifiziert. Die Ausscheidung erfolgt hauptsächlich über die Galle und den Kot sowie in geringerem Maße über den Urin. Bei Hunden werden die Metaboliten überwiegend über den Kot ausgeschieden.

Milbemycinoxim ist ein systemisches makrozyklisches Lacton, das zwei Hauptfaktoren, A_3 und A_4 (das Verhältnis von $A_3:A_4$ beträgt 20:80), enthält. Im Gegensatz zu Spinosad ist das Verhältnis der einzelnen Faktoren in pharmakokinetischen Studien unbeständig. Milbemycin A_4 -5-oxim wird tendenziell langsamer eliminiert, was zu einer etwa 10-mal höheren Exposition als bei Milbemycin A_3 -5-oxim führt. Die Plasmakonzentrationen und einige pharmakokinetische Parameter von Milbemycinoxim sind in Gegenwart von Spinosad erhöht. Milbemycin A_3 - und A_4 -5-oxime werden nach oraler Verabreichung bei Hunden schnell resorbiert und weitreichend verteilt. Die Plasmaproteinbindung ist hoch (> 96 %). Die Bioverfügbarkeit ist nachweislich hoch. Die mittlere T_{max} für Milbemycin A_3 - und A_4 -5-oxime betrug in der Regel 4 Stunden und die mittleren Eliminationshalbwertzeiten lagen zwischen 33,9 und 77,2 Stunden. Die AUC-Werte stiegen etwa linear, während C_{max} bei zunehmenden Dosisraten oberhalb des angestrebten therapeutischen Dosisbereichs etwas weniger als linear anstieg.

Die primären Metaboliten in Kot- und Urin von Hunden wurden als Glucuronid-Konjugate von Milbemycin A_3 - oder A_4 -5-oximen, dealkylierte Milbemycin A_3 - oder A_4 -5-oxime und hydroxyliertes Milbemycin A_4 -5-oxim identifiziert. Die bei Ratten, denen Milbemycin A_4 -5-oxim verabreicht wurde, in Urin und Kot identifizierten Hauptmetaboliten waren Mono-, Di- und Trihydroxy-Milbemycin A_4 -5-oxime. Bei Hunden wurde Hydroxy-Milbemycin A_4 -5-oxim nur im Plasma festgestellt, jedoch nicht im Urin oder Kot, was nahelegt, dass bei Hunden hauptsächlich konjugierte Metaboliten ausgeschieden werden. Die Ausscheidung erfolgt hauptsächlich über den Kot sowie in geringerem Maße über den Urin. Bei Hunden werden die Metaboliten überwiegend über den Kot ausgeschieden.

Die monatlich wiederholte orale Verabreichung von Spinosad und Milbemycinoxim über sechs Monate belegt, dass Spinosad und Milbemycinoxim bei jungen Hunden akkumulieren. Bei jungen Hunden stiegen die Talspiegel von Spinosad und Milbemycinoxim im Plasma nach wiederholter oraler Verabreichung von Spinosad und Milbemycinoxim über sechs Monate im Studienverlauf an. Die

Talspiegel von Spinosad verdoppelten sich monatlich bis zum fünften Monat. Der Anstieg der Plasmakonzentrationen korrelierte stark mit einem Anstieg der terminalen Eliminationshalbwertzeiten. In einer anderen Studie, in der jungen Hunden über 12 aufeinander folgende Monate lang wiederholt 70 mg Spinosad und 1,18 mg Milbemycinoxim/kg Körpergewicht oral verabreicht wurden, wurde der Steady State der systemischen Exposition (AUC) in Monat 7 erreicht. Zu diesem Zeitpunkt war die systemische Exposition (AUC) bei jungen Hunden der der erwachsenen Tiere vergleichbar. Beginnend mit Monat 1 waren die C_{max} -Werte bei den jungen Hunden denen bei den erwachsenen Hunden vergleichbar. Dies deutet auf kein erhöhtes Risiko für akute Toxizität.

Bei erwachsenen Hunden wurde nach wiederholter oraler Verabreichung von Spinosad und Milbemycinoxim über sechs Monate in Folge ein Anstieg der Eliminationshalbwertzeiten bis zum dritten Monat beobachtet. In einer separaten Studie mit einer Verabreichung in drei aufeinander folgenden Monaten wurde kein Anstieg der C_{max} -, AUC- oder Eliminationshalbwertzeiten beim Vergleich der Werte aus dem dritten und dem ersten Monat beobachtet. In einer weiteren Studie, in der erwachsene Hunde in monatlichen Abständen mit der Fütterung eine Dosis von 70 mg Spinosad und 1,18 mg Milbemycinoxim/kg Körpergewicht für einen Zeitraum von 12 Monaten erhielten, wurde der Steady State der systemischen Exposition (AUC) im Monat 3 erreicht.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Verzeichnis der sonstigen Bestandteile

Mikrokristalline Cellulose
Hydroxypropylcellulose
Hochdisperses Siliciumdioxid
Croscarmellose-Natrium
Magnesiumstearat
Künstliches Rindfleischaroma

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

Haltbarkeit des Tierarzneimittels im unversehrten Behältnis: 3 Jahre

6.4 Besondere Lagerungshinweise

Für dieses Tierarzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

6.5 Art und Beschaffenheit des Behältnisses

Blisterpackungen (je 1, 3 oder 6 Kautabletten) in einer Schachtel. Die Blisterpackungen werden aus Aluminiumverbund geformt und mit einer PVC-basierten Schicht hitzeversiegelt (die Produkt-Kontaktfläche besteht aus PVC).

Schachtel mit 1 Blisterpackung.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Entsorgung nicht verwendeter Tierarzneimittel oder bei der Anwendung entstehender Abfälle

Nicht verwendete Tierarzneimittel oder davon stammende Abfallmaterialien sind entsprechend den nationalen Vorschriften zu entsorgen.

7. ZULASSUNGSINHABER

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

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

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

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ERSTZULASSUNG / VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erstzulassung: 19/09/2013

10. STAND DER INFORMATION

Detaillierte Angaben zu diesem Tierarzneimittel finden Sie auf der Website der Europäischen Arzneimittel-Agentur unter <http://www.ema.europa.eu/>.

11. VERBOT DES VERKAUFS, DER ABGABE UND/ODER DER ANWENDUNG

Nicht zutreffend.

ANHANG II

- A. HERSTELLER, DER FÜR DIE CHARGENFREIGABE VERANTWORTLICH IST**
- B. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE ABGABE UND DEN GEBRAUCH**
- C. ANGABE DER RÜCKSTANDSHÖCHSTMENGEN (MRLs)**
- D. SONSTIGE BEDINGUNGEN UND AUFLAGEN DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN**

A. HERSTELLER, DER FÜR DIE CHARGENFREIGABE VERANTWORTLICH IST

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

B. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE ABGABE UND DEN GEBRAUCH

Tierarzneimittel, das der Verschreibungspflicht unterliegt.

C. ANGABE DER RÜCKSTANDSHÖCHSTMENGEN (MRLs)

Nicht zutreffend.

D. SONSTIGE BEDINGUNGEN UND ANFORDERUNGEN FÜR DIE GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN

Arzneimittel nicht länger zugelassen

Arzneimittel nicht länger zugelassen

ANHANG III
KENNZEICHNUNG UND PACKUNGSBEILAGE

Arzneimittel nicht länger zugelassen

A. KENNZEICHNUNG

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

Umkarton

1. BEZEICHNUNG DES TIERARZNEIMITTELS

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

Spinosad/Milbemycinoxim

2. WIRKSTOFF(E) UND SONSTIGE BESTANDTEILE

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. DARREICHUNGSFORM

Kautabletten

4. PACKUNGSGRÖSSE(N)

1 Kautablette
3 Kautabletten
6 Kautabletten

5. ZIELTIERART(EN)

Hund

6. ANWENDUNGSGEBIET(E)

Zur Behandlung und Vorbeugung eines Flohbefalls, sofern eine gleichzeitige Vorbeugung der Herzwurmerkrankung, der Angiostrongylose und/oder die gleichzeitige Behandlung einer Nematodeninfektion indiziert ist.

7. ART DER ANWENDUNG

Mit Futter verabreichen.
Lesen Sie vor der Anwendung die Packungsbeilage.

8. WARTEZEIT

9. BESONDERE WARNHINWEISE, SOWEIT ERFORDERLICH

Lesen Sie vor der Anwendung die Packungsbeilage.

10. VERFALLDATUM

Verwendbar bis {MM/JJJJ}

11. BESONDERE LAGERUNGSBEDINGUNGEN

12. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE ENTSORGUNG VON NICHT VERWENDETEN ARZNEIMITTELN ODER VON ABFALLMATERIALIEN, SOFERN ERFORDERLICH

Entsorgung: Lesen Sie vor der Anwendung die Packungsbeilage.

13. VERMERK „FÜR TIERE“ SOWIE BEDINGUNGEN ODER BESCHRÄNKUNGEN FÜR EINE SICHERE UND WIRKSAME ANWENDUNG DES TIERARZNEIMITTELS, SOFERN ZUTREFFEND

Für Tiere.

AT: Rezept- und apothekenpflichtig.

DE: Verschreibungspflichtig.

14. KINDERWARNHINWEIS „ARZNEIMITTEL UNZUGÄNGLICH FÜR KINDER AUFBEWAHREN“

Arzneimittel unzugänglich für Kinder aufbewahren.

15. NAME UND ANSCHRIFT DES ZULASSUNGSINHABERS

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

16. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/2/13/155/001 (1 Tablette, 270 mg/4,5 mg)

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

17. CHARGENBEZEICHNUNG DES HERSTELLERS

Ch.-B. {Nummer}

Arzneimittel nicht länger zugelassen

MINDESTANGABEN AUF BLISTERPACKUNGEN

BLISTER

1. BEZEICHNUNG DES TIERARZNEIMITTELS

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

2. ZULASSUNGSINHABER

Eli Lilly and Company Ltd

3. VERFALLDATUM

EXP {MM/JJJJ}

4. CHARGENBEZEICHNUNG

Lot {Nummer}

5. VERMERK „FÜR TIERE“

Für Tiere.

Arzneimittel nicht länger zugelassen

B. PACKUNGSBEILAGE

GEBRAUCHSINFORMATION FÜR:
Trifexis 270 mg/4,5 mg Kautabletten für Hunde
Trifexis 425 mg/7,1 mg Kautabletten für Hunde
Trifexis 665 mg/11,1 mg Kautabletten für Hunde
Trifexis 1040 mg/17,4 mg Kautabletten für Hunde
Trifexis 1620 mg/27 mg Kautabletten für Hunde

1. NAME UND ANSCHRIFT DES ZULASSUNGSINHABERS UND, WENN UNTERSCHIEDLICH, DES HERSTELLERS, DER FÜR DIE CHARGENFREIGABE VERANTWORTLICH IST

Zulassungsinhaber:

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

Für die Chargenfreigabe verantwortlicher Hersteller:

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

2. BEZEICHNUNG DES TIERARZNEIMITTELS

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

Spinosad/Milbemycinoxim

3. WIRKSTOFF(E) UND SONSTIGE BESTANDTEILE

Wirkstoffe:

Jede Tablette enthält:

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

Die Tabletten sind gefleckte, hellbraun bis braune, runde Kautabletten. Die folgende Liste enthält die Codes und die Anzahl der Einkerbungen, die die einzelnen Tablettenstärken kennzeichnet:

Trifexis 270 mg/4,5 mg Tabletten:	4333 und 2 Einkerbungen
Trifexis 425 mg/7,1 mg Tabletten:	4346 und 3 Einkerbungen

Trifexis 665 mg/11,1 mg Tabletten:	4347 und keine Einkerbung
Trifexis 1040 mg/17,4 mg Tabletten:	4349 und 4 Einkerbungen
Trifexis 1620 mg/27 mg Tabletten:	4336 und 5 Einkerbungen

4. ANWENDUNGSGEBIET(E)

Zur Behandlung und Vorbeugung von Flohbefall (*Ctenocephalides felis*) bei Hunden, bei denen gleichzeitig eine oder mehrere der folgenden Indikationen erforderlich sind:

- Prävention der Herzwurmerkrankung (L3, L4 *Dirofilaria immitis*),
- Prävention der Angiostrongylose durch Verringerung des Infektionsniveaus von unreifen adulten (L5) *Angiostrongylus vasorum*-Stadien
- Behandlung von Magen-Darm-Nematoden-Infektionen durch Hakenwürmer (L4, unreife adulte (L5) und adulte *Ancylostoma caninum*), Rundwürmer (unreife adulte (L5) und adulte *Toxocara canis* und adulte *Toxascaris leonina*) und Peitschenwürmer (adulte *Trichuris vulpis*).

Die vorbeugende Wirkung gegen einen erneuten Flohbefall ist das Ergebnis der adultiziden Wirkung und der Reduktion der Eiproduktion und hält nach einer einmaligen Anwendung dieses Tierarzneimittels bis zu 4 Wochen an.

Das Tierarzneimittel kann als Teil einer Behandlungsstrategie zur Kontrolle der Allergischen Flohdermatitis (AFD) eingesetzt werden.

5. GEGENANZEIGEN

Nicht anwenden bei Hunden unter 14 Wochen.

Nicht anwenden bei bekannter Überempfindlichkeit gegenüber den Wirkstoffen oder einem der Hilfsstoffe.

6. NEBENWIRKUNGEN

Eine häufig beobachtete Nebenwirkung ist Erbrechen, das innerhalb der ersten 48 Stunden nach der Einnahme auftritt. In der Mehrheit der Fälle war das Erbrechen vorübergehend und leicht und erforderte keine symptomatische Behandlung.

Bei Dosierungen von 30 bis 60 mg Spinosad und 0,5 bis 1 mg Milbemycinoxim pro kg Körpergewicht wurden häufig Lethargie, Anorexie/Appetitlosigkeit, Diarrhö, Pruritus (Juckreiz), Dermatitis (Hautentzündung) und Rötung der Haut und der Ohrmuschel beobachtet. Hypersalivation (erhöhter Speichelfluss), Muskeltremor, Ataxie und Krampfanfälle traten gelegentlich auf. Berichten nach Markteinführung von Spinosad zufolge wurden in sehr seltenen Fällen Blindheit, beeinträchtigtes Sehvermögen und andere Augenkrankheiten beobachtet.

Die Angaben zur Häufigkeit von Nebenwirkungen sind folgendermaßen definiert:

- Sehr häufig (mehr als 1 von 10 behandelten Tieren zeigen Nebenwirkungen während der Behandlung)
- Häufig (mehr als 1 aber weniger als 10 von 100 behandelten Tieren)
- Gelegentlich (mehr als 1 aber weniger als 10 von 1000 behandelten Tieren)
- Selten (mehr als 1 aber weniger als 10 von 10.000 behandelten Tieren)
- Sehr selten (weniger als 1 von 10.000 behandelten Tieren, einschließlich Einzelfallberichte).

Falls Sie Nebenwirkungen insbesondere solche, die nicht in der Packungsbeilage aufgeführt sind, bei Ihrem Tier feststellen, teilen Sie diese Ihrem Tierarzt oder Apotheker mit.

7. ZIELTIERART

Hund

8. DOSIERUNG FÜR JEDE TIERART, ART UND DAUER DER ANWENDUNG

Zum Eingeben.

Dosierung:

Das Tierarzneimittel ist gemäß der folgenden Tabelle zu verabreichen, um eine Dosis von 45–70 mg Spinosad und 0,75–1,18 mg Milbemycinoxim/kg Körpergewicht zu gewährleisten.

Körpergewicht des Hundes (kg)	Stärke und Anzahl der zu verabreichenden Tabletten:				
	Trifexis 270 mg/4,5 mg	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

Art der Anwendung:

Trifexis-Tabletten sollten mit Futter oder direkt nach dem Füttern verabreicht werden.

Je nach der örtlichen, epidemiologischen Situation und Entscheidung des behandelnden Tierarztes kann das Tierarzneimittel in der empfohlenen Dosis in monatlichen Abständen während der Saison wie unten beschrieben verabreicht werden. Das Kombinationsprodukt (Trifexis) darf allerdings nicht länger als 6 aufeinander folgende Monate innerhalb eines Jahres verabreicht werden.

Lässt sich der Hund die Tablette(n) nicht direkt ins Maul geben, kann/können diese unter das Futter gemischt werden. Die Wirkungsdauer kann kürzer ausfallen, wenn die Dosis auf leeren Magen verabreicht wird.

Nach Verabreichung der Tablette den Hund genau beobachten. Falls es innerhalb einer Stunde nach der Verabreichung zu Erbrechen kommt und die Tablette noch sichtbar ist, geben Sie eine weitere volle Dosis.

Bei Auslassen einer Dosis das Tierarzneimittel mit der nächsten Fütterung verabreichen und einen monatlichen Dosisplan erneut beginnen.

Das Tierarzneimittel kann als Teil einer saisonalen Präventionsstrategie verabreicht werden, wenn Flöhe und Moskitos oder Schnecken/Nacktschnecken vorhanden sind.

Hunde, die nicht in Gebieten, in denen Herzwürmer endemisch auftreten, leben:

Trifexis kann als Teil der saisonalen Vorbeugung gegen Flöhe (als Ersatz der Behandlung mit einem monovalenten Flohmittel) bei Hunden eingesetzt werden, bei denen gleichzeitig eine gastrointestinale Nematodeninfektion diagnostiziert wurde. Zur Behandlung einer gastrointestinalen Nematodeninfektion ist eine einmalige Behandlung wirksam. Nach Behandlung der Nematodeninfektion sollte die vorbeugende Flohbehandlung mit einem monovalenten Mittel fortgesetzt werden.

Hunde, die in Gebieten, in denen Herzwürmer endemisch auftreten, leben:

Vor der Behandlung mit Trifexis sollten die Hinweise in Abschnitt 12 beachtet werden.

Zur Vorbeugung der Herzwurmerkrankung und zur gleichzeitigen Behandlung und Vorbeugung eines Flohbefalls muss das Tierarzneimittel während der Jahreszeit, in der es Stechmücken und Flöhe gibt, regelmäßig in monatlichen Abständen verabreicht werden. Das Tierarzneimittel muss einen Monat vor dem erwarteten Aufkommen von Stechmücken verabreicht werden. Es wird empfohlen, die Behandlung der Herzwurmerkrankung bis mindestens einen Monat nach der letzten Exposition gegenüber Stechmücken regelmäßig in monatlichen Abständen fortzusetzen, jedoch sollte Trifexis nicht länger als 6 aufeinander folgende Monate innerhalb eines Jahres verabreicht werden.

Wenn Trifexis als Ersatz für ein anderes vorbeugendes Arzneimittel gegen Herzwürmer angewendet werden soll, muss die erste Trifexis-Dosis innerhalb eines Monats nach der letzten Dosis des vorherigen Arzneimittels verabreicht werden.

Bei Hunden, die in ein Herzwurm-Gebiet reisen, sollte die Behandlung innerhalb eines Monats nach Ankunft begonnen werden. Die Herzwurmbehandlung sollte monatlich fortgesetzt werden, wobei die letzte Dosis einen Monat, nachdem der Hund das Gebiet verlassen hat, verabreicht werden sollte, jedoch sollte Trifexis nicht länger als 6 aufeinander folgende Monate innerhalb eines Jahres verabreicht werden.

Zur Prävention von Lungenwurmerkrankungen durch Verringerung des Infektionsniveaus von unreifen adulten (L5) *Angiostrongylus vasorum* Larven sowie der gleichzeitigen Behandlung und Prävention von Flohbefall muss das Tierarzneimittel in regelmäßigen monatlichen Abständen während der Jahreszeit verabreicht werden, wenn Schnecken/Nacktschnecken und Flöhe vorhanden sind. Es wird empfohlen, die Lungenwurmprävention bis mindestens 1 Monat nach der letzten Exposition gegenüber Nacktschnecken und Schnecken durchzuführen, jedoch sollte Trifexis nicht länger als 6 aufeinander folgende Monate innerhalb eines Jahres verabreicht werden.

Lassen Sie sich von einem Tierarzt über den optimalen Zeitpunkt für den Beginn der Behandlung mit diesem Tierarzneimittel beraten.

9. HINWEISE FÜR DIE RICHTIGE ANWENDUNG

Das Tierarzneimittel mit Futter oder direkt nach dem Füttern verabreichen. Lässt sich der Hund die Tablette(n) nicht direkt ins Maul geben, kann/können diese unter das Futter gemischt werden. Die Wirkungsdauer kann kürzer ausfallen, wenn die Dosis auf leeren Magen verabreicht wird.

Nach Verabreichung der Tablette den Hund genau beobachten. Falls es innerhalb einer Stunde nach Verabreichung zu Erbrechen kommt und die Tablette noch sichtbar ist, geben Sie eine weitere volle Dosis.

Bei Auslassen einer Dosis das Tierarzneimittel mit der nächsten Fütterung verabreichen. Anschließend ab diesem Tag mit einem neuen monatlichen Dosisplan beginnen.

10. WARTEZEIT

Nicht zutreffend.

11. BESONDERE LAGERUNGSHINWEISE

Arzneimittel unzugänglich für Kinder aufbewahren.

Sie dürfen das Tierarzneimittel nach dem auf der Blisterpackung angegebenen Verfalldatum nach dem EXP nicht mehr anwenden.

Für dieses Tierarzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

12. BESONDERE WARNHINWEISE

Besondere Warnhinweise für jede Zieltierart:

Trifexis-Tabletten dürfen nur angewendet werden, wenn der Tierarzt die Diagnose einer Mischinfektion bestätigt hat (oder bei vorbeugenden Maßnahmen wegen Infektionsrisiko) (siehe Abschnitt 4).

Alle im Haushalt lebenden Hunde sollten behandelt werden. Im Haushalt lebende Katzen sollten mit einem für die Anwendung bei dieser Tierart zugelassenen Tierarzneimittel behandelt werden.

Flöhe von Haustieren befallen oft den Korb, den Schlaf- und regulären Ruheplatz des Tieres, wie z. B. Teppiche und Polstermöbel. Im Fall eines sehr starken Flohbefalls und zu Beginn der Kontrollmaßnahmen sollten diese Bereiche mit einem geeigneten Insektizid behandelt und danach regelmäßig abgesaugt werden.

Auch nach Anwendung des Tierarzneimittels können eine Zeit lang Flöhe gefunden werden, da adulte Flöhe aus Puppen schlüpfen können, die in der Umgebung bereits vorhanden waren. Regelmäßige monatliche Behandlungen mit dem insektiziden Wirkstoff dieses Tierarzneimittel (Spinosad) unterbrechen den Lebenszyklus des Flohs und können zur Kontrolle der Flohpopulation in kontaminierten Haushalten durchgeführt werden.

Nach häufiger, wiederholter Anwendung von Anthelminthika einer Substanzklasse kann sich eine Resistenz der Parasiten gegen diese Substanzklasse entwickeln. Deshalb sollte die Anwendung dieses Tierarzneimittels aufgrund einer Einzelfallbewertung und lokalen, epidemiologischen Informationen über die derzeitige Empfindlichkeit der Parasitenspezies erfolgen, um die Möglichkeit einer zukünftigen Resistenzentwicklung einzuschränken.

Die Aufrechterhaltung der Wirksamkeit makrozyklischer Lactone ist für die Kontrolle von *Dirofilaria immitis* entscheidend. Daher wird, um das Risiko einer Resistenzentwicklung zu minimieren, empfohlen, Hunde zu Saisonbeginn vor Beginn der vorbeugenden monatlichen Behandlung auf zirkulierende Antigene und im Blut befindliche Mikrofilarien zu untersuchen.

Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung bei Tieren:

Bei Hunden mit bekannter Epilepsie mit Vorsicht anwenden.

Da bisher keine Studien an kranken bzw. genesenden Hunden durchgeführt wurden, sollte das Tierarzneimittel nur nach entsprechender Nutzen-Risiko-Bewertung durch den behandelnden Tierarzt angewendet werden.

Die Verträglichkeit dieses Tierarzneimittels wurde bei Hunden mit einer Empfindlichkeit gegen Avermectine bzw. Hunden mit einer MDR-1-Mutation nicht ausreichend nachgewiesen. Bei diesen Hunden kann das Risiko für Nebenwirkungen größer sein, wenn sie mit diesem Tierarzneimittel behandelt werden. Solche Tiere sollten daher mit besonderer Vorsicht behandelt werden.

Bei Hunden unter 3,9 kg ist eine akkurate Dosierung nicht möglich. Aus diesem Grund wird die Anwendung dieses Tierarzneimittels bei diesen Hunden nicht empfohlen.

Das empfohlene Dosierungsschema muss befolgt und darf nicht überschritten werden.

Die Verträglichkeit der Anwendung der empfohlenen Höchstdosis (70 mg/kg Spinosad und 1,18 mg/kg Milbemycinoxim) als Kapseln wurde für 12 Monate nachgewiesen. Ein leichter Anstieg der Plasma-Leberenzyme und Hämoglobin-Verteilungsbreite (HDW) wurde während der Studie

beobachtet, aber klinisch relevante Befunde wurden diesen Veränderungen nicht zugeschrieben. Die Verträglichkeit der Anwendung von Überdosierungen bis zum 3,6-fachen der empfohlenen Dosis wurde für einen Zeitraum von 6 monatlichen Anwendungen nachgewiesen.

Vor der ersten Anwendung dieses Tierarzneimittels müssen Hunde, die in Gebieten leben, in denen Herzwürmer endemisch auftreten, oder die ein solches Gebiet besucht haben, auf eine bestehende Herzwurmerkrankung hin getestet werden. Im Ermessen des Tierarztes müssen infizierte Hunde mit einem Adultizid behandelt werden, um die adulten Herzwürmer abzutöten.

Es wird empfohlen, den behandelten Hund bis zu 24 Stunden nach der Verabreichung des Tierarzneimittels auf mögliche Nebenwirkungen hin zu beobachten (siehe Abschnitt 6). Suchen Sie im Fall von Nebenwirkungen einen Tierarzt auf.

Besondere Vorsichtsmaßnahmen für den Anwender:

Nach der Anwendung die Hände waschen.

Bei versehentlicher Einnahme kann es zu Nebenwirkungen kommen.

Bei versehentlicher Einnahme ist unverzüglich ein Arzt zu Rate zu ziehen und die Packungsbeilage oder das Etikett vorzuzeigen.

Kinder dürfen nicht mit dem Tierarzneimittel in Kontakt kommen. Bei versehentlicher Einnahme kann es zu Nebenwirkungen kommen.

Trächtigkeit und Laktation:

Laboruntersuchungen (an Ratten und Kaninchen) zur Wirkung von Spinosad und Milbemycinoxim ergaben keine Hinweise auf teratogene, fetotoxische oder maternotoxische Wirkungen oder Wirkungen auf die Fortpflanzungsfähigkeit bei männlichen und weiblichen Tieren.

Die Verträglichkeit dieses Tierarzneimittels bei trächtigen oder laktierenden Hündinnen wurde nicht ausreichend nachgewiesen. Spinosad wird im Kolostrum und in der Milch von laktierenden Hündinnen ausgeschieden. Die Ausscheidung von Milbemycinoxim bei laktierenden Hündinnen wurde nicht untersucht und die Verträglichkeit bei säugenden Welpen wurde nicht nachgewiesen. Daher sollte dieses Tierarzneimittel während der Trächtigkeit und Laktation nur nach entsprechender Nutzen-Risiko-Bewertung durch den behandelnden Tierarzt angewendet werden.

Fortpflanzungsfähigkeit:

Da die Verträglichkeit dieses Tierarzneimittels bei zur Zucht eingesetzten Rüden bisher nicht nachgewiesen wurde, sollte es nur nach entsprechender Nutzen-Risiko-Bewertung durch den behandelnden Tierarzt angewendet werden.

Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und andere Wechselwirkungen:

Spinosad und Milbemycinoxim sind nachweislich Substrate des P-Glycoproteins (P-gp) und könnten deshalb mit anderen P-gp-Substraten (z. B. Digoxin, Doxorubicin) oder anderen makrozyklischen Lactonen interagieren. Aus diesem Grund könnte eine gleichzeitige Behandlung mit anderen P-gp-Substraten zu einer erhöhten Toxizität führen.

Berichte nach der Markteinführung über die gleichzeitige Anwendung von Spinosad mit Ivermectin bei Hunden weisen darauf hin, dass es bei diesen Hunden zu Zittern/Zuckungen, Speichelfluss/Sabbern, Krämpfen, Ataxie, Mydriasis, Blindheit und Desorientierung kam.

Überdosierung (Symptome, Notfallmaßnahmen, Gegenmittel):

Die orale Verabreichung von Spinosad und Milbemycinoxim-Kombinationstabletten an junge Hunde in einer mittleren kumulativen Dosis von bis zu 255 mg Spinosad und 4,2 mg Milbemycinoxim/kg Körpergewicht (das bis zu 3,6-Fache der Behandlungsdosis) in monatlichen Abständen über 6 aufeinanderfolgende Dosierungsperioden wurde gut vertragen. Erbrechen wurde bei Hunden der Behandlungs- sowie der Kontrollgruppe mit ähnlicher Häufigkeit beobachtet. Im Verlauf der Studie beobachtete Nebenwirkungen waren unter anderem Erbrechen, Diarrhö, Hautläsionen, Salivation, Tremor, verminderte Aktivität, Husten und Vokalisation.

Bei akuter Überdosierung, die dem 1,5-fachen der empfohlenen Höchstdosis entspricht, trat bei 17 % der Hunde Erbrechen und bei 8 % der Hunde Hypersalivation auf. Bei akuter Überdosierung, die dem 3-fachen der empfohlenen Höchstdosis entspricht, trat bei der Hälfte der Tiere Erbrechen auf, in manchen Fällen wiederholt. Bei akuter Überdosierung, die dem 3-fachen der empfohlenen Höchstdosis entspricht, wurden außerdem Nebenwirkungen potenziell neurologischen Ursprungs beobachtet (z. B. verminderte Aktivität (8 %), Hypersalivation (17 %) oder Stolpern (8 %)). Eine verminderte Aktivität wurde bei Hunden der Kontroll- und der Behandlungsgruppe mit der 3-fachen Überdosierung in der gleichen Häufigkeit beobachtet. Alle Nebenwirkungen waren vorübergehend und nicht behandlungsbedürftig.

Die Häufigkeit von Erbrechen am Tag oder am Tag nach der Behandlung nimmt in Abhängigkeit der Dosis zu. Erbrechen wird höchstwahrscheinlich von einer lokalen Wirkung auf den Dünndarm verursacht. Bei Dosen über der empfohlenen Dosis tritt Erbrechen sehr häufig auf.

Neurotoxizität, gekennzeichnet durch vorübergehende, leichte Depression, Ataxie, Zittern, Mydriasis und übermäßige Salivation wurde bei Hunden beobachtet, denen Milbemycinoxim allein in höheren Dosen (5–10 mg/kg) verabreicht wurde.

Ein Antidot ist nicht verfügbar. Im Fall unerwünschter Nebenwirkungen sollte eine symptomatische Behandlung erfolgen.

13. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE ENTSORGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER VON ABFALLMATERIALIEN, SOFERN ERFORDERLICH

Arzneimittel sollten nicht über das Abwasser oder den Haushaltsabfall entsorgt werden. Fragen Sie Ihren Tierarzt, wie nicht mehr benötigte Arzneimittel zu entsorgen sind. Diese Maßnahmen dienen dem Umweltschutz.

14. GENEHMIGUNGSDATUM DER PACKUNGSBEILAGE

Detaillierte Angaben zu diesem Tierarzneimittel finden Sie auf der Website der Europäischen Arzneimittel-Agentur unter <http://www.ema.europa.eu/>.

15. WEITERE ANGABEN

Weitere Informationen für den verschreibenden Tierarzt:

Spinosad besteht aus Spinosyn A und Spinosyn D. Die insektizide Wirkung von Spinosad ist gekennzeichnet durch eine Nervenerregung, die zu Muskelkontraktionen und Tremor, Erschöpfung, Lähmung und schnellem Tod des Flohs führt. Diese Wirkungen werden primär durch die Aktivierung des nikotinergen Acetylcholinrezeptors (nAChR) hervorgerufen. Spinosad interagiert nicht mit bekannten Bindungsstellen anderer nikotinischer oder GABAerger Insektizide wie Neonicotinoide (Imidacloprid oder Nitenpyram), Fiprole (Fipronil), Milbemycine, Avermectine (z. B. Selamectin) oder Cyclo-diene, sondern durch einen neuartigen insektiziden Mechanismus. Spinosad besitzt demnach einen anderen Wirkmechanismus als andere Mittel zur Floh- oder Insektenkontrolle. Spinosad tötet Flöhe bereits 30 Minuten nach Verabreichung; innerhalb von 4 Stunden nach der Behandlung sind 100 % der Flöhe tot oder moribund.

Milbemycinoxim ist ein antiparasitäres Endektozid aus der Gruppe der makrozyklischen Lactone. Milbemycinoxim wird als Fermentationsprodukt von *Streptomyces hygroscopicus* var. *aureolacrimosus* gewonnen. Es wirkt gegen Milben, Larven- und adulten Stadien von Nematoden sowie gegen *Dirofilaria immitis*-Larven. Die Aktivität von Milbemycinoxim hängt mit seiner Wirkung auf die Neurotransmission bei wirbellosen Tieren zusammen. Milbemycinoxim steigert wie

Avermectine und andere Milbemycine die Membranpermeabilität von Nematoden und Insekten für Chloridionen durch glutamatgesteuerte Chloridionenkanäle (verwandt mit GABA- und Glycinrezeptoren von Vertebraten). Dies führt zur Hyperpolarisation der neuromuskulären Membran und zu einer schlaffen Lähmung und zum Tod des Parasiten.

Spinosad besteht zu etwa 90 % aus Spinosyn A und D. Von diesen 90 % beträgt das Verhältnis von Spinosyn A zu A+D 0,85, bei einer Berechnung von Spinosyn A/Spinosyn A+D. Die Konstanz dieses Verhältnisses in pharmakokinetischen und anderen Studien weist darauf hin, dass Resorption, Verstoffwechslung und Eliminierung der beiden wichtigsten Spinosyne vergleichbar sind.

Nach oraler Verabreichung von 45 mg Spinosad und 0,75 mg Milbemycinoxim/kg Körpergewicht an gefütterte Hunde werden Spinosyn A und Spinosyn D schnell resorbiert und weitreichend verteilt. Die Plasmaproteinbindung ist hoch (> 98 %). Die Bioverfügbarkeit ist nachweislich hoch. Die mittlere T_{max} für Spinosyn A und Spinosyn D betrug 4 Stunden, und die mittleren Eliminationshalbwertzeiten lagen zwischen 131 und 135 Stunden. Die AUC-Werte stiegen etwa linear, während C_{max} bei zunehmenden Dosisraten oberhalb des angestrebten therapeutischen Dosisbereichs etwas weniger als linear anstieg. Außerdem waren in Studien zu Spinosad allein die AUC- und C_{max} -Werte bei gefütterten Hunden höher als bei nicht gefütterten Hunden. Deshalb wird die Anwendung des Tierarzneimittels zusammen mit Futter empfohlen, da dies die Wahrscheinlichkeit erhöht, dass Flöhe letale Mengen Spinosad aufnehmen.

In Studien zu Spinosad allein wurden die primären Metaboliten in Galle, Kot und Urin sowohl bei Ratten als auch bei Hunden als demethylierte Spinosyne, Glutathion-Konjugate der Muttersubstanzen und N-demethylierte Spinosyne A und D identifiziert. Die Ausscheidung erfolgt hauptsächlich über die Galle und den Kot sowie in geringerem Maße über den Urin. Bei Hunden werden die Metaboliten überwiegend über den Kot ausgeschieden.

Milbemycinoxim ist ein systemisches makrozyklisches Lacton, das zwei Hauptfaktoren, A_3 und A_4 (Verhältnis von $A_3:A_4$ beträgt 20:80), enthält. Im Gegensatz zu Spinosad ist das Verhältnis der einzelnen Faktoren in pharmakokinetischen Studien unbeständig. Milbemycin A_4 -5-oxim wird tendenziell langsamer eliminiert, was zu einer etwa 10-mal höheren Exposition als bei Milbemycin A_3 -5-oxim führt. Die Plasmakonzentrationen und einige pharmakokinetische Parameter von Milbemycinoxim sind in Gegenwart von Spinosad erhöht. Milbemycin A_3 - und A_4 -5-oxime werden nach oraler Verabreichung bei Hunden schnell resorbiert und weitreichend verteilt. Die Plasmaproteinbindung ist hoch (> 96 %). Die Bioverfügbarkeit ist nachweislich hoch. Die mittlere T_{max} für Milbemycin A_3 - und A_4 -5-oxime betrug in der Regel 4 Stunden und die mittleren Eliminationshalbwertzeiten lagen zwischen 33,9 und 77,2 Stunden. Die AUC-Werte stiegen etwa linear, während C_{max} bei zunehmenden Dosisraten oberhalb des angestrebten therapeutischen Dosisbereichs etwas weniger als linear anstieg.

Die primären Metaboliten in Kot und Urin von Hunden wurden als Glucuronid-Konjugate von Milbemycin A_3 - oder A_4 -5-oximen, dealkylierte Milbemycin A_3 - oder A_4 -5-oxime und hydroxyliertes Milbemycin A_4 -5-oxim identifiziert. Die bei Ratten, denen Milbemycin A_4 -5-oxim verabreicht wurde, in Urin und Kot identifizierten Hauptmetaboliten waren Mono-, Di- und Trihydroxy-Milbemycin A_4 -5-oxime. Bei Hunden wurde Hydroxy-Milbemycin A_4 -5-oxim nur im Plasma festgestellt, jedoch nicht im Urin oder Kot, was nahelegt, dass bei Hunden hauptsächlich konjugierte Metaboliten ausgeschieden werden. Die Ausscheidung erfolgt hauptsächlich über den Kot sowie in geringerem Maße über den Urin. Bei Hunden werden die Metaboliten überwiegend über den Kot ausgeschieden.

Die monatlich wiederholte orale Verabreichung von Spinosad und Milbemycinoxim über sechs Monate belegt, dass Spinosad und Milbemycinoxim bei jungen Hunden akkumulieren.

Bei jungen Hunden stiegen die Talspiegel von Spinosad und Milbemycinoxim im Plasma nach wiederholter oraler Verabreichung von Spinosad und Milbemycinoxim über sechs Monate im Studienverlauf an. Die Talspiegel von Spinosad verdoppelten sich monatlich bis zum fünften Monat. Der Anstieg der Plasmakonzentrationen korrelierte stark mit einem Anstieg der terminalen Eliminationshalbwertzeiten.

In einer anderen Studie, in der jungen Hunden 12 aufeinander folgende Monate lang wiederholt 70 mg Spinosad und 1,18 mg Milbemycinoxim/kg Körpergewicht verabreicht wurden, wurde der Steady State der systemischen Exposition (AUC) in Monat 7 erreicht. Zu diesem Zeitpunkt war die systemische Exposition (AUC) bei jungen Hunden der erwachsenen Tiere vergleichbar. Beginnend mit Monat 1 waren die C_{\max} -Werte bei den jungen Hunden denen bei den erwachsenen Hunden vergleichbar. Dies deutet auf kein erhöhtes Risiko für akute Toxizität.

Bei erwachsenen Hunden wurde nach wiederholter oraler Verabreichung von Spinosad und Milbemycinoxim über sechs Monate in Folge ein Anstieg der Eliminationshalbwertzeiten bis zum dritten Monat beobachtet.

In einer separaten Studie mit einer Verabreichung in drei aufeinander folgenden Monaten wurde kein Anstieg der C_{\max} -, AUC- oder Eliminationshalbwertzeiten beim Vergleich der Werte aus dem dritten und dem ersten Monat beobachtet. In einer weiteren Studie, in der erwachsene Hunde in monatlichen Abständen mit der Fütterung eine Dosis von 70 mg Spinosad und 1,18 mg Milbemycinoxim/kg Körpergewicht für einen Zeitraum von 12 Monaten erhielten, wurde der Steady State der systemischen Exposition (AUC) im Monat 3 erreicht.

Schachtel mit einer Blisterpackung mit 1, 3 oder 6 Kautabletten. Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in Verkehr gebracht.

Falls weitere Informationen über das Tierarzneimittel gewünscht werden, setzen Sie sich bitte mit dem örtlichen Vertreter des Zulassungsinhabers in Verbindung.