

I PRIEDAS

VETERINARINIO VAISTO APRAŠAS

Vaistinis preparatas neberegistruotas

1. VETERINARINIO VAISTO PAVADINIMAS

Trifexis 270 mg/4,5 mg kramtomosios tabletės šunims (3,9–6,0 kg)
Trifexis 425 mg/7,1 mg kramtomosios tabletės šunims (6,1–9,4 kg)
Trifexis 665 mg/11,1 mg kramtomosios tabletės šunims (9,5–14,7 kg)
Trifexis 1 040 mg/17,4 mg kramtomosios tabletės šunims (4,8–23,1 kg)
Trifexis 1 620 mg/27 mg kramtomosios tabletės šunims (23,2–36,0 kg)

2. KOKYBINĖ IR KIEKYBINĖ SUDĖTIS

Veikliosios medžiagos

Vienoje tabletėje yra:

	Spinozadas	Milbemicino oksimas
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 1 040 mg/17,4 mg	1 040 mg	17,4 mg
Trifexis 1 620 mg/27 mg	1 620 mg	27,0 mg

Išsamų pagalbinių medžiagų sąrašą žr. 6.1 p.

3. VAISTO FORMA

Kramtomosios tabletės.

Margos, nuo gelsvai rudos iki rudos spalvos, apskritos, abipusiai išgaubtos tabletės su vienoje pusėje įspausu kodu ir duobutėmis kitoje pusėje.

Šiame sąraše pateikti ant visų stiprumų tablečių pažymėti kodai ir duobučių skaičius:

Trifexis 270 mg/4,5 mg tabletės: 4333 ir 2 duobutės;
Trifexis 425 mg/7,1 mg tabletės: 4346 ir 3 duobutės;
Trifexis 665 mg/11,1 mg tabletės: 4347 ir be duobučių;
Trifexis 1 040 mg/17,4 mg tabletės: 4349 ir 4 duobutės;
Trifexis 1 620 mg/27 mg tabletės: 4336 ir 5 duobutės;

4. KLINIKINIAI DUOMENYS

4.1. Paskirties gyvūnų rūšys

Šunys.

4.2. Naudojimo indikacijos, nurodant paskirties gyvūnų rūšis

Šunims gydyti, esant užsikrėtimui blusomis (*Ctenocephalides felis*) ir jo profilaktikai, kai tuo pačiu metu reikalinga viena ar daugiau iš toliau nurodytų indikacijų:

- širdies kirmėlių ligos (L3, L4 *Dirofilaria immitis*) profilaktika,
- angiostrongilozės profilaktika, sumažinant nesubrendusių suaugusių (L5) *Angiostrongylus vasorum* infekcijos lygį,
- virškinimo trakto nematodų infekcijų, kurias sukelia ankilostomos (L4, nesubrendusios suaugusios (L5) ir suaugusios *Ancylostoma caninum*), askaridės (nesubrendusios suaugusios

L5 ir suaugusios *Toxocara canis* bei suaugusios *Toxascaris leonina*) ir plaukagalviai (suaugę *Trichuris vulpis*), gydymas.

Nuo pakartotinio užsikrėtimo blusomis apsaugantis poveikis pasireiškia dėl to, kad nužudomos suaugusios blusos bei sumažėja kiaušinėlių dėjimas ir išlieka iki 4 savaičių, vaistą skyrus vieną kartą.

Veterinarinis vaistas gali būti naudojamas kaip blusų sukeltos alerginio dermatito (BAD) gydymo strategijos dalis.

4.3. Kontraindikacijos

Negalima naudoti šunims iki 14 savaičių amžiaus.

Negalima naudoti, padidėjus jautrumui veikliosioms medžiagoms ar bet kuriai iš pagalbinių medžiagų.

4.4. Specialieji nurodymai, naudojant atskirų rūšių paskirties gyvūnams

Vaisto naudojimą reikia pagrįsti patvirtinta mišriosios infekcijos diagnoze (arba infekcijos rizika, jei taikoma profilaktika) (taip pat žr. 4.2 p.).

Turi būti gydomi visi namų ūkyje esantys šunys. Namų ūkyje esančios katės turi būti gydomos veterinariniu vaistu, leidžiamu naudoti katėms.

Blusos, kuriomis užsikrėtę naminiai gyvūnai, dažnai užkrečia gyvūno krepšelį, patalynę ir tokias jų poilsio vietas kaip kilimai ir minkšti baldai. Jei užsikrėtimas blusomis gausus ir pradedant gydymą, šias vietas reikia apdoroti tinkamu insekticidu ir reguliariai išsiurbti.

Naudojus veterinarinį vaistą, blusos kurį laiką dar gali būti pastebimos dėl to, kad iš jau esančių aplinkoje lėliukių išsivysto suaugusios blusos. Reguliarus gydymas veikliąja insekticidine medžiaga – spinozadu, kas mėnesį pertraukia blusų gyvenimo ciklą ir gali būti naudojamas blusų populiacijai užterštame namų ūkyje kontroliuoti.

Dažnai ir kartotinai naudojant tam tikros klasės antihelmintiką, gali išsivystyti parazitų atsparumas tai konkrečiai vaistų klasei. Todėl šį vaistą reikia naudoti įvertinus kiekvieną konkretų atvejį ir remiantis vietos epidemiologine informacija apie esamą tikslinių rūšių jautrumą, kad būtų apribota galimybė ateityje įvykti atsparumo selekcijai.

Kontroliuojant *Dirofilaria immitis* labai svarbu išlaikyti makrociklinių laktonų veiksmingumą, todėl, siekiant sumažinti atsparumo selekcijos riziką, kiekvieno sezono pradžioje, prieš pradedant kas mėnesinį profilaktinį gydymą, rekomenduojama patikrinti, ar šunų organizme nėra antigenų ir kraujo mikrofilarijų.

4.5. Specialios naudojimo atsargumo priemonės

Specialios atsargumo priemonės, naudojant vaistą gyvūnams

Naudoti atsargiai šunims, kuriems anksčiau buvo epilepsija.

Nebuvo atlikta tyrimų su sergančiais arba sveikstančiais šunimis, todėl vaistas turi būti naudojamas tik atsakingam veterinarinio gydytojo įvertinus naudos ir rizikos santykį.

Šio vaisto saugumas avermektinui jautriems šunims ir šunims, turintiems MDR-1 mutaciją, nebuvo pakankamai įrodytas. Tokius šunis gydant šiuo vaistu, gali būti didesnė nepalankių reiškinių rizika, todėl juos reikia gydyti ypatingai atsargiai.

Neįmanoma tiksliai dozuoti šunims, sveriantiems mažiau nei 3,9 kg. Todėl tokiems šunims veterinarinio vaisto naudoti nerekomenduojama.

Būtina laikytis ir neviršyti rekomenduojamo dozavimo režimo (žr. 4.10 p.).

Didžiausios kapsulėmis duodamos rekomenduojamos dozės (70 mg/kg spinozado ir 1,18 mg/kg milbemicino oksimo) naudojimo saugumas įrodytas panaudojus 12 mėnesių. Tyrimo metu pastebėtas nedidelis kepenų fermentų kiekio kraujo plazmoje ir hemoglobino koncentracijos pasiskirstymo eritrocituose pločio (angl. *haemoglobin distribution width*, HDW) padidėjimas, tačiau jokie kliniškai reikšmingi požymiai nebuvo susieti su šiais pakitimais. Vaisto saugumas perdozavimo atveju (iki 3,6 karto viršijus rekomenduojamą dozę) įrodytas panaudojus 6 kartus kas mėnesį.

Prieš naudojant pirmą kartą, širdies kirmėlių endeminėse zonose esantys arba jose lankęsi šunys turi būti ištirti, ar neturi širdies kirmėlių infekcijos. Užsikrėtę šunys veterinaro nuožiūra turi būti gydomi adulticidu, skirtu suaugusioms kirmėlėms pašalinti.

Skyrus vaistą, gydytą šunį rekomenduojama stebėti iki 24 valandų dėl galimų nepalankių reakcijų (žr. 4.6 p.). Pasireiškus nepalankioms reakcijoms, reikia pasitarti su savo veterinarijos gydytoju.

Specialios atsargumo priemonės asmenims, naudojantiems vaistą gyvūnams

Atsitiktinai prarijus gali pasireikšti nepalankios reakcijos.

Atsitiktinai prarijus, nedelsiant reikia kreiptis į gydytoją ir parodyti šio veterinarinio vaisto informacinį lapelį ar etiketę.

Naudojus plauti rankas.

Negalima leisti šio veterinarinio vaisto imti vaikams. Atsitiktinis prarijimas gali sukelti nepalankias reakcijas.

4.6. Nepalankios reakcijos (dažnumas ir sunkumas)

Dažna nepalanki reakcija yra vėmimas, kuris dažniausiai pasireiškia per pirmąsias 48 valandas po dozavimo. Daugeliu atvejų vėmimas būna laikinas, lengvas ir nereikalauja simptominio gydymo.

Skyrus 30–60 mg spinozado ir 0,5–1 mg milbemicino oksimo 1 kg kūno svorio dozes, dažnai buvo matoma letargija, anoreksija ar apetito sumažėjimas, viduriavimas, niežulys, dermatitas ir odos bei ausies kaušelių paraudimas. Nedažni buvo padidėjęs seilėtekis, raumenų drebulys, ataksija ir traukuliai. Pranešimai, gauti spinozadui patekus į rinką, rodo, kad labai retais atvejais pasitaikė apakimo, regos pablogėjimo ir kitų akių sutrikimų atvejų.

Nepalankių reakcijų dažnumas nustatytas vadovaujantis tokia konvencija:

- labai dažna (vieno gydymo metu nepalankios reakcijos pasireiškė daugiau nei 1 iš 10 gyvūnų),
- dažna (daugiau nei 1, bet mažiau nei 10 iš 100 gyvūnų),
- nedažna (daugiau nei 1, bet mažiau nei 10 iš 1 000 gyvūnų),
- reta (daugiau nei 1, bet mažiau nei 10 iš 10 000 gyvūnų),
- labai reta (mažiau nei 1 iš 10 000 gyvūnų, skaičiuojant ir atskirus pranešimus).

4.7. Naudojimas vaikingumo, laktacijos ar kiaušinių dėjimo metu

Spinozado ir milbemicino oksimo poveikio laboratoriniais tyrimais su žiurkėmis ir triušiais nenustatytas nei teratogeninis, fetotoksinis ar toksinis patelių poveikis, nei joks poveikis patinų ir patelių reprodukciniam pajėgumui.

Veterinarinio vaisto saugumas vaikingoms ir žindančioms kalėms nebuvo pakankamai įrodytas. Spinozadas išsiskiria į žindančių kelių krekėnas ir pieną. Milbemicino oksimo išsiskyrimas žindančioms kalėms netirtas ir jo saugumas žindomiems šuniukams nenustatytas. Dėl to vaikingumo ir laktacijos metu šį vaistą galima naudoti tik atsakingam veterinarijos gydytojui įvertinus naudos ir rizikos santykį.

Kadangi veterinarinio vaisto naudojimo veisiamiems šunų patinams saugumas nebuvo nustatytas, jį galima naudoti tik atsakingam veterinarijos gydytojui įvertinus naudos ir rizikos santykį.

4.8. Sąveika su kitais vaistais ir kitos sąveikos formos

Spinozadas ir milbemicino oksimas yra P-glikoproteino (P-gp) substratai ir todėl gali sąveikauti su kitais P-gp substratais (pvz., digoksinu, doksorubicinu) ar kitais makrocikliniais laktonais. Todėl naudojant kartu su kitais P-gp substratais gali padidėti toksiškumas.

Vaistui patekus į rinką, gauta pranešimų, kad, spinozadą naudojant kartu su ivermektinu, šunims atsirado drebulys, trūkčiojimai, seilėtekis, traukuliai, ataksija, midriazė, aklumas ir dezorientacija.

4.9. Dozės ir naudojimo būdas

Sušerti.

Dozavimas

Veterinarinis vaistas turi būti skiriamas pagal toliau pateiktą lentelę, kad būtų užtikrinta 45–70 mg/kg kūno svorio spinozado ir 0,75–1,18 mg/kg kūno svorio milbemicino oksimo dozė.

Šuns kūno svoris (kg)	Skirtinų tablečių stiprumas ir skaičius				
	Trifexis 270 mg/4,5 mg	Trifexis 425 mg/7,1 mg	Trifexis 665 mg/11,1 mg	Trifexis 1 040 mg/17,4 mg	Trifexis 1 620 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

Naudojimo metodas

Veterinarinį vaistą reikia sušerti su ėdesiu arba iš karto po šėrimo.

Atsižvelgiant į vietos epidemiologinę padėtį, veterinarinis vaistas sezono metu gali būti skiriamas vieno mėnesio intervalais rekomenduojamomis dozėmis. Vis dėlto šio sudėtinio vaisto (Trifexis) per vienerius metus negalima duoti daugiau kaip 6 mėnesius iš eilės.

Jei šuo neėda tablečių vienu, jos gali būti sušeriamos sumaišius su ėdesiu. Veiksmingumo trukmė gali sumažėti, jei dozė sušeriama alkanam šuniui.

Sušėrus tabletę, reikia atidžiai stebėti šunį. Jei vėmimas pasireiškia per valandą po skyrimo ir matoma išvemta tabletė, reikia sušerti kitą visą dozę.

Jei dozė praleidžiama, veterinarinį vaistą reikia skirti su kitu šėrimu. Nuo tos dienos reikia pradėti naują mėnesinį dozavimo tvarkaraštį.

Šis vaistas gali būti skiriamas vadovaujantis sezoninės profilaktikos strategija, kai yra blusų ir uodų arba sraigčių / šliužų.

Šunys, gyvenantys ne širdies kirmėlių endeminėse zonose

Trifexis galima naudoti sezoninei blusų profilaktikai (vietoj gydymo vienvalenčiu vaistu nuo blusų) šunims, kuriems kartu diagnozuota virškinimo trakto nematodų infekcija. Vienkartinis gydymas yra veiksmingas gydant nuo virškinimo trakto nematodų. Išgydžius nematodų infekciją, tolesnė blusų profilaktika turi būti tęsiama naudojant vienvalentį vaistą.

Šunys, gyvenantys širdies kirmėlių endeminėse zonose

Prieš gydant Trifexis reikia atsižvelgti į 4.5 p. rekomendacijas.

Širdies kirmėlių ligos profilaktikai ir kartu gydymui, esant užsikrėtimui blusomis bei jo profilaktikai veterinarinis vaistas turi būti reguliariai sušeriamas kas mėnesį visą metų laikotarpį, kada būna uodų ir blusų. Veterinarinis vaistas turi būti skiriamas 1 mėnuo prieš numatytą uodų atsiradimą. Rekomenduojama širdies kirmėlių profilaktinį gydymą tęsti reguliariais mėnesio intervalais iki pračina bent 1 mėnuo nuo paskutinio uodų pasirodymo, bet per vienerius metus Trifexis negalima duoti daugiau kaip 6 mėnesius iš eilės.

Kai Trifexis naudojamas kitam profilaktiniam vaistui nuo širdies kirmėlių pakeisti, pirmoji Trifexis dozė turi būti sušeriama per mėnesį nuo paskutinės ankstesnio vaisto dozės.

Į širdies kirmėlių paplitimo regioną vežamiems šunims vaistas turi būti pradedamas duoti per mėnesį nuo atvykimo. Profilaktinis gydymas nuo širdies kirmėlių turi būti tęsiamas kas mėnesį, o paskutinė dozė duodama praėjus mėnesiui po šuns išvykimo iš to regiono, bet per vienerius metus Trifexis negalima duoti daugiau kaip 6 mėnesius iš eilės.

Plaučių kirmėlių ligos profilaktikai, sumažinant užkrėtimo nesubrendusiomis suaugusiomis (L5) *Angiostrongylus vasorum* lervomis, taip pat gydymui esant užsikrėtimui blusomis ir jo profilaktikai veterinarinis vaistas turi būti reguliariai sušeriamas kas mėnesį visą metų laikotarpį, kada būna sraigčių / šliužų ir blusų. Rekomenduojama profilaktinį gydymą nuo plaučių kirmėlių tęsti iki pračina bent 1 mėnuo nuo paskutinio šliužų ir sraigčių pasirodymo, tačiau per vienerius metus Trifexis negalima naudoti daugiau kaip 6 mėnesius iš eilės.

Dėl informacijos apie optimalų laiką pradėti gydymą šiuo veterinariniu vaistu reikia kreiptis į veterinarijos gydytoją.

4.10. Perdozavimas (simptomai, pirmosios pagalbos priemonės, priešnuodžiai), jei būtina

Sušeriamos spinozado ir milbemicino oksimo derinio tabletės, kurių kaupiamosios mėnesio dozės sudarė iki 255 mg spinozado ir 4,2 mg milbemicino oksimo 1 kg kūno svorio (iki 3,6 karto didesnės už didžiausią rekomenduojamą dozę), duodant 6 mėnesius iš eilės, jaunų šunų buvo gerai toleruojamos. Vėmimas gydytiems ir kontrolinės grupės šunims pasireiškė panašiu dažnumu. Tyrimo metu pastebėtos nepalankios reakcijos buvo vėmimas, pykinimas, odos pakitimai, seilėtekis, drebulys, sumažėjęs aktyvumas, kosulys ir lojimas.

Ūmiai perdozavus 1,5 karto už didžiausią rekomenduojamą dozę didesne doze, vėmimas pasireiškė 17 % šunų, o padidėjęs seilėtekis – 8 % šunų. Ūmiai perdozavus 3 kartus už didžiausią rekomenduojamą dozę didesne doze, pusei gyvūnų pasireiškė vėmimas, kuris kartais kartodavosi. Esant tris kartus didesnei už rekomenduojamą dozę, pastebėti galimai neurologinės kilmės nepalankūs reiškiniai, pvz., sumažėjęs aktyvumas (8 %), padidėjęs seilėtekis (17 %) arba klupinėjimas (8 %). Sumažėjęs aktyvumas vienodu dažniu pastebėtas tiek kontrolinių šunų, tiek 3 kartus už rekomenduojama didesne doze gydytų šunų grupėse. Visi nepalankūs reiškiniai buvo laikini ir jiems neprireikė gydymo.

Panaudojus spinozadą, pastebėtas vėmimo padažnėjimas sudavimo dieną arba kitą dieną, proporcingas dozės padidėjimui. Vėmimą greičiausiai sukėlė vietinis poveikis plonojoje žarnoje. Kai dozės viršija rekomenduojamas, vėmimas tampa labai dažnas reiškinys.

Šunims, kuriems duotos didesnės kartotinės vien milbemicino oksimo dozės (nuo 5 iki 10 mg/kg), buvo pastebėtas neurotoksiškumas, kuriam būdinga laikina nedidelė depresija, ataksija, drebulys, midriazė ir padidėjęs seilėtekis.

Priešnuodžių nėra. Atsiradus nepageidaujamiems klinikiniais požymiams gydyti simptomiškai.

4.11 Išlauka

Netaikytina.

5. FARMAKOLOGINĖS SAVYBĖS

Farmakoterapinė grupė: antiparazitiniai vaistai, insekticidai ir repelentai – endektocidai.

ATCvet kodas: QP54AB51 (milbemicino deriniai).

5.1 Farmakodinaminės savybės

Spinozadą sudaro spinozinas A ir spinozinas D. Spinozado insekticidinis poveikis pasireiškia nervų sužadinimu, dėl to atsiranda raumenų susitraukimai ir drebulys, išsekimas, paralyžius ir blusos greitai žūsta. Šis poveikis pasireiškia pirmiausiai dėl nikotiniinių acetilcholino receptorių (nAChRs) sužadinimo. Jis nesąveikauja su žinomomis kitų nikotino ar GABAerginių insekticidų, pvz., neonicotinidų (imidakloprido arba nitenpiramo), fiprolų (fipronilo), milbemicinų, avermektinų (pvz., selamektino) arba ciklodienų, susijungimo vietomis, bet naudoja naujovišką insekticidinio poveikio mechanizmą. Spinozado poveikis yra skirtingas negu kitų blusas ar vabzdžius naikinančių produktų. Spinozadas pradeda naikinti blusas jau po 30 minučių nuo vaisto panaudojimo ir per 4 valandas žūsta 100 % blusų.

Milbemicino oksimas yra antiparazitinis endektocidas, priskiriamas makrocikliniams laktonams. Milbemicino oksimas išskiriamas fermentuojant *Streptomyces hygroscopicus* var. aureolacrimosus. Jis veikia erkes, nematodų lervas ir subrendusius nematodus bei *Dirofilaria immitis* lervas. Milbemicino oksimo veiksmingumas susijęs su jo poveikiu bestuburių nervinių impulsų perdavimui. Milbemicino oksimas, kaip ir avermektinai ir kiti milbemicinai, padidina nematodų ir vabzdžių membranų pralaidumą chlorido jonams per glutamato valdomus chlorido jonų kanalus (susijusius su stuburinių GABA ir glicino receptorius). Tai sukelia neuroraumeninės membranos hiperpolarizaciją ir parazito suglebimu pasireiškiantį paralyžių bei žūtį.

5.2 Farmakokinetinės savybės

Maždaug 90 % spinozado sudaro spinozinas A ir D. Šiuose 90 % spinozino A santykis su A + D yra 0,85, kai apskaičiuojama spinoziną A padalinant iš spinozino A + D. Šis skaičius atitinka farmakokinetikos ir kitų tyrimų duomenis ir tai rodo šių dviejų pagrindinių spinozinių absorbcijos, metabolizmo ir šalinimo palyginamumą.

Sušėrus 45 mg spinozado ir 0,75 mg milbemicino oksimo 1 kg kūno svorio, spinozinas A ir D yra greitai absorbuojami ir plačiai pasiskirsto šunų organizme. Plazmos baltymų jungimasis yra didelis (> 98 %). Nustatyta, kad biologinis prieinamumas yra didelis. Vidutinis spinozino A ir D T_{max} buvo 4 valandos, o vidutinis pusinės eliminacijos laikas svyravo nuo 131 iki 135 valandų. AUC vertės didėjo maždaug tiesiškai, o C_{max} vertės didėjo mažiau nei tiesiškai, dozei didėjant virš numatytų terapinės dozės ribų. Be to, vieno spinozado tyrimų metu, AUC ir C_{max} vertės buvo didesnės šertiems nei nešertiems šunims, todėl rekomenduojama šunis pašerti, nes tai padidina tikimybę, kad blusos gaus mirtiną spinozado kiekį.

Vien spinozado tyrimų metu pirminiai metabolitai žiurkių ir šunų tulžyje, išmatose ir šlapime yra demetilinti spinozinai, pirminių junginių glutatijono konjugatai ir N-demetilinti spinozinai A ir D. Išsiskiria pirmiausiai su tulžimi ir išmatomis, o mažesniu mastu su šlapimu. Šunims dauguma metabolitų išsiskiria su išmatomis.

Milbemicino oksimas yra sisteminis makrociklinis laktonas, turintis du pagrindinius faktorius: A_3 ir A_4 (santykis $A_3:A_4$ yra 20:80). Skirtingai nei spinozadas, farmakokinetinių tyrimų metu atskirų faktorių santykinis neišlaikomas. Milbemicino A_4 5-oksimas linkęs pasišalinti lėčiau, todėl poveikis 10 kartų didesnis nei milbemicino A_3 5-oksimo. Esant spinozadui padidėja milbemicino oksimo koncentracija plazmoje ir kai kurie farmakokinetiniai parametrai. Sušėrus milbemicino A_3 ir A_4 5-oksimai yra greitai

absorbuojami ir plačiai pasiskirsto šunų organizme. Plazmos baltymų jungimasis yra didelis (> 96 %). Nustatyta, kad biologinis prieinamumas yra didelis. Vidutinis milbemicino A₃ ir A₄ 5-oksimų T_{max} buvo 4 valandos, o vidutinis pusinės eliminacijos laikas – 33,9 ir 77,2 valandos. AUC vertės didėjo maždaug tiesiškai, o C_{max} vertės didėjo mažiau nei tiesiškai, dozei didėjant virš numatytų terapinės dozės ribų.

Pagrindiniai metabolitai šunų išmatose ir šlapime buvo milbemicino A₃ arba A₄ 5-oksimų, dealkilinto milbemicino A₃ arba A₄ 5-oksimų ir hidroksilinto milbemicino A₄ 5-oksimo gliukuronido konjugatai. Žiurkių, kuriems duota milbemicino A₄ 5-oksimo dozė, pagrindiniai išmatose ir šlapime nustatyti metabolitai buvo mono-, di- ir trihidroksimilbemicino A₄ 5-oksimai. Šunų organizme hidroksimilbemicino A₄ 5-oksimo buvo aptikta tik plazmoje, bet ne šlapime ir išmatose. Tai rodo, kad iš šunų organizmo daugiausia išskiriami konjuguoti metabolitai. Daugiausia išskiriama per išmatas ir kiek mažiau per šlapimą. Šunims dauguma metabolitų išsiskiria su išmatomis.

Šešis mėnesius kas mėnesį pakartotinai duodant spinozado ir milbemicino oksimo, šunų jaunikliams buvo spinozado ir milbemicino oksimo kaupimosi požymių. Šunų jaunikliams šeriant kartotines spinozado ir milbemicino dozes šešių mėnesių laikotarpį, žemiausia spinozado ir milbemicino koncentracija plazmoje visą tyrimo laikotarpį didėjo. Spinozado žemiausia koncentracija kas mėnesį dvigubėjo iki 5 mėnesio. Koncentracijos plazmoje didėjimas buvo griežtai siejamas su galutinio pusinės eliminacijos laiko didėjimu. Kitame tyrime, pašertiems suaugusiems šunims per burną pakartotinai skiriant 70 mg spinozado ir 1,18 mg milbemicino oksimo 1 kg kūno svorio dvylika mėnesių iš eilės, pastovi sisteminės ekspozicijos būklė (AUC) buvo pasiekta iki 7 mėnesio. Tuo metu jauniklių sisteminė ekspozicija (AUC) buvo panaši į suaugusių šunų. Jauniklių ir suaugusių šunų C_{max} supanašėjo 1 mėnesį, o tai rodo, kad nėra pasidėjusios ūminio toksiškumo rizikos.

Suaugusiems šunims šeriant kartotines spinozado ir milbemicino dozes šešis mėnesius iš eilės, taip pat buvo pastebėtas pusinės eliminacijos laiko didėjimas iki 3 mėnesio. Atskirame tyrime, kurio metu vaisto buvo duodama kas mėnesį tris mėnesius iš eilės, lyginant trečiojo ir pirmojo mėnesių rezultatus, C_{max}, AUC arba pusinės eliminacijos laiko padidėjimo nebuvo pastebėta. Kitame tyrime, pašertiems suaugusiems šunims per burną pakartotinai kas mėnesį skiriant 70 mg spinozado ir 1,18 mg milbemicino oksimo 1 kg kūno svorio dvylika mėnesių iš eilės, pastovi sisteminės ekspozicijos būklė (AUC) buvo pasiekta 3 mėnesį.

6. FARMACINIAI DUOMENYS

6.1 Pagalbinių medžiagų sąrašas

Mikrokristalinė celiuliozė,
hidroksipropilceliuliozė,
bevandenis koloidinis silicio dioksidas,
kroskarmelozės natrio druska,
magnio stearatas,
dirbtinė jautienos kvapioji medžiaga.

6.2 Nesuderinamumai

Nėra.

6.3 Tinkamumo laikas

Veterinarinio vaisto tinkamumo laikas, nepažeidus originalios pakuotės, – 3 metai.

6.4 Specialieji laikymo nurodymai

Šiam veterinariniam vaistui specialių laikymo sąlygų nereikia.

6.5 Pirminės pakuotės pobūdis ir sudedamosios dalys

Lizduotė (su 1, 3 arba 6 kramtomosiomis tabletėmis) kartoninėje dėžutėje. Lizduotės sudarytos iš aliuminio laminatų, karščių su danga PVC pagrindu (su vaistu besiliečiantis paviršius yra iš PVC).

Kartoninė dėžutė, kurioje yra 1 lizduotė.

Gali būti platinamos ne visų dydžių pakuotės.

6.6 Specialios nesunaudoto veterinarinio vaisto ar su jo naudojimu susijusių atliekų naikinimo nuostatos

Nesunaudotas veterinarinis vaistas ar su juo susijusios atliekos turi būti sunaikintos pagal šalies reikalavimus.

7. RINKODAROS TEISĖS TURĖTOJAS

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

8. RINKODAROS TEISĖS NUMERIS (-IAD)

EU/2/13/155/001 (1 tabletė, 270 mg/4,5 mg)
EU/2/13/155/002 (1 x 3 tabletės, 270 mg/4,5 mg)
EU/2/13/155/003 (1 x 6 tabletės, 270 mg/4,5 mg)
EU/2/13/155/004 (1 tabletė, 425 mg/7,1 mg)
EU/2/13/155/005 (1 x 3 tabletės, 425 mg/7,1 mg)
EU/2/13/155/006 (1 x 6 tabletės, 425 mg/7,1 mg)
EU/2/13/155/007 (1 tabletė, 665 mg/11,1 mg)
EU/2/13/155/008 (1 x 3 tabletės, 665 mg/11,1 mg)
EU/2/13/155/009 (1 x 6 tabletės, 665 mg/11,1 mg)
EU/2/13/155/010 (1 tabletė, 1 040 mg/17,4 mg)
EU/2/13/155/011 (1 x 3 tabletės, 1 040 mg/17,4 mg)
EU/2/13/155/012 (1 x 6 tabletės, 1 040 mg/17,4 mg)
EU/2/13/155/013 (1 tabletė, 1 620 mg/27,0 mg)
EU/2/13/155/014 (1 x 3 tabletės, 1 620 mg/27,0 mg)
EU/2/13/155/015 (1 x 6 tabletės, 1 620 mg/27,0 mg)

9. RINKODAROS TEISĖS SUTEIKIMO/ATNAUJINIMO DATA

Rinkodaros teisė pirmą kartą suteikta 2013-09-19.

10. TEKSTO PERŽIŪROS DATA

Išsamią informaciją apie šį veterinarinį vaistą galima rasti Europos vaistų agentūros tinklalapyje <http://www.ema.europa.eu/>.

11. DRAUDIMAS PREKIAUTI, TIEKTI IR (ARBA) NAUDOTI

Nėra.

Vaistinis preparatas neberegistruotas

II PRIEDAS

- A. GAMINTOJAS, ATSAKINGAS UŽ VAISTO SERIJOS IŠLEIDIMĄ
- B. SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI DĖL TIEKIMO AR NAUDOJIMO
- C. DUOMENYS APIE DLK
- D. KITOS SĄLYGOS IR REIKALAVIMAI RINKODAROS TEISĖS TURĖTOJUI

A. GAMINTOJAS, ATSAKINGAS UŽ VAISTO SERIJOS IŠLEIDIMĄ

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

B. SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI DĖL TIEKIMO AR NAUDOJIMO

Parduodama tik su veterinariniu receptu.

C. DUOMENYS APIE DLK

Netaikytina.

D. KITOS SĄLYGOS IR REIKALAVIMAI RINKODAROS TEISĖS TURĖTOJUI

Vaistinis preparatas neperegistruotas

III PRIEDAS

ŽENKLINIMAS IR INFORMACINIS LAPELIS

Vaistinis preparatas neberegistruotas

Vaistinis preparatas neberegistruotas

A. ŽENKLINIMAS

DUOMENYS, KURIE TURI BŪTI ANT ANTRINĖS PAKUOTĖS

Kartoninė dėžutė

1. VETERINARINIO VAISTO PAVADINIMAS

Trifexis 270 mg/4,5 mg kramtomosios tabletės šunims (3,9–6,0 kg)
Trifexis 425 mg/7,1 mg kramtomosios tabletės šunims (6,1–9,4 kg)
Trifexis 665 mg/11,1 mg kramtomosios tabletės šunims (9,5–14,7 kg)
Trifexis 1 040 mg/17,4 mg kramtomosios tabletės šunims (14,8–23,1 kg)
Trifexis 1 620 mg/27 mg kramtomosios tabletės šunims (23,2–36,0 kg)

spinozadas/milbemicino oksimas

2. VEIKLIOJI (-IOSIOS) IR KITOS MEDŽIAGOS

spinozadas 270 mg/milbemicino oksimas 4,5 mg
spinozadas 425 mg/milbemicino oksimas 7,1 mg
spinozadas 665 mg/milbemicino oksimas 11,1 mg
spinozadas 1 040 mg/milbemicino oksimas 17,4 mg
spinozadas 1 620 mg/milbemicino oksimas 27 mg

3. VAISTO FORMA

Kramtomosios tabletės

4. PAKUOTĖS DYDIS

1 kramtomoji tabletė
3 kramtomosios tabletės
6 kramtomosios tabletės

5. PASKIRTIES GYVŪNU RŪŠYS

Šunys

6. INDIKACIJA (-OS)

Gydyti esant užsikrėtimui blusomis ir jo profilaktikai, kai tuo pačiu metu indikuotina širdies kirmėlių ligos, angiostrongilozės profilaktika ir (arba) virškinimo trakto nematodų infekcijų gydymas.

7. NAUDOJIMO BŪDAS (-AI) IR METODAS

Skirti su ėdesiu.

Prieš naudojimą būtina perskaityti informacinį lapelį.

8. IŠLAUKA

9. SPECIALIEJI ĮSPĖJIMAI, JEI REIKIA

Prieš naudojimą būtina perskaityti informacinį lapelį.

10. TINKAMUMO DATA

Tinka iki {mėnuo/metai}

11. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

**12. SPECIALIOS NESUNAUDOTO VETERINARINIO VAISTO AR ATLIEKŲ
NAIKINIMO NUOSTATOS, JEI BŪTINA**

Naikinimas: skaityti informacinį lapelį.

**13. NUORODA „TIK VETERINARINIAM NAUDOJIMUI“ IR TIEKIMO BEI
NAUDOJIMO SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI, JEI TAIKYTINA**

Tik veterinariniam naudojimui. Parduodama tik su veterinariniu receptu.

14. NUORODA „SAUGOTI NUO VAIKŲ“

Saugoti nuo vaikų.

15. RINKODAROS TEISĖS TURĖTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

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

16. RINKODAROS TEISĖS NUMERIS (-IAI)

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

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

17. GAMINTOJO SERIJOS NUMERIS

Serijs {numeris}

Vaistinis preparatas neberegistruotas

MINIMALŪS DUOMENYS, KURIE TURI BŪTI ANT LIZDUOČIŲ

LIZDUOTĖ

1. VETERINARINIO VAISTO PAVADINIMAS

Trifexis 270 mg/4,5 mg šunims (3,9–6,0 kg)
Trifexis 425 mg/7,1 mg šunims (6,1–9,4 kg)
Trifexis 665 mg/11,1 mg šunims (9,5–14,7 kg)
Trifexis 1 040 mg/17,4 mg šunims (14,8–23,1 kg)
Trifexis 1 620 mg/27 mg šunims (23,2–36,0 kg)

2. RINKODAROS TEISĖS TURĖTOJO PAVADINIMAS

Eli Lilly and Company Ltd

3. TINKAMUMO DATA

EXP {mėnuo/metai}

4. SERIJOS NUMERIS

Lot {numeris}

5. NUORODA „TIK VETERINARINIAM NAUDOJIMUI“

Tik veterinariniam naudojimui.

Vaistinis preparatas neberegistruotas

B. INFORMACINIS LAPELIS

INFORMACINIS LAPELIS

Trifexis 270 mg/4,5 mg kramtomosios tabletės šunims
Trifexis 425 mg/7,1 mg kramtomosios tabletės šunims
Trifexis 665 mg/11,1 mg kramtomosios tabletės šunims
Trifexis 1 040 mg/17,4 mg kramtomosios tabletės šunims
Trifexis 1 620 mg/27 mg kramtomosios tabletės šunims

1. RINKODAROS TEISĖS TURĖTOJO IR UŽ VAISTO SERIJOS IŠLEIDIMĄ EEE ŠALYSE ATSAKINGO GAMINTOJO, JEI JIE SKIRTINGI, PAVADINIMAS IR ADRESAS

Rinkodaros teisės turėtojas
Eli Lilly and Company Ltd
Elanco Animal Health
Priestley Road
Basingstoke
Hampshire
RG24 9NL
JUNGTINĖ KARALYSTĖ

Gamintojas, atsakingas už vaisto serijos išleidimą
Eli Lilly and Company Ltd
Speke Operations
Fleming Road
Liverpool
L24 9LN
JUNGTINĖ KARALYSTĖ

2. VETERINARINIO VAISTO PAVADINIMAS

Trifexis 270 mg/4,5 mg kramtomosios tabletės šunims (3,9–6,0 kg)
Trifexis 425 mg/7,1 mg kramtomosios tabletės šunims (6,1–9,4 kg)
Trifexis 665 mg/11,1 mg kramtomosios tabletės šunims (9,5–14,7 kg)
Trifexis 1 040 mg/17,4 mg kramtomosios tabletės šunims (14,8–23,1 kg)
Trifexis 1 620 mg/27 mg kramtomosios tabletės šunims (23,2–36,0 kg)

spinozadas/milbemicino oksimas

3. VEIKLIOJI (-IOSIOS) IR KITOS MEDŽIAGOS

Veikliosios medžiagos

Vienoje tabletėje yra:

Trifexis 270 mg/4,5 mg	spinozado 270 mg/4,5 mg milbemicino oksimo,
Trifexis 425 mg/7,1 mg	spinozado 425 mg/7,1 mg milbemicino oksimo,
Trifexis 665 mg/11,1 mg	spinozado 665 mg/11,1 mg milbemicino oksimo,
Trifexis 1 040 mg/17,4 mg	spinozado 1 040 mg/17,4 mg milbemicino oksimo,
Trifexis 1 620 mg/27 mg	spinozado 1 620 mg/27 mg milbemicino oksimo.

Tabletės yra margos, nuo gelsvai rudos iki rudos spalvos, apskritos ir kramtomosios. Šiame sąraše pateikti ant visų stiprumų tablečių pažymėti kodai ir duobučių skaičius:

Trifexis 270 mg/4,5 mg tabletės:	4333 ir 2 duobutės;
Trifexis 425 mg/7,1 mg tabletės:	4346 ir 3 duobutės;
Trifexis 665 mg/11,1 mg tabletės:	4347 ir be duobučių;

Trifexis 1 040 mg/17,4 mg tabletės: 4349 ir 4 duobutės;
Trifexis 1 620 mg/27 mg tabletės: 4336 ir 5 duobutės.

4. INDIKACIJA (-OS)

Šunims gydyti, esant užsikrėtimui blusomis (*Ctenocephalides felis*) ir jo profilaktikai, kai tuo pačiu metu reikalinga viena ar daugiau iš toliau nurodytų indikacijų:

- širdies kirmėlių ligos (L3, L4 *Dirofilaria immitis*) profilaktika,
- angiostrongilozės profilaktika, sumažinant nesubrendusių suaugusių (L5) *Angiostrongylus vasorum* infekcijos lygį,
- virškinimo trakto nematodų infekcijų, kurias sukelia ankilostomos (L4, nesubrendusios suaugusios (L5) ir suaugusios *Ancylostoma caninum*), askaridės (nesubrendusios suaugusios L5 ir suaugusios *Toxocara canis* bei suaugusios *Toxascaris leonina*) ir plaukagalviai (suaugę *Trichuris vulpis*), gydymas.

Nuo pakartotinio užsikrėtimo blusomis apsaugantis poveikis pasireiškia dėl to, kad nužudomos suaugusios blusos bei sumažėja kiaušinėlių dėjimas ir išlieka iki 4 savaitių, vaistą skyrus vieną kartą

Veterinarinis vaistas gali būti naudojamas kaip blusų sukeltos alerginio dermatito (BAD) gydymo strategijos dalis.

5. KONTRAINDIKACIJOS

Negalima naudoti šunims iki 14 savaičių amžiaus.

Negalima naudoti, padidėjus jautrumui veikliajai medžiagai ar bet kuriai iš pagalbinių medžiagų.

6. NEPALANKIOS REAKCIJOS

Dažna nepalanki reakcija yra vėmimas, kuris dažniausiai pasireiškia per pirmąsias 48 valandas po dozavimo. Daugeliu atvejų vėmimas būna laikinas, lengvas ir nereikalauja simptominio gydymo.

Skyrus 30–60 mg spinozado ir 0,5–1 mg milbemicino oksimo dozes 1 kg kūno svorio dozes, dažnai buvo matoma letargija, anoreksija ar apetito sumažėjimas, viduriavimas, niežulys, dermatitas ir odos bei ausies kaušelių paraudimas. Nedažni buvo padidėjęs seilėtekis, raumenų drebulys, ataksija ir traukuliai. Pranešimai, gauti spinozadui patekus į rinką, rodo, kad labai retais atvejais pasitaikė apakimo, regos pablogėjimo ir kitų akių sutrikimų atvejų.

Nepalankių reakcijų dažnumas nustatytas vadovaujantis tokia konvencija:

- labai dažna (vieno gydymo metu nepalankios reakcijos pasireiškė daugiau nei 1 iš 10 gyvūnų),
- dažna (daugiau nei 1, bet mažiau nei 10 iš 100 gyvūnų),
- nedažna (daugiau nei 1, bet mažiau nei 10 iš 1 000 gyvūnų),
- reta (daugiau nei 1, bet mažiau nei 10 iš 10 000 gyvūnų),
- labai reta (mažiau nei 1 iš 10 000 gyvūnų, skaičiuojant ir atskirus pranešimus).

Pastebėjus bet kokį sunkų poveikį ar kitą šiame informaciniame lapelyje nepaminėtą poveikį, būtina informuoti veterinarijos chirurgą.

7. PASKIRTIES GYVŪNŲ RŪŠYS

Šunys.

8. DOZĖS, NAUDOJIMO BŪDAS (-AI) IR METODAS KIEKVIENAI RŪŠIAI

Sušerti.

Dozavimas

Veterinarinis vaistas turi būti skiriamas pagal toliau pateiktą lentelę, kad būtų užtikrinta 45–70 mg/kg kūno svorio spinozado ir 0,75–1,18 mg/kg kūno svorio milbemicino oksimo dozė.

Šuns kūno svoris (kg)	Skirtinų tablečių stiprumas ir skaičius				
	Trifexis 270 mg/4,5 mg	Trifexis 425 mg/7,1 mg	Trifexis 665 mg/11,1 mg	Trifexis 1 040 mg/17,4 mg	Trifexis 1 620 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

Naudojimo metodas

Trifexis tabletes reikia sušerti su ėdesiu arba iš karto po šėrimo.

Atsižvelgiant į vietos epidemiologinę padėtį ir skiriančiojo veterinarijos gydytojo sprendimu, toliau nurodytą rekomenduojamą veterinarinio vaisto dozę galima duoti mėnesio intervalais viso sezono metu. Vis dėlto šio sudėtinio vaisto (Trifexis) per vienerius metus negalima duoti daugiau kaip 6 mėnesius iš eilės.

Jei šuo neėda tablečių vienu, jos gali būti sušeriamos sumaišius su ėdesiu. Veiksmingumo trukmė gali sumažėti, jei dozė sušeriama neėdusiam šuniui.

Sušėrus tabletę, reikia atidžiai stebėti šunį. Jei vėmimas pasireiškia per valandą po skyrimo ir matoma išvemta tabletė, reikia sušerti kitą visą dozę.

Jei dozė praleidžiama, veterinarinį vaistą reikia skirti su kitu šėrimu. Nuo tos dienos reikia pradėti naują mėnesinį dozavimo tvarkaraštį.

Šis vaistas gali būti skiriamas vadovaujantis sezoninės profilaktikos strategija, kai yra blusų ir uodų arba sraigų / šliužų.

Šunys, gyvenantys ne širdies kirmėlių endeminėse zonose

Trifexis galima naudoti sezoninei blusų profilaktikai (vietoj gydymo vienvalenčiu vaistu nuo blusų) šunims, kuriems kartu diagnozuota virškinimo trakto nematodų infekcija. Vienkartinis gydymas yra veiksmingas gydant nuo virškinimo trakto nematodų. Išgydžius nematodų infekciją, tolesnė blusų profilaktika turi būti tęsiama naudojant vienvalentį vaistą.

Šunys, gyvenantys širdies kirmėlių endeminėse zonose

Prieš gydant Trifexis reikia atsižvelgti į 12 skyriaus rekomendacijas.

Širdies kirmėlių ligos profilaktikai ir kartu gydymui, esant užsikrėtimui blusomis bei jo profilaktikai veterinarinis vaistas turi būti reguliariai sušeriamas kas mėnesį visą metų laikotarpį, kada būna uodų ir blusų. Veterinarinis vaistas turi būti skiriamas 1 mėnuo prieš numatytą uodų atsiradimą. Rekomenduojama širdies kirmėlių profilaktinį gydymą tęsti reguliariais mėnesio intervalais iki praeina bent 1 mėnuo nuo paskutinio uodų pasirodymo, bet per vienerius metus Trifexis negalima duoti daugiau kaip 6 mėnesius iš eilės.

Kai Trifexis naudojamas kitam profilaktiniam vaistui nuo širdies kirmėlių pakeisti, pirmoji Trifexis dozė turi būti sušeriama per mėnesį nuo paskutinės ankstesnio vaisto dozės.

Į širdies kirmėlių paplitimo regioną vežamiems šunims vaistas turi būti pradedamas duoti per mėnesį nuo atvykimo. Profilaktinis gydymas nuo širdies kirmėlių turi būti tęsiamas kas mėnesį, o paskutinė dozė duodama praėjus mėnesiui po šuns išvykimo iš to regiono, bet per vienerius metus Trifexis negalima duoti daugiau kaip 6 mėnesius iš eilės.

Plaučių kirmėlių ligos profilaktikai, sumažinant užkrėtimo nesubrendusiomis suaugusiomis (L5) *Angiostrongylus vasorum* lervomis, taip pat gydymui esant užsikrėtimui blusomis ir jo profilaktikai veterinarinis vaistas turi būti reguliariai sušeriama kas mėnesį visą metų laikotarpį, kada būna sraigų / šliužų ir blusų. Rekomenduojama profilaktinį gydymą nuo plaučių kirmėlių tęsti iki praėina bent 1 mėnuo nuo paskutinio šliužų ir sraigų pasirodymo, tačiau per vienerius metus Trifexis negalima naudoti daugiau kaip 6 mėnesius iš eilės.

Dėl informacijos apie optimalų laiką pradėti gydymą šiuo veterinariniu vaistu reikia kreiptis į veterinarijos gydytoją.

9. NUORODOS DĖL TINKAMO NAUDOJIMO

Veterinarinį vaistą reikia sušerti su ėdesiu arba iš karto po šėrimo. Jei šuo neėda tablečių vienu, jos gali būti sušeriamos sumaišius su ėdesiu. Veiksmingumo trukmė gali sumažėti, jei dozė sušeriama alkanam šuniui.

Sušėrus tabletę, reikia atidžiai stebėti šunį. Jei vėmimas pasireiškia per valandą po skyrimo ir matoma išvemta tabletė, reikia sušerti kitą visą dozę.

Jei dozė praleidžiama, veterinarinį vaistą reikia skirti su kitu šėrimu. Nuo tos dienos reikia pradėti naują mėnesinį dozavimo tvarkaraštį.

10. IŠLAUKA

Netaikytina.

11. SPECIALIEJI LAIKYMO NURODYMAI

Saugoti nuo vaikų.

Šio veterinarinio vaisto negalima naudoti pasibaigus tinkamumo laikui, nurodytam ant lizduotės po „Tinka iki“.

Šiam veterinariniam vaistui specialių laikymo sąlygų nereikia.

12. SPECIALIEJI NURODYMAI

Specialieji nurodymai, naudojant atskirų rūšių paskirties gyvūnams

Trifexis tabletės turi būti naudojamos tik tada, jei veterinarijos gydytojas patvirtino mišriosios infekcijos diagnozę (arba infekcijos riziką, jei taikoma profilaktika) (taip pat žr. 4 skyrių).

Turi būti gydomi visi namų ūkyje esantys šunys. Namų ūkyje esančios katės turi būti gydomos veterinariniu vaistu, leidžiamu naudoti katėms.

Blusos, kuriomis užsikrėtę naminiai gyvūnai, dažnai užkrečia gyvūno krepšelį, patalynę ir tokias jų poilsio vietas kaip kilimai ir minkšti baldai. Jei užsikrėtimas blusomis gausus ir pradedant gydymą, šias vietas reikia apdoroti tinkamu insekticidu ir reguliariai išsiurbti.

Naudojus veterinarinį vaistą, blusos kurį laiką dar gali būti pastebimos dėl to, kad iš jau esančių aplinkoje lėliukių išsivysto suaugusios blusos. Reguliarus gydymas šio vaisto veikliąja insekticidine medžiaga (spinozadu) kas mėnesį pertraukia blusų gyvenimo ciklą ir gali būti naudojamas kontroliuoti blusų populiacijai užterštame namų ūkyje kontroliuoti.

Dažnai ir kartotinais naudojant tam tikros klasės antihelmin tiką, gali išsivystyti parazitų atsparumas tai konkrečiai vaistų klasei. Todėl šį vaistą reikia naudoti įvertinus kiekvieną konkretų atvejį ir remiantis vietos epidemiologine informacija apie esamą tikslinių rūšių jautrumą, kad būtų apribota galimybė ateityje įvykti atsparumo selekcijai.

Kontroliuojant *Dirofilaria immitis* labai svarbu išlaikyti makrociklinių laktonų veiksmingumą, todėl, siekiant sumažinti atsparumo selekcijos riziką, kiekvieno sezono pradžioje, prieš pradėdant kasmėnesinį profilaktinį gydymą, rekomenduojama patikrinti, ar šunų organizme nėra antigenų ir kraujo mikrofilarijų.

Specialios atsargumo priemonės, naudojant vaistą gyvūnams
Naudoti atsargiai šunims, kuriems anksčiau buvo epilepsija.

Nebuvo atlikta tyrimų su sergančiais arba sveikstančiais šunimis, todėl vaistas turi būti naudojamas tik atsakingam veterinarijos gydytojui įvertinus naudos ir rizikos santykį.

Šio vaisto saugumas avermektinui jautriems šunims ir šunims, turintiems MDR-1 mutaciją, nebuvo pakankamai įrodytas. Šiuos šunis gydant vaistu gali būti didesnė nepalankių reiškinių rizika, todėl juos reikia gydyti ypatingai atsargiai.

Neįmanoma tiksliai dozuoti šunims, sveriantiems mažiau nei 3,9 kg. Todėl tokiems šunims vaisto naudoti nerekomenduojama.

Būtina laikytis ir neviršyti rekomenduojamo dozavimo režimo.

Didžiausios kapsulėmis duodamos rekomenduojamos dozės (70 mg/kg spinozado ir 1,18 mg/kg milbemicino oksimo) naudojimo saugumas įrodytas panaudojus 12 mėnesių. Tyrimo metu stebėtas nedidelis kepenų fermentų kiekio kraujo plazmoje ir hemoglobino koncentracijos pasiskirstymo eritrocituose pločio (angl. *haemoglobin distribution width*, HDW) padidėjimas, tačiau jokie kliniškai reikšmingi požymiai nebuvo susieti su šiais pakitimais. Vaisto saugumas perdozavimo atveju (iki 3,6 karto viršijus rekomenduojamą dozę) įrodytas panaudojus 6 kartus kas mėnesį.

Prieš naudojant pirmą kartą, širdies kirmėlių endeminėse zonose esantys arba jose lankęsi šunys turi būti ištirti, ar neturi širdies kirmėlių infekcijos. Užsikrėtę šunys veterinario nuožiūra turi būti gydomi adulticidu, skirtu suaugusioms kirmėlėms pašalinti.

Skyrus vaistą, gydytą šunį rekomenduojama stebėti iki 24 valandų dėl galimų nepalankių reakcijų (žr. 6 skyrių). Pasireiškus nepalankioms reakcijoms, reikia pasitarti su savo veterinarijos gydytoju.

Specialios atsargumo priemonės asmenims, naudojantiems vaistą gyvūnams
Naudojus plauti rankas.

Atsitiktinai prarijus gali pasireikšti nepalankios reakcijos.

Atsitiktinai prarijus, nedelsiant kreiptis į gydytoją ir parodyti šio veterinarinio vaisto informacinį lapelį ar etiketę.

Negalima leisti šio veterinarinio vaisto imti vaikams. Atsitiktinis prarijimas gali sukelti nepalankias reakcijas.

Vaikingumas ir laktacija

Spinozado ir milbemicino oksimo poveikio laboratoriniais tyrimais su žiurkėmis ir triušiais nenustatytas nei teratogeninis, fetotoksinis ar toksinis patelių poveikis, nei joks poveikis patinų ir patelių reprodukcijai.

Veterinarinio vaisto saugumas vaikingoms ir žindančioms kalėms nebuvo pakankamai įrodytas. Spinozadas išsiskiria į žindančių kelių krekenas ir pieną. Milbemicino oksimo išsiskyrimas žindančioms kalėms netirtas ir jo saugumas žindomiems šuniukams nenustatytas. Dėl to vaikingumo ir laktacijos metu šį vaistą galima naudoti tik atsakingam veterinarijos gydytojui įvertinus naudos ir rizikos santykį.

Vaisingumas

Kadangi veterinarinio vaisto naudojimo veisiamiems šunų patinams saugumas nebuvo nustatytas, jį galima naudoti tik atsakingam veterinarijos gydytojui įvertinus naudos ir rizikos santykį.

Sąveika su kitais vaistais ir kitos sąveikos formos

Spinozadas ir milbemicino oksimas yra P-glikoproteino (P-gp) substratai ir todėl gali sąveikauti su kitais P-gp substratais (pvz., digoksinu, doksorubicinu) ar kitais makrocikliniais laktonais. Todėl naudojant kartu su kitais P-gp substratais gali padidėti toksiškumas.

Vaistui patekus į rinką, gauta pranešimų, kad, spinozadą naudojant kartu su ivermektinu, šunims atsirado drebulys, trūkčiojimai, seilėtekis, traukuliai, ataksija, midriazė, aklumas ir dezorientacija.

Perdozavimas (simptomai, pirmosios pagalbos priemonės, priešnuodžiai)

Sušeriamos spinozado ir milbemicino oksimo derinio tabletės, kurių kaupiamosios mėnesio dozės sudarė iki 255 mg spinozado ir 4,2 mg milbemicino oksimo 1 kg kūno svorio (iki 3,6 karto didesnės už rekomenduojamą gydymo dozę), duodant 6 mėnesius iš eilės, jaunu šunų buvo gerai toleruojamos. Vėmimas gydytiems ir kontrolinės grupės šunims pasireiškė panašiu dažnumu. Tyrimo metu pastebėtos nepalankios reakcijos buvo vėmimas, pykinimas, odos pakitimai, seilėtekis, drebulys, sumažėjęs aktyvumas, kosulys ir lojimas.

Ūmiai perdozavus 1,5 karto už didžiausią rekomenduojamą dozę didesne doze, vėmimas pasireiškė 17 % šunų, o padidėjęs seilėtekis – 8 % šunų. Ūmiai perdozavus 3 kartus už didžiausią rekomenduojamą dozę didesne doze, pusei gyvūnų pasireiškė vėmimas, kuris kartais kartodavosi. Esant tris kartus didesnei už rekomenduojamą dozę, pastebėti galimai neurologinės kilmės nepalankūs reiškiniai, pvz., sumažėjęs aktyvumas (8 %), padidėjęs seilėtekis (17 %) arba klupinėjimas (8 %). Sumažėjęs aktyvumas vienodu dažniu pastebėtas tiek kontrolinių šunų, tiek 3 kartus už rekomenduojama didesne doze gydytų šunų grupėse.

Panaudojus spinozadą, pastebėtas vėmimo padažnėjimas sudavimo dieną arba kitą dieną, proporcingas dozės padidėjimui. Vėmimą greičiausiai sukėlė vietinis poveikis plonojoje žarnoje. Kai dozės viršija rekomenduojamas, vėmimas tampa labai dažnas reiškinys.

Šunims, kuriems duotos didesnės kartotinės vien milbemicino oksimo dozės (nuo 5 iki 10 mg/kg), buvo pastebėtas neurotoksiškumas, kuriam būdinga laikina nedidelė depresija, ataksija, drebulys, midriazė ir padidėjęs seilėtekis.

Priešnuodžių nėra. Atsiradus nepageidaujamiems klinikiniais požymiams gydyti simptomiškai.

13. SPECIALIOS NESUNAUDOTO VETERINARINIO VAISTO AR ATLIEKŲ NAIKINIMO NUOSTATOS, JEI BŪTINA

Vaistų negalima išmesti į kanalizaciją ar su buitinėmis atliekomis.

Veterinarijos gydytojas gali patarti, ką daryti su nereikalingais vaistais. Tai turėtų padėti saugoti aplinką.

14. INFORMACINIO LAPELIO PASKUTINIOJO APROBAVIMO DATA

Išsami informacija apie šį veterinarinį vaistą galima rasti Europos vaistų agentūros tinklalapyje <http://www.ema.europa.eu/>.

15. KITA INFORMACIJA

Papildoma informacija vaistą skiriančiam veterinarui

Spinozadą sudaro spinozinas A ir spinozinas D. Spinozado insekticidinis poveikis pasireiškia nervų sužadinimu, dėl to atsiranda raumenų susitraukimai ir drebulys, išsekimas, paralyžius ir blusos greitai žūsta. Šis poveikis pasireiškia pirmiausiai dėl nikotiniinių acetylcholino receptorių (nAChRs) sužadinimo. Jis nesąveikauja su žinomomis kitų nikotino ar GABAerginių insekticidų, pvz., neonicotinidų (imidakloprido arba nitenpiramo), fiprolų (fipronilo), milbemicinų, avermektinų (pvz., selamektino) arba ciklodienų, susijungimo vietomis, bet naudoja naujovišką insekticidinio poveikio mechanizmą. Spinozado poveikis yra skirtingas, negu kitų blusas ar vabzdžius naikinančių produktų. Spinozadas pradeda naikinti blusas jau po 30 minučių nuo vaisto panaudojimo ir per 4 valandas žūsta 100 % blusų.

Milbemicino oksimas yra antiparazitinis endektocidas, priskiriamas makrocikliniams laktonams. Milbemicino oksimas išskiriamas fermentuojant *Streptomyces hygroscopicus* var. aureolacrimosus. Jis veikia erkes, nematodų lervas ir subrendusius nematodus bei *Dirofilaria immitis* lervas. Milbemicino oksimo veiksmingumas susijęs su jo poveikiu bestuburių nervinių impulsų perdavimui. Milbemicino oksimas, kaip ir avermektinai ir kiti milbemicinai, padidina nematodų ir vabzdžių membranų pralaidumą chlorido jonams per glutamato valdomus chlorido jonų kanalus (susijusius su stuburinių GABA ir glicino receptoriais). Tai sukelia neuroraumeninės membranos hiperpolarizaciją ir parazito suglebimu pasireiškiantį paralyžių bei žūtį.

Maždaug 90 % spinozado sudaro spinozinas A ir D. Šiuose 90 % spinozino A santykis su A + D yra 0,85, kai apskaičiuojama spinoziną A padalinant iš spinozino A + D. Šis skaičius atitinka farmakokinetikos ir kitų tyrimų duomenis ir tai rodo šių dviejų pagrindinių spinozinų absorbcijos, metabolizmo ir šalinimo palyginamumą.

Sušėrus 45 mg spinozado ir 0,75 mg milbemicino oksimo 1 kg kūno svorio, spinozinas A ir D yra greitai absorbuojami ir plačiai pasiskirsto šunų organizme. Plazmos baltymų jungimasis yra didelis (> 98 %). Nustatyta, kad biologinis prieinamumas yra didelis. Vidutinis spinozino A ir D T_{max} buvo 4 valandos, o vidutinis pusinės eliminacijos laikas svyravo nuo 131 iki 135 valandų. AUC vertės didėjo maždaug tiesiškai, o C_{max} vertės didėjo mažiau nei tiesiškai, dozei didėjant virš numatytų terapinės dozės ribų. Be to, vieno spinozado tyrimų metu, AUC ir C_{max} vertės buvo didesnės šertiems nei nešertiems šunims, todėl rekomenduojama šunis pašerti, nes tai padidina tikimybę, kad blusos gaus mirtiną spinozado kiekį.

Vien spinozado tyrimų metu pirminiai metabolitai žiurkių ir šunų tulžyje, išmatose ir šlapime yra demetilinti spinozinai, pirminių junginių glutatijono konjugatai ir N-demetilinti spinozinai A ir D. Išsiskiria pirmiausiai su tulžimi ir išmatomis, o mažesniu mastu su šlapimu. Šunims dauguma metabolitų išsiskiria su išmatomis.

Milbemicino oksimas yra sisteminis makrociklinis laktonas, turintis du pagrindinius faktorius: A_3 ir A_4 (santykis $A_3:A_4$ yra 20:80). Skirtingai nei spinozadas, farmakokinetinių tyrimų metu atskirų faktorių santykinis neišlaikomas. Milbemicino A_4 5-oksimas linkęs pasišalinti lėčiau, todėl poveikis 10 kartų didesnis nei milbemicino A_3 5-oksimo. Esant spinozadui padidėja milbemicino oksimo koncentracija plazmoje ir kai kurie farmakokinetiniai parametrai. Sušėrus milbemicino A_3 ir A_4 5-oksimai yra greitai absorbuojami ir plačiai pasiskirsto šunų organizme. Plazmos baltymų jungimasis yra didelis (> 96 %). Nustatyta, kad biologinis prieinamumas yra didelis. Vidutinis milbemicino A_3 ir A_4 5-oksimų T_{max} buvo 4 valandos, o vidutinis pusinės eliminacijos laikas – 33,9 ir 77,2 valandos. AUC vertės didėjo

maždaug tiesiškai, o C_{max} vertės didėjo mažiau nei tiesiškai, dozei didėjant virš numatytų terapinės dozės ribų.

Pagrindiniai metabolitai šunų išmatose ir šlapime buvo milbemicino A_3 arba A_4 5-oksimų, dealkilinto milbemicino A_3 arba A_4 5-oksimų ir hidroksiliuoto milbemicino A_4 5-oksimo gliukuronido konjugatai. Žiurkių, kuriems duota milbemicino A_4 5-oksimo dozė, pagrindiniai išmatose ir šlapime nustatyti metabolitai buvo mono-, di- ir trihidroksimilbemicino A_4 5-oksimai. Šunų organizme hidroksimilbemicino A_4 5-oksimo buvo aptikta tik plazmoje, bet ne šlapime ir išmatose. Tai rodo, kad iš šunų organizmo daugiausia išskiriami konjuguoti metabolitai. Daugiausia išskiriama per išmatas ir kiek mažiau per šlapimą. Šunims dauguma metabolitų išsiskiria su išmatomis.

Šešis mėnesius kas mėnesį pakartotinai duodant spinozado ir milbemicino oksimo, šunų jaunikliams buvo spinozado ir milbemicino oksimo kaupimosi požymių.

Šunų jaunikliams šeriant kartotines spinozado ir milbemicino dozes šešių mėnesių laikotarpį, žemiausia spinozado ir milbemicino koncentracija plazmoje visą tyrimo laikotarpį didėjo. Spinozado žemiausia koncentracija kas mėnesį dvigubėjo iki 5 mėnesio. Koncentracijos plazmoje didėjimas buvo griežtai siejamas su galutinio pusinės eliminacijos laiko didėjimu. Kitame tyrime, pašertiems suaugusiems šunims per burną pakartotinai skiriant 70 mg spinozado ir 1,18 mg milbemicino oksimo 1 kg kūno svorio dvylika mėnesių iš eilės, pastovi sisteminės ekspozicijos būklė (AUC) buvo pasiekta iki 7 mėnesio. Tuo metu jauniklių sisteminė ekspozicija (AUC) buvo panaši į suaugusių šunų. Jauniklių ir suaugusių šunų C_{max} supanašėjo 1 mėnesį, o tai rodo, kad nėra pasidėjusios ūminio toksiškumo rizikos.

Suaugusiems šunims šeriant kartotines spinozado ir milbemicino dozes šešis mėnesius iš eilės, taip pat buvo pastebėtas pusinės eliminacijos laiko didėjimas iki 3 mėnesio. Atskirame tyrime, kurio metu vaisto buvo duodama kas mėnesį tris mėnesius iš eilės, lyginant trečiojo ir pirmojo mėnesių rezultatus, C_{max} , AUC arba pusinės eliminacijos laiko padidėjimo nebuvo pastebėta. Kitame tyrime, pašertiems suaugusiems šunims per burną pakartotinai kas mėnesį skiriant 70 mg spinozado ir 1,18 mg milbemicino oksimo 1 kg kūno svorio dvylika mėnesių iš eilės, pastovi sisteminės ekspozicijos būklė (AUC) buvo pasiekta 3 mėnesį.

Kartoninė dėžutė, kurioje yra lizduotė su 1, 3 arba 6 kramtomosiomis tabletėmis. Gali būti platinamos ne visų dydžių pakuotės.

Norint gauti informacijos apie šį veterinarinį vaistą, reikia susisiekti su rinkodaros teisės turėtojo vietiniu atstovu.