

Ravimil on müügiluba lõppenud

**LISA I**

**RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE**

## 1. VETERINAARRAVIMI NIMETUS

Trifexis 270 mg/4,5 mg närimistabletid koertele (3.9 – 6.0 kg)  
Trifexis 425 mg/7,1 mg närimistabletid koertele (6.1 – 9.4 kg)  
Trifexis 665 mg/11,1 mg närimistabletid koertele (9.5 – 14.7 kg)  
Trifexis 1040 mg/17,4 mg närimistabletid koertele (14.8 – 23.1 kg)  
Trifexis 1620 mg/27 mg närimistabletid koertele (23.2 – 36.0 kg)

## 2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

### Toimeained:

Iga tablett sisaldab:

|                          | Spinosaad | Milbemütsiinoksiim |
|--------------------------|-----------|--------------------|
| 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            |

Abiainete täielik loetelu on esitatud punktis 6.1.

## 3. RAVIMVORM

Närimistabletid.

Laigulised pruunikad kuni pruunid, ümmargused, kaksikkumerad tabletid, mille ühel küljel on reljeefne kood ja teisel küljel lohukesed.

Järgnevas loendis on toodud kood ning lohukeste arv, mis tähistab tablettide tugevust:

Trifexis 270 mg/4,5 mg tabletid: 4333 ja 2 lohukest  
Trifexis 425 mg/7,1 mg tabletid: 4346 ja 3 lohukest  
Trifexis 665 mg/11,1 mg tabletid: 4347, lohukesed puuduvad  
Trifexis 1040 mg/17,4 mg tabletid: 4349 ja 4 lohukest  
Trifexis 1620 mg/27 mg tabletid: 4336 ja 5 lohukest

## 4. KLIINILISED ANDMED

### 4.1 Loomaliigid

Koerad.

### 4.2 Näidustused, määrates kindlaks vastavad loomaliigid

Kirpude (*Ctenocephalides felis*) infestatsiooni raviks ja ennetamiseks koertel, kui samaaegselt esineb üks või enam järgnevatest näidustustest:

- südameusstõve (L3, L4 *Dirofilaria immitis*) ennetamine,
- angiostrongüloosi ennetamine vähendades *Angiostrongylus vasorum*'i ebaküpsete täiskasvanud vormidega (L5) infektsiooni taset,
- seedetrakti nematoodinfektsioonide ravi, mis on tingitud kõõrpealastest (L4, ebaküps täiskasvanu (L5) ja täiskasvanud *Ancylostoma caninum*), ümarussidest (ebaküps täiskasvanu L5 ja

täiskasvanud *Toxocara canis* ning täiskasvanud *Toxascaris leonina*) ja piuglastest (täiskasvanud *Trichuris vulpis*).

Kirpude teket ja taasinfestatsiooni ennetav toime tuleneb täiskasvanud parasiitide vastasest aktiivsusest ja munatootmise vähendamisest ning see kestab kuni 4 nädalat veterinaarravimi ühekordsest manustamisest alates.

Veterinaarravimit võib kasutada kirbuallergia põhjustatud dermatiidi (FAD) vastase ravistrateegia osana.

#### **4.3 Vastunäidustused**

Mitte kasutada koertel vanuses alla 14 nädala.

Mitte kasutada, kui esineb ülitundlikkust toimeainete või ravimi ükskõik millis(t)e abiaine(te) suhtes.

#### **4.4 Erihoiatused iga loomaliigi kohta**

Toote kasutamine peab tuginema segainfektsiooni (või ennetuse korral infektsiooni riski) kinnitatud diagnoosile (vt ka lõik 4.2).

Ravida tuleb kõiki majapidamises olevaid koeri. Majapidamises elavaid kasse tuleb ravida veterinaarravimiga, mis on mõeldud kasutamiseks sellel loomaliigil.

Lemmikloomade kirbud elavad sageli looma korvis, madratis ja tavapärastes puhkekohtades, näiteks vaipades ja pehmes mööblis. Massilise kirbuinfestatsiooni korral ning kontrollmeetmete kasutusele võtmise alguses tuleb neid kohti töödelda sobiva insektitsiidiga ning seejärel neilt regulaarselt tolmu imeda.

Kirpe võib esineda mõnda aega pärast veterinaarravimi manustamist, kuna täiskasvanud kirbud arenevad välja juba keskkonnas olemas olevatest nukkudest. Regulaarne igakuine töötlemine insektitsiidiga, toimeainega spinosaad, katkestab kirpude elutsükli ning seda saab kasutada saastunud elamute kirbupopulatsiooni vähendamiseks.

Parasiitide resistentsus kindla antihelmintikumide klassi suhtes võib välja areneda juhul, kui selle klassi antihelmintikumi kasutatakse sageli ja korduvalt. Seepärast peab selle toote kasutamine tuginema iga üksikjuhu hindamisel ning kohalikul epidemioloogilisel teabel antud loomaliigi vastuvõtlikkuse kohta, et piirata võimaliku tulevase resistentsuse tekkimist.

Makrotsükliliste laktoonide tõhususe säilitamine on väga oluline *Dirofilaria immitis* leviku piiramisel ning seetõttu on resistentsuse tekke vältimiseks soovitatav kontrollida koeri nii tsirkuleerivate antigeenide kui ka vere niitusside suhtes enne igakuise ennetava ravi alustamist iga hooaja alguses.

#### **4.5 Ettevaatusabinõud**

##### Ettevaatusabinõud kasutamisel loomadel

Kasutada ettevaatusega epileptikutest koertel.

Haigete või paranevate koertega pole uuringuid läbi viidud, seepärast tuleb seda toodet kasutada üksnes vastutava loomaarsti teostatud kasu-riski hinnangu alusel.

Selle toote ohutus koertele, kes on ülitundlikud avermektiini suhtes või kellel on MDR-1 mutatsioon, ei ole piisavalt tõestatud. Neil koertel võib esineda suurem kõrvaltoimete risk, kui neid selle ravimiga ravitakse ja seepärast tuleb neid ravida erilise ettevaatusega.

Alla 3,9 kg kaaluvate koerte puhul pole täpne annustamine võimalik. Seetõttu ei ole selle veterinaarravimi kasutamine neil koertel soovitatav.

Jälgida tuleb soovitatud annustamisrežiimi ning seda ei tohi ületada (vt lõik 4.10).

Maksimaalse soovitusliku annuse (70 mg/kg spinosaadi ja 1,18 mg/kg milbemütsiinoksiimi) ohutust manustamisel kapslitena on tõestatud 12 kuu pikkuse perioodi jooksul. Uuringus täheldati väikest tõusu maksaensüümide tasemes vereplasmas ja hemoglobiini suurusjaotuvuses (HDW), aga neile muutustele ei omistatud kliiniliselt olulisi nähte. Kasutamise ohutust kuni 3,6 kordsel soovitusliku annuse ületamisel on tõestatud kord kuus manustamisel 6 kuu jooksul.

Enne esimest manustamist tuleb südameusstõve endeemsetest piirkondadest pärit koeri ning koeri, kes on südameusstõve endeemseid piirkondi külastanud, kontrollida olemasoleva südameusstõve infektsiooni suhtes. Veterinaari äranägemisel tuleb nakatunud koeri ravida parasiitide täiskasvanud vormide vastase vahendiga, et eemaldada täiskasvanud südameussid.

Ravitud koera on soovitatav jälgida 24 tundi pärast toote manustamist võimalike kõrvaltoimete osas (vt lõik 4.6). Kõrvaltoimete tekkimisel pidage nõu loomaarstiga.

#### Ettevaatusabinõud veterinaarravimit loomale manustavale isikule

Juhuslik allaneelamine võib põhjustada kõrvaltoimeid.

Juhuslikul ravimi allaneelamisel pöörduda viivitamatult arsti poole ja näidata pakendi infolehte või pakendi etiketti.

Pärast kasutamist peske käed.

Lapsed ei tohi veterinaarravimiga kokku puutuda. Juhuslik allaneelamine võib põhjustada kõrvaltoimeid.

#### **4.6 Kõrvaltoimed (sagedus ja tõsidus)**

Sageli täheldatud kõrvaltoime on oksendamine, mis leiab aset esimese 48 tunni jooksul alates annustamisest. Enamikul juhtudel oli oksendamine mööduv ja kerge ega nõudnud sümptomaatilist ravi.

Annustes 30 kuni 60 mg spinosaadi ja 0,5 kuni 1 mg milbemütsiinoksiimi kehamassi kg kohta esines sageli letargiat, isutust/söögiisu vähenemist, kõhulahtisust, kihelust, dermatiiti, naha ja kõrvade punetust. Aeg-ajalt esines süljevoolust, lihaskrampe, ataksiat ja krampe. Spinosaadi turustamisjärgsetes raportites viidatakse, et väga harvadel juhtudel täheldati pimedaksjäämist, nägemise kahjustumist ja teisi silmade häireid.

Kõrvaltoimete esinemissagedus on defineeritud järgnevalt:

- Väga sage (ühe ravikuuri jooksul ilmnes(id) kõrvaltoime(d) rohkem kui 1-10 looma hulgest)
- Sage (rohkem kui 1-1, kuid vähem kui 10 loomal 100-st)
- Aeg-ajalt (rohkem kui 1-1, kuid vähem kui 10-1 loomal 1000-st)
- Harv (rohkem kui 1-1, kuid vähem kui 10 loomal 10 000-st)
- Väga harv (vähem kui 1-1 loomal 10 000-st, kaasa arvatud harva esinevad üksikjuhud).

#### **4.7 Kasutamine tiinuse, laktatsiooni või munemise perioodil**

Spinosaadi ja milbemütsiinoksiimi toime uurimiseks tehtud laboratoorsed uuringud rottide ja küülikutega ei ole näidanud teratogeenset, fetotoksilist, maternotoksilist toimet ega toimet isaste ja emaste sigimisvõimele.

Veterinaarravimi ohutus (emaste) koerte tiinuse ja laktatsiooni perioodil ei ole piisavalt tõestatud. Spinosaad eritub imetavate koerte piima ja ternespiima. Milbemütsiinoksiimi eritumist imetavate

koerte piima ei ole testitud ning kutsikate imetamise ohutus ei ole tõestatud. Seda toodet tuleb tiinuse ja imetamise ajal kasutada ainult vastavalt vastutava loomaarsti tehtud kasu-riski suhte hinnangule.

Kuna veterinaarravimi ohutust isastele aretuses kasutatavatele koertele ei ole tõestatud, tuleb seda kasutada ainult vastavalt vastutava loomaarsti tehtud kasu-riski suhte hinnangule.

#### 4.8 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Spinosaad ja milbemütsiinoksiim on tõestatud P-glükoproteiin (P-gp) substraadid ning mõjutavad seetõttu teisi P-gp substraate (nt digoksiini, doksorubiitsiini) või teisi makrotsükliilisi laktoone. Seetõttu võib samaaegne ravi teiste P-gp substraatidega põhjustada toksilisuse suurenemist.

Turustamisjärgsed teated spinosaadi samaaegsest kasutamisest ivermektiiniga näitavad, et koertel on esinenud värinaid/tõmbelusi, süljevoolust/ilastamist, krampe, ataksiat, müdriaasi, pimedust ja segasust.

#### 4.9 Annustamine ja manustamisviis

Suukaudseks kasutamiseks.

##### **Annustamine:**

Veterinaarravimit tuleb manustada vastavalt järgnevale tabelile, et tagada 45 kuni 70 mg spinosaadi ning 0,75 kuni 1,18 mg milbemütsiinoksiimi annus kehamaasi kg kohta.

| Koera kehamaas (kg) | Manustatavate tablettide tugevus ja arv: |                        |                         |                          |                        |
|---------------------|--|------------------------|-------------------------|--------------------------|------------------------|
|                     | 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                      |

##### **Manustamisviis:**

Veterinaarravimit tuleb manustada koos toiduga või kohe pärast söötmist.

Olenevalt kohalikust epidemioloogilisest olukorrast, võib veterinaarravimit anda igakuiselt soovitud annuses kogu hooaja vältel vastavalt alltoodud soovitud annusele. Seda kombinatsioonravimit (Trifexis) ei tohi siiski anda rohkem kui 6 kuud järjest ühe aasta jooksul.

Kui koer ei lase endale tablette otse suhu panna, võib need segada toidu sisse. Tõhususe kestus võib väheneda, kui annus manustatakse tühja kõhuga.

Pärast tableti manustamist jälgige koera hoolikalt. Kui koer oksendab tunni aja jooksul manustamisest ning tabletti on näha, siis andke uus täisannus.

Kui annus jääb vahele, andke veterinaarravimit järgmise toidukorraga. Seejärel alustage samast päevast uue igakuise manustamise graafikuga.

Ravimit võib manustada hooajalise ennetava ravi osana kirpude ja sääskede või tigude/nälkjate olemasolul.

Koerad, kes elavad aladel, kus südameussid ei ole endeemsed:

Trifexist võib kasutada kirpude hooajaliseks preventsiiooniks (monovalentse kirbutõrjevahendi asendusena), juhul kui koeral on diagnoositud kaasuv seedetrakti nematoodinfektsioon. Ühest

ravikorrast aitab seedetrakti nematoodinfektsiooni raviks. Pärast nematoodinfektsiooni väljaravimist tuleb edasist kirbutõrjet jätkata monovalentse tootega.

#### Koerad, kes elavad südameusside endeemsetel aladel:

Enne ravi Trifexisega tuleb arvestada lõigus 4.5 esitatud nõuandeid.

Südameusstõve ennetamiseks ning kirbuinfestatsiooni samaaegseks raviks ja ennetamiseks tuleb veterinaarravimit anda regulaarsete igakuiste intervallidega ajal, mil levivad sääsed ja kirbud. Veterinaarravimit tuleb manustada 1 kuu enne sääskede oodatavat ilmumist. Südameusstõbe ennetava ravina soovitatakse jätkata regulaarsete igakuiste annustamisega kuni vähemalt 1 kuu pärast sääskede kadumist, kuid mitte kasutada Trifexist rohkem kui 6 kuud järjestühe aasta jooksul.

Kui Trifexis vahetab välja mõne teise südameusstõbe ennetava ravimi, tuleb Trifexise esimene annus anda kuu aja jooksul alates eelmise ravimi viimasest annusest.

Koerad, kes reisivad südameusside esinemispiirkonda, peavad ravi saama vähemalt 1 kuu jooksul alates saabumisest. Südameusse ennetav ravi peab jätkuma igakuiselt ning viimane annus tuleb anda üks kuu pärast seda, kui koer on piirkonnast lahkunud, kuid mitte kasutada Trifexist rohkem kui 6 kuud järjest ühe aasta jooksul.

Kopsuusstõve ennetamiseks vähendades infektsiooni taset ebaküpsete täiskasvanud (L5) *Angiostrongylus vasorum*'i vastsetega ja samaaegseks kirbuinfektsiooni raviks ja ennetamiseks tuleb ravimit anda regulaarselt ühekuuste vahedega aastaajal, mil teod/nälkjad ja kirbud on liikvel. Soovitav on kopsuusside ennetusega jätkata vähemalt kuni 1 kuu möödumiseni viimasest kokkupuutest nälkjate ja tigudega, kuid mitte kasutada Trifexist rohkem kui 6 kuud järjest ühe aasta jooksul.

Küsi loomaarstilt, millal on parim aeg alustada ravi selle veterinaarravimiga.

#### **4.10 Üleannustamine (sümptomid, esmaabi, antidoodid), vajadusel**

Spinosaadi ja milbemütsiinoksiimi kombineeritud tablettide suukaudne manustamine keskmistes kumulatiivsetes igakuistes annustes, mis koosnevad kuni 255 mg spinosaadist ja 4,2 mg milbemütsiinoksiimist kehamassi kg kohta (kuni 3,6-kordne maksimaalne soovituslik raviannus) 6 järjestikuse annustamisperioodi jooksul oli noorte koerte poolt hästi talutav. Oksendamist esines samasuguse sagedusega nii ravi- kui ka kontrollrühma koertel. Uuringu käigus esinenud kõrvaltoimed olid oksendamine, kõhulahtisus, nahakahjustused, süljevool, värinad, vähenenud aktiivsus, kõhimine ja häälitsemine.

Akute üledoosi puhul, mis vastas 1,5-kordsele maksimaalsele soovitatud annusele, esines oksendamist 17% koertest ning süljevoolu 8% koertest. Akute üledoosi korral, mis vastas 3-kordsele maksimaalsele soovitatud annusele, esines oksendamist pooltel loomadel, mõnikord ka korduvalt. Maksimaalse soovitatud annuse kolmekordse suurendamisel täheldati võimaliku neuroloogilise taustaga kõrvaltoimeid, nt vähenenud aktiivsus (8%), süljevool (17%) või komistamine (8%). Vähenenud aktiivsus täheldati sama sagedusega mõlemas kontrollrühmas ja koertel, keda raviti maksimaalse soovitatud annuse kolmekordse kogusega. Kõik kõrvaltoimed olid möödunud ega nõudnud ravi.

Pärast spinosaadi manustamist on täheldatud oksendamise sagenenud esinemist annustamise päeval või üks päev pärast annustamist, mis suurenes vastavalt doosi funktsionaalsusele. Oksendamist põhjustab suure tõenäosusega kohalik toime peensoolele. Soovituslikust annusest suuremate annuste järel esineb oksendamist väga sageli.

Koertel, kellele on antud mitu suuremat milbemütsiinoksiimi puhast annust (5 kuni 10 mg/kg), on täheldatud neurotoksilisust, mis ilmneb mööduva kerge depressiooni, ataksia, värisemise, müdriaasi ja liigse süljevooluna.

Teadaolevat antidooti ei ole. Kliiniliste kõrvaltoimete esinemisel tuleb rakendada sümptomaatilist ravi.

#### 4.11 Keeluaeg

Ei rakendata.

### 5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

Farmakoterapeutiline rühm: Antiparasiitsed tooted, insektitsiidid ja repellendid – endektotsiidid.  
ATCvet kood: QP54AB51 (milbemütsiini kombinatsioonid).

#### 5.1 Farmakodünaamilised omadused

Spinosaad koosneb spinosüün A-st ja spinosüün D-st. Spinosaadi insektitsiidset toimet iseloomustab närvierutus, mis viib kirbu lihaste kokkutõmmete ja värinate, prostratsiooni, paralüüsi ja kiire surmani. Neid toimeid põhjustab peamiselt nikotiinsete atsetüülkoliini retseptorite (nAChR-ide) aktiveerumine. See ei mõjuta teiste nikotiinsete või GABAergsete insektitsiidide, nt neonikotiniidide (imidaklopriid või nitenpüraam), fiproolide (fiproniil), milbemütsiini, avermektiinide (nt selamektiin) või tsükloodiinide teadaolevaid seondumiskohti vaid selle insektitsiidne toime on uudne. Spinosaadi toimemehhanism ei sarnane teiste kirbu- või putukavastaste toodete toimemehhanismiga. Spinosaad hakkab kirpe tapma 30 minutit pärast manustamist; 100% kirpe on 4 tundi pärast ravi kas surnud või suremas.

Milbemütsiinoksiim on antiparasiitne endektotsiid, mis kuulub makrotsükliiliste laktoonide rühma. Milbemütsiinoksiim isoleeritakse *Streptomyces hygroscopicus* var. *aureolacrimosus*'e fermentatsioonil. See toimib lestade, nematoodide vastsete ja täiskasvanute vormide vastu, samuti *Dirofilaria immitis* vastsete vastu. Milbemütsiinoksiim mõjutab selgrootute neurotransmissiooni. Milbemütsiinoksiim, nagu ka avermektiinid ja teised milbemütsiinid, suurendab nematoodide ja putukate membraani läbitavust klooriioonide poolt läbi glutamaadi poolt avatavate klooriioonide kanalite (see on seotud selgroogsete GABA ja glütsiinireseptoritega). See viib neuromuskulaarse membraani hüperpolarisatsioonini ning parasiidi paralüüsi ja surmani.

#### 5.2 Farmakokineetilised andmed

Umbes 90% spinosaadist koosneb spinosüünidest A ja D. Selle 90% hulgas on spinosüün A suhe spinosüün A+D-sse 0,85. Selle arvu püsivus farmakokineetilistes ja teistes uuringutes näitab kahe suurema spinosüüni imendumise, metabolismi ja eritumise võrreldavust.

Pärast 45 mg spinosaadi ja 0,75 mg milbemütsiinoksiimi suukaudset manustamist täis kõhuga koertele kehamaasi kg kohta imenduvad spinosüünid A ja D kiiresti ning jaotuvad laialdaselt. Plasma valgu siduvus on kõrge (> 98%). Biosaadavus oli kõrge. Spinosüünide A ja D mediaanne  $T_{max}$  oli 4 tundi ning mediaanne eliminatsiooni poolestusaeg 131 kuni 135 tundi. AUC väärtused suurenesid umbkaudu lineaarselt,  $C_{max}$  suurenes pisut vähem kui lineaarselt, kui annused suurenesid üle näidustatud raviannuste vahemike. Üksnes spinosaadi uuringutel olid AUC ja  $C_{max}$  väärtused täis kõhuga ravimit saanud koertel kõrgemad kui tühja kõhuga ravimit saanud koertel ning seetõttu on soovitatav anda ravimit koertele koos toiduga, sest see suurendab võimalust, et kirbud saavad spinosaadi surmava annuse.

Ainult spinosaadiga tehtud uuringutes tuvastati nii rottidel kui ka koertel primaarsete sapi-, väljaheite- ja kuseteede metaboliitidena demetüülitud spinosüünid, algühendite glutatiooni konjugaadid ning N-demetüülitud spinosüünid A ja D. Väljutamine toimub peamiselt sapi ja väljaheitega, väiksemal määral uriini kaudu. Koertel moodustas väljutamine väljaheitega suurema osa metaboliitidest.

Milbemütsiinoksiim on süsteemne makrotsükliiline laktoon, mis sisaldab kaht suuremat faktorit,  $A_3$  ja  $A_4$  ( $A_3:A_4$  suhe on 20:80). Erinevalt spinosaadist ei säilinud farmakokineetilistes uuringutes erinevate

faktorite püsiv vahetõrge. Milbemütsiin A<sub>4</sub> 5-oksüüm eritub aeglasemalt, mistõttu selle ekspositsioon on umbes 10 korda kõrgem kui milbemütsiin A<sub>3</sub> 5-oksüümil. Milbemütsiinoksüümi plasmakontsentratsioonid ja mõningad farmakokineetilised parameetrid suurenevad spinosaadi juuresolekul. Milbemütsiin A<sub>3</sub> aja A<sub>4</sub> 5-oksüümid imenduvad kiirelt ning jaotuvad koerte organismis pärast suukaudset manustamist kiiresti. Plasma valgu siduvus on kõrge (> 96%). Biosaadavus oli kõrge. Milbemütsiin A<sub>3</sub> ja A<sub>4</sub> 5-oksüümid mediaanne T<sub>max</sub> oli tüüpiliselt 4 tundi ning mediaanne eliminatsiooni poolestusaeg 33,9 ja 77,2 tundi. AUC väärtused suurenesid umbkaudu lineaarselt, C<sub>max</sub> suurenes pisut vähem kui lineaarselt, kui annused suurenesid üle näidustatud raviannuste vahemike.

Koera primaarsed väljaheite- ja kuseteede metaboliidid olid milbemütsiin A<sub>3</sub> või A<sub>4</sub> 5-oksüümid, dealküleeritud milbemütsiin A<sub>3</sub> või A<sub>4</sub> 5-oksüümid ning hüdroksüülitud milbemütsiin A<sub>4</sub> 5-oksüümi glükuronüüdi konjugaadid. Rottidel, kes said milbemütsiin A<sub>4</sub> 5-oksüümi, leiti uriinist ja väljaheitest peamiste metaboliitidena mono-, di- ja trihüdroksüülmilbemütsiin A<sub>4</sub> 5-oksüümi. Koertel tuvastati hüdroksüülmilbemütsiin A<sub>4</sub> 5-oksüümi ainult plasmas, mitte uriinis ega väljaheites, mis näitab, et koertel toimub väljutamine peamiselt konjugeeritud metaboliitidena. Väljutamine toimub peamiselt väljaheite teel, väiksemal määral ka uriini teel. Koertel moodustas väljutamine väljaheitega suurema osa metaboliitidest.

Spinosaadi ja milbemütsiinoksüümi igakuine korduv suukaudne manustamine kuue kuu jooksul andis tõendeid spinosaadi ja milbemütsiinoksüümi akumulatsioonist noortel koertel. Noortel koertel andis spinosaadi ja milbemütsiinoksüümi igakuine korduv suukaudne manustamine kuue kuu jooksul tõendeid spinosaadi ja milbemütsiinoksüümi minimaalse plasmakontsentratsiooni suurenemisest uuringu vältel. Spinosaadi minimaalsed kontsentratsioonid kahekordistusid igakuiselt kuni 5. kuuni. Plasmakontsentratsioonide suurenemine oli tugevalt seotud terminaalsete eliminatsiooni poolestusaja pikenedamisega. Teises uuringus saavutati pärast 70 mg spinosaadi ja 1,18 mg milbemütsiinoksüümi ühe kg kehakaalu kohta korduvat suukaudset manustamist noortele täis kõhuga koertele kahe teistkümnepäevase järjekorras kuu jooksul stabiilne seisund süsteemse kokkupuute (AUC) suhtes 7. kuus. Selleks ajaks oli noorte koerte kokkupuute (AUC) võrreldav täiskasvanud koertega. Noorte ja täiskasvanud koerte C<sub>max</sub> oli võrreldav alates 1. kuust, mis näitas, et ägeda toksilisuse risk ei suurenenud.

Täiskasvanud koertel täheldati pärast spinosaadi ja milbemütsiinoksüümi korduvat suukaudset manustamist kuue järjekorras kuu jooksul eliminatsiooni poolestusaja pikenedamist kuni 3. kuuni. Eraldi uuringus, kus manustamine toimus kolme järjekorras kuu jooksul, ei täheldatud C<sub>max</sub>, AUC ega eliminatsiooni poolestusaja pikenedamist, võrreldes 1. ja 3. kuul saadud väärtustega. Teises uuringus saavutati pärast 70 mg spinosaadi ja 1,18 mg milbemütsiinoksüümi ühe kg kehakaalu kohta korduvat suukaudset manustamist täiskasvanud täis kõhuga koertele kahe teistkümnepäevase järjekorras kuu jooksul stabiilne seisund süsteemse kokkupuute (AUC) suhtes 3. kuul.

## **6. FARMATSEUTILISED ANDMED**

### **6.1 Abiainete loetelu**

Mikrokristalne tselluloos  
Hüdroksüpropüültselluloos  
Kolloidne veevaba ränidioksiid  
Kroskarmelloosnaatrium  
Magneesiumstearaat  
Kunstlik veiseliha maitseaine

### **6.2 Sobimatus**

Ei kohaldata.

### **6.3 Kõlblikkusaeg**

Müügipakendis veterinaarravimi kõlblikkusaeg: 3 aastat.



#### **6.4 Säilitamise eritingimused**

See veterinaarravim ei vaja säilitamisel eritingimusi.

#### **6.5 Vahetu pakendi iseloomustus ja koostis**

Blisterpakendid (1, 3 või 6 närimistabletti) pappkarbis. Blisterpakendid koosnevad alumiiniumlaminaadist ning on keeviskinnitatud ja PVC-põhise kattega (toote kontaktpind koosneb PVC-st).

Karp 1 blisterpakendiga.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

#### **6.6 Erinõuded ettevaatusabinõude osas kasutamata jäänud veterinaarravimite või nende kasutamisest tekkinud jäätmete hävitamisel**

Kasutamata veterinaarravim või selle jäätmed tuleb hävitada vastavalt kohalikule seadusandlusele.

### **7. MÜÜGILOA HOIDJA**

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

### **8. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)**

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

### **9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE / MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV**

Esmase müügi loa väljastamise kuupäev: 19/09/2013

## 10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

Üksikasjalikku teavet antud veterinaarravimi kohta leiab Euroopa Raviameti koduleheküljelt (<http://www.ema.europa.eu/>).

## 11. TOOTMISE, IMPORDI, OMAMISE, MÜÜGI, TARNIMISE JA/VÕI KASUTAMISE KEELD

Ei rakendata.

Ravimil on müügiluba lõppenud

## LISA II

- A. RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAV TOOTJA
- B. HANKE- JA KASUTAMISTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD
- C. RAVIMJÄÄKIDE PIIRNORMID
- D. MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED MÜÜGILOALE

**A. RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAV TOOTJA**

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

**B. HANKE- JA KASUTAMISTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD**

Retseptiravim.

**C. RAVIMJÄÄKIDE PIIRNORMID**

Ei kohaldata.

**D. MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED MÜÜGILOALE**

Ravimil on müügiluba lõppenud

Ravimil on müügiluba lõppenud

**III LISA**

**PAKENDI MÄRGISTUS JA PAKENDI INFOLEHT**

Ravimil on müügiluba lõppenud

**A. PAKENDI MÄRGISTUS**

## VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

### Välispakend

#### 1. VETERINAARRAVIMI NIMETUS

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

spinosaad/milbemütsiinoksiim

#### 2. TOIMEAINE(TE) JA ABIAINETE SISALDUS

spinosaad 270 mg/milbemütsiinoksiim 4,5 mg  
spinosaad 425 mg/milbemütsiinoksiim 7,1 mg  
spinosaad 665 mg/milbemütsiinoksiim 11,1 mg  
spinosaad 1040 mg/milbemütsiinoksiim 17,4 mg  
spinosaad 1620 mg/milbemütsiinoksiim 27 mg

#### 3. RAVIMVORM

Närimistabletid.

#### 4. PAKENDI SUURUS(ED)

1 närimistablett  
3 närimistabletti  
6 närimistabletti

#### 5. LOOMALIIGID

Koerad

#### 6. NÄIDUSTUS(ED)

Kirpude infestatsiooni raviks ja ennetamiseks koertel, kui samaaegselt on näidustatud südameusstõve, angiostrongüloosi ennetamine ja/või seedetrakti nematoodinfektsioonide ravi.

#### 7. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Manustada koos toiduga.  
Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

**8. KEELUAEG**

**9. ERIHOIATUS(ED), KUI VAJALIK**

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

**10. KÕLBLIKKUSAEG**

EXP {kuu/aasta}

**11. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED**

**12. ERINÕUDED ETTEVAATUSABINÕUDE OSAS KASUTAMATA JÄÄNUD  
PREPARAADI VÕI JÄÄTMETE HÄVITAMISEL, KUI NEED ON KEHTESTATUD**

Hävitamine: vt pakendi infolehte.

**13. MÄRGE „AINULT VETERINAARSEKS KASUTAMISEKS” NING TINGIMUSED VÕI  
PIIRANGUD TARNIMISE JA KASUTAMISE OSAS, KUI NEED ON KOHALDATAVAD**

Ainult veterinaarseks kasutamiseks. Retseptiravim.

**14. MÄRGE „HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS”**

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

**15. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS**

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

**16. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)**

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



EU/2/13/155/008 (1 x 3 tabletti, 665 mg/11,1 mg)  
EU/2/13/155/009 (1 x 6 tabletti, 665 mg/11,1 mg)  
EU/2/13/155/010 (1 tablett, 1040 mg/17,4 mg)  
EU/2/13/155/011 (1 x 3 tabletti, 1040 mg/17,4 mg)  
EU/2/13/155/012 (1 x 6 tabletti, 1040 mg/17,4 mg)  
EU/2/13/155/013 (1 tablett, 1620 mg/27,0 mg)  
EU/2/13/155/014 (1 x 3 tabletti, 1620 mg/27,0 mg)  
EU/2/13/155/015 (1 x 6 tabletti, 1620 mg/27,0 mg)

**17. TOOTJAPUOLNE PARTII NUMBER**

Partii nr: {number}

Ravimil on müügiluba lõppenud

**MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA BLISTERPAKENDIL**

**BLISTER**

**1. VETERINAARRAVIMI NIMETUS**

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

**2. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI**

Eli Lilly and Company Ltd

**3. KÕLBLIKKUSAEG**

EXP {kuu/aasta}

**4. PARTII NUMBER**

Lot. {number}

**5. MÄRGE „AINULT VETERINAARSEKS KASUTAMISEKS”**

Ainult veterinaarseks kasutamiseks.

Ravimil on müügiluba lõppenud

**B. PAKENDI INFOLEHT**

## PAKENDI INFOLEHT

Trifexis 270 mg/4,5 mg närimistabletid koertele  
Trifexis 425 mg/7,1 mg närimistabletid koertele  
Trifexis 665 mg/11,1 mg närimistabletid koertele  
Trifexis 1040 mg/17,4 mg närimistabletid koertele  
Trifexis 1620 mg/27 mg närimistabletid koertele

### 1. MÜÜGILOA HOIDJA NING, KUI NEED EI KATTU, RAVIMIPARTII VABASTAMISE EEST VASTUTAVA TOOTMISLOA HOIDJA NIMI JA AADDRESS

#### Müügiloa hoidja:

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

#### Partii vabastamise eest vastutav tootja:

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

### 2. VETERINAARRAVIMI NIMETUS

Trifexis 270 mg/4,5 mg närimistabletid koertele (3.9 – 6.0 kg)  
Trifexis 425 mg/7,1 mg närimistabletid koertele (6.1 – 9.4 kg)  
Trifexis 665 mg/11,1 mg närimistabletid koertele (9.5 – 14.7 kg)  
Trifexis 1040 mg/17,4 mg närimistabletid koertele (14.8 – 23.1 kg)  
Trifexis 1620 mg/27 mg närimistabletid koertele (23.2 – 36.0 kg)

spinosaad/milbemütsiinoksiim

### 3. TOIMEAINETE JA ABIAINETE SISALDUS

#### **Toimeained:**

Iga tablett sisaldab:

|                          |   |
|--------------------------|---|
| Trifexis 270 mg/4,5 mg   | spinosaad 270 mg/ 4,5 mg milbemütsiinoksiim   |
| Trifexis 425 mg/7,1 mg   | spinosaad 425 mg/ 7,1 mg milbemütsiinoksiim   |
| Trifexis 665 mg/11,1 mg  | spinosaad 665 mg/ 11,1 mg milbemütsiinoksiim  |
| Trifexis 1040 mg/17,4 mg | spinosaad 1040 mg/ 17,4 mg milbemütsiinoksiim |
| Trifexis 1620 mg / 27 mg | spinosaad 1620 mg/27,0 mg milbemütsiinoksiim  |

Tabletid on laigulised ning pruunikad kuni pruunid, ümmargused ja näritavad. Järgnevas loendis on toodud kood ning lohukeste arv, mis tähistab tablettide tugevust:

|                                    |                          |
|------------------------------------|--------------------------|
| Trifexis 270 mg/4,5 mg tabletid:   | 4333 ja 2 lohukest       |
| Trifexis 425 mg/7,1 mg tabletid:   | 4346 ja 3 lohukest       |
| Trifexis 665 mg/11,1 mg tabletid:  | 4347, lohukesed puuduvad |
| Trifexis 1040 mg/17,4 mg tabletid: | 4349 ja 4 lohukest       |

Trifexis 1620 mg/27 mg tabletid: 4336 ja 5 lohukest

#### 4. NÄIDUSTUS(ED)

Kirpude (*Ctenocephalides felis*) infestatsiooni raviks ja ennetamiseks koertel, kui samaaegselt esineb üks või enam järgnevatest näidustustest:

- südameusstõve (L3, L4 *Dirofilaria immitis*) ennetamine,
- ennetamine vähendades *Angiostrongylus vasorum*'i ebaküpsete täiskasvanud vormidega (L5) infektsiooni taset,
- seedetrakti nematoodinfektsioonide ravi, mis on tingitud kõõrpealastest (L4, ebaküps täiskasvanu, (L5) ja täiskasvanud *Ancylostoma caninum*), ümarussidest (ebaküps täiskasvanu L5 ja täiskasvanud *Toxocara canis* ning täiskasvanud *Toxascaris leonina*) ja piuglastest (täiskasvanud *Trichuris vulpis*).

Kirpude teket ja taasinfestatsiooni ennetav toime tuleneb täiskasvanud parasiitide vastasest aktiivsusest ja munatootmise vähendamisest ning see kestab kuni 4 nädalat veterinaarravimi ühekordsest manustamisest alates.

Veterinaarravimit võib kasutada kirbuallergia põhjustatud dermatiidi (FAD) vastase ravistrateegia osana.

#### 5. VASTUNÄIDUSTUSED

Mitte kasutada koertel vanuses alla 14 nädala.

Mitte kasutada, kui esineb ülitundlikkust toimeaine või ravimi ükskõik millis(t)e abiaine(te) suhtes.

#### 6. KÕRVALTOIMED

Sageli täheldatud kõrvaltoime on oksendamine, mis leiab aset esimese 48 tunni jooksul alates annustamisest. Enamikul juhtudel oli oksendamine mööduv ja kerge ega nõudnud sümptomaatilist ravi.

Annustes 30 kuni 60 mg spinosaadi ja 0,5 kuni 1 mg milbemütsiinoksiimi kehamassi kg kohta esines sageli letargiat, isutust/söögiisu vähenemist, kõhulahtisust, kihelust, dermatiiti, naha ja kõrvade punetust. Aeg-ajalt esines süljevoolust, lihasvärinaid, ataksiat ja krampe. Spinosaadi turustamisjärgsetes raportites viidatakse, et väga harvadel juhtudel täheldati pimedaksjäämist, nägemise kahjustumist ja teisi silmade häireid.

Kõrvaltoimete esinemissagedus on defineeritud järgnevalt:

- Väga sage (ühe ravikuuri jooksul ilmnes(id) kõrvaltoime(d) rohkem kui 1-10 looma hulgest)
- Sage (rohkem kui 1-1, kuid vähem kui 10 loomal 100-st)
- Aeg-ajalt (rohkem kui 1-1, kuid vähem kui 10-1 loomal 1000-st)
- Harv (rohkem kui 1-1, kuid vähem kui 10 loomal 10 000-st)
- Väga harv (vähem kui 1-1 loomal 10 000-st, kaasaarvatud harva esinevad üksikjuhud).

Kui täheldate tõsisemaid kõrvaltoimeid või muid toimeid, mida pole käesolevas pakendi infolehes mainitud, palun teavitage sellest oma veterinaararsti.

#### 7. LOOMALIIGID

Koerad.

## 8. ANNUSTAMINE LOOMALIIGITI, MANUSTAMISVIIS(ID) JA –MEETOD

Suukaudseks kasutamiseks.

### Annustamine:

Veterinaarravimit tuleb manustada vastavalt järgnevale tabelile, et tagada 45 kuni 70 mg spinosaadi ning 0,75 kuni 1,18 mg milbemütsiinoksiimi annus kehamassi kg kohta.

| Koera kehamass (kg) | Manustatavate tablettide tugevus ja arv: |                        |                         |                          |                        |
|---------------------|--|------------------------|-------------------------|--------------------------|------------------------|
|                     | 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                      |

### Manustamisviis:

Trifexise tablette tuleb manustada koos toiduga või kohe pärast söömist.

Olenevalt kohalikust epidemioloogilisest olukorrast ja ravimit väljakirjutava loomaarsti otsusest, võib veterinaarravimit anda kuuajaste vahedega soovitatud annuses kogu hooaja vältel, nagu allpool näidatud. Seda kombinatsioonravimit (Trifexis) ei tohi siiski anda kauem kui 6 kuud järjest ühe aasta jooksul.

Kui koer ei lase endale tablette otse suhu panna, võib need segada toidu sisse. Tõhususe kestus võib lüheneda, kui annus manustatakse tühja kõhuga.

Pärast tableti manustamist jälgige koera hoolega. Kui koer oksendab tunni aja jooksul manustamisest ning tabletti on näha, siis manustage uuesti täisannus.

Kui manustamine jääb vahele, andke veterinaarravimit järgmise toidukorraga. Seejärel alustage samast päevast uue igakuise manustamise graafikuga.

Ravimit võib manustada hooajalise ennetava ravi osana karpude ja sääskede või tigude/nälkjate olemasolul.

### Koerad, kes elavad aladel, kus südameussid ei ole endeemsed:

Trifexist võib kasutada karpude hooajaliseks ennetamiseks (monovalentse kirbutõrjevahendi asendusena), juhul kui koeral on diagnoositud kaasuv seedetrakti nematoodinfektsioon. Ühest ravikorrast aitab seedetrakti nematoodinfektsiooni raviks. Pärast nematoodinfektsiooni väljaravimist tuleb edasist kirbutõrjet jätkata monovalentse tootega.

### Koerad, kes elavad südameusside endeemsetel aladel:

Enne ravi Trifexisega tuleb arvesse võtta lõigus 12 esitatud nõuandeid.

Südameusstõve ennetamiseks ning kirbuinfestatsiooni samaaegseks raviks ja ennetamiseks tuleb veterinaarravimit anda regulaarsete igakuiste intervallidega ajal, mil levivad sääsed ja kirbud.

Veterinaarravimit tuleb manustada 1 kuu enne sääskede oodatavast ilmnemisest. Südameusstõbe ennetava ravina soovitatakse jätkata regulaarsete igakuiste annustamistega kuni vähemalt 1 kuu pärast sääskede kadumist, kuid mitte kasutada Trifexist rohkem kui 6 kuud järjest ühe aasta jooksul.

Kui Trifexis vahetab välja mõne teise südameusstõbe ennetava ravimi, tuleb Trifexise esimene annus anda kuu aja jooksul alates eelmise ravimi viimasest annusest.

Koerad, kes reisivad südameusside esinemispiirkonda, peavad ravi saama vähemalt 1 kuu jooksul alates saabumisest. Südameusse ennetav ravi peab jätkuma igakuiselt ning viimane annus tuleb anda üks kuu pärast seda, kui koer on piirkonnast lahkunud, kuid mitte kasutada Trifexist rohkem kui 6 kuud järjest ühe aasta jooksul.

Kopsuusstõve ennetamiseks vähendades infektsiooni taset ebaküpsete täiskasvanud (L5) *Angiostrongylus vasorum*'i vastsetega ja samaaegselt kirbuinfektsiooni raviks ja ennetamiseks tuleb ravimit anda regulaarselt ühekuuste vahedega aastaajal, mil teod/nälkjad ja kirbud on liikvel. Soovitav on kopsuusside ennetusega jätkata vähemalt kuni 1 kuu möödumiseni viimasest kokkupuutest nälkjate ja tigudega, kuid mitte kasutada Trifexist rohkem kui 6 kuud järjest ühe aasta jooksul.

Küsi loomaarstilt, millal on parim aeg alustada ravi selle veterinaarravimiga.

## 9. SOOVITUSED ÕIGE MANUSTAMISE OSAS

Seda veterinaarravimit tuleb manustada koos toiduga või vahetult pärast söötmist. Kui koer ei lase endale tablette otse suhu panna, võib need segada toidu sisse. Tõhususe kestus võib väheneda, kui annus manustatakse tühja kõhuga.

Pärast tableti manustamist jälgige koera hoolikalt. Kui koer oksendab tunni aja jooksul alates manustamisest ning tabletti on näha, siis andke uus täisannus.

Kui annus jääb vahele, manustage toode järgmisel söötmiskorral. Seejärel alustage sellest päevast uue igakuise manustamise graafikuga.

## 10. KEELUAEG

Ei kohaldata.

## 11. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

Ärge kasutage seda veterinaarravimit pärast kõlblikusaega, mis on märgitud blistril pärast EXP. See veterinaarravim ei vaja säilitamisel eritingimusi.

## 12. ERIHOIATUS(ED)

Erihoiatused iga loomaliigi kohta

Trifexise tablettide kasutamine peab tuginema loomaarsti pandud ja kinnitatud segainfektsiooni (või ennetuse korral infektsiooni riski) diagnoosile (vt ka lõik 4).

Ravida tuleb kõiki majapidamises olevaid koeri. Majapidamises elavaid kasse tuleb ravida tootega, mis on näidustatud sellele loomaliigile.

Lemmikloomade kirbud elavad sageli looma korvis, madratisis ja tavapärestes puhkekohtades, näiteks vaipades ja pehmes mööblis. Massilise kirbuinfestatsiooni korral ning kontrollmeetmete kasutusele võtmise alguses tuleb neid kohti töödelda sobiva insektitsiidiga ning seejärel neilt regulaarselt tolmu imeda.

Kirpe võib täheldada mõnda aega pärast toote manustamist, kuna täiskasvanud kirbud arenevad välja juba keskkonnas olemasolevatest nukkudest. Regulaarne igakuine töötlemine insektitsiidiga, toimeainega spinosaad, katkestab kirpude elutsükli ning seda saab kasutada saastunud elamute kirbupopulatsiooni vähendamiseks.

Parasiitide resistentsus kindla antihelmintikumide klassi suhtes võib välja areneda juhul, kui selle klassi antihelmintikumi kasutatakse sageli ja korduvalt. Seepärast peab selle toote kasutamine tuginema iga üksikjuhu hindamisel ning kohalikul epidemioloogilisel teabel antud loomaliigi vastuvõtlikkuse kohta, et piirata võimaliku tulevase resistentsuse tekkimist.

Makrotsükliliste laktoonide tõhususe säilitamine on väga oluline *Dirofilaria immitis* leviku piiramisel ning seetõttu on resistentsuse tekke vältimiseks soovitatav kontrollida koeri nii tsirkuleerivate antigeenide kui ka vere niitusside suhtes enne igakuise ennetava ravi alustamist iga hooaja alguses.

#### Ettevaatusabinõud kasutamisel loomadel:

Kasutada ettevaatusega epileptikutest koertel.

Haigete või paranevate koertega pole uuringuid läbi viidud, seepärast tuleb seda toodet kasutada üksnes vastutava loomaarsti teostatud kasu-riski hinnangu alusel.

Selle toote ohutus koertele, kes on ülitundlikud avermektiini suhtes või kellel on MDR-1 mutatsioon, ei ole piisavalt tõestatud. Neil koertel võib esineda suurem kõrvaltoimete risk, kui neid selle ravimiga ravitakse, ja seepärast tuleb neid ravida erilise ettevaatusega.

Alla 3,9 kg kaaluvate koerte puhul pole täpne annustamine võimalik. Toote kasutamine sellistel koertel ei ole seetõttu soovitatav.

Jälgida tuleb soovitatud annustamisrežiimi ning annust ei tohi ületada.

Maksimaalse soovitusliku annuse (70 mg/kg spinosaadi ja 1,18 mg/kg milbemütsiinoksiimi) ohutust manustamisel kapslitenä on tõestatud 12 kuu pikkuse perioodi jooksul. Uuringus täheldati väikest tõusu maksaensüümide tasemes vereplasmas ja hemoglobiini suurusjaotuvuses (HDW), aga neist muutustest ei tulenenud kliiniliselt olulisi nähte. Kasutamise ohutust kuni 3,6 kordsel soovitusliku annuse ületamisel on tõestatud kord kuus manustamisel 6 kuu jooksul.

Enne esimest manustamist tuleb südameusstõve endeemsetest piirkondadest pärit koeri ning koeri, kes on südameusstõve endeemseid piirkondi külastanud, kontrollida olemasoleva südameusstõve infektsiooni suhtes. Veterinaari äranägemisel tuleb nakatunud koeri ravida parasiitide täiskasvanud vormide vastase vahendiga, et eemaldada täiskasvanud südameussid.

Ravitud koera on soovitatav jälgida 24 tundi pärast toote manustamist võimalike kõrvaltoimete suhtes (vt lõik 6). Kõrvaltoimete tekkimisel pidage nõu loomaarstiga.

#### Ettevaatusabinõud veterinaarravimit loomale manustavale isikule:

Pärast kasutamist peske käed.

Juhuslik allaneelamine võib põhjustada kõrvaltoimeid.

Juhuslikul ravimi allaneelamisel pöörduda viivitamatult arsti poole ja näidata pakendi infolehte või pakendi etiketti.

Lapsed ei tohi veterinaarravimiga kokku puutuda. Juhuslik allaneelamine võib põhjustada kõrvaltoimeid.

#### Tiinus ja laktatsioon:

Spinosaadi ja milbemütsiinoksiimi toime uurimiseks tehtud laboratoorsed uuringud (rottide ja küülikutega) ei ole näidanud teratogeenset, fetotoksilist, maternotoksilist toimet ega toimet isaste ja emaste sigimisvõimele.



Veterinaarravimi ohutus emastel (koertel) tiinuse ja laktatsiooni perioodil ei ole piisavalt tõestatud. Spinosaad eritub imetavate koerte piima ja ternespiima. Milbemütsiinoksiimi eritumist imetavate koerte piima ei ole testitud ning kutsikate imetamise ohutus ei ole tõestatud. Seda toodet tuleb tiinuse ja imetamise ajal kasutada ainult vastavalt vastutava loomaarsti tehtud kasu-riski suhte hinnangule.

#### Sigimisfunktsioon:

Kuna veterinaarravimi ohutust isastele aretuses kasutatavatele koertele ei ole tõestatud, tuleb seda kasutada ainult vastavalt vastutava loomaarsti tehtud kasu-riski suhte hinnangule.

#### Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed:

Spinosaad ja milbemütsiinoksiim on tõestatult P-glükoproteiin (P-gp) substraadid ning võivad seetõttu mõjutada teisi P-gp substraate (nt digoksiini, doksorubitsiini) ja teisi makrotsüklilisi laktoone. Seetõttu võib samaaegne ravi teiste P-gp substraatidega põhjustada toksilisuse suurenemist.

Turustamisjärgsed teated: pärast spinosaadi samaaegset kasutamist ivermektiiniga näitavad, et koertel on esinenud värinaid/tõmbelusi, süljevoolust/ilastamist, krampe, ataksiat, müdriaasi, pimedust ja segasust.

#### Üleannustamine (sümptomid, esmaabi, antidoodid):

Spinosaadi ja milbemütsiinoksiimi kombineeritud tablettide suukaudne manustamine keskmistes kumulatiivsetes annustes, mis koosnevad kuni 255 mg spinosaadist ja 4,2 mg milbemütsiinoksiimist kehamassi kg kohta (kuni 3,6-kordne soovituslik raviannus) üks kord kuus 6 järjestikuse annustamisperioodi jooksul oli noorte koerte poolt hästi talutav. Oksendamist esines samasuguse sagedusega nii ravi- kui ka kontrollrühma koertel. Uuringu käigus esinenud kõrvaltoimed olid oksendamine, kõhulahtisus, nahakahjustused, süljevool, värinad, vähenenud aktiivsus, kõhimine ja häälitsemine.

Akuutse üledoosi puhul, mis vastas 1,5-kordsele maksimaalsele soovitatud annusele, esines oksendamist 17% koertest ning süljevoolu 8% koertest. Akuutse üledoosi korral, mis vastas 3-kordsele maksimaalsele soovitatud annusele, esines oksendamist pooltel loomadel, mõnikord ka korduvalt. Maksimaalse soovitatud annuse kolmekordisel suurendamisel täheldati võimaliku neuroloogilise taustaga kõrvaltoimeid, nt vähenenud aktiivsus (8%), süljevool (17%) või komistamine (8%). Vähenenud aktiivsust täheldati sama sagedusega mõlemas kontrollrühmas ja koertel, keda raviti maksimaalse soovitatud annuse kolmekordse kogusega. Kõik kõrvaltoimed olid mööduvad ega nõudnud ravi.

Pärast spinosaadi manustamist on täheldatud oksendamise sagenenud esinemist annustamise päeval või üks päev pärast annustamist, mis suurenes vastavalt doosi funktsionaalsusele. Oksendamist põhjustab suure tõenäosusega kohalik toime peensoolele. Soovituslikust annusest suuremate annuste järel esineb oksendamist väga sageli.

Koertel, kellele on antud mitu suuremat milbemütsiinoksiimi puhast annust (5 kuni 10 mg/kg), on täheldatud neurotoksilisust, mis ilmneb mööduva kerge depressiooni, ataksia, värisemise, müdriaasi ja liigse süljevooluna.

Teadaolevat antidooti ei ole. Kliiniliste kõrvaltoimete esinemisel tuleb rakendada sümptomaatilist ravi.

### **13. ERINÕUDED ETTEVAATUSABINÕUDE OSAS KASUTAMATA JÄÄNUD PREPARAADI VÕI NENDE JÄÄTMETE, KUI NEID TEKIB, HÄVITAMISEL**

Kasutamata jäänud ravimeid ega jäätmematerjali ei tohi ära visata kanalisatsiooni kaudu ega koos majapidamisprügiga.

Küsige palun oma loomaarstilt, kuidas hävitatakse ravimeid, mida enam ei vajata. Need meetmed aitavad kaitsta keskkonda.

## 14. PAKENDI INFOLEHE VIIMASE KOOSKÕLASTAMISE KUUPÄEV

Üksikasjalikku teavet antud veterinaarravimi kohta leiab Euroopa Ravimiameti koduleheküljelt (<http://www.ema.europa.eu/>).

## 15. LISAINFO

Täiendav teave ravimit väljakirjutavale loomaarstile:

Spinosaad koosneb spinosüün A-st ja spinosüün D-st. Spinosaadi insektitsiidset toimet iseloomustab närvierutus, mis viib kirbu lihaste kokkutõmmete ja värinate, prostratsiooni, paralüüsi ja kiire surmani. Neid toimeid põhjustab peamiselt nikotiinsete atsetüülkoliini retseptorite (nAChR-ide) aktiveerumine. See ei mõjuta teiste nikotiinsete või GABAergsete insektitsiidide, nt neonikotiniidide (imidaklopriid või nitenpüraam), fiproolide (fiproniil), milbemütsiinide, avermektiinide (nt selamektiin) või tsükloodiinide teadaolevaid seondumiskohti vaid selle insektitsiidne toime on uudne. Seega ei sarnane spinosaadi toimemehhanism teiste kirbu- või putukavastaste toodete toimemehhanismiga. Spinosaad hakkab kirpe tapma 30 minutit pärast manustamist; 100% kirpe on 4 tundi pärast ravi kas surnud või suremas.

Milbemütsiinoksiim on antiparasiitne endektotsiid, mis kuulub makrotsükliiliste laktoonide rühma. Milbemütsiinoksiim isoleeritakse *Streptomyces hygroscopicus* var. *aureolacrimosus*'e fermentatsioonil. See toimib lestade, nematoodide vastsete ja täiskasvanute vormide vastu, samuti *Dirofilaria immitis* vastsete vastu. Milbemütsiinoksiim mõjutab selgrootute neurotransmissiooni. Milbemütsiinoksiim, nagu ka avermektiinid ja teised milbemütsiinid, suurendab nematoodide ja putukate membraani läbitavust klooriioonide poolt läbi glutamaadi poolt avatavate klooriioonide kanalite (see on seotud selgroogsete GABA ja glütsiinireseptoritega). See viib neuromuskulaarse membraani hüperpolarisatsioonini ning parasiidi paralüüsi ja surmani.

Umbes 90% spinosaadist koosneb spinosüünidest A ja D. Selle 90% hulgas on spinosüün A suhe spinosüün A+D-sse 0,85. Selle arvu püsivus farmakokineetilistes ja teistes uuringutes näitab kahe suurema spinosüüni imendumise, metabolismi ja eritumise võrreldavust.

Pärast 45 mg spinosaadi ja 0,75 mg milbemütsiinoksiimi suukaudset manustamist täis kõhuga koertele kehamaassi kg kohta imenduvad spinosüünid A ja D kiiresti ning jaotuvad laialdaselt. Plasma valgu siduvus on kõrge (> 98%). Biosaadavus oli kõrge. Spinosüünide A ja D mediaanne  $T_{max}$  oli 4 tundi ning mediaanne eliminatsiooni poolestusaeg 131 kuni 135 tundi. AUC väärtused suurenesid umbkaudu lineaarselt,  $C_{max}$  suurenes pisut vähem kui lineaarselt, kui annused suurenesid üle näidustatud raviannuste vahemike. Üksnes spinosaadi uuringutel olid AUC ja  $C_{max}$  väärtused täis kõhuga ravimit saanud koertel kõrgemad kui tühja kõhuga ravimit saanud koertel ning seetõttu on soovitatav anda ravimit koertele koos toiduga, sest see suurendab võimalust, et kirbud saavad spinosaadi surmava annuse.

Ainult spinosaadiga tehtud uuringutes tuvastati nii rottidel kui ka koertel primaarsete sapi-, väljaheite- ja kuseteede metaboliitidena demetüülitud spinosüünid, algühendite glutatiooni konjugaadid ning N-demetüülitud spinosüünid A ja D. Väljutamine toimub peamiselt sapi ja väljaheitega, väiksemal määral ka uriini kaudu. Koertel moodustas väljutamine väljaheitega suurema osa metaboliitidest.

Milbemütsiinoksiim on süsteemne makrotsükliiline laktoon, mis sisaldab kaht suuremat faktorit,  $A_3$  ja  $A_4$  ( $A_3:A_4$  suhe on 20:80). Erinevalt spinosaadist ei säilinud farmakokineetilistes uuringutes erinevate faktorite püsiv vahetõlge. Milbemütsiin  $A_4$  5-oksiim eritub aeglasemalt, mistõttu selle ekspositsioon on umbes 10 korda kõrgem kui milbemütsiin  $A_3$  5-oksiimil. Milbemütsiinoksiimi plasmakontsentratsioonid ja mõningad farmakokineetilised parameetrid suurenevad spinosaadi juuresolekul. Milbemütsiin  $A_3$  ja  $A_4$  5-oksiimid imenduvad kiirelt ning jaotuvad koerte organismis pärast suukaudset manustamist kiiresti. Plasma valgu siduvus on kõrge (> 96%). Biosaadavus oli kõrge. Milbemütsiin  $A_3$  ja  $A_4$  5-oksiimide mediaanne  $T_{max}$  oli tüüpiliselt 4 tundi ning mediaanne

eliminatsiooni poolestusaeg 33,9 ja 77,2 tundi. AUC väärtused suurenesid umbkaudu lineaarselt,  $C_{\max}$  suurenes pisut vähem kui lineaarselt, kui annused suurenesid üle näidustatud raviannuste vahemike.

Koera primaarsed väljaheite- ja kuseteede metaboliidid olid milbemütsiin  $A_3$  või  $A_4$  5-oksiimide, dealküleeritud milbemütsiin  $A_3$  või  $A_4$  5-oksiimide ning hüdroksüülitud milbemütsiin  $A_4$  5-oksiimi glükuronidi konjugaadid. Rottidel, kes said milbemütsiin  $A_4$  5-oksiimi, leiti uriinist ja väljaheitest peamiste metaboliitidena mono-, di- ja trihüdroksümilbemütsiin  $A_4$  5-oksiimi. Koertel tuvastati hüdroksümilbemütsiin  $A_4$  5-oksiimi ainult plasmas, mitte uriinis ega väljaheites, mis näitab, et koertel toimub väljutamine peamiselt konjugeeritud metaboliitidena. Väljutamine toimub peamiselt väljaheite teel, väiksemal määral ka uriini teel. Koertel moodustas väljutamine väljaheitega suurema osa metaboliitidest.

Spinosaadi ja milbemütsiinoksiimi igakuine korduv suukaudne manustamine kuue kuu jooksul andis tõendeid spinosaadi ja milbemütsiinoksiimi akumulatsioonist noortel koertel.

Noortel koertel andis spinosaadi ja milbemütsiinoksiimi igakuine korduv suukaudne manustamine kuue kuu jooksul tõendeid spinosaadi ja milbemütsiinoksiimi minimaalse plasmakontsentratsiooni suurenemisest uuringu vältel. Spinosaadi minimaalsed kontsentratsioonid kahekordistusid igakuiselt kuni 5. kuuni. Plasmakontsentratsioonide suurenemine oli tugevalt seotud terminaalsete eliminatsiooni poolestusaja pikenemisega. Teises uuringus saavutati pärast 70 mg spinosaadi ja 1,18 mg milbemütsiinoksiimi ühe kg kehamaassi kohta korduvat suukaudset manustamist noortele täis kõhuga koertele kaheteistkümnepäevase järjestikuse kuu jooksul stabiilne seisund süsteemse kokkupuute (AUC) suhtes 7. kuuks. Selleks ajaks oli noorte koerte süsteemse kokkupuute (AUC) võrreldav täiskasvanud koertega. Noorte ja täiskasvanud koerte  $C_{\max}$  oli võrreldav alates 1. kuust, mis näitas, et ägeda toksilisuse risk ei suurenenud.

Täiskasvanud koertel täheldati pärast spinosaadi ja milbemütsiinoksiimi korduvat suukaudset manustamist kuue järjestikuse kuu jooksul eliminatsiooni poolestusaja pikenemist kuni 3. kuuni. Eraldi uuringus, kus manustamine toimus kolme järjestikuse kuu jooksul, ei täheldatud  $C_{\max}$ , AUC ega eliminatsiooni poolestusaja pikenemist, võrreldes 1. ja 3. kuul saadud väärtustega. Teises uuringus saavutati pärast 70 mg spinosaadi ja 1,18 mg milbemütsiinoksiimi ühe kg kehamaassi kohta korduvat suukaudset manustamist täiskasvanud täis kõhuga koertele kaheteistkümnepäevase järjestikuse kuu jooksul stabiilne seisund süsteemse kokkupuute (AUC) suhtes 3. kuul.

Pappkarbid blisterpakendiga, mis sisaldab 1, 3 või 6 närimistabletti. Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

Lisaküsimuste tekkimisel selle ravimi kohta pöörduge palun müügiloa hoidja kohaliku esindaja poole.