

Lijek koji više nije odobren

DODATAKI
SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA

1. NAZIV VETERINARSKO-MEDICINSKOG PROIZVODA

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

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Djelatna tvar:

Svaka tableta sadrži:

	Spinosad	Milbemicin oksim
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

Potpuni popis pomoćnih tvari vidi u odjeljku 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Tablete za žvakanje.

Išarane tablete tamnožute do smeđe boje, okrugle, bikonveksne, s utisnutim kodom na jednoj strani i rupicama na drugoj.

Sljedeći popis navodi kodove i broj rupica zavisno o jačini tablete:

Trifexis 270 mg/4,5 mg tablete: 4333 i 2 rupice
Trifexis 425 mg/7,1 mg tablete: 4346 i 3 rupice
Trifexis 665 mg/11,1 mg tablete: 4347 i bez rupica
Trifexis 1040 mg/17,4 mg tablete: 4349 i 4 rupice
Trifexis 1620 mg/27 mg tablete: 4336 i 5 rupica

4. KLINIČKE POJEDINOSTI

4.1 Ciljne vrste životinja

Psi.

4.2 Indikacije za primjenu, navesti ciljne vrste životinja

Za liječenje i prevenciju infestacija buhama (*Ctenocephalides felis*) kod pasa, kada se pojavi jedna ili više istovremenih indikacija:

- za prevenciju bolesti srčanog crva (L3, L4, *Dirofilaria immitis*).
- za prevenciju angiostrongiloze, smanjenjem infestacije s nezrelim odraslim (L5) *Angiostrongylus vasorum*,
- za liječenje gastrointestinalne infestacije nematodima, uzrokovane: kukastim crvom (L4, nezrele odrasle jединke (L5) i odrasle jединke *Ancylostoma caninum*), glistama pasa (nezrele odrasle jединke

L5, odrasle jedinke *Toxocara canis* i odrasle jedinke *Toxascaris leonina*) i bičastim crvom (odrasle jedinke *Trichuris vulpis*).

Preventivno djelovanje protiv ponovljene infestacije buhama rezultat je adulticidnog djelovanja i smanjenja proizvodnje jajašaca u trajanju do 4 tjedna nakon jednokratne primjene ovog veterinarsko-medicinskog proizvoda.

Veterinarsko-medicinski proizvod može se upotrijebiti kao dio strategije liječenja, za kontrolu alergijskog dermatitisa uzrokovanog ugrizom buhe (FAD).

4.3 Kontraindikacije

Ne primjenjivati psima mlađim od 14 tjedana.

Ne primjenjivati u slučaju preosjetljivosti na djelatnu tvar ili na bilo koju pomoćnu tvar.

4.4 Posebna upozorenja za svaku od ciljnih vrsta životinja

Primjena ovog proizvoda mora se bazirati na potvrđenoj dijagnozi istovremenih miješanih infestacija (ili rizika od infestacija u slučajevima prevencije) (vidi odjeljak 4.2).

Svi psi u kućanstvu moraju biti liječeni. Mačke u kućanstvu trebaju biti liječene veterinarsko-medicinskim proizvodom dozvoljenim za primjenu u mačaka.

Buhe kućnih ljubimaca često infestiraju košaru za spavanje, krevetninu i uobičajena područja za odmor, kao što su tepisi i presvlake. U slučaju masovne infestacije buhama i na početku kontrolnih mjera, ova područja treba tretirati odgovarajućim insekticidom i redovno usisavati.

Buhe se mogu održati određeno vrijeme nakon primjene veterinarsko-medicinskog proizvoda zahvaljujući pojavi odraslih jedinki iz kukuljica koje se već nalaze u okolišu. Redovno mjesečno liječenje insekticidnom djelatnom tvari spinosad, prekida životni ciklus buha i može se upotrijebiti za kontrolu populacije buha u kontaminiranim kućanstvima.

Otpornost parazita na bilo koju vrstu anthelmintika može se razviti nakon česte, ponovljene primjene anthelmintika te vrste. Prema tome, primjena ovog proizvoda mora se bazirati na procjeni od slučaja do slučaja kao i na lokalnoj epidemiološkoj informaciji o osjetljivosti na ciljne vrste kako bi se ograničila mogućnost buduće selekcije na otpornost.

Održavanje djelotvornosti makrocikličkih laktona kritično je za kontrolu parazita *Dirofilaria immitis*, što znači da se radi smanjenja rizika od selekcije na otpornost preporučuje da se psi istovremeno provjere na cirkulirajuće antigene i mikrofilariju u krvi, na početku svake sezone preventivnog liječenja, prije početka preventivnih mjesečnih terapija.

4.5 Posebne mjere opreza prilikom primjene

Posebne mjere opreza prilikom primjene na životinjama

Primjenjujte s oprezom kod pasa s epilepsijom.

Nisu provedena ispitivanja na bolesnim psima ili na psima koji se oporavljaju, stoga se ovaj proizvod smije primijeniti samo nakon procjene odnosa koristi/rizika od strane odgovornog veterinar.

Neškodljivost ovog proizvoda kod pasa osjetljivih na avermektin i pasa s mutacijom MDR-1 nije dovoljno dokazana. Takvi psi mogu biti izloženi pojačanom riziku nuspojava kad se primjenjuje ovaj proizvod i stoga ih treba liječiti s posebnim oprezom.

Precizno doziranje nije moguće kod pasa lakših od 3,9 kg stoga se tim psima ne preporučuje primjena ovog veterinarsko-medicinskog proizvoda.

Režim preporučenog doziranja mora se poštovati i ne smije se prekoračiti (vidi odjeljak 4.10). Sigurna primjena najviše preporučene doze (70 mg/kg spinosada i 1,18 mg/kg milbemicin oksima) dane u kapsulama dokazana je nakon 12 mjeseci. U ispitivanju su uočeni lagani porast jetrenih enzima u plazmi i širina distribucije hemoglobina (HDW), ali ovim promjenama nisu pripisani klinički značajni znaci. Dokazana je sigurna primjena kod predoziranja, s do 3,6 puta višom dozom od preporučene, nakon 6 mjeseci primjene.

Prije prve primjene, psi koji žive u endemičnim područjima bolesti srčanog crva ili koji su posjetili takva područja moraju se testirati na tu bolest. Prema procjeni veterinaru, zaraženi psi moraju se liječiti adulticidom kako bi se uklonili odrasli srčani crvi.

Preporučuje se promatranje liječenog psa do 24 sata nakon primjene proizvoda radi mogućih nuspojava (vidi odjeljak 4.6). U slučaju nuspojava, molimo obavijestite svog veterinara.

Posebne mjere opreza koje mora poduzeti osoba koja primjenjuje veterinarsko-medicinski proizvod na životinjama

Slučajno gutanje može izazvati nuspojave.

U slučaju da se nehotice proguta, odmah potražite pomoć liječnika i pokažite mu uputu o VMP ili etiketu.

Operite ruke nakon primjene.

Djeca ne smiju doći u kontakt s veterinarsko-medicinskim proizvodom. Slučajno gutanje može izazvati nuspojave.

4.6 Nuspojave (učestalost i ozbiljnost)

Često primijećena nuspojava je povraćanje, koje se pojavljuje u prvih 48 sati nakon primjene. U većini slučajeva, povraćanje je bilo prolazno i blago, te nije zahtijevalo simptomatsku terapiju.

Pri dozama od 30 do 60 mg spinosada i 0,5 do 1 mg milbemicin oksima po kg tjelesne težine, često primijećene nuspojave bile su letargija, anoreksija/smanjen tek, proljev, pruritus, dermatitis i crvenilo kože i uške. Hipersalivacija, tremor mišića, ataksija i epileptički napadaji manje su česti. Izvještaji za spinosad, nakon stavljanja veterinarsko-medicinskog proizvoda u promet, pokazuju da su u vrlo rijetkim slučajevima primijećeni sljepilo, oštećenje vida i ostali poremećaji vida.

Učestalost nuspojava je određena sukladno sljedećim pravilima:

- vrlo česte (više od 1 na 10 životinja pokazuju nuspojavu(e) za vrijeme trajanja tretmana)
- česte (više od 1 ali manje od 10 životinja na 100 životinja)
- manje česte (više od 1 ali manje od 10 životinja na 1.000 životinja)
- rijetke (više od 1 ali manje od 10 životinja na 10.000 životinja)
- vrlo rijetke (manje od 1 životinje na 10.000 životinja, uključujući izolirane slučajeve)

4.7 Primjena tijekom graviditeta, laktacije ili nesjenja

Laboratorijski pokusi o utjecaju spinosada i milbemicin oksima na miševima i kunićima nisu dali nikakav dokaz teratogenog, fetotoksičnog niti maternotoksičnog učinka kao ni utjecaj na reproduktivnu sposobnost kod mužjaka ili ženki.

Neškodljivost ovog veterinarsko-medicinskog proizvoda kod gravidnih i kuja koje doje nije dovoljno utvrđena. Spinosad se izlučuje kroz kolostrum i mlijeko kuja koje doje. Izlučivanje milbemicin oksima kod kuja koje doje nije ispitano te nije utvrđena neškodljivost za štence koji sišu. Stoga se ovaj proizvod smije primijeniti za vrijeme graviditeta i laktacije samo nakon procjene odnosa koristi/rizika od strane odgovornog veterinaru.

Budući da neškodljivost ovog veterinarsko-medicinskog proizvoda nije potvrđena u pasa za rasplod, isti se smije primijeniti samo nakon procjene odnosa koristi/rizika od strane odgovornog veterinara.

4.8 Interakcije s drugim medicinskim proizvodima i drugi oblici interakcija

Pokazalo se da su spinosad i milbemicin oksim supstrati P-glikoproteina (Pgp) i stoga mogu uzajamno djelovati s drugim Pgp supstratima (npr. digoksin, doksorubicin) ili drugim makrocikličkim laktonima. Dakle usporedno liječenje s ostalim Pgp supstratima može uzrokovati pojačanu toksičnost.

Izveštaji nakon stavljanja VMP u promet, nakon istovremene primjene spinosada i ivermektina pokazuju da je u pasa uočeno drhtanje/trzanje, salivacija/slinjenje, epileptički napadaji, ataksija, midrijaza, sljepilo i gubitak orijentacije.

4.9 Količine koje se primjenjuju i put primjene

Za peroralnu primjenu.

Doziranje:

Veterinarsko-medicinski proizvod treba primijeniti u skladu sa sljedećom tablicom kako bi se osigurala doza od 45-70 mg spinosada i 0,75 do 1,18 mg milbemicin oksima po kilogramu tjelesne težine.

Tjelesna težina psa u kg	Jačina i broj tableta za primjenu:				
	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

Način i putevi primjene:

Veterinarsko-medicinski proizvod treba primijeniti s hranom ili neposredno nakon hranjenja. Temeljem lokalne epidemiološke situacije, ovaj veterinarsko-medicinski proizvod može se davati u mjesečnim intervalima kroz cijelu sezonu u preporučenim dozama naznačenim u nastavku. Međutim, ovaj kombinirani proizvod (Trifexis) ne smije se davati dulje od 6 mjeseci uzastopno unutar jedne godine.

Ako pas ne prihvaća tabletu(e) direktno u usta, ona(e) se mogu miješati s hranom. Trajanje djelotvornosti može biti smanjeno ako se doza primjenjuje na prazan želudac.

Nakon primjene tableta, pomno nadzirite psa. Ako se povraćanje pojavi u roku od jednog sata nakon primjene, a tableta je vidljiva, ponovno dajte životinji istu punu dozu.

Ako ste zaboravili primijeniti dozu, dajte veterinarsko-medicinski proizvod uz naredni obrok. Od tog dana započnite novu mjesečnu dozu.

Proizvod se može primijeniti kao dio sezonske preventivne strategije kod pojave buha, komaraca ili puževa/golaća.

Psi koji žive u neendemičnim područjima bolesti srčanog crva:

Trifexis se može upotrijebiti kao dio sezonske prevencije od buha (umjesto liječenja monovalentnim proizvodom protiv buha) kod pasa kod kojih je dijagnosticirana istovremena gastrointestinalna infestacija nematodima. Jednokratno liječenje djelotvorno je protiv gastrointestinalnih nematoda. Nakon liječenja infekcije nematodima, daljnju prevenciju od buha preporučuje se provoditi monovalentnim proizvodom.

Psi koji žive u endemičnim područjima bolesti srčanog crva:

Prije liječenja Trifexis-om, potrebno je uzeti u obzir savjet iz odjeljka 4.5.

Radi prevencije bolesti srčanog crva i istovremenog liječenja i prevencije infestacije buhama, ovaj veterinarsko-medicinski proizvod mora se davati u redovnim mjesečnim intervalima, u godišnje doba kada su prisutni komarci i buhe. Ovaj veterinarsko-medicinski proizvod mora se primijeniti mjesec dana prije očekivane pojave komaraca. Preporučuje se nastavak prevencije bolesti srčanog crva u redovnim mjesečnim intervalima sve do 1 mjesec nakon posljednjeg izlaganja komarcima, ali Trifexis se ne smije davati dulje od 6 mjeseci uzastopno, unutar jedne godine.

Kad se Trifexis upotrebljava kao zamjena za drugi preventivni proizvod protiv bolesti srčanog crva, prva doza Trifexis-a mora se dati unutar jednog mjeseca od davanja zadnje doze prethodnog lijeka.

Psima koji putuju u područja u kojima postoji bolest srčanog crva, lijek se mora primijeniti unutar mjesec dana od dolaska u takva područja. Prevencija bolesti srčanog crva mora se nastaviti na mjesečnoj bazi, a posljednja primjena treba biti mjesec dana nakon što je pas napustio takvo područje, ali Trifexis se ne smije davati dulje od 6 mjeseci uzastopno unutar jedne godine.

Za prevenciju bolesti plućnog oblića smanjenjem razine infestacije ličinkama nezrelih odraslih jedinki (*L5*) *Angiostrongylus vasorum* i usporedno liječenje i prevenciju infestacije buhama, veterinarsko-medicinski proizvod mora se primijeniti u redovnim mjesečnim intervalima, u dijelu godine kad se pojave puževi/golači i buhe. Preporučuje se nastavak prevencije plućnog oblića do najmanje 1 mjesec nakon posljednjeg izlaganja puževima i golačima, ali se Trifexis ne smije primjenjivati više od 6 mjeseci zaredom, u jednoj godini.

Potražite savjet veterinara u vezi informacija o optimalnom vremenu za početak liječenja ovim proizvodom.

4.10 Predoziranje (simptomi, hitni postupci, antidoti), ako je nužno

Peroralnu primjenu kombinacije spinosada i milbemicin oksima, u tabletama, u srednjim kumulativnim dozama do 255 mg spinosada i 4,2 mg milbemicin oksima po kg tjelesne težine (do 3,6 puta veća doza od preporučene), jednom mjesečno u 6 uzastopnih razdoblja doziranja, mladi psi su dobro podnosili. Na liječenim i kontrolnim psima povraćanje je primijećeno sa sličnom učestalošću. Nuspojave uočene za vrijeme ispitivanja uključivale su povraćanje, proljev, ozljede kože, salivaciju, tremor, smanjenu aktivnost, kašalj i vokalizaciju.

Pri akutnom predoziranju, dozom 1,5 puta većom od maksimalno preporučene doze, povraćanje se pojavilo kod 17 % pasa, a hipersalivacija kod 8 % pasa. Pri akutnom predoziranju dozom 3 puta većom od maksimalno preporučene doze, povraćanje se pojavilo kod polovice životinja, a ponekad se ponovilo i više puta. Pri predoziranju dozom 3 puta većom od maksimalno preporučene doze primijećene su nuspojave potencijalno neurološkog porijekla, npr. smanjen tek (8%), hipersalivacija (17%), posrtanje (8%). Smanjena aktivnost je opažena u istoj učestalosti i u kontrolnih pasa i u pasa liječenih dozom 3 puta većom od maksimalno preporučene doze. Sve su nuspojave bile prolazne i nisu zahtijevale liječenje.

Nakon primjene spinosada primijećen je porast učestalosti povraćanja na dan primjene ili dan nakon nje, ovisno o dozi. Povraćanje je najvjerojatnije uzrokovano lokalnim utjecajem na tanko crijevo. U dozama koje prelaze preporučene, povraćanje je vrlo česta pojava.

Neurotoksičnost karakterizirana blagom prolaznom depresijom, ataksijom, drhtavicom, midrijazom i prekomjernom salivacijom primijećena je kod pasa kojima su davane visoke višestruke doze, samo milbemicin oksima (5 do 10 mg/kg).

Nema dostupnog antidota. U slučaju štetnih kliničkih znakova, životinju liječiti simptomatski.

4.11 Karencija

Nije primjenjivo.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

Farmakoterapijska grupa: Antiparazitski proizvodi, insekticidi i repelenti - endektocidi.
ATCvet kod: QP54AB51 (kombinacije milbemicina).

5.1 Farmakodinamička svojstva

Spinosad sadrži spinosin A i spinosin D. Insekticidna aktivnost spinosada karakterizirana je ekscitacijom živaca koja vodi do mišićnih kontrakcija, tremora, prostracije, paralize i brze smrti buha. Ovi učinci prvenstveno su uzrokovani aktivacijom receptora nikotin acetilkolina (nAChRs). Nema međusobnog djelovanja s poznatim mjestima vezanja ostalih nikotinskih ili GABA-ergičnih insekticida kao što su neonicotinidi (imidakloprid ili nitenpiram), fiproli (fipronil), milbemicini, avermektini (npr. selamektin) ili ciklodieni, već kroz novi insekticidni mehanizam. Spinosad prema tome ima različit način djelovanja od ostalih proizvoda za kontrolu buha ili ostalih insekata. Spinosad počinje ubijati buhe 30 minuta nakon primjene. 100% buha je mrtvo/na umoru unutar 4 sata nakon liječenja.

Milbemicin oksim je antiparazitski endektocid koji spada u grupu makrocikličkih laktona. Milbemicin oksim izoliran je iz fermentacije *Streptomyces hygroscopicus var. aureolacrimosus*. Djelotvoran je protiv grinja, odraslih nematoda i nematoda u stadiju ličinki kao i ličinki *Dirofilaria immitis*. Aktivnost milbemicin oksima povezana je s djelovanjem na neurotransmisiju beskralješnjaka. Milbemicin oksim, kao i avermektini i drugi milbemicini, povećavaju propusnost membrane nematoda i insekata preko kloridnih ionskih kanala koji se otvaraju i zatvaraju pomoću glutamata (povezani s GABA i glicinskim receptorima kod kralješnjaka). To dovodi do hiperpolarizacije neuromuskularne membrane i flacidne paralize i smrti parazita.

5.2 Farmakokinetički podaci

Okolo 90% spinosada sadrži spinosin A i D. Od tih 90%, odnos spinosina A prema A+D je 0,85 kad se računa spinosin A/spinosin A+D. Postojanost ovih iznosa u farmakokinetičkim i drugim ispitivanjima pokazuje usporedivost apsorpcije, metabolizma i eliminacije dva glavna spinosina.

Nakon peroralne primjene 45 mg spinosada i 0,75 mg milbemicin oksima po kg tjelesne težine kod sitih pasa, spinosini A i D brzo se apsorbiraju i široko raspodjeljuju. Vezanje proteina plazme je visoko (>98%). Pokazala se visoka bioraspodjeljivost. Srednji T_{max} za spinosine A i D bio je 4 sata, a srednje poluvrijeme eliminacije bilo je u rasponu od 131 do 135 sati. PIK (površina ispod krivulje) je narasla uglavnom linearno dok je C_{max} s povećanim rasponima doza, u odnosu na namjeravani terapijski raspon doze porastao nešto manje nego linearno. Dodatno, u ispitivanjima koja su sadržavala samo spinosad, PIK i C_{max} vrijednosti su bile veće kod sitih nego kod gladnih pasa te se prema tome preporučuje liječenje pasa uz davanje hrane jer takav način povećava mogućnosti da buhe progutaju smrtonosnu dozu spinosada.

U ispitivanjima koja su sadržavala samo spinosad, primarni bilijarni, fekalni i urinarni metaboliti u miševa i pasa identificirani su kao demetilirani spinosini, konjugati glutationa izvornih spojeva i N-demetiliranih spinosina A i D. Izlučuje se primarno preko žuči i izmeta i manjim dijelom preko mokraće. Fekalno izlučivanje odnosi se na veliku većinu metabolita kod pasa.

Milbemicin oksim je sustavni makrociklički lakton koji sadrži dva glavna faktora, A₃ i A₄ (omjer A₃:A₄ je 20:80). Za razliku od spinosada, dosljedan omjer individualnih faktora nije se održao u farmakokinetičkim ispitivanjima. Milbemicin A₄ 5-oksime ima tendenciju sporije eliminacije što rezultira otprilike desetorostruko višom izloženosti nego Milbemicin A₃ 5-oksime. Koncentracije milbemicin oksima u plazmi i neki farmakokinetički parametri povećani su u prisutnosti spinosada. Milbemicin A₃ i A₄ 5-oksime brzo se apsorbiraju i široko raspodjeljuju kod pasa nakon peroralne primjene. Vežanje proteina plazme je visoko (>96%). Pokazala se visoka bioraspoloživost. Srednji T_{max} za milbemicin A₃ i A₄ 5-oksime bio je uobičajena 4 sata, a srednje poluvrijeme eliminacije bilo je 33,9 i 77,2 sata. PIK je narasla uglavnom linearno dok je C_{max} s povećanim rasponima doza u odnosu na namjeravani terapijski raspon doze porastao nešto manje nego linearno.

Primarni fekalni i urinarni metaboliti kod pasa identificirani su kao glukuronidni konjugati milbemicina A₃ ili A₄ 5-oksima, dealkalizirani milbemicin A₃ ili A₄ 5-oksima i hidroksilirani milbemicin A₄ 5-oksime. U ispitivanjima s milbemicin A₄ 5-oksimeom na miševima, glavni metaboliti identificirani u mokraći i izmetu bili su mono-, di- i trihidroksi milbemicin A₄ 5-oksime. Kod pasa, hidroksimilbemicin A₄ 5-oksime otkriven je jedino u plazmi, ali ne i u mokraći ili u izmetu, što sugerira predominantno izlučivanje primarnih metabolita kod pasa. Izlučuje se primarno preko izmeta i također u manjem obimu u mokraći. Fekalno izlučivanje odnosi se na veliku većinu metabolita kod pasa.

Ponovljena mjesečna peroralna primjena spinosada i milbemicin oksima tijekom šest mjeseci otkrila je nakupljanje spinosada i milbemicin oksima kod mladih pasa. Kod mladih pasa, ponovljena peroralna primjena spinosada i milbemicin oksima tijekom šest mjeseci rezultirala je povećanjem najniže koncentracije spinosada i milbemicin oksima tijekom cijelog trajanja ispitivanja. Najniže koncentracije spinosada su se mjesečno udvostručile do 5. mjeseca. Porast koncentracije u plazmi je usko povezan s povećanjem konačnog poluvremena eliminacije. U drugom ispitivanju, nakon ponovljenog peroralnog davanja 70 mg spinosada i 1,18 mg milbemicin oksima/kg tjelesne težine, uhranjenim mladim psima tijekom dvanaest mjeseci zaredom, postignuto je stabilno stanje sustavne izloženosti (AUC) do 7. mjeseca. U tom trenutku sustavna izloženost (AUC) kod mladih pasa bila je usporediva s odraslima. C_{max} je bio usporediv između mladih pasa i odraslih počevši od 1. mjeseca, ne upućujući na povećan rizik akutne toksičnosti.

Kod odraslih pasa, nakon ponovljene peroralne primjene spinosada i milbemicin oksima, tijekom šest uzastopnih mjeseci primijećeno je povećanje poluvremena eliminacije do 3 mjeseca. U zasebnom ispitivanju s tri uzastopne mjesečne primjene nije primijećeno povećanje C_{max}, PIK ili poluvremena eliminacije prilikom usporedbe vrijednosti iz trećeg i prvog mjeseca. U drugom ispitivanju, nakon ponovljenog peroralnog mjesečnog davanja 70 mg spinosada i 1,18 mg milbemicin oksima/kg tjelesne težine uhranjenim odraslim psima, tijekom dvanaest mjeseci zaredom, postignuto je stabilno stanje sustavne izloženosti (AUC) u 3. mjesecu.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

Mikrokristalna celuloza
Hidroksipropil celuloza
Bezvodni koloidni silicijev dioksid
Čroskarmeloza natrij
Magnezijev stearat
Umjetni okus govedine

6.2 Inkompatibilnosti

Nije primjenjivo.

6.3 Rok valjanosti

Rok valjanosti veterinarsko-medicinskog proizvoda kad je zapakiran za prodaju: 3 godine.

6.4 Posebne mjere pri čuvanju

Ovaj veterinarsko-medicinski proizvod ne zahtijeva nikakve posebne uvjete čuvanja.

6.5 Osobine i sastav unutarnjeg pakovanja

Blister pakovanje (s 1, 3 ili 6 tableta za žvakanje) u kutiji. Blister pakovanja se sastoje od aluminijevih laminata, zapečaćenih termozatvaranjem s PVC premazom (površina u kontaktu s proizvodom je PVC).

Karton sadrži 1 blister pakovanje.

Ne moraju sve veličine pakovanja biti u prometu.

6.6 Posebne mjere opreza prilikom odlaganja neupotrebljenog veterinarsko-medicinskog proizvoda ili otpadnih materijala dobivenih primjenom tih proizvoda

Bilo koji neupotrebljeni veterinarsko-medicinski proizvod ili otpadni materijali dobiveni primjenom tih veterinarsko-medicinskih proizvoda treba odlagati u skladu s lokalnim propisima.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE U PROMET

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

8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE U PROMET

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

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA/PRODULJENJA ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 19/09/2013.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Detaljne informacije o ovom veterinarsko-medicinskom proizvodu dostupne su na web stranici
Europske agencije za lijekove (<http://www.ema.europa.eu>).

11. ZABRANA PRODAJE, OPSKRBE I/ILI PRIMJENE

Nije primjenjivo.

Lijek koji više nije odobren

DODATAK II

- A. PROIZVOĐAČ ODGOVORAN ZA PUŠTANJE SERIJE U PROMET**
- B. UVJETI ILI OGRANIČENJA U POGLEDU OPSKRBE I PRIMJENE**
- C. IZVJEŠĆE O MRL**
- D. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE U PROMET**

A. PROIZVOĐAČ ODGOVORAN ZA PUŠTANJE SERIJE U PROMET

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

B. UVJETI ILI OGRANIČENJA U POGLEDU OPSKRBE I PRIMJENE

Izdaje se samo na veterinarski recept.

C. IZVJEŠĆE O MRL

Nije primjenjivo.

D. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE U PROMET

Lijek koji više nije odobren

DODATAK III
OZNAČAVANJE I UPUTA O VMP

Lijek koji više nije odobren

A. OZNAČAVANJE

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKOVANJU

Vanjski karton

1. NAZIV VETERINARSKO-MEDICINSKOG PROIZVODA

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

spinosad/milbemicin oksim

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV DJELATNIH I DRUGIH TVARI

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

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Tablete za žvakanje

4. VELIČINA PAKOVANJA

1 tableta za žvakanje
3 tablete za žvakanje
6 tableta za žvakanje

5. CILJNE VRSTE ŽIVOTINJA

Psi

6. INDIKACIJA(E)

Za liječenje i prevenciju infestacija buhama, kada je indicirana istovremena prevencija dirofilarioze, tj. bolesti srčanog crva, angiostrongiloze i/ili liječenje gastrointestinalnih infestacija uzrokovanih oblicima.

7. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE

Primijeniti uz hranu.
Pročitati uputu o VMP prije primjene.

8. KARENCIJA

9. POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

Pročitati uputu o VMP prije primjene.

10. ROK VALJANOSTI

EXP {mjesec/godina}

11. POSEBNI UVJETI ČUVANJA

12. POSEBNE MJERE OPREZA PRI ODLAGANJU NEUPOTREBLJENIH PROIZVODA ILI OTPADNIH MATERIJALA, AKO IH IMA

Odlaganje: pročitajte uputu o VMP.

13. RIJEČI „SAMO ZA PRIMJENU NA ŽIVOTINJAMA” I UVJETI ILI OGRANIČENJA U POGLEDU OPSKRBE I PRIMJENE,

Samo za primjenu na životinjama. Izdaje se samo na veterinarski recept.

14. RIJEČI „ČUVATI IZVAN POGLEDA I DOSEGA DJECE“

Čuvati izvan pogleda i doseg djece.

15. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE U PROMET

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

16. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE U PROMET

EU/2/13/155/001 (1 tableta, 270 mg/4,5 mg)
EU/2/13/155/002 (1 x 3 tablete, 270 mg/4,5 mg)
EU/2/13/155/003 (1x 6 tableta, 270 mg/4,5 mg)
EU/2/13/155/004 (1 tableta, 425 mg/7,1 mg)
EU/2/13/155/005 (1 x 3 tablete, 425 mg/7,1 mg)
EU/2/13/155/006 (1x 6 tableta, 425 mg/7,1 mg)

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

17. BROJ PROIZVODNE SERIJE PROIZVOĐAČA

Lot {broj}

Lijek koji više nije odobren

OSNOVNI PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA BLISTERIMA

BLISTER

1. NAZIV VETERINARSKO-MEDICINSKOG PROIZVODA

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

2. NAZIV NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE U PROMET

Eli Lilly and Company Ltd

3. ROK VALJANOSTI

EXP {mjesec/godina}

4. BROJ PROIZVODNE SERIJE

Lot {broj}

5. RIJEČI „SAMO ZA PRIMJENU NA ŽIVOTINJAMA“

Samo za primjenu na životinjama.

Lijek koji više nije odobren

B. UPUTA O VMP

UPUTA O VMP ZA:

Trifexis 270 mg/4,5 mg tablete za žvakanje za pse
Trifexis 425 mg/7,1 mg tablete za žvakanje za pse
Trifexis 665 mg/11,1 mg tablete za žvakanje za pse
Trifexis 1040 mg/17,4 mg tablete za žvakanje za pse
Trifexis 1620 mg/27 mg tablete za žvakanje za pse

1. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE U PROMET I NOSITELJA ODOBRENJA ZA PROIZVODNJU ODGOVORNOG ZA PUŠTANJE SERIJE U PROMET, AKO JE RAZLIČITO

Nositelj odobrenja za stavljanje u promet:

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

Proizvođač odgovoran za puštanje serije u promet:

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

2. NAZIV VETERINARSKO-MEDICINSKOG PROIZVODA

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

spinosad / milbemicin oksim

3. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV DJELATNE(IH) TVARI I DRUGIH SASTOJAKA

Djelatna tvar:

Svaka tableta sadrži:

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

Išarane tablete tamnožute do smeđe boje, okrugle, za žvakanje. Sljedeći popis navodi kodove i broj rupica zavisno o jačini tablete:

Trifexis 270 mg/4,5 mg tablete:	4333 i 2 rupice
Trifexis 425 mg/7,1 mg tablete:	4346 i 3 rupice

Trifexis 665 mg/11,1 mg tablete:	4347 i bez rupica
Trifexis 1040 mg/17,4 mg tablete:	4349 i 4 rupice
Trifexis 1620 mg/27 mg tablete:	4336 i 5 rupica

4. INDIKACIJA(E)

Za liječenje i prevenciju infestacija buhama (*Ctenocephalides felis*) kod pasa, kad se pojavi jedna ili više istovremenih sljedećih indikacija:

- za prevenciju bolesti srčanog crva (L3, L4, *Dirofilaria immitis*),
- za prevenciju angiostrongilozne smanjenjem infestacije s nezrelim odraslim jedinkama (L5) *Angiostrongylus vasorum*,
- za liječenje gastrointestinalne infestacije nematodima, uzrokovane: kukastim crvom (L4, nezrele odrasle jedinke (L5) i odrasle jedinke *Angiostrongylus vasorum*), glistama pasa (nezrele odrasle jedinke L5, odrasle jedinke *Toxocara canis* i odrasle jedinke *Toxascaris leonina*) i bičastim crvom (odrasle jedinke *Trichuris vulpis*).

Preventivno djelovanje protiv ponovljene infestacije buhama rezultat je adulticidnog djelovanja i smanjenja proizvodnje jajašaca i traje do 4 tjedna nakon jednokratne primjene ovog veterinarsko-medicinskog proizvoda.

Veterinarsko-medicinski proizvod može se upotrijebiti kao dio strategije liječenja, za kontrolu alergijskog dermatitisa uzrokovanog ugrizom buhe (FAD).

5. KONTRAINDIKACIJE

Ne primjenjivati psima mlađim od 14 tjedana.

Ne primjenjivati u slučaju preosjetljivosti na djelatnu tvar ili na bilo koju pomoćnu tvar.

6. NUSPOJAVE

Često primijećena nuspojava je povraćanje i najčešće se događa unutar prvih 48 sati nakon primjene. U većini slučajeva, povraćanje je bilo prolazno i blago te nije zahtijevalo simptomatsku terapiju.

Pri dozama od 30 do 60 mg spinosada i 0,5 do 1 mg milbemicin oksima po kg tjelesne težine, letargija, anoreksija/smanjen tek, proljev, pruritus, dermatitis i crvenilo kože i uške česte su nuspojave. Hipersalivacija, tremor mišića, ataksija i epileptički napadaji manje su česti. Izvještaji za spinosad nakon stavljanja veterinarsko-medicinskog proizvoda u promet pokazuju da su u vrlo rijetkim slučajevima primijećeni sljepilo, oštećenje vida i ostali poremećaji vida.

Učestalost nuspojave je određena sukladno sljedećim pravilima:

- vrlo česte (više od 1 na 10 životinja pokazuju nuspojavu(e) za vrijeme trajanja tretmana)
- česte (više od 1 ali manje od 10 životinja na 100 životinja)
- manje česte (više od 1 ali manje od 10 životinja na 1.000 životinja)
- rijetke (više od 1 ali manje od 10 životinja na 10.000 životinja)
- vrlo rijetke (manje od 1 životinje na 10.000 životinja, uključujući izolirane slučajeve)

Ako primijetite bilo koju ozbiljnu nuspojavu ili druge nuspojave koje nisu opisane u uputi o VMP, molimo obavijestite svog veterinaru.

7. CILJNE VRSTE ŽIVOTINJA

Psi.

8. DOZIRANJE ZA SVAKU CILJNU VRSTU ŽIVOTINJA, NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE

Za peroralnu primjenu.

Doziranje:

Veterinarsko-medicinski proizvod treba primijeniti u skladu sa sljedećom tablicom kako bi se osigurala doza od 45-70 mg spinosada i 0,75 do 1,18 mg milbemicin oksima po kilogramu tjelesne težine.

Tjelesna težina psa u kg	Jačina i broj tableta za primjenu:				
	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

Način i putevi primjene:

Tablete Trifexis treba primijeniti psu s hranom ili neposredno nakon hranjenja.

Temeljem lokalne epidemiološke situacije i odluke veterinara koji provodi liječenje, veterinarsko-medicinski proizvod može se davati u mjesečnim intervalima kroz cijelu sezonu u preporučenim dozama naznačenim u nastavku. Međutim, ovaj kombinirani proizvod (Trifexis) ne smije se davati dulje od 6 mjeseci uzastopno, unutar jedne godine.

Ako pas ne prihvaća tabletu(e) direktno u usta, ona(e) se mogu miješati s hranom. Trajanje djelotvornosti može biti smanjeno ako se doza primjenjuje na prazan želudac.

Nakon primjene tableta, pomno nadzirite psa. Ako se povraćanje pojavi u roku od jednog sata nakon primjene, a tableta je vidljiva, ponovno dajte životinji istu punu dozu.

Ako ste zaboravili primijeniti dozu, dajte veterinarsko-medicinski proizvod uz naredni obrok. Od tog dana započnite novu mjesečnu dozu.

Proizvod se može primijeniti kao dio sezonske preventivne strategije kod pojave buha, komaraca ili puževa/golaća.

Psi koji žive u neendemičnim područjima bolesti srčanog crva:

Trifexis se može upotrijebiti kao dio sezonske prevencije od buha (umjesto liječenja monovalentnim proizvodom protiv buha) kod pasa kod kojih je dijagnosticirana istovremena gastrointestinalna infestacija nematodima. Jednokratno liječenje djelotvorno je protiv gastrointestinalnih nematoda. Nakon liječenja infekcije nematodima, daljnju prevenciju od buha preporučuje je provoditi monovalentnim proizvodom.

Psi koji žive u endemičnim područjima bolesti srčanog crva:

Prije liječenja Trifexi-om, potrebno je uzeti u obzir savjet iz odjeljka 12.

Radi prevencije bolesti srčanog crva i istovremenog liječenja i prevencije infestacije buhama, ovaj veterinarsko-medicinski proizvod mora se davati u redovnim mjesečnim intervalima, u godišnje doba

u kojem su prisutni komarci i buhe. Ovaj veterinarsko-medicinski proizvod mora se primijeniti mjesec dana prije očekivane pojave komaraca. Preporučuje se nastavak prevencije bolesti srčanog crva u redovnim mjesečnim intervalima sve do 1 mjesec nakon posljednjeg izlaganja komarcima, ali Trifexis se ne smije davati dulje od 6 mjeseci uzastopno, unutar jedne godine.

Kad se Trifexis upotrebljava kao zamjena za drugi preventivni proizvod protiv bolesti srčanog crva, prva doza Trifexis-a mora se dati unutar jednog mjeseca od primjene zadnje doze prethodnog liječenja.

Psima koji putuju u područja u kojima postoji bolest srčanog crva liječenje treba primijeniti unutar mjesec dana od dolaska u takva područja. Prevenciju bolesti srčanog crva treba nastaviti na mjesečnoj bazi, a posljednju dozu treba primijeniti mjesec dana nakon što je pas napustio takvo područje, ali Trifexis se ne smije davati dulje od 6 mjeseci uzastopno, unutar jedne godine.

Za prevenciju bolesti plućnog oblića, smanjenjem razine infestacije ličinkama nezrelih jedinki (L5) *Angiostrongylus vasorum* i usporedno liječenje i prevenciju infestacije buhama, veterinarsko-medicinski proizvod mora se primijeniti u redovnim mjesečnim intervalima, u dijelu godine kad se pojave puževi/golaći i buhe. Preporučuje se nastavak prevencije plućnog oblića do najmanje 1 mjesec nakon posljednjeg izlaganja puževima i golaćima, ali se Trifexis ne smije primjenjivati više od 6 mjeseci zaredom, u jednoj godini.

Potražite savjet veterinaru u vezi informacija o optimalnom vremenu za početak liječenja ovim proizvodom.

9. SAVJETI ZA ISPRAVNU PRIMJENU

Veterinarsko-medicinski proizvod treba primijeniti s hranom ili neposredno nakon hranjenja. Ako pas ne prihvaća tabletu(e) direktno u usta, ona(e) se mogu miješati s hranom. Trajanje djelotvornosti može biti smanjeno ako se doza primjenjuje na prazan želudac.

Nakon primjene tableta, pomno nadzirite psa. Ako se povraćanje pojavi u roku od jednog sata od primjene, a tableta je vidljiva, ponovno dajte životinji istu punu dozu.

Ako ste zaboravili primijeniti dozu, dajte veterinarsko-medicinski proizvod uz naredni obrok hrane. Od tog dana započnite novi mjesečni raspored doziranja.

10. KARENCIJA

Nije primjenjivo.

11. POSEBNE MJERE PRI ČUVANJU

Držati izvan pogleda i dosega djece.

Ne koristite veterinarsko-medicinski proizvod poslije isteka roka valjanosti naznačenog na kutiji. Ovaj veterinarsko-medicinski proizvod ne zahtijeva nikakve posebne uvjete čuvanja.

12. POSEBNO(A) UPOZORENJE(A)

Posebna upozorenja za svaku od ciljnih vrsta životinja:

Tablete Trifexis smiju se dati samo nakon što je veterinar potvrdio dijagnozu mješovite infestacije u isto vrijeme (ili rizika od infestacija tamo gdje je prevencija potrebna) (vidi odjeljak 4).

Svi psi u kućanstvu moraju biti liječeni. Mačke u kućanstvu trebaju biti liječene veterinarsko-medicinskim proizvodom dozvoljenim za primjenu u mačaka.

Buhe kućnih ljubimaca obično infestiraju košaru za spavanje, krevetninu i uobičajena područja za odmor kao što su tepisi i presvlake. U slučaju masovne infestacije buhama i na početku kontrolnih mjera, ova područja treba tretirati odgovarajućim insekticidom i redovno usisavati.

Buhe se mogu održati određeno vrijeme nakon primjene veterinarsko-medicinskog proizvoda zahvaljujući pojavi odraslih jedinki iz kukuljica koje se već nalaze u okolišu. Redovno mjesečno liječenje insekticidnom djelatnom tvari spinosad, prekida životni ciklus buha i može se upotrijebiti u kontroli populacije buha u kontaminiranim kućanstvima.

Otpornost parazita na bilo koju vrstu anthelmintika može se razviti nakon česte, ponovljene primjene anthelmintika te vrste. Prema tome, primjena ovog proizvoda mora se bazirati na procjeni od slučaja do slučaja kao i na lokalnoj epidemiološkoj informaciji o osjetljivosti na ciljne vrste kako bi se ograničila mogućnost buduće selekcije na otpornost.

Održavanje djelotvornosti makrocikličkih laktona kritično je za kontrolu parazita *Dirofilaria immitis*, što znači da se radi smanjenja rizika od selekcije na otpornost preporučuje, da se psi istovremeno provjere na cirkulirajuće antigene i mikrofilariju u krvi na početku svake sezone, prije početka preventivnih mjesečnih terapija.

Posebne mjere opreza prilikom primjene na životinjama:

Primjenjujte s oprezom u pasa s epilepsijom.

Nisu provedena ispitivanja na bolesnim psima ili na psima koji se oporavljaju, stoga se ovaj proizvod smije primijeniti samo nakon procjene odnosa koristi/rizika od strane odgovornog veterinarara.

Neškodljivost ovog proizvoda kod pasa osjetljivih na avermektin i pasa s mutacijom MDR-1 nije dovoljno dokazana. Takvi psi mogu biti izloženi pojačanom riziku nuspojava kad se primjenjuje ovaj proizvod i stoga ih treba liječiti s posebnim oprezom.

Precizno doziranje nije moguće kod pasa lakšim od 3,9 kg stoga se tim psima ne preporučuje primjena ovog veterinarsko-medicinskog proizvoda.

Režim preporučenog doziranja mora se poštovati i ne prekoračiti.

Sigurna primjena najviše preporučene doze (70 mg/kg spinosada i 1,18 mg/kg milbemicin oksima) dane u kapsulama pokazala se nakon 12 mjeseci. U ispitivanju su uočeni lagani porast jetrenih enzima u plazmi i širina distribucije hemoglobina (HDW), ali ovim promjenama nisu pripisani klinički značajni znaci. Dokazana je sigurna primjena kod predoziranja, s do 3,6 puta višom dozom od preporučene, nakon 6 mjeseci primjene.

Prije prve primjene, psi koji žive u endemičnim područjima bolesti srčanog crva ili koji su posjetili takva područja moraju se testirati na tu bolest. Prema procjeni veterinarara, zaraženi psi moraju se liječiti adulticidom kako bi se uklonili odrasli srčani crvi.

Preporučuje se promatranje liječenog psa do 24 sata nakon primjene proizvoda radi mogućih nuspojava (vidi odjeljak 6). U slučaju nuspojava, molimo obavijestite svog veterinarara.

Posebne mjere opreza koje mora poduzeti osoba koja primjenjuje veterinarsko-medicinski proizvod na životinjama:

Operite ruke nakon primjene.

Slučajno gutanje može izazvati nuspojave.

U slučaju da se nehotice proguta, odmah potražite pomoć liječnika i pokažite mu uputu o VMP ili etiketu.

Djeca ne smiju doći u kontakt s veterinarsko-medicinskim proizvodima. Slučajno gutanje može izazvati nuspojave.

Graviditet i laktacija:

Laboratorijski pokusi o utjecaju spinosada i milbemicin oksima (na miševima i kunićima) nisu dali nikakav dokaz teratogenog, fetotoksičnog niti maternotoksičnog učinka, kao ni utjecaj na reproduktivnu sposobnost kod mužjaka ili ženki.

Neškodljivost ovog veterinarsko-medicinskog proizvoda kod gravidnih i kuja koje doje nije dovoljno utvrđena. Spinosad se izlučuje kroz kolostrum/mljeko kuja koje doje. Izlučivanje milbemicin oksima kod kuja koje doje nije ispitano te stoga nije utvrđena neškodljivost za štence koji sišu. Stoga se ovaj proizvod smije primijeniti za vrijeme graviditeta i laktacije samo nakon procjene odnosa koristi/rizika od strane odgovornog veterinara.

Plodnost:

Budući da neškodljivost ovog veterinarsko-medicinskog proizvoda nije potvrđena u pasa za rasplod isti se smije primijeniti samo nakon procjene odnosa koristi/rizika od strane odgovornog veterinara.

Interakcije s drugim medicinskim proizvodima i drugi oblici interakcija:

Pokazalo se da su spinosad i milbemicin oksim supstrati P-glikoproteina (Pgp) i stoga mogu uzajamno djelovati s drugim Pgp supstratima (npr. digoksin, doksorubicin) ili drugim macrocikličkim laktonima. Dakle usporedno liječenje s ostalim Pgp supstratima može uzrokovati pojačanu toksičnost.

Izvještaji nakon stavljanja VMP u promet nakon istovremene primjene spinosada i ivermektina pokazuju da je u pasa uočeno drhtanje/trzanje, salivacija/slinjenje, epileptički napadaji, ataksija, midrijaza, sljepilo i gubitak orijentacije.

Predoziranje (simptomi, hitni postupci, antidoti):

Peroralnu primjenu kombinacije spinosada i milbemicin oksima u tabletama u srednjim kumulativnim mjesečnim dozama do 255 mg spinosada i 4,2 mg milbemicin oksima po kg tjelesne težine (do 3,6 puta veća doza od doze liječenja) u 6 uzastopnih doznih perioda mladi su psi dobro podnosili. Na liječenim i kontrolnim psima povraćanje je primijećeno sa sličnom učestalošću. Nuspojave uočene za vrijeme ispitivanja uključivale su povraćanje, proljev, ozljede kože, salivaciju, tremor, smanjenu aktivnost, kašalj i vokalizaciju.

Pri akutnom predoziranju dozom 1,5 puta većom od maksimalno preporučene doze, povraćanje se pojavilo kod 17 % pasa, a hipersalivacija kod 8 % pasa. Pri akutnom predoziranju dozom 3 puta većom od maksimalno preporučene doze, povraćanje se pojavilo kod polovice životinja, a ponekad se ponovilo i više puta. Pri predoziranju dozom 3 puta većom od maksimalno preporučene doze primijećene su nuspojave potencijalno neurološkog porijekla, npr. smanjen tek (8%), hipersalivacija (17%), posrtanje (8%). Smanjena aktivnost je opažena u istoj učestalosti i u kontrolnih pasa i u pasa liječenih dozom 3 puta većom od maksimalno preporučene doze. Sve su nuspojave bile prolazne i nisu zahtijevale liječenje.

Nakon primjene spinosada primijećen je porast učestalosti povraćanja na dan primjene ili dan nakon nje, ovisno o dozi. Povraćanje je najvjerojatnije uzrokovano lokalnim učinkom na tanko crijevo. U dozama koje prelaze preporučene, povraćanje je vrlo česta pojava.

Neurotoksičnost karakterizirana blagom prolaznom depresijom, ataksijom, drhtavicom, midrijazom i prekomjernom salivacijom primijećena je kod pasa kojima su davane visoke višestruke doze samo milbemicin oksima (5 do 10 mg/kg).

Nema dostupnog antidota. U slučaju štetnih kliničkih znakova, životinju se mora liječiti simptomatski.

13. POSEBNE MJERE OPREZA PRILIKOM ODLAGANJA NEUPOTREBLJENOG PROIZVODA ILI OTPADNIH MATERIJALA, AKO IH IMA

Lijekovi se ne smiju odlagati u otvorene vode ili kućni otpad.

Pitajte vašeg veterinara kako odlagati lijekove koji vam više nisu potrebni. Te mjere pomažu u zaštiti okoliša.

14. DATUM KADA JE UPUTA O VMP ZADNJI PUTA ODOBRENA

Detaljne informacije o ovom veterinarsko-medicinskom proizvodu su dostupne na web stranici Europske agencije za lijekove <http://www.ema.europa.eu/>.

15. OSTALE INFORMACIJE

Daljnje informacije za veterinara koji propisuje veterinarsko-medicinski proizvod:

Spinosad sadrži spinosin A i spinosin D. Insekticidna aktivnost spinosada karakterizirana je ekscitacijom živaca koja vodi do mišićnih kontrakcija, tremora, prostracije, paralize i brze smrti buha. Ovi učinci prvenstveno su uzrokovani aktivacijom receptora nikotin acetilkolina (nAChRs). Nema međusobnog djelovanja s poznatim mjestima vezanja ostalih nikotinskih ili GABA-ergičnih insekticida kao što su neonicotinidi (imidakloprid ili nitenpiram), fiproli (fipronil), milbemicini, avermektini (npr. selamektin) ili ciklodieni, već kroz novi insekticidni mehanizam. Spinosad prema tome ima različit način djelovanja od ostalih proizvoda za kontrolu buha ili ostalih insekta. Spinosad počinje ubijati buhe 30 minuta nakon primjene: 100% buha je mrtvo/na umoru unutar 4 sata nakon liječenja.

Milbemicin oksim je antiparazitski endektocid koji spada u grupu makrocikličkih laktona. Milbemicin oksim izoliran je iz fermentacije *Streptomyces hygroscopicus* var. *aureolacrimosus*. Djelotvoran je protiv grinja, odraslih nematoda i nematoda u stadiju ličinki kao i ličinki *Dirofilaria immitis*. Aktivnost milbemicin oksima povezana je s djelovanjem na neurotransmisiju beskralješnjaka. Milbemicin oksim, kao i avermektini i drugi milbemicini, povećavaju propusnost membrane nematoda i insekta preko kloridnih ionskih kanala koji se otvaraju i zatvaraju pomoću glutamata (povezani s GABA kod kralješnjaka i glicinskim receptorima). To dovodi do hiperpolarizacije neuromuskularne membrane i flakidne paralize i smrti parazita.

Oko 90% spinosada sadrži spinosin A i D. Od tih 90%, odnos spinosina A prema A+D je 0,85 kad se računa spinosin A/spinosin A+D. Postojanost ovih iznosa u farmakokinetičkim i drugim ispitivanjima pokazuje usporedivost apsorpcije, metabolizma i eliminacije dva glavna spinosina.

Nakon peroralne primjene 45 mg spinosada i 0,75 mg milbemicin oksima po kg tjelesne težine kod sitih pasa, spinosini A i D brzo se apsorbiraju i široko raspodjeljuju. Vezanje proteina plazme je visoko (>98%). Pokazala se visoka bioraspodjeljivost. Srednji T_{max} za spinosine A i D bio je 4 sata, a srednje poluvrijeme eliminacije bilo je u rasponu od 131 do 135 sati. PIK je narasla uglavnom linearno dok je C_{max} s povećanim rasponima doza u odnosu na namjeravani terapijski raspon doze porastao nešto manje nego linearno. Dodatno, u ispitivanjima koja su sadržavala samo spinosad, PIK i C_{max} vrijednosti su bile veće kod sitih nego kod gladnih pasa te se prema tome preporučuje liječenje pasa uz davanje hrane jer takav način povećava mogućnosti da buhe progutaju smrtonosnu dozu spinosada.

U ispitivanjima koja su sadržavala samo spinosad, primarni bilijarni, fekalni i urinarni metaboliti u miševa i pasa identificirani su kao demetilirani spinosini, konjugati glutationa izvornih spojeva i N-demetiliranih spinosina A i D. Izlučuje se primarno preko žuči i izmeta i manjim dijelom preko mokraće. Fekalno izlučivanje odnosi se na veliku većinu metabolita kod pasa.

Milbemicin oksim je sustavni makrociklički lakton koji sadrži dva glavna faktora, A₃ i A₄ (omjer A₃:A₄ je 20:80). Za razliku od spinosada, dosljedan omjer individualnih faktora nije se održao u

farmakokinetičkim ispitivanjima. Milbemicin A₄ 5-oksimum ima tendenciju sporije eliminacije što rezultira otprilike deseterostruko višom izloženošću nego Milbemicin A₃ 5-oksimum. Koncentracije milbemicin oksima u plazmi i neki farmakokinetički parametri povećani su u prisutnosti spinosada. Milbemicin A₃ i A₄ 5-oksimumi brzo se apsorbiraju i široko raspođeljuju kod pasa nakon peroralne primjene. Vezanje proteina plazme je visoko (>96%). Pokazala se visoka bioraspoloživost. Srednji T_{max} za milbemicin A₃ i A₄ 5-oksimume bio je uobičajena 4 sata, a srednje poluvrijeme eliminacije bilo je 33,9 i 77,2 sata. PIK je narasla uglavnom linearno dok je C_{max} s povećanim rasponima doza u odnosu na namjeravani terapijski raspon doze porastao nešto manje nego linearno.

Primarni fekalni i urinarni metaboliti kod pasa identificirani su kao glukuronidni konjugati milbemicina A₃ ili A₄ 5-oksimuma, dealkalizirani milbemicin A₃ ili A₄ 5-oksimuma i hidroksilirani milbemicin A₄ 5-oksimum. U ispitivanjima s milbemicin A₄ 5-oksimumom na miševima, glavni metaboliti identificirani u mokraći i izmetu bili su mono-, di- i trihidroksi milbemicin A₄ 5-oksimumi. Kod pasa, hidrosimilbemicin A₄ 5-oksimum otkriven je jedino u plazmi, ali ne i u mokraći ili u izmetu, što sugerira predominantno izlučivanje primarnih metabolita kod pasa. Izlučuje se primarno preko izmeta i također u manjem obimu u mokraći. Fekalno izlučivanje odnosi se na veliku većinu metabolita kod pasa.

Ponovljena mjesečna peroralna primjena spinosada i milbemicin oksimuma tijekom šest mjeseci otkrila je nakupljanje spinosada i milbemicin oksimuma kod mladih pasa.

Kod mladih pasa, ponovljena peroralna primjena spinosada i milbemicin oksimuma tijekom šest mjeseci rezultirala je povećanjem najniže koncentracije spinosada i milbemicin oksimuma tijekom cijelog trajanja ispitivanja. Najniže koncentracije spinosada su se mjesečno udvostručile do 5. mjeseca. Porast koncentracije u plazmi je usko povezan s povećanjem konačnog poluvremena eliminacije. U drugom ispitivanju, nakon ponovljenog mjesečnog oralnog davanja 70 mg spinosada i 1,18 mg milbemicin oksimuma/kg tjelesne težine uhranjenim mladim psima tijekom dvanaest mjeseci zaredom, postignuto je stabilno stanje sustavne izloženosti (AUC) do 7. mjeseca. U tom trenutku sustavna izloženost (AUC) kod mladunaca bila je usporediva s odraslima. C_{max} je bio usporediv između mladih pasa i odraslih počevši od 1. mjeseca, ne upućujući na povećan rizik akutne toksičnosti.

Kod odraslih pasa, nakon ponovljene peroralne primjene spinosada i milbemicin oksimuma tijekom šest uzastopnih mjeseci primijećeno je povećanje poluvremena eliminacije do 3 mjeseca. U zasebnom ispitivanju s tri uzastopne mjesečne primjene nije primijećeno povećanje C_{max-a}, PIK-a ili poluvremena eliminacije prilikom usporedbe vrijednosti iz trećeg i prvog mjeseca.

U drugom ispitivanju, nakon ponovljenog mjesečnog oralnog davanja 70 mg spinosada i 1,18 mg milbemicin oksimuma/kg tjelesne težine uhranjenim odraslim psima tijekom dvanaest mjeseci, postignuto je stabilno stanje sustavne izloženosti (AUC) u 3. mjesecu za.

Blister pakovanje s 1, 3 ili 6 tableta za žvakanje u kutiji. Ne moraju sve veličine pakovanja biti u prometu.

Za bilo koju informaciju o ovom veterinarsko-medicinskom proizvodu molimo kontaktirajte lokalnog predstavnika nositelja odobrenja za stavljanje u promet.