

Lääkevalmisteella ei enää myyntilupaa

**LIITE I**  
**VALMISTEYHTEENVETO**

## 1. ELÄINLÄÄKKEEN NIMI

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

## 2. LAADULLINEN JA MÄÄRÄLLINEN KOOSTUMUS

### Vaikuttavat aineet:

Yksi tabletti sisältää:

	Spinosadi	Milbemysiinioksiimi
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

Täydellinen apuaineluettelo, katso kohta 6.1.

## 3. LÄÄKEMUOTO

Purutabletit.

Vaaleanruskea–ruskeatäplikäs, pyöreä, kaksoiskupera tabletti, jonka toiselle puolelle on kaiverrettu koodi ja toiselle kuoppia.

Seuraavassa on lueteltu tablettien vahvuutta vastaavat koodit ja kuopat:

Trifexis 270 mg/4,5 mg tabletit: 4333 ja 2 kuoppaa  
Trifexis 425 mg/7,1 mg tabletit: 4346 ja 3 kuoppaa  
Trifexis 665 mg/11,1 mg tabletit: 4347 ja ei kuoppaa  
Trifexis 1040 mg/17,4 mg tabletit: 4349 ja 4 kuoppaa  
Trifexis 1620 mg/27 mg tabletit: 4336 ja 5 kuoppaa

## 4. KLIINISET TIEDOT

### 4.1 Kohde-eläinlajit

Koira.

### 4.2 Käyttöaiheet kohde-eläinlajeittain

Koiran kirpputartuntojen (*Ctenocephalides felis*) hoito ja ennaltaehkäisy, kun yksi tai useampi seuraavista käyttöaiheista tarvitaan samanaikaisesti:

- sydänmatotautien (L3, L4 *Dirofilaria immitis*) ennaltaehkäisy,
- angiostrongyloosin ennaltaehkäisy vähentämällä epäkypsän aikuisen (L5) *Angiostrongylus vasorum* -madon aiheuttaman infektion tasoa,
- hakamatojen (L4, epäkypsä aikuinen (L5) ja aikuinen *Ancylostoma caninum*), suolinkaisten (epäkypsä aikuinen L5, ja aikuinen *Toxocara canis* ja aikuinen *Toxascaris leonina*) ja

piiskamatojen (aikuisen *Trichuris vulpis*) aiheuttamien gastrointestinaalisten sukkulamato tartuntojen hoito.

Kirpputartunnan uusiutumista estävä vaikutus perustuu aikuisia loisia tappavaan ja loisten munien tuotantoa vähentävään vaikutukseen, joka kestää enintään neljä viikkoa eläinlääkevalmisteen kertannoksen jälkeen.

Eläinlääkevalmistetta voidaan käyttää osana kirppujen aiheuttaman allergisen ihotulehduksen (flea allergy dermatitis, FAD) hoitoa.

#### **4.3 Vasta-aiheet**

Ei saa käyttää alle 14 viikon ikäisille koirille.

Ei saa käyttää tapauksissa, joissa esiintyy yliherkkyyttä vaikuttaville aineille tai apuaineille.

#### **4.4 Erityisvaroitukset kohde-eläinlajeittain**

Tämän valmisteen käytön pitää perustua samanaikaisen sekartunnan varmistettuun diagnoosiin (tai tartunnan vaaraan, jos ennaltaehkäisy on aiheellinen) (ks. myös kohta 4.2).

Kaikki saman talouden koirat pitää hoitaa. Talouden kissat pitää hoitaa kissoille tarkoitetulla eläinlääkevalmisteella.

Lemmikkieläinten kirput leviävät usein eläimen makuupaikkaan, vuodevaatteisiin ja tavanomaisiin oleskelupaikkoihin, esimerkiksi mattoihin ja tekstiileihin. Jos kirppuja on paljon, nämä paikat pitää käsitellä hoidon alussa sopivalla hyönteismyrkyllä ja myös imuroida säännöllisesti.

Kirppuja saattaa esiintyä vielä jonkin aikaa eläinlääkevalmisteen antamisen jälkeen, kun ympäristössä jo olevista koteloista kuoriutuu aikuisia kirppuja. Säännöllinen kuukausittainen hoito hyönteisiä tappavalla vaikuttavalla aineella (spinosadi) katkaisee kirppujen elinkierron. Tämä saattaa olla tarpeen kotitalouden kirppukannan saamiseksi hallintaan.

Loiset saattavat muuttua resistenteiksi tiettyyn loislääkkeiden luokkaan kuuluville valmisteille usein toistuvien loislääkehoitojen seurauksena. Tämän valmisteen käytön pitää siksi perustua tapauskohtaiseen arvioon ja paikallisiin epidemiologisiin tietoihin kohdelajin senhetkisestä herkkyydestä valmisteelle, jotta vastustuskykyisten kantojen kehittymistä tulevaisuudessa voidaan rajoittaa.

Makrosyklisen laktonien tehon säilyminen on erittäin tärkeää *Dirofilaria immitis* -lajin torjunnan kannalta. Vastustuskykyisten kantojen kehittymisen minimoimiseksi suositellaan, että koirilta tarkistetaan sekä verenkierrössä olevat antigeenit että mikrofilariat verestä jokaisen kauden alussa ennen kuukausittain annettavien estohoitojen aloittamista.

#### **4.5 Käyttöön liittyvät erityiset varoimet**

##### Eläimiä koskevat erityiset varoimet

Käytettävä varoen, jos koiralla tiedetään olevan epilepsia.

Tutkimuksissa ei ole ollut mukana sairaita tai sairaudesta toipuvia koiria. Eläinlääkevalmistetta pitää siksi käyttää näiden koirien hoidossa ainoastaan hoidosta vastaavan eläinlääkärin tekemän hyöty-haitta-arvion perusteella.

Tämän valmisteen turvallisuutta avermektiinille herkille koirille, joilla on MDR-1-mutaatio, ei ole varmistettu riittävästi. Tällaisilla koirilla saattaa olla suurempi haittavaikutusriski avermektiinihoidon yhteydessä, joten hoidossa on oltava erityisen varovainen.

Tarkka annostelu alle 3,9 kg painaville koirille ei ole mahdollinen. Tätä eläinlääkevalmistetta ei siksi suositella näille koirille.

Suosittelua annostusta pitää noudattaa eikä sitä saa ylittää (ks. kohta 4.10).

Turvallinen käyttö suositellulla enimmäisannoksella (70 mg/kg spinosadia ja 1,18 mg/kg milbemysiinioksiimia) kapseleina annettuna on osoitettu 12 kuukauden ajalta. Lieviä plasman maksaentsyymien ja hemoglobiinijakauman (HDW) kohoamisia havaittiin tutkimuksen aikana, mutta näihin muutoksiin ei yhdistetty kliinisesti merkittäviä oireita. Turvallinen käyttö suositeltuun annokseen nähden enimmillään 3,6-kertaisissa yliannostustilanteissa on osoitettu kuuden kuukausittaisen annon jälkeen.

Jos koira asuu tai on vierailut alueella, jolla sydänmatoja esiintyy endeemisesti, koiralta on tutkittava sydänmatotartunta ennen valmisteen ensimmäistä antokertaa. Tartunnan saaneet koirat hoidetaan aikuiset sydänmadot tuhoavalla loislääkkeellä eläinlääkärin harkinnan mukaan.

Hoidettavia koiria suositellaan seuraamaan 24 tuntia valmisteen annon jälkeen mahdollisten haittavaikutusten havaitsemiseksi (ks. kohta 4.6). Jos haittavaikutuksia ilmenee, ota yhteys eläinlääkäriin.

Erityiset varotoimenpiteet, joita eläinlääkevalmistetta antavan henkilön on noudatettava

Valmisteen nieleminen vahingossa saattaa aiheuttaa haittavaikutuksia.

Jos vahingossa nielet valmistetta, käänny välittömästi lääkärin puoleen ja näytä pakkausselostetta tai myyntipäällystä.

Pese kädet käytön jälkeen.

Eläinlääkevalmiste on pidettävä poissa lasten ulottuvilta. Valmisteen nieleminen vahingossa saattaa aiheuttaa haittavaikutuksia.

#### **4.6 Haittavaikutukset (yleisyys ja vakavuus)**

Yleisesti havaittu haittavaikutus on oksentelu, jota ilmenee ensimmäisten 48 tunnin aikana lääkkeen annosta. Oksentelu oli useimmiten ohimenevää ja lievää eikä vaatinut oireenmukaista hoitoa.

Spinosadin (30–60 mg/painokilo) ja milbemysiinioksiimin (0,5–1 mg/painokilo) yleisiä haittavaikutuksia olivat letargia, ruokahaluttomuus / vähentynyt ruokahalu, ripuli, kutina, dermatiitti ja ihon ja ulkokorvan punoitus. Lisääntynyt syljeneritys, lihasvapina, ataksia ja kouristukset ovat melko harvinaisia. Markkinoille tulon jälkeisissä spinosadia koskevissa ilmoituksissa on ilmennyt, että hyvin harvoissa tapauksissa on havaittu sokeutta, heikentyneitä näköä ja muita silmävaivoja.

Haittavaikutusten esiintyvyys määritellään seuraavasti:

- hyvin yleinen (useampi kuin 1/10 eläintä saa haittavaikutuksen hoidon aikana)
- yleinen (useampi kuin 1 mutta alle 10 / 100 eläintä)
- melko harvinainen (useampi kuin 1 mutta alle 10 / 1 000 eläintä)
- harvinainen (useampi kuin 1 mutta alle 10 / 10 000 eläintä)
- hyvin harvinainen (alle 1 / 10 000 eläintä, mukaan lukien yksittäiset ilmoitukset).

#### **4.7 Käyttö tiineyden, laktation tai muninnan aikana**

Laboratoriotutkimuksissa rotilla ja kaniineilla ei ole löydetty näyttöä spinosadin ja milbemysiinioksiimin epämuodostumia aiheuttavista, sikiötoksisista tai emälle toksisista vaikutuksista, eikä myöskään vaikutuksista naaraiden ja urosten lisääntymiskykyyn.

Tämän eläinlääkevalmisteen turvallisuutta tiineille ja imettäville koirille (nartuille) ei ole selvitetty riittävästi. Spinosadi erittyy imettävien naaraiden ternimaitoon ja maitoon. Milbemysiinioksiimin erittymistä ei ole tutkittu imettävillä koirilla (nartuilla) eikä sen turvallisuutta imeville pennuille ole varmistettu. Tämän vuoksi tätä valmistetta tulee käyttää tiineyden ja laktaation aikana ainoastaan hoidosta vastaavan eläinlääkärin tekemän hyöty–haitta-arvion perusteella.

Eläinlääkevalmisteen turvallisuutta siitokseen käytettäville uroskoirille ei ole selvitetty, joten sitä tulisi käyttää vain hoitavan eläinlääkärin tekemän hyöty-haitta-arvion perusteella.

#### 4.8 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Spinosadin ja milbemysiinioksiimin on osoitettu olevan P-glykoproteiinin (P-gp) substraatteja, joten niillä voi olla yhteisvaikutuksia muiden P-gp:n substraattien (esimerkiksi digoksiinin, doksorubisiinin) tai muiden makrosyklisen laktonien kanssa. Samanaikainen hoito muilla P-gp:n substraateilla voi siksi aiheuttaa toksisuuden lisääntymistä.

Markkinoille tulon jälkeiset raportit osoittavat, että spinosadin samanaikainen käyttö ivermektiinin kanssa on aiheuttanut koirille vapinaa/nykimistä, lisääntyntä syljen/kuolan erittymistä, kouristelua, ataksiaa, mydriaasia, sokeutta ja sekavuutta.

#### 4.9 Annostus ja antotapa

Annetaan suun kautta.

##### **Annostus:**

Tämä eläinlääkevalmiste pitää antaa seuraavan taulukon mukaisesti siten, että annokseksi varmistetaan 45–70 mg/painokilo spinosadia ja 0,75–1,18 mg/painokilo milbemysiinioksiimia.

Koiran paino (kg)	Annettavien tablettien vahvuus ja määrä:				
	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

##### **Antotapa:**

Tämä eläinlääkevalmiste pitää antaa ruoan mukana tai heti ruokinnan jälkeen.

Paikallisen epidemiologisen tilanteen mukaan eläinlääkevalmistetta voidaan antaa kuukauden välein koko tartuntakauden ajan jäljempänä esitettyinä suositusannoksina. Tätä yhdistelmävalmistetta (Trifexis) ei kuitenkaan saa antaa yhden vuoden aikana pidempään kuin kuutena (6) peräkkäisenä kuukautena.

Jos koira ei halua ottaa tabletteja sellaisenaan suoraan suuhunsa, ne voidaan sekoittaa ruokaan. Jos annos annetaan tyhjään mahaan, vaikutus saattaa olla lyhytkestoisempi.

Seuraa koira tarkasti heti tabletin annon jälkeen. Jos koira oksentaa tunnin kuluessa annon jälkeen ja tabletti on havaittavissa, anna koiralle uusi kokonainen annos.

Jos annos jää antamatta, eläinlääkevalmiste annetaan seuraavan ruokinnan yhteydessä. Tämän jälkeen kuukausittaisen annostelun laskenta aloitetaan uudelleen kyseisestä päivästä.

Valmiste voidaan antaa osana kausittaista ennaltaehkäisystrategiaa kirppu-, hyttys- tai etanakauden aikana.

Koirat, jotka asuvat alueilla, joilla sydänmatoa ei esiinny endeemisesti:

Trifexis-valmistetta voidaan käyttää osana kausittaista kirpputartunnan estohoitoa (monovalentti kirppuvalmisteen korvaushoito), jos koiralla on diagnosoitu samanaikainen mahan ja suoliston sukkulamato tartunta. Yksi hoitokerta on riittävä mahan ja suoliston sukkulamato tartunnan hoitoon. Sukkulamatotartunnan hoidon jälkeen pitäisi kirpputartunnan estohoitoa jatkaa monovalentilla valmisteella.

Koirat, jotka asuvat alueilla, joissa esiintyy sydänmatoa endeemisesti:

Kohdassa 4.5 annettu ohjeistus pitää huomioida ennen Trifexis-hoidon aloittamista.

Eläinlääkevalmiste pitää antaa hyttys- ja kirppukauden aikana säännöllisesti kuukauden väliajoin sydänmatotartunnan ennaltaehkäisyyn ja samanaikaiseen kirpputartunnan hoitoon ja ennaltaehkäisyyn. Eläinlääkevalmisteen anto pitää aloittaa 1 kuukausi ennen ensimmäisten hyttysten odotettua ilmaantumista. Kuukauden väliajoin säännöllisesti annettavaa sydänmatotartunnan estohoitoa suositellaan jatkamaan vähintään kuukauden ajan hyttysaltistuksen päättymisen jälkeen, mutta ei kuitenkaan yhden vuoden aikana pidempään kuin kuutena (6) peräkkäisenä kuukautena käyttäen Trifexis-valmistetta.

Kun jokin muu sydänmatolääke vaihdetaan Trifexis-valmisteeseen, ensimmäinen Trifexis-annos pitää antaa kuukauden kuluessa edellisen lääkkeen viimeisestä annoksesta.

Sydänmatoalueille matkustaville koirille lääkitys pitää aloittaa viimeistään yhden kuukauden kuluessa alueelle saapumisesta. Sydänmatojen estohoitoa pitää jatkaa kuukausittain, ja viimeinen annos annetaan kuukausi sen jälkeen, kun koira on lähtenyt alueelta, mutta ei kuitenkaan yhden vuoden aikana pidempään kuin kuutena (6) peräkkäisenä kuukautena käyttäen Trifexis-valmistetta.

Eläinlääkevalmiste pitää antaa etana- ja kirppukauden aikana säännöllisesti kuukauden väliajoin samanaikaiseen kirpputartunnan hoitoon ja ennaltaehkäisyyn sekä keuhkomatotaudin ennaltaehkäisyyn, joka tapahtuu vähentämällä epäkypsän aikuisen *Angiostrongylus vasorum* -madon (L5) aiheuttamaa infektioitasoa. Keuhkomatotartunnan estohoitoa suositellaan jatkamaan vähintään kuukauden ajan etana-altistuksen päättymisen jälkeen. Trifexis-valmistetta ei kuitenkaan saa käyttää yhtenä vuonna yli 6 peräkkäisenä kuukauden ajan.

Eläinlääkäriltä voi kysyä neuvoa tämän lääkkeen käytön optimaalisesta aloitusajankohdasta.

#### **4.10 Yliannostus (oireet, hätätoimenpiteet, vastalääkkeet) (tarvittaessa)**

Nuoret koirat sietivät hyvin suun kautta annetut spinosadi- ja milbemysiinioksiimiyhdistelmätabletit keskimääräisinä kumulatiivisina painon mukaisina kuukausiannoksina enintään 255 mg spinosadia ja 4,2 mg milbemysiinioksiimia painokiloa kohden (3,6-kertainen suositeltuun enimmäisannokseen nähden) kuuden (6) peräkkäisen antojakson ajan. Oksentelua esiintyi yhtä usein sekä lääkettä saaneilla että verrokkikoirilla. Tämän tutkimuksen aikana esiintyneitä haittavaikutuksia olivat oksentelu, ripuli, ihovauriot, lisääntynyt syljen erityys, vapina, vähentynyt aktiivisuus, yskiminen ja ääntely.

Suosittuun enimmäisannokseen nähden 1,5-kertaisen annoksen aiheuttamissa akuuteissa yliannostustilanteissa oksentelua esiintyi 17 %:lla koirista ja liiallista syljen eritystä 8 %:lla koirista. Suositeltuun enimmäisannokseen nähden 3-kertaista annosta vastaava akuutti yliannos aiheutti puolelle koirista oksentelua, joka oli toisinaan toistuvaa. Suositeltuun enimmäisannokseen nähden kolminkertaisella annoksella havaittiin mahdollisesti hermoperäisiä haittavaikutuksia, esim. toiminnan vähentyminen (8 %), liiallinen syljeneritys (17 %) tai kompastelu (8 %). Toiminnan vähentymistä havaittiin yhtä yleisesti verrokeilla ja koirilla, joita hoidettiin suositeltuun enimmäisannokseen nähden 3-kertaisella annoksella. Kaikki haittavaikutukset olivat ohimeneviä eivätkä vaatineet hoitoa.

Oksentelua on huomattu esiintyvän spinosadin annon yhteydessä antopäivänä taiannon jälkeisenä päivänä lisääntyvässä määrin annoksen kasvaessa. Oksentelun syy on todennäköisesti paikallinen vaikutus ohutsuolessa. Oksentelu on yliannoksen seurauksena hyvin yleistä.

Moninkertaisia milbemysiinioksiimiannoksia (5–10 mg/kg) saaneilla koirilla on havaittu neurotoksisuutta, joka ilmeni ohimenevänä lievänä masennuksena, ataksiana, vapinana, mydriasiina ja liiallisena syljen erittymisenä.

Vastalääkettä ei ole. Jos haitallisia kliinisiä vaikutuksia ilmenee, ne pitää hoitaa oireenmukaisesti.

#### 4.11 Varoaika

Ei oleellinen.

### 5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Loisten häätöön tarkoitetut valmisteet, hyönteismyrkyt ja hyönteiskarkotteet – sisäloisten häätövalmisteet.  
ATCvet-koodi: QP54AB51 (milbemysiiniyhdistelmät).

#### 5.1 Farmakodynamiikka

Spinosadi koostuu spinosyyini A:sta ja spinosyyini D:stä. Spinosadille tunnusomainen insektisidinen vaikutus on hermoston kiihotustila, joka aiheuttaa lihasten supistelua ja vapinaa, uupumusta, lamaantumista ja kirppujen nopean kuoleman. Nämä vaikutukset aiheutuvat pääasiassa nikotiiniasetyylikoliini- (nAChRs-) reseptorien aktivaatiosta. Sen vaikutus ei perustu muiden nikotiini- tai GABAergisten insektisidien tunnettuihin sitoutumiskohtiin, kuten neonikotinidien (imidaklopridi tai nitenpyraami), fiprolien (fiproniili), milbemysiinien, avermektiinien (esim. selamektiini) tai sykloдиеenien sitoutumiskohtiin, vaan aivan uudenlaiseen insektisidiseen mekanismiin. Spinosadin vaikutustapa on siis erilainen kuin muiden kirppujen tai hyönteisten häätöön käytettyjen valmisteiden. Spinosadin kirppuja tappava vaikutus alkaa 30 minuutin kuluttuaannon jälkeen; 100 % kirpuista on kuollut/kuolemaisillaan 4 tunnin kuluessa hoidon antamisesta.

Milbemysiinioksiimi on makrosyklisiin laktoneihin kuuluva sisäloislääke. Milbemysiinioksiimi eristetään käymistuotteena *Streptomyces hygroscopicus* var. *aureolacrimosus* -kannasta. Se tehoaa punkkeihin, sukkulamatojen toukka- ja aikuisvaiheisiin sekä *Dirofilaria immitis* -toukkiin. Milbemysiinioksiimin vaikutus perustuu selkärangattomien hermovälitykseen. Milbemysiinioksiimi, kuten avermektiinit ja muut milbemysiinit, lisäävät sukkulamaton ja hyönteisten kalvojen kloridi-ionien läpäisevyyttä glutamaattireseptorien ohjaamien kloridi-ionikanavien (vastaavat selkärangallisten GABA- ja glysiinireseptoreja) kautta. Tämä johtaa neuromuskulaarisen kalvon normaalia suurempaan jännite-eroon, ja loisen velttohalvaukseen ja kuolemaan.

#### 5.2 Farmakokinetiikka

Noin 90 % spinosadista koostuu spinosyyini A:sta ja D:stä. Tässä 90 prosentissa spinosyyini A:n ja A+D:n suhde on 0,85, kun laskukaava on spinosyyini A/spinosyyini A+D. Tämän luvun yhdenmukaisuus farmakokineettisissä ja muissa tutkimuksissa osoittaa näiden kahden pääasiallisen spinosyyinin imeytymisen, metaboloitumisen ja eliminaation olevan keskenään verrannollisia.

Ruokituille koirille suun kautta annetun 45 mg/kg spinosadiannoksen ja 0,75 mg/kg milbemysiinioksiimiannoksen jälkeen spinosyyinit A ja D imeytyivät nopeasti ja jakautuivat elimistöön laajalti. Sitoutumisprosentti plasman proteiineihin on suuri (> 98 %). Biologisen hyötyosuuden on osoitettu olevan suuri. Spinosyyinien A ja D keskimääräinen  $T_{max}$ -arvo oli 4 tuntia, ja keskimääräiset eliminaation puoliintumisajat olivat 131 ja 135 tuntia. AUC-arvo suureni lähes lineaarisesti, kun taas  $C_{max}$ -arvo suureni hiukan heikommin kuin lineaarisesti annetun annoksen suurentuessa terapeuttisella

annosalueella. Tämän lisäksi pelkästään spinosadilla tehdyissä tutkimuksissa AUC- ja  $C_{max}$ -arvot olivat suuremmat ruokituilla kuin paastolla pidetyillä koirilla. Lääke suositellaan siksi antamaan ruokinnan yhteydessä, sillä kirppujen elimistöön saadaan näin todennäköisimmin tappava määrä spinosadia.

Demetyloidut spinosyyinit, aktiiviaineen glutationikonjugaatit ja N-demetyloidut A- ja D-spinosyyinit todettiin sekä rotalla että koiralla primaareiksi metaboliiteiksi sapessa, ulosteessa ja virtsassa, kun tutkimus toteutettiin pelkällä spinosadilla. Lääkeaine erittyy ensisijaisesti sappeen ja ulosteisiin ja vähemmässä määrin virtsaan. Koirilla suurin osa metaboliiteista poistuu ulosteiden mukana.

Milbemysiinioksiimi on systeeminen makrosyklinen laktoni, joka sisältää kaksi päätekijää,  $A_3$  ja  $A_4$  ( $A_3:A_4$ -suhde on 20:80). Spinosadista poiketen yksittäisten tekijöiden suhde ei pysynyt farmakokineettisissä tutkimuksissa muuttumattomana. Milbemysiini  $A_4$  5 -oksiimi eliminoituu yleensä hitaammin, minkä seurauksena altistus on 10-kertainen verrattuna milbemysiini  $A_3$  5 -oksiimiin. Milbemysiinioksiimin pitoisuudet plasmassa ja tietyt farmakokineettiset parametrit suurenevät spinosadin läsnä ollessa. Milbemysiini  $A_3$ - ja  $A_4$  5 -oksiimit imeytyvät suun kautta annettuna nopeasti ja jakautuvat laajalti koiran elimistöön. Sitoutumisprosentti plasman proteiineihin on suuri (> 96 %). Biologisen hyötyosuuden on osoitettu olevan suuri. Keskimääräinen  $T_{max}$ -arvo milbemysiini  $A_3$ - ja  $A_4$  5 -oksiimeille oli tyypillisesti 4 tuntia ja eliminaation puoliintumisaikojen keskiarvot olivat 33,9 ja 77,2 tuntia. AUC-arvo suureni lähes lineaarisesti, kun taas  $C_{max}$ -arvo suureni hiukan heikommin kuin lineaarisesti annetun annoksen suurentuessa terapeutisella annosalueella.

Ensisijaiset metaboliitit koiran ulosteessa ja virtsassa olivat milbemysiini  $A_3$ - tai  $A_4$  5 -oksiimien glukuronidikonjugaatit, dealkyloidut milbemysiini  $A_3$ - tai  $A_4$  5 -oksiimit ja hydroksyloitu milbemysiini  $A_4$  5 -oksiimi. Milbemysiini  $A_4$  5 -oksiimille altistettujen rottien ulosteessa ja virtsassa todetut pääasialliset metaboliitit olivat mono-, di- ja trihydroksimilbemysiini  $A_4$  5 -oksiimit. Hydroksimilbemysiini  $A_4$  5 -oksiimia havaittiin koirilla vain plasmassa, mutta ei ulosteessa tai virtsassa, mikä viittaa siihen, että erittyminen tapahtuu koiralla pääasiallisesti konjugoitujen metaboliittien muodossa. Erittyminen tapahtuu pääasiallisesti ulosteeseen ja vähemmässä määrin virtsaan. Koirilla suurin osa metaboliiteista poistuu ulosteiden mukana.

Kuuden kuukauden ajan kuukausittain toistuvasti suun kautta annetun spinosadin ja milbemysiinioksiimin todettiin kertyvän nuorten koirien elimistöön. Nuorilla koirilla kuuden kuukauden ajan toistuvasti suun kautta annettu spinosadi ja milbemysiinioksiimi aiheuttivat spinosadin ja milbemysiinioksiimin pienimpien plasman pitoisuuksien nousun koko tutkimuksen ajan. Spinosadin pienimmät pitoisuudet plasmassa kaksinkertaistuivat kuukausittain kuukauteen 5 asti. Plasman pitoisuuden suureneminen korreloi hyvin valmisteen terminaalisen eliminaation puoliintumisajan pidentymisen kanssa. Toisessa tutkimuksessa annettiin toistuvasti suun kautta 70 mg spinosadia ja 1,18 mg milbemysiinioksiimia/kg kehonpainoa, joilla ruokittiin nuoria koiria 12 peräkkäisen kuukauden ajan. Systeemisen altistuksen (AUC) vakaa tila saavutettiin kuukauteen 7 mennessä. Kyseisenä ajankohtana systeeminen altistus (AUC) oli samanlaista nuorilla ja aikuisilla yksilöillä.  $C_{max}$ -arvo oli samanlainen nuorilla ja aikuisilla yksilöillä kuukaudesta 1 eteenpäin. Tämä viittaa siihen, ettei akuutin toksisuuden riski ole kohonnut.

Aikuisilla koirilla havaittiin kuuden kuukauden ajan toistuvasti suun kautta annetun spinosadin ja milbemysiinioksiimin jälkeen eliminaation puoliintumisajan piteneminen kuukauteen 3 asti. Erillisessä tutkimuksessa kolmena peräkkäisenä kuukautena annettuna ei havaittu  $C_{max}$ - tai AUC-arvojen tai eliminaation puoliintumisajan kasvua verrattaessa kolmannen kuukauden arvoja ensimmäisen kuukauden arvoihin. Toisessa tutkimuksessa annettiin toistuvasti kuukausittain suun kautta 70 mg spinosadia ja 1,18 mg milbemysiinioksiimia/kg kehonpainoa ruokituille aikuisille koirille 12 peräkkäisen kuukauden ajan. Systeemisen altistuksen (AUC) vakaa tila saavutettiin 3. kuukautena.



## 6. FARMASEUTTISET TIEDOT

### 6.1 Apuaineet

Mikrokiteinen selluloosa  
Hydroksipropyyliselluloosa  
Kolloidinen vedetön piidioksidi  
Kroskarmelloosinatrium  
Magnesiumstearaatti  
Keinotekoinen naudanliha-aromi

### 6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

### 6.3 Kesto aika

Avaamattoman pakkauksen kesto aika: 3 vuotta.

### 6.4 Säilytystä koskevat erityiset varotoimet

Ei erityisiä säilytysohjeita.

### 6.5 Pakkaustyyppi ja sisäpakkauksen kuvaus

Läpipainopakkaukset (1, 3 tai 6 purutablettia) pahvipakkauksessa. Läpipainopakkaukset on muotoiltu laminoidusta alumiinista, joka on kuumasaumattu PVC-pohjaisella pinnoitteella (kosketuspinta lääkevalmisteeseen on PVC:tä).

Pahvipakkaus sisältää yhden (1) läpipainopakkauksen.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole markkinoilla.

### 6.6 Erityiset varotoimet käyttämättömien lääkevalmisteiden tai niistä peräisin olevien jättemateriaalien hävittämiselle

Käyttämättömät eläinlääkevalmisteet tai niistä peräisin olevat jättemateriaalit on hävitettävä paikallisten määräysten mukaisesti.

## 7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Eli Lilly and Company Ltd  
Elanco Animal Health  
Priestley Road  
Basingstoke  
Hampshire  
RG24 9NL  
ISO-BRITANNIA

## 8. MYYNTILUVAN NUMEROT

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

EU/2/13/155/005 (1 x 3 tablettia, 425 mg/7,1 mg)  
EU/2/13/155/006 (1 x 6 tablettia, 425 mg/7,1 mg)  
EU/2/13/155/007 (1 tabletti, 665 mg/11,1 mg)  
EU/2/13/155/008 (1 x 3 tablettia, 665 mg/11,1 mg)  
EU/2/13/155/009 (1 x 6 tablettia, 665 mg/11,1 mg)  
EU/2/13/155/010 (1 tablettia, 1 040 mg/17,4 mg)  
EU/2/13/155/011 (1 x 3 tablettia, 1 040 mg/17,4 mg)  
EU/2/13/155/012 (1 x 6 tablettia, 1 040 mg/17,4 mg)  
EU/2/13/155/013 (1 tabletti, 1 620 mg/27,0 mg)  
EU/2/13/155/014 (1 x 3 tablettia, 1 620 mg/27,0 mg)  
EU/2/13/155/015 (1 x 6 tablettia, 1 620 mg/27,0 mg)

**9. ENSIMMÄISEN MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ  
/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

Ensimmäisen myyntiluvan myöntämispäivämäärä: 19/09/2013

**10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

Tätä eläinlääkevalmistetta koskevaa yksityiskohtaista tietoa on saatavilla Euroopan lääkeviraston verkkosivuilla osoitteessa <http://www.ema.europa.eu/>.

**11. MYYNTIÄ, TOIMITTAMISTA JA/TAI KÄYTTÖÄ KOSKEVA KIELTO**

Ei oleellinen.

**LIITE II**

- A. ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVA VALMISTAJA**
- B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT TAI RAJOITUKSET**
- C. SELVITYS JÄÄMIEN ENIMMÄISMÄÄRISTÄ**
- D. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET**

**A. ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVA VALMISTAJA**

Eli Lilly and Company Ltd  
Speke Operations  
Fleming Road  
Liverpool  
L24 9LN  
ISO-BRITANNIA

**B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT TAI RAJOITUKSET**

Eläinlääkemääräys.

**C. SELVITYS JÄÄMIEN ENIMMÄISMÄÄRISTÄ**

Ei oleellinen.

**D. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET**

Lääkevalmisteella ei enää myyntilupaa

**LIITE III**

**MYyntIPÄÄLLYSMERKINNÄT JA PAKKAUSSELOSTE**

Lääkevalmisteella ei enää myyntilupaa

Lääkevalmisteella ei enää myyntilupaa

**A. MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT**

## SEURAAVAT TIEDOT ON OLTAVA ULKOPAKKAUKSESSA

### Ulkopakkaus

#### 1. ELÄINLÄÄKKEEN NIMI

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

spinosadi/milbemysiinioksiimi

#### 2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET) JA MUUT AINEET

spinosadi 270 mg/milbemysiinioksiimi 4,5 mg  
spinosadi 425 mg/milbemysiinioksiimi 7,1 mg  
spinosadi 665 mg/milbemysiinioksiimi 11,1 mg  
spinosadi 1040 mg/milbemysiinioksiimi 17,4 mg  
spinosadi 1620 mg/milbemysiinioksiimi 27 mg

#### 3. LÄÄKEMUOTO

Purutabletit

#### 4. PAKKAUSKOKO

1 purutabletti  
3 purutablettia  
6 purutablettia

#### 5. KOHDE-ELÄINLAJI(T)

Koira

#### 6. KÄYTTÖAIHEET

Kirpputartuntojen hoito ja ennaltaehkäisy, kun samanaikainen sydänmatotartunnan tai angiostrongyloosin ennaltaehkäisy ja/tai samanaikainen sukkulamatotartuntojen hoito on aiheellinen.

#### 7. ANTOTAPA JA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Annetaan ruokinnan yhteydessä.  
Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

**8. VAROAIKA**

**9. TARVITTAESSA ERITYISVAROITUS (ERITYISVAROITUKSET)**

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

**10. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

Käyt. viim. { KK/VVVV }

**11. SÄILYTYSOLOSUHTEET**

**12. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMÄN VALMISTEEN TAI JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI**

Hävittäminen: lue pakkausseloste.

**13. MERKINTÄ ”ELÄIMILLE”, TOIMITTAMISLUOKITTELU SEKÄ TOIMITTAMISEN JA KÄYTÖN EHDOT JA RAJOITUKSET, JOS TARPEEN**

Eläimille. Vain eläinlääkärin määräyksestä.

**14. MERKINTÄ ”EI LASTEN NÄKYVILLE EIKÄ ULOTTUVILLE.”**

Ei lasten näkyville eikä ulottuville.

**15. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE**

Eli Lilly and Company Ltd  
Elanco Animal Health  
Priestley Road  
Basingstoke  
Hampshire  
RG24 9NL  
ISO-BRITANNIA

**16. MYYNTILUPIEN NUMEROT**

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



EU/2/13/155/008 (1 x 3 tablettia, 665 mg/11,1 mg)  
EU/2/13/155/009 (1 x 6 tablettia, 665 mg/11,1 mg)  
EU/2/13/155/010 (1 tabletti, 1 040 mg/17,4 mg)  
EU/2/13/155/011 (1 x 3 tablettia, 1 040 mg/17,4 mg)  
EU/2/13/155/012 (1 x 6 tablettia, 1 040 mg/17,4 mg)  
EU/2/13/155/013 (1 tabletti, 1 620 mg/27,0 mg)  
EU/2/13/155/014 (1 x 3 tablettia, 1 620 mg/27,0 mg)  
EU/2/13/155/015 (1 x 6 tablettia, 1 620 mg/27,0 mg)

**17. VALMISTAJAN ERÄNUMERO**

Erä {numero}

Lääkevalmisteella ei enää myyntilupaa

**LÄPIPAINOPAKKAUKSISSA ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT TIEDOT**

**LÄPIPAINOPAKKAUS**

**1. ELÄINLÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

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

**2. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI**

Eli Lilly and Company Ltd

**3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

EXP {kuukausik/vuosi}

**4. ERÄNUMERO**

Lot {numero}

**5. MERKINTÄ ”ELÄIMILLE”**

Eläimille.

Lääkevalmisteella ei enää myyntilupaa

**B. PAKKAUSSELOSTE**

## PAKKAUSSELOSTE

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

### 1. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE SEKÄ ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVAN VALMISTAJAN NIMI JA OSOITE EUROOPAN TALOUSALUEELLA, JOS ERI

#### Myyntiluvan haltija:

Eli Lilly and Company Ltd  
Elanco Animal Health  
Priestley Road  
Basingstoke  
Hampshire  
RG24 9NL  
ISO-BRITANNIA

#### Erän vapauttamisesta vastaava valmistaja:

Eli Lilly and Company Ltd  
Speke Operations  
Fleming Road  
Liverpool  
L24 9LN  
Iso-Britannia

### 2. ELÄINLÄÄKEVALMISTEEN NIMI

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

spinosadi/milbemysiinioksiimi

### 3. VAIKUTTAVAT JA MUUT AINEET

#### **Vaikuttavat aineet:**

Yksi tabletti sisältää:

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

Tabletit ovat vaaleanruskea–ruskeatäplikkäitä, pyöreitä purutabletteja. Seuraavassa on lueteltu tabletin vahvuutta vastaavat koodit ja kuopat:

Trifexis 270 mg/4,5 mg tabletit:	4333 ja 2 kuoppaa
Trifexis 425 mg/7,1 mg tabletit:	4346 ja 3 kuoppaa
Trifexis 665 mg/11,1 mg tabletit:	4347 ja ei kuoppaa

Trifexis 1040 mg/17,4 mg tabletit: 4349 ja 4 kuoppaa  
Trifexis 1620 mg/27 mg tabletit: 4336 ja 5 kuoppaa

#### 4. KÄYTTÖAIHEET

Koiran kirpputartuntojen (*Ctenocephalides felis*) hoito ja ennaltaehkäisy, kun yksi tai useampi seuraavista käyttöaiheista tarvitaan samanaikaisesti:

- sydänmatotautin (L3, L4 *Dirofilaria immitis*) ennaltaehkäisy,
- angiostrongyloosin ennaltaehkäisy vähentämällä epä kypsän aikuisen (L5) *Angiostrongylus vasorum* -madon aiheuttaman infektion tasoa,
- hakamatojen (L4, epä kypsä aikuinen (L5) ja aikuinen *Ancylostoma caninum*), suolinkaisten (epä kypsä aikuinen L5, ja aikuinen *Toxocara canis* ja aikuinen *Toxascaris leonina*) ja piiskamatojen (aikuinen *Trichuris vulpis*) aiheuttamien mahan ja suoliston sukkulamato tartuntojen hoito.

Kirpputartunnan uusiutumista estävä vaikutus perustuu aikuisia loisia tappavaan ja loisten munien tuotantoa vähentävään vaikutukseen, joka kestää enintään neljä viikkoa antokerran jälkeen.

Eläinlääkevalmistetta voidaan käyttää osana kirppujen aiheuttaman allergisen ihotulehduksen (flea allergy dermatitis, FAD) hoitoa.

#### 5. VASTA-AIHEET

Ei saa käyttää alle 14 viikon ikäisille koirille.

Ei saa käyttää koirille, joiden tiedetään olevan yliherkkiä vaikuttaville aineille tai jollekin apuaineista.

#### 6. HAITTAVAIKUTUKSET

Yleisesti havaittu haittavaikutus on oksentelu, jota ilmenee ensimmäisten 48 tunnin aikana annostelusta. Oksentelu oli useimmiten ohimenevää ja lievää eikä vaatinut oireenmukaista hoitoa.

Spinosaadin (30–60 mg/painokilo) ja milbemysiinioksiimin (0,5–1 mg/painokilo) yleisiä haittavaikutuksia olivat horrostila, ruokahaluttomuus / vähentynyt ruokahalu, ripuli, kutina, ihottuma ja ihon ja ulkokorvan punoitus. Lisääntynyt syljeneritys, lihasvapina, liikkeiden hapanoivuus ja kouristukset olivat melko harvinaisia. Markkinoille tulon jälkeisissä spinosadia koskevilla ilmoituksissa on ilmennyt, että hyvin harvoissa tapauksissa on havaittu sokeutta, heikentynyttä näköä ja muita silmävaivoja.

Haittavaikutusten esiintyvyys määritellään seuraavasti:

- hyvin yleinen (useampi kuin 1/10 eläintä saa haittavaikutuksen hoidon aikana)
- yleinen (useampi kuin 1 mutta alle 10 / 100 eläintä)
- melko harvinainen (useampi kuin 1 mutta alle 10 / 1 000 eläintä)
- harvinainen (useampi kuin 1 mutta alle 10 / 10 000 eläintä)
- hyvin harvinainen (alle 1 / 10 000 eläintä, mukaan lukien yksittäiset ilmoitukset).

Jos havaitset vakavia vaikutuksia tai joitakin muita sellaisia vaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa, ilmoita asiasta eläinlääkärillesi.

#### 7. KOHDE-ELÄINLAJIT

Koira.

## 8. ANNOSTUS, ANTOREITIT JA ANTOTAVAT KOHDE-ELÄINLAJEITTAIN

Annetaan suun kautta.

### Annostus:

Tämä eläinlääkevalmiste pitää antaa seuraavan taulukon mukaisesti siten, että annokseksi varmistetaan 45–70 mg/painokilo spinosadia ja 0,75–1,18 mg/painokilo milbemysiinioksiimia.

Koiran paino (kg)	Annettavien tablettien vahvuus ja määrä:				
	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

### Antotapa:

Trifexis-tabletti pitää antaa koiralle ruokinnan yhteydessä tai heti ruokinnan jälkeen.

Paikallisen tartuntatilanteen ja lääkkeen määräävän eläinlääkärin harkinnan perusteella eläinlääkevalmistetta voi antaa kuukauden välein koko tartuntakauden ajan suositusannoksella jäljempänä esitetyllä tavalla. Tätä yhdistelmävalmistetta (Trifexis) ei kuitenkaan saa antaa yhden vuoden aikana pidempään kuin kuutena (6) peräkkäisenä kuukautena.

Jos koira ei halua ottaa tabletteja sellaisenaan suoraan suuhunsa, ne voidaan antaa ruoan mukana. Jos annos annetaan tyhjiin mahaan, vaikutus saattaa olla lyhytkestoisempi.

Seuraa koira tarkasti heti tabletin annon jälkeen. Jos koira oksentaa tunnin kuluessa annon jälkeen ja tabletti on havaittavissa, anna koiralle uusi kokonainen annos.

Jos annos jää antamatta, eläinlääkevalmiste annetaan seuraavan ruokinnan yhteydessä. Tämän jälkeen kuukausittaisen annostelun laskenta aloitetaan uudelleen kyseisestä päivästä.

Valmiste voidaan antaa osana kausittaista ennaltaehkäisystrategiaa kirppu-, hyttys- tai etanakauden aikana.

Koirat, jotka asuvat alueilla, joilla ei esiinny sydänmatoa yleisesti:

Trifexis-valmistetta voidaan käyttää osana kausittaista kirpputartunnan estohoitoa (sellaisen kirppuvalmisteen korvaushoitona, jossa on vain yksi vaikuttava aine), jos koiralla on todettu samanaikainen mahan ja suoliston sukkulamato-tartunta. Yksi hoitokerta on riittävä mahan ja suoliston sukkulamato-tartunnan hoitoon. Sukkulamatotartunnan hoidon jälkeen pitäisi kirpputartunnan estohoitoa jatkaa monovalentilla valmisteella (valmisteella, jossa on vain yksi vaikuttava aine).

Koirat, jotka asuvat alueilla, joilla esiintyy sydänmatoa yleisesti:

Kohdassa 12 annettu ohjeistus pitää huomioida ennen Trifexis-hoidon aloittamista.

Eläinlääkevalmiste pitää antaa hyttys- ja kirppukauden aikana säännöllisesti kuukauden väliajoin sydänmatotartunnan ennaltaehkäisyyn ja samanaikaiseen kirpputartunnan hoitoon ja ennaltaehkäisyyn. Eläinlääkevalmisteen anto pitää aloittaa 1 kuukausi ennen ensimmäisten hyttysten odotettua ilmaantumista. Kuukauden väliajoin säännöllisesti annettava sydänmatotartunnan estohoitoa suositellaan jatkamaan vähintään kuukauden ajan hyttysaltistuksen päättymisen jälkeen, mutta ei

kuitenkaan yhden vuoden aikana pidempään kuin kuutena (6) peräkkäisenä kuukautena Trifexis-valmistetta käyttäen.

Kun jokin muu sydänmatolääke vaihdetaan Trifexis-valmisteseen, ensimmäinen Trifexis-annos pitää antaa kuukauden kuluessa edellisen lääkkeen viimeisestä annoksesta.

Sydänmatoalueille matkustaville koirille lääkitys pitää aloittaa viimeistään yhden kuukauden kuluessa alueelle saapumisesta. Sydänmatojen estohoitoa pitää jatkaa kuukausittain, ja viimeinen annos annetaan kuukausi sen jälkeen, kun koira on lähtenyt alueelta, mutta ei kuitenkaan yhden vuoden aikana pidempään kuin kuutena (6) peräkkäisenä kuukautena Trifexis-valmistetta käyttäen.

Eläinlääkevalmiste pitää antaa etana- ja kirppukauden aikana säännöllisesti kuukauden väliajoin samanaikaiseen kirpputartunnan hoitoon ja ennaltaehkäisyyn sekä keuhkomatotaudin ennaltaehkäisyyn, joka tapahtuu vähentämällä epäkypsän aikuisen *Angiostrongylus vasorum* -madon (L5) aiheuttaman infektion tasoa. Keuhkomatotartunnan estohoitoa suositellaan jatkamaan vähintään kuukauden ajan etana-altistuksen päättymisen jälkeen. Trifexis-valmistetta ei kuitenkaan saa käyttää yhtenäkkään vuonna yli 6 peräkkäisen kuukauden ajan.

Eläinlääkäriltä voi kysyä neuvoa tämän lääkkeen käytön optimaalisesta aloitusajankohdasta.

## 9. ANNOSTUSOHJEET

Tämä eläinlääkevalmiste pitää antaa ruoan mukana tai heti ruokinnan jälkeen. Jos koira ei halua ottaa tabletteja sellaisenaan suoraan suuhunsa, ne voidaan sekoittaa ruokaan. Jos annos annetaan tyhjään mahaan, vaikutus saattaa olla lyhytkestoisempi.

Seuraa koira tarkasti heti tabletin annon jälkeen. Jos koira oksentaa tunnin kuluessa annon jälkeen ja tabletti on havaittavissa, anna koiralle uusi kokonainen annos.

Jos annos jää antamatta, eläinlääkevalmiste annetaan seuraavan ruokinnan yhteydessä. Tämän jälkeen kuukausittaisen annostelun laskenta aloitetaan uudelleen kyseisestä päivästä.

## 10. VAROAIKA

Ei oleellinen.

## 11. SÄILYTYSOLOSUHTEET

Ei lasten näkyville eikä ulottuville.

Ei saa käyttää läpipainopakkaukseen merkityn viimeisen käyttöpäivämäärän jälkeen.

Tämä eläinlääkevalmiste ei vaadi erityisiä säilytysohjeita.

## 12. ERITYISVAROITUKSET

Erityisvaroitukset kohde-eläinlajeittain:

Trifexis-tabletteja tulee käyttää vain kun eläinlääkäri on varmistanut diagnoosin samanaikaisesta sekartunnasta (tai tartunnan vaarasta, jos ennaltaehkäisy on aiheellinen) (ks. kohta 4).

Kaikki saman talouden koirat pitää hoitaa. Talouden kissat pitää hoitaa kissoille tarkoitetulla valmisteella.

Lemmikkieläinten kirput leviävät usein eläimen makuupaikkaan, vuodevaatteisiin ja tavanomaisiin oleskelupaikkoihin, esimerkiksi mattoihin ja tekstiileihin. Jos kirppuja on paljon, nämä paikat pitää käsitellä hoidon alussa sopivalla hyönteismyrkyllä ja myös imuroida säännöllisesti.

Kirppuja saattaa esiintyä vielä jonkin aikaa eläinlääkevalmisteen antamisen jälkeen, kun ympäristössä jo olevista koteloista kuoriutuu aikuisia kirppuja. Säännöllinen kuukausittainen hoito hyönteisiä tappavalla vaikuttavalla aineella (spinosadi) katkaisee kirppujen elinkierron. Tämä saattaa olla tarpeen kotitalouden kirppukannan saamiseksi hallintaan.

Loiset saattavat muuttua vastustuskykyisiksi tiettyyn loislääkkeiden luokkaan kuuluville valmisteille usein toistuvien loislääkehoitojen seurauksena. Tämän valmisteen käytön pitää siksi perustua tapauskohtaiseen arvioon ja paikallisiin epidemiologisiin tietoihin kohdelajin senhetkisestä herkkyydestä valmisteelle, jotta mahdollisesti vastustuskykyisten kantojen kehittymistä tulevaisuudessa voidaan rajoittaa.

Makrosyklisen laktonien tehon säilyminen on erittäin tärkeää *Dirofilaria immitis* -lajin torjunnan kannalta. Vastustuskykyisten kantojen kehittymisen minimoimiseksi suositellaan, että koirilta tarkistetaan sekä verenkierrossa olevat antigeenit että mikrofilariat verestä jokaisen kauden alussa ennen kuukausittain annettavien estohoitojen aloittamista.

#### Eläimiä koskevat erityiset varoitimet:

Käytettävä varoen, jos koiralla tiedetään olevan epilepsia.

Tutkimuksissa ei ole ollut mukana sairaita tai sairaudesta toipuvia koiria. Eläinlääkevalmistetta pitää siksi käyttää näiden koirien hoidossa ainoastaan hoidosta vastaavan eläinlääkärin tekemän hyöty-haitta-arvion perusteella.

Tämän valmisteen turvallisuutta avermektiinille herkille koirille, joilla on MDR-1-mutaatio, ei ole varmistettu riittävästi. Tällaisilla koirilla saattaa olla suurempi haittavaikutusriski avermektiinihoidon yhteydessä, joten hoidossa on oltava erityisen varovainen.

Tarkka annostelu alle 3,9 kg painaville koirille ei ole mahdollinen. Tätä eläinlääkevalmistetta ei siksi suositella näille koirille.

Suosittelua annostusta pitää noudattaa eikä sitä saa ylittää.

Turvallinen käyttö suositellulla enimmäisannoksella (70 mg/kg spinosadia ja 1,18 mg/kg milbemysiinioksimia) kapseleina annettuna on osoitettu 12 kuukauden ajalta. Lieviä plasman maksaentsyymien ja hemoglobiinijakauman (HDW) kohoamisia havaittiin tutkimuksen aikana, mutta näihin muutoksiin ei yhdistetty kliinisesti merkittäviä oireita. Turvallinen käyttö suositeltavaan annokseen nähden enimmillään 3,6-kertaisissa yliannostustilanteissa on osoitettu kuuden kuukausittaisen annon jälkeen.

Jos koira asuu tai on vierailut alueella, jolla sydänmatoja esiintyy yleisesti, koiralta on tutkittava sydänmatotartunta ennen valmisteen ensimmäistä antokertaa. Tartunnan saaneet koirat hoidetaan aikuiset sydänmadot tuhoavalla loislääkkeellä eläinlääkärin harkinnan mukaan.

Hoidettavia koiria suositellaan seuraamaan 24 tuntia valmisteen annon jälkeen mahdollisten haittavaikutusten havaitsemiseksi (ks. kohta 6). Jos haittavaikutuksia ilmenee, ota yhteys eläinlääkäriin.

#### Erityiset varoitimenpiteet, joita eläinlääkevalmistetta antavan henkilön on noudatettava:

Pese kädet käytön jälkeen.

Valmisteen nieleminen vahingossa saattaa aiheuttaa haittavaikutuksia.

Jos vahingossa nielet valmistetta, käänny välittömästi lääkärin puoleen ja näytä pakkausselostetta tai myyntipäällystä.



Eläinlääkevalmiste on pidettävä poissa lasten ulottuvilta. Valmisteen nieleminen vahingossa saattaa aiheuttaa haittavaikutuksia.

#### Tiineys ja maidon erittyminen / imetys:

Laboratoriotutkimuksissa (rotilla ja kaniineilla) ei ole löydetty näyttöä spinosadin ja milbemysiinioksiimin epämuodostumia aiheuttavista, sikiölle tai emälle haitallisista vaikutuksista, eikä myöskään vaikutuksista naaraiden ja urosten lisääntymiskykyyn.

Tämän eläinlääkevalmisteen turvallisuutta tiineille ja imettäville koirille (nartuille) ei ole selvitetty riittävästi. Spinosadi erittyy imettävien naaraiden ternimaitoon ja maitoon. Milbemysiinioksiimin erittymistä ei ole tutkittu imettävillä koirilla (nartuilla) eikä sen turvallisuutta imeville pennuille ole varmistettu. Tämän vuoksi tätä valmistetta tulee käyttää tiineyden ja laktaation aikana amoastaan hoidosta vastaavan eläinlääkärin tekemän hyöty–haitta-arvion perusteella.

#### Hedelmällisyys:

Eläinlääkevalmisteen turvallisuutta siitokseen käytettäville uroskoirille ei ole selvitetty, joten sitä tulisi käyttää vain hoitavan eläinlääkärin tekemän hyöty–haitta-arvion perusteella.

#### Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset:

Spinosadin ja milbemysiinioksiimin on osoitettu olevan P-glykoproteiinin (P-gp) substraatteja, joten niillä voi olla yhteisvaikutuksia muiden P-gp:n substraattien (esimerkiksi digoksiinin, doksorubisiinin) tai muiden makrosyklisen laktonien kanssa. Samanaikainen hoito muilla P-gp:n substraateilla voi siksi aiheuttaa toksisuuden lisääntymistä.

Markkinoille tulon jälkeiset ilmoitukset osoittavat, että spinosadin samanaikainen käyttö ivermektiinin kanssa on aiheuttanut koirille vapinaa/nykimistä, lisääntyneitä syljen/kuolan erittymistä, kouristelua, liikkeiden hapanavuutta, silmän mustuaisten laajentumista, sokeutta ja sekavuutta.

#### Yliannostus (oireet, hätätoimenpiteet, vastalääkkeet):

Nuoret koirat sietivät hyvin suun kautta annetut spinosadi- ja milbemysiinioksiimiyhdistelmätabletit keskimääräisinä kumulatiivisina painon mukaisina kuukausiannoksina enintään 255 mg spinosadia ja 4,2 mg milbemysiinioksiimia painokiloa kohden (3,6-kertainen suositeltuun enimmäisannokseen nähden) kuuden (6) peräkkäisen antojakson ajan. Oksentelua esiintyi yhtä usein sekä lääkettä saaneilla että verrokkikoirilla. Tämän tutkimuksen aikana esiintyneitä haittavaikutuksia olivat oksentelu, ripuli, ihon vauriot, lisääntynyt syljen erityys, vapina, vähentynyt aktiivisuus, yskiminen ja ääntely.

Suositeltuun enimmäisannokseen nähden 1,5-kertaisen annoksen aiheuttamissa akuuteissa yliannostustilanteissa oksentelua esiintyi 17 %:lla koirista ja liiallista syljen eritystä 8 %:lla koirista. Suositeltuun enimmäisannokseen nähden 3-kertaista annosta vastaava akuutti yliannos aiheutti puolelle koirista oksentelua, joka oli toisinaan toistuvaa. Suositeltuun enimmäisannokseen nähden kolminkertaisella annoksella havaittiin mahdollisesti hermoperäisiä haittavaikutuksia, esim. toiminnan vähentyminen (8 %), liiallinen syljeneritys (17 %) tai kompastelu (8 %). Toiminnan vähentymistä havaittiin yhtä yleisesti verrokeilla ja koirilla, joita hoidettiin suositeltuun enimmäisannokseen nähden 3-kertaisella annoksella. Kaikki haittavaikutukset olivat ohimeneviä eivätkä vaatineet hoitoa.

Oksentelua on huomattu esiintyvän spinosadin annon yhteydessä antopäivänä taiannon jälkeisenä päivänä lisääntyvässä määrin annoksen kasvaessa. Oksentelun syy on todennäköisesti paikallinen vaikutus ohutsuolessa. Oksentelu on yliannoksen seurauksena hyvin yleistä.

Moninkertaisia milbemysiinioksiimiannoksia (5–10 mg/kg) saaneilla koirilla on havaittu hermostoon kohdistuvaa haittaa, joka ilmeni ohimenevänä lievänä masennuksena, liikkeiden hapanavuutena, vapinana, silmien mustuaisten laajentumisena ja liiallisena syljen erittymisenä.

Vastalääkettä ei ole. Jos haitallisia kliinisiä vaikutuksia ilmenee, ne pitää hoitaa oireenmukaisesti.

### 13. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMÄN VALMISTEEN TAI JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI

Käyttämättä jäänyt valmiste toimitetaan hävitettäväksi apteekkiin tai ongelmajätelaitokselle. Kysy eläinlääkäriltäsi neuvoa tarpeettomiksi käyneiden lääkeaineiden hävittämisestä. Nämä toimet on tarkoitettu ympäristön suojelemiseksi.

### 14. PÄIVÄMÄÄRÄ, JOLLOIN PAKKAUSSELOSTE ON VIIMEKSI HYVÄKSYTTY

Tätä valmistetta koskevia yksityiskohtaisia tietoja on saatavilla Euroopan lääkeviraston verkkosivuilla osoitteessa <http://www.ema.europa.eu/>.

### 15. MUUT TIEDOT

Lisätietoja määräävälle eläinlääkärille:

Spinosadi koostuu spinosyyini A:sta ja spinosyyini D:stä. Spinosadin insektisidinen vaikutus aikaansaa kirpulle hermoston kiihotustilan, joka aiheuttaa lihasten supistelua ja vapinaa, uupumusta, lamaantumista ja kirppujen nopean kuoleman. Nämä vaikutukset aiheutuvat pääasiassa nikotiiniasetyylikoliini- (nAChRs-) reseptorien aktivaatiosta. Sen vaikutus ei perustu muiden nikotiini- tai GABAergisten hyönteisiä tappavien aineiden tunnettuihin sitoutumiskohtiin, kuten neonikotinidien (imidaklopridi tai nitenpyraami), fiprolien (fiproniili), milbemysiinien, avermektiinien (esim. selamektiini) tai syklodieenien sitoutumiskohtiin, vaan aivan uudelleenlaiseen insektisidiseen mekanismiin. Spinosadin vaikutustapa on siis erilainen kuin muiden kirppujen tai hyönteisten häätöön käytettyjen valmisteiden. Spinosadin kirppuja tappava vaikutus alkaa 30 minuutin kuluttua annon jälkeen; 100 % kirpuista on kuollut/kuolemaisillaan 4 tunnin kuluessa hoidon antamisesta.

Milbemysiinioksiimi on makrosyklisiin laktoneihin kuuluva sisäloislääke. Milbemysiinioksiimi eristetään käymistuotteena *Streptomyces hygroscopicus* var. aureolacrimosuksesta. Se tehoaa punkkeihin, sukkulamatojen toukka- ja aikuisvaiheisiin sekä *Dirofilaria immitis* -toukkiin. Milbemysiinioksiimin vaikutus perustuu selkärangattomien hermovälitykseen. Milbemysiinioksiimi, kuten avermektiinit ja muut milbemysiinit, lisäävät sukkulamadon ja hyönteisten kalvojen kloridionien läpäisevyyttä glutamaattireseptorien ohjaamien kloridi-ionikanavien (vastaavat selkärangallisten GABA- ja glysiinireseptoreja) kautta. Tämä johtaa neuromuskulaarisen kalvon normaalia suurempaan jännite-eroon, ja loisen velttohalvaukseen ja kuolemaan.

Noin 90 % spinosadista koostuu spinosyyini A:sta ja D:stä. Tässä 90 prosentissa spinosyyini A:n ja A+D:n suhde on 0,85, kun laskukaava on spinosyyini A/spinosyyini A+D. Tämän luvun yhdenmukaisuus farmakokineettisissä ja muissa tutkimuksissa osoittaa näiden kahden pääasiallisen spinosyyinin imeytymisen, metaboloitumisen ja eliminaation olevan keskenään verrannollisia.

Ruokituille koiralle suun kautta annetun 45 mg/kg spinosadiannoksen ja 0,75 mg/kg milbemysiinioksiimiannoksen jälkeen spinosyyinit A ja D imeytyivät nopeasti ja jakautuivat elimistöön laajalti. Sitoutumisprosentti plasman proteiineihin on suuri (> 98 %). Biologisen hyötyosuuden on osoitettu olevan suuri. Spinosyyneiden A ja D keskimääräinen  $T_{max}$ -arvo oli 4 tuntia, ja keskimääräiset eliminaation puoliintumisajat olivat 131 ja 135 tuntia. AUC-arvo suureni lähes lineaarisesti, kun taas  $C_{max}$ -arvo suureni hiukan heikommin kuin lineaarisesti annetun annoksen suurentuessa terapeutisella annosalueella. Tämän lisäksi pelkästään spinosadilla tehdyissä tutkimuksissa AUC- ja  $C_{max}$ -arvot olivat suuremmat ruokituilla kuin paastolla pidetyillä koirilla. Lääke suositellaan siksi antamaan ruokinnan yhteydessä, sillä kirppujen elimistöön saadaan näin todennäköisimmin tappava määrä spinosadia.

Demetyloidut spinosyyinit, aktiiviaineen glutationikonjugaatit ja N-demetyloidut A- ja D-spinosyyinit todettiin sekä rotalla että koiralla primaareiksi metaboliiteiksi sapessa, ulosteessa ja virtsassa, kun

tutkimus toteutettiin pelkällä spinosadilla. Lääkeaine erittyy ensisijaisesti sappeen ja ulosteisiin ja vähemmässä määrin virtsaan. Koirilla suurin osa metaboliiteista poistuu ulosteiden mukana.

Milbemysiinioksiimi on systeeminen makrosyklinen laktoni, joka sisältää kaksi päätekijää, A<sub>3</sub> ja A<sub>4</sub> (A<sub>3</sub>:A<sub>4</sub>-suhde on 20:80). Spinosadista poiketen yksittäisten tekijöiden suhde ei pysynyt farmakokineettisissä tutkimuksissa muuttumattomana. Milbemysiini A<sub>4</sub> 5 -oksiimi eliminoituu yleensä hitaammin, minkä seurauksena altistus on 10-kertainen verrattuna milbemysiini A<sub>3</sub> 5 -oksiimiin. Milbemysiinioksiimin pitoisuudet plasmassa ja tietyt farmakokineettiset parametrit suurenevat spinosadin läsnä ollessa. Milbemysiini A<sub>3</sub>- ja A<sub>4</sub> 5 -oksiimit imeytyvät suun kautta annettuna nopeasti ja jakautuvat laajalti koiran elimistöön. Sitoutumisprosentti plasman proteiineihin on suuri (> 96 %). Biologisen hyötyosuuden on osoitettu olevan suuri. Keskimääräinen T<sub>max</sub>-arvo milbemysiini A<sub>3</sub>- ja A<sub>4</sub> 5 -oksiimeille oli tyypillisesti 4 tuntia ja eliminaation puoliintumisaikojen keskiarvot olivat 33,9 ja 77,2 tuntia. AUC-arvo suureni lähes lineaarisesti, kun taas C<sub>max</sub>-arvo suureni hiukan heikommin kuin lineaarisesti annetun annoksen suurentuessa terapeutisella annosalueella.

Ensisijaiset metaboliitit koiran ulosteessa ja virtsassa olivat milbemysiini A<sub>3</sub>- tai A<sub>4</sub> 5 -oksiimien glukuronidikonjugaatit, dealkyloidut milbemysiini A<sub>3</sub>- tai A<sub>4</sub> 5 -oksiimit ja hydroksyloitu milbemysiini A<sub>4</sub> 5 -oksiimi. Milbemysiini A<sub>4</sub> 5 -oksiimille altistettujen rottien ulosteessa ja virtsassa todetut pääasialliset metaboliitit olivat mono-, di- ja trihydroksimilbemysiini A<sub>4</sub> 5 -oksiimit. Hydroksimilbemysiini A<sub>4</sub> 5 -oksiimia havaittiin koirilla vain plasmassa, mutta ei ulosteessa tai virtsassa, mikä viittaa siihen, että erittyminen tapahtuu koiralla pääasiallisesti konjugoitujen metaboliittien muodossa. Erittyminen tapahtuu pääasiallisesti ulosteeseen ja vähemmässä määrin virtsaan. Koirilla suurin osa metaboliiteista poistuu ulosteiden mukana.

Kuuden kuukauden ajan kuukausittain toistuvasti suun kautta annetun spinosadin ja milbemysiinioksiimin todettiin kertyvän nuorten koirien elimistöön.

Nuorilla koirilla kuuden kuukauden ajan toistuvasti suun kautta annettu spinosadi ja milbemysiinioksiimi aiheuttivat spinosadin ja milbemysiinioksiimin pienimpien plasman pitoisuuksien nousun koko tutkimuksen ajan. Spinosadin pienimmät pitoisuudet plasmassa kaksinkertaistuivat kuukausittain kuukauteen 5 asti. Plasman pitoisuuden suureneminen korreloi hyvin valmisteen terminaalisen eliminaation puoliintumisaajan pidentymisen kanssa. Toisessa tutkimuksessa annettiin toistuvasti kuukausittain suun kautta 70 mg spinosadia ja 1,18 mg milbemysiinioksiimia/kg kehonpainoa, joilla ruokittiin nuoria koiria 12 kuukauden ajan. Systeemisen altistuksen (AUC) vakaa tila saavutettiin kuukauteen 7 mennessä. Kyseisenä ajankohtana systeeminen altistus (AUC) oli samanlaista nuorilla ja aikuisilla yksilöillä. C<sub>max</sub>-arvo oli samanlainen nuorilla ja aikuisilla yksilöillä kuukaudesta 1 eteenpäin. Tämä viittaa siihen, ettei akuutin toksisuuden riski ole kohonnut.

Aikuisilla koirilla havaittiin kuuden kuukauden ajan toistuvasti suun kautta annetun spinosadin ja milbemysiinioksiimin jälkeen eliminaation puoliintumisaajan piteneminen kuukauteen 3 asti. Erillisessä tutkimuksessa kolmena peräkkäisenä kuukautena annettuna ei havaittu C<sub>max</sub>- tai AUC-arvojen tai eliminaation puoliintumisaajan kasvua verrattaessa kolmannen kuukauden arvoja ensimmäisen kuukauden arvoihin. Toisessa tutkimuksessa annettiin toistuvasti kuukausittain suun kautta 70 mg spinosadia ja 1,18 mg milbemysiinioksiimia/kg kehonpainoa ruokituille aikuisille koirille 12 peräkkäisen kuukauden ajan. Systeemisen altistuksen (AUC) vakaa tila saavutettiin 3. kuukautena.

Pahvipakkauksessa on yksi läpipainopakkaus, jossa on 1, 3 tai 6 purutablettia. Kaikkia pakkauksia ei välttämättä ole markkinoilla.

Lisätietoja tästä eläinlääkevalmisteesta saa myyntiluvan haltijan paikalliselta edustajalta.