

33,9 un 77,2 stundas. AUC vērtības palielinājās gandrīz lineāri, un C_{max} vērtība bija nedaudz zemāka nekā lineārā, devas paaugstinot plānoto devu diapazonā.

Fekāliju un urīna primārie metabolīti suņiem tika identificēti kā milbemicīna A_3 vai A_4 5-oksīmu glikuronīda konjugāti, dealkilēti milbemicīna A_3 vai A_4 5-oksīmi un hidroksilēta milbemicīna A_4 oksīms. Žurkām, kas saņēma milbemicīna A_4 5-oksīmu, galvenie metabolīti, kas identificēti urīnā un izkārnījumos, bija mono-, di- un trihidroksimilbemicīna A_4 5-oksīmi. Suņiem, hidroksimilbemicīna A_4 5-oksīms tika atklāts tikai plazmā, bet ne urīnā vai izkārnījumos, norādot uz dominējošu konjugātu metabolītu izdalīšanos suņiem. Ekskrēcija notiek galvenokārt caur izkārnījumiem un mazākā mērā urīnā. Lielākā daļa metabolītu suņiem izdalās ar fecēm.

Atkārtota ikmēneša spinosada un milbemicīna oksīma perorāla ievadīšana sešu mēnešu laikā atklāja spinosada un milbemicīna oksīma uzkrāšanos jauniem suņiem. Jauniem suņiem atkārtota spinosada un milbemicīna oksīma iekšķīga ievadīšana sešu mēnešu laikā izraisīja pētījuma sākumā zemāko plazmas koncentrāciju palielināšanos. Zemākā spinosada koncentrācija divkārtējās robežos uz mēnesi līdz 5. mēnesim. Koncentrācijas pieaugums plazmā bija cieši saistīts ar terminālo eliminācijas pusperiodu pieaugumu. Citā pētījumā, kurā jauniem suņiem divpadsmit secīgus mēnešus atkārtoti iekšķīgi kopā ar barību tika ievadīti 70 mg spinosada un 1,18 mg milbemicīna oksimīna uz vienu kilogramu ķermeņa svara, stabils sistēmiskās iedarbības stāvoklis (AUC) tika sasniegts līdz 7. mēnesim. Šajā laikā sistēmiskā iedarbība (AUC) jauniem suņiem bija salīdzināma ar pieaugušiem. C_{max} bija salīdzināms jauniem suņiem un pieaugušiem suņiem, sākot no 1. mēneša, neizrādot palielinātu akūtas toksicitātes risku.

Pieaugušiem suņiem atkārtota spinosada un milbemicīna oksīma iekšķīga ievadīšana sešu secīgu mēnešu laikā izraisīja eliminācijas pusperioda pieaugumu līdz 3. mēnesim. Atsevišķā pētījumā ar ievadīšanu 3 mēnešus pēc kārtas nenovēroja C_{max} , AUC vai eliminācijas pusperioda pieaugumu, salīdzinot vērtības trešajā mēnesī ar pirmo mēnesi. Citā pētījumā, kurā pieaugušiem suņiem divpadsmit secīgus mēnešus atkārtoti iekšķīgi kopā ar barību tika ievadīti 70 mg spinosada un 1,18 mg milbemicīna oksimīna uz vienu kilogramu ķermeņa svara, stabils sistēmiskās iedarbības stāvoklis (AUC) tika sasniegts 3. mēnesī.

6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA

6.1 Palīgvielu saraksts

Mikrokristāliskā celuloze
Hidroksipropilceluloze
Koloidāls silīcija dioksīds, bezūdens
Kroskarmelozes nātrija sāls
Magnija stearāts
Mākslīgais liellopu gaļas aromātizators

6.2 Nesaderība

Nav noteikta.

6.3 Derīguma termiņš

Veterināro zāļu derīguma termiņš izplatīšanai paredzētajā iepakojumā: 3 gadi.

6.4 Īpaši uzglabāšanas nosacījumi

Šim veterinārajām zālēm nav nepieciešami īpaši uzglabāšanas apstākļi.

6.5 Tiešā iepakojuma veids un saturs

Blistera iepakojumi (1, 3 vai 6 košļājamās tabletes) kartona kārbā. Blistera iepakojumi izgatavoti no alumīnija lamināta, aizkausēta ar PVC pārklājumu (produkta saskares virsma ir PVC).

Iepakojums satur 1 blisteri.

Ne visi iepakojuma izmēri var tikt izplatīti.

6.6 Īpaši norādījumi neizlietoto veterināro zāļu vai to atkritumu iznīcināšanai

Jebkuras neizlietotās veterinārās zāles vai to atkritumi jāiznīcina saskaņā ar nacionālajiem tiesību aktiem.

7. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS

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

8. REĢISTRĀCIJAS NUMURS(-I)

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

9. REĢISTRĀCIJAS /PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS

Pirmās reģistrācijas datums: 19/09/2013

10. TEKSTA PĒDĒJĀS PĀRSKATĪŠANAS DATUMS

Sīkākas ziņas par šīm veterinārajām zālēm ir atrodamas Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē (<http://www.ema.europa.eu/>).

11. RAŽOŠANAS, IEVEŠANAS, IZPLATĪŠANAS, TIRDZNIECĪBAS, PIEGĀDES UN/VAI LIETOŠANAS AIZLIEGUMS

Recepšu veterinārās zāles.

Zāles vairs nav reģistrētas

II PIELIKUMS

- A. RAŽOTĀJS, KAS ATBILDĪGS PAR SĒRIJAS IZLAIDI**
- B. IZPLATĪŠANAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI**
- C. MAKSIMĀLI PIEĻAUJAMO ATLIEKU DAUDZUMS (MRL)**
- D. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS**

A. RAŽOTĀJS, KAS ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI

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

B. IZPLATĪŠANAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI

Recepšu veterinārās zāles.

C. MAKSIMĀLI PIEĻAUJAMO ATLIEKU DAUDZUMS (MRL)

Nav noteikts.

Zāles vairs nav reģistrētas

Zāles vairs nav reģistrētas

III PIELIKUMS

MARKĒJUMS UN LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

Zāles vairs nav reģistrētas

A. MARĶĒJUMS

INFORMĀCIJA, KURAI JĀBŪT UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

Ārējais kartona iepakojums

1. VETERINĀRO ZĀĻU NOSAUKUMS

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

spinosad/milbemycin oxime

2. AKTĪVO VIELU UN CITU VIELU NOSAUKUMS

spinosads 270 mg/milbemicīna oksīms 4,5 mg
spinosads 425 mg/milbemicīna oksīms 7,1 mg
spinosads 665 mg/milbemicīna oksīms 11,1 mg
spinosads 1040 mg/milbemicīna oksīms 17,4 mg
spinosads 1620 mg/milbemicīna oksīms 27 mg

3. ZĀĻU FORMA

Košļājamās tabletes

4. IEPAKOJUMA IZMĒRS

1 košļājamā tablete
3 košļājamās tabletes
6 košļājamās tabletes

5. MĒRĶA SUGAS

Suņi

6. INDIKĀCIJA(-S)

Blusu invāzijas ārstēšanai un kontrolei ar vienlaicīgu sirdstārpu slimības, angiostrongilozes kontroli un/vai vienlaicīgu nematožu invāziju ārstēšanu.

7. LIETOŠANAS METODE UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Lietot kopā ar barību.

Pirms lietošanas izlasiet iepakojumam pievienoto lietošanas instrukciju.

8. IEROBEŽOJUMU PERIODS(-I) DZĪVNIEKU PRODUKCIJAS IZMANTOŠANĀ

9. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

Pirms lietošanas izlasiet iepakojumam pievienoto lietošanas instrukciju.

10. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP {mēnesis/gads}

11. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

12. ĪPAŠI NORĀDĪJUMI NEIZLIETOTO VETERINĀRO ZĀĻU VAI TO ATKRITUMU IZNĪCINĀŠANAI

Atkritumu iznīcināšana: izlasiet lietošanas instrukciju.

13. VĀRDI „LIETOŠANAI DZĪVNIEKIEM” UN NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ PIEGĀDI UN LIETOŠANU, JA PIEMĒROJAMI

Lietošanai dzīvniekiem. Recepšu veterinārās zāles.

14. VĀRDI „UZGLABĀT BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ”

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

15. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

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

16. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/2/13/155/001 (1 tablete, 270 mg/4,5 mg)
EU/2/13/155/002 (1 x 3 tabletes, 270 mg/4,5 mg)
EU/2/13/155/003 (1 x 6 tabletes, 270 mg/4,5 mg)
EU/2/13/155/004 (1 tablete, 425 mg/7,1 mg)
EU/2/13/155/005 (1 x 3 tabletes, 425 mg/7,1 mg)
EU/2/13/155/006 (1 x 6 tabletes, 425 mg/7,1 mg)
EU/2/13/155/007 (1 tablete, 665 mg/11.1 mg)

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

17. RAŽOŠANAS SĒRIJAS NUMURS

Lot {numurs}

Zāles vairs nav reģistrētas

DATI, KAS OBLIGĀTI JĀNORĀDA UZ BLISTERIEM

BLISTERS

1. VETERINĀRO ZĀĻU NOSAUKUMS

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

2. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS

Eli Lilly and Company Ltd

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP {mēnesis/gads}

4. SĒRIJAS NUMURS

Lot {numurs}

5. VĀRDI „LIETOŠANAI DZĪVNIEKIEM”

Lietošanai dzīvniekiem.

Zāles vairs nav reģistrētas

B. LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

Trifexis 270 mg/4,5 mg košļājamās tabletes suņiem
Trifexis 425 mg/7,1 mg košļājamās tabletes suņiem
Trifexis 665 mg/11,1 mg košļājamās tabletes suņiem
Trifexis 1040 mg/17,4 mg košļājamās tabletes suņiem
Trifexis 1620 mg/27 mg košļājamās tabletes suņiem

1. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA UN RAŽOŠANAS LICENCES TURĒTĀJA, KURŠ ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI, NOSAUKUMS UN ADRESE, JA DAŽĀDI

Reģistrācijas apliecības īpašnieks:

Eli Lilly un Company Ltd
Elanco Animal Health
Priestley Road
Basingstoke
Hampshire
RG24 9NL
APVIENOTĀ KARALISTE

Par sērijas izlaidi atbildīgais ražotājs:

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

2. VETERINĀRO ZĀĻU NOSAUKUMS

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

spinosad / milbemycin oxime

3. AKTĪVO VIELU UN CITU VIELU DAUDZUMS

Aktīvās vielas:

Katra tablete satur:

Trifexis 270 mg/4,5 mg	spinosadu 270 mg/milbemicīna oksīmu 4,5 mg
Trifexis 425 mg/7,1 mg	spinosadu 425 mg/milbemicīna oksīmu 7,1 mg
Trifexis 665 mg/11,1 mg	spinosadu 665 mg/milbemicīna oksīmu 11,1 mg
Trifexis 1040 mg/17,4 mg	spinosadu 1040 mg/milbemicīna oksīmu 17,4 mg
Trifexis 1620 mg/27 mg	spinosadu 1620 mg/milbemicīna oksīmu 27.0 mg

Tabletes ir gaiši brūnas līdz brūnas, apaļas un košļājamās. Tālāk minētajā sarakstā ir parādīts kods un iedobumu skaita marķējums katras tabletes stiprumam:

Trifexis 270 mg/4,5 mg tabletes:	4333 un 2 iedobumi
Trifexis 425 mg/7,1 mg tabletes:	4346 un 3 iedobumi
Trifexis 665 mg/11,1 mg tabletes:	4347 un bez iedobumiem

Trifexis 1040 mg/17,4 mg tabletes: 4349 un 4 iedobumi
Trifexis 1620 mg/27 mg tabletes: 4336 un 5 iedobumi

4. INDIKĀCIJA(-S)

Blusu (*Ctenocephalides felis*) invāzijas ārstēšanai un kontrolei suņiem, ja tas vienlaicīgi nepieciešams vienai vai vairākām šādām indikācijām:

- sirdstārpu slimības (L3, L4 *Dirofilaria immitis*) kontrolei,
- angiostrongilozes kontrolei, samazinot *Angiostrongylus vasorum* (nenobrieduša pieauguša stadija (L5)) invāzijas līmeni,
- kuņģa-zarnu trakta nematožu invāziju ārstēšanai, ko izraisījuši āķtārpi (*Ancylostoma caninum* kāpuru L4, nenobriedušas pieaugušas (L5) stadijas un pieauguši parazīti), cērmes (nenobriedušas pieaugušas stadijas L5 un *Toxocara canis* pieauguši parazīti un *Toxascaris leonina* pieauguši parazīti) un matgalvjī (*Trichuris vulpis* pieauguši parazīti).

Aizsardzību pret blusu atkārtotu invāziju nodrošina pieaugušu blusu likvidēšana un oliņu dēšanas samazināšana un tā ilgst 4 nedēļas pēc zāļu vienreizējas lietošanas.

Veterinārās zāles var izmantot kā ārstēšanas kursa sastāvdaļu blusu alerģijas dermatīta (BAD) kontrolei.

5. KONTRINDIKĀCIJAS

Nelietot suņiem, kas jaunāki par 14 nedēļām.

Nelietot, ja ir zināma paaugstināta jutība pret aktīvo vielu vai kādu no palīgvielām.

6. IESPĒJAMĀS BLAKUSPARĀDĪBAS

Visbiežāk novērotā nevēlamā reakcija ir vemšana, kas rodas pirmajās 48 stundās pēc zāļu lietošanas. Vairumā gadījumu vemšana bija īslaicīga un viegla un simptomātiska ārstēšana nebija nepieciešama.

Devās 30 līdz 60 mg spinosada un 0,5 līdz 1 mg milbemicīna oksīma uz kg ķermeņa svara bieži novērota letarģija, anoreksija/samazināta apetīte, caureja, nieze, dermatīts, ādas un auss gliemenes apsārtums. Pastiprināta siekalu izdalīšana, muskuļu drebuļi, ataksija un lēkmes bija retākas. Pēcreģistrācijas ziņojumi par spinosadu norāda, ka ļoti retos gadījumos tika novērots aklums, redzes pasliktināšanās un citi redzes traucējumi.

Veterināro zāļu blakusparādību sastopamības biežums norādīts sekojošā secībā:

- ļoti bieži (vairāk nekā 1 no 10 dzīvniekiem novērotas nevēlamas blakusparādības viena ārstēšanas kursa laikā);
- bieži (vairāk nekā 1, bet mazāk nekā 10 dzīvniekiem no 100 dzīvniekiem);
- retāk (vairāk nekā 1, bet mazāk nekā 10 dzīvniekiem no 1000 dzīvniekiem);
- reti (vairāk nekā 1, bet mazāk nekā 10 dzīvniekiem no 10000 dzīvniekiem);
- ļoti reti (mazāk nekā 1 dzīvniekam no 10000 dzīvniekiem, ieskaitot atsevišķus ziņojumus).

Ja novērojāt jebkuras būtiskas blakus parādības vai citu iedarbību, kas nav minētas šajā lietošanas instrukcijā, lūdzu, informējiet par tām savu veterinārārstu.

7. MĒRĶA SUGAS

Suņi.

8. DEVAS ATKARĪBĀ NO DZĪVNIEKU SUGAS, LIETOŠANAS VEIDA UN METODES

Iekšķīgai lietošanai.

Deva:

Veterinārās zāles jālieto saskaņā ar norādīto tabulu, lai nodrošinātu spinosada devu 45 – 70 mg/kg ķermeņa svara un milbemicīna oksīma devu 0,75 - 1,18 mg/kg ķermeņa svara.

Suņa ķermeņa svars (kg)	Ievadīto tablešu stiprums un skaits:				
	Trifexis 270 mg /4,5mg	Trifexis 425 mg/7,1 mg	Trifexis 665 mg/11,1 mg	Trifexis 1040 mg/17,4 mg	Trifexis 1620 mg/27 mg
3,9–6,0	1				
6,1–9,4		1			
9,5–14,7			1		
14,8–23,1				1	
23,2–36,0					1
36,1–50,7			1		1
50,8–72,0					2

Ievadīšanas veids:

Trifexis tabletes suņiem jālieto kopā ar barību vai tūlīt pēc ēdināšanas.

Balstoties uz vietējo epidemioloģisko situāciju un veterinārārsta lēmumu, veterinārās zāles var droši lietot ar mēneša intervālu visu sezonu ieteicamajās devās, kas norādītas zemāk. Taču šīs kombinācijas zāles (Trifexis) nedrīkst viena gada laikā lietot ilgāk nekā 6 mēnešus bez pārtraukuma.

Ja suns atsakās no tabletes(-ēm) tiešā veidā, to(-ās) var dot kopā ar suņa barību. Iedarbības ilgums var samazināties, ja devu ievada tukšā dūšā.

Pēc tabletes ievadīšanas rūpīgi novērojiet suni. Ja stundas laikā pēc tabletes saņemšanas dzīvniekam sākas vemšana un tablete ir redzama atvemtajā saturā, iedodiet dzīvniekam vēl vienu pilnu devu.

Ja kāda deva tiek izlaista, veterinārās zāles jāiedod nākamajā ēdināšanas reizē. Tad sāciet jaunu ikmēneša dozēšanas grafiku no šīs dienas.

Zāles var ievadīt sezonālas kontroles stratēģijas ietvaros, kad ir sastopamas blusas un odi vai gliemeži/gliemji.

Suņi, kas dzīvo sirdstārpu ne-endēmiskās teritorijās:

Trifexis var izmantot kā blusu sezonas kontroles daļu (aizstājot ar ārstēšanu ar vienkomponta blusu zālēm) gadījumos, ja diagnosticētas vienlaicīgas kuņģa un zarnu trakta nematožu invāzijas. Atsevišķa ārstēšana ir efektīva kuņģa un zarnu trakta nematožu invāzijas gadījumā. Pēc nematožu invāzijas izārstēšanas tālāko blusu kontroli jāturpina ar vienkomponta zālēm.

Suņi, kas dzīvo sirdstārpu endēmiskās teritorijās:

pirms ārstēšanas ar Trifexis jāizskata ieteikums 12. punktā.

Sirdstārpu slimības kontrolei un vienlaicīgai ārstēšanai un blusu invāzijas kontrolei, veterinārās zāles ir jāsniedz regulāri ikmēneša intervālos periodā, kad ir odi un blusas. Veterinārās zāles jālieto vienu mēnesi pirms paredzamās odu aktivitātes parādīšanās. Ārstēšanu ar Trifexis jāturpina regulāri ar mēneša intervālu vismaz 1 mēnesi pēc pēdējās odu iedarbības, bet ne ilgāk kā 6 mēnešus pēc kārtas vienā gadā.

Ja Trifexis lieto, lai nomainītu citas sirdstārpu profilaktiskās zāles, pirmā Trifexis deva jālieto mēneša laikā pēc pēdējās iepriekšējo zāļu devas.

Suņiem, kas ceļo uz sirdstārpu endēmisko reģionu, zāļu lietošana jāuzsāk mēneša laikā pēc ierašanās. Sirdstārpu kontroles ārstēšana jāturpina katru mēnesi, ar pēdējo Trifexis devu viena mēneša laikā pēc tam, kad suns ir atstājis šo reģionu, bet ne ilgāk kā 6 mēnešus pēc kārtas vienā gadā.

Plaušu tārpu slimības kontrolei, samazinot *Angiostrongylus vasorum* (nenobrieduša pieauguša stadija (L5)) infekcijas līmeni un vienlaikus veicot ārstēšanu un blusu invāzijas kontroli, veterinārās zāles jānodod regulāri ikmēneša intervālos gliemežu/gliemju un blusu sezonas laikā. Tiek ieteikts turpināt plaušu tārpu kontroli, lietojot Trifexis vismaz 1 mēnesi pēc pēdējās gliemežu un gliemju iedarbības, bet ne ilgāk kā 6 mēnešus pēc kārtas vienā gadā.

Sīkākai informācijai par vislabāko laiku ārstēšanas uzsākšanai ar veterinārajām zālēm sazinieties ar veterinārārstu.

9. IETEIKUMI PAREIZAI LIETOŠANAI

Veterinārās zāles jālieto kopā ar barību vai tūlīt pēc ēdināšanas. Ja suns atsakās no tabletes(-ēm) tiešā veidā, to(-ās) var dot kopā ar barību. Iedarbības ilgums var samazināties, ja medikamentu lieto tukšā dūšā.

Pēc tabletes ievadīšanas rūpīgi novērojiet suni. Ja stundas laikā pēc tabletes saņemšanas dzīvniekam sākas vemšana un tablete ir redzama atvemtajā saturā, iedodiet dzīvniekam vēl vienu pilnu devu.

Ja kāda deva tiek izlaista, veterinārās zāles jāiedod nākamajā ēdināšanas reizē. Tad jāsāk jauns ikmēneša dozēšanas grafiks no šīs dienas.

10. IEROBEŽOJUMU PERIODS(-I) DZĪVNIEKU PRODUKCIJAS IZMANTOŠANĀ

Nav piemērojams.

11. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NORĀDĪJUMI

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

Nelietot šīs veterinārās zāles, ja beidzies derīguma termiņš, kurš norādīts uz blistera pēc EXP. Šīm veterinārajām zālēm nav vajadzīgi īpaši uzglabāšanas apstākļi.

12. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI

Īpaši brīdinājumi katrai dzīvnieku sugai:

Trifexis tabletes jālieto vienīgi tad, ja veterinārārsts ir vienlaicīgi apstiprinājis jauktas invāzijas diagnozi (vai invāzijas risku, gadījumos, kad piemērojama kontrole) (sk. 4. punktu).

Zāles jāsaņem visiem suņiem māsaimniecībā. Kaķiem māsaimniecībā jāsaņem tādas veterinārās zāles, kas apstiprinātas lietošanai šai sugai.

Blusas no mājdzīvniekiem bieži rada invāziju dzīvnieka grozā, guļvietā un vietās, kur dzīvnieks mēdz regulāri atpūsties, piemēram, paklājos un mīkstajās mēbelēs. Masveida blusu invāzijas gadījumā un uzsākot kontroles pasākumus jāapstrādā ar piemērotu insekticīdu un regulāri jātīra ar putekļsūcēju.

Kādu laiku pēc zāļu lietošanas blusas vēl var parādīties, jo tās turpina attīstīties no kūniņām, kas ir saglabājušās apkārtējā vidē. Regulāras ikmēneša apstrādes ar insekticīdām aktīvām vielām šajās zālēs

(spinosads) iznīcina blusas dzīves ciklu un var izmantot, lai kontrolētu blusu populāciju piesārņotās mājāsaimniecībās.

Parazītu rezistence pret jebkuru konkrēto antihelmintu klasi var attīstīties pēc biežas, atkārtotas šīs klases antihelmintu izmantošanas. Tādēļ šo zāļu lietošanai būtu jāpamatojas uz novērtējumu katrā atsevišķā gadījumā un vietējo epidemioloģisko situāciju par pašreizējo mērķa sugu uzņēmību, lai ierobežotu turpmāku rezistences selekciju.

Makrociklisko laktonu efektivitātes uzturēšana ir izšķiroša *Dirofilaria immitis* kontrolei, tādēļ, lai samazinātu rezistences selekcijas risku, ieteicams suņus pārbaudīt gan attiecībā uz cirkulējošiem antigēniem, gan asins mikrofilārijām katras sezonas sākumā pirms ikmēneša preventīvās ārstēšanas uzsākšanas.

Īpaši norādījumi lietošanai dzīvniekiem:

Lietot ar piesardzību suņiem ar epilepsiju anamnēzē.

Nav veikti pētījumi slimiem suņiem vai suņiem atveseļošanās periodā, tāpēc šīs zāles drīkst lietot tikai pēc ārstējošā veterinārārsta potenciālā ieguvuma un riska attiecības izvērtēšanas.

Šo zāļu lietošanas drošums pret avermektīnu jutīgiem suņiem/suņiem ar MDR-1 mutāciju nav pietiekami pierādīts. Šie suņi var būt pakļauti lielākam nevēlamu blakusparādību riskam, ja tiem ārstēti ar šīm zālēm, un tāpēc pret tiem vienmēr jāizturas ar īpašu piesardzību.

Precīza dozēšana nav iespējama suņiem, kas sver mazāk nekā 3,9 kg. Tādēļ zāļu lietošana šādiem suņiem nav ieteicama.

Ieteicamo devu režīms jāievēro, bet to nedrīkst pārsniegt.

Droša maksimālās ieteicamās devas lietošana (70 mg/kg spinosada un 1,18 mg/kg milbemicīna oksīda), ievadot kapsulu veidā, ir pierādīta 12 mēnešiem. Pētījumā tika novērots neliels pieaugums aknu fermentiem plazmā un hemoglobīna izplatīšanās platumam (*haemoglobin distribution width*, HDW), bet šīm izmaiņām nav piedēvējama klīniski nozīmīga pazīme. Pārdozēšanas situācijās, ievadot līdz pat 3,6 reizes lielāku devu, nekā ieteicamā, ir pierādīta droša lietošana 6 mēnešu periodā.

Pirms pirmās šo zāļu lietošanas suņiem sirdstārpu endēmiskās teritorijās vai suņiem, kuri apmeklējuši sirdstārpu endēmiskās teritorijas, ir jāpārbauda, vai nav sirdstārpu invāzijas. Pēc veterinārārsta ieskatiem invadētie suņi jāārstē ar adulticīdu, lai likvidētu pieaugušas stadijas sirdstārpus.

Ir ieteicams novērot ārstēto suni līdz 24 stundām pēc zāļu ievadīšanas uz iespējamām nevēlamām blakusparādībām (skatīt 6. punktu). Nevēlamu blakusparādību gadījumā konsultējieties ar savu veterinārārstu.

Īpaši norādījumi personai, kura lieto veterinārās zāles dzīvnieku ārstēšanai:

Pēc lietošanas mazgāt rokas.

Nejauša zāļu norīšana var radīt nevēlamas reakcijas.

Ja notikusi nejauša (gadījuma rakstura) norīšana, nekavējoties meklēt medicīnisko palīdzību un uzrādīt lietošanas instrukciju vai iepakojuma marķējumu ārstam.

Sargāt no bērniem. Nejauša zāļu norīšana var radīt nevēlamas reakcijas.

Grūsnības un laktācija:

Laboratorijas pētījumos (žurkām un trušiem) par spinosada un milbemicīna oksīda ietekmi netika konstatēta teratogēna, fetotoksiska vai maternotoksiska iedarbība, nedz arī ietekme uz dzīvnieku reproduktīvajām spējām.

Grūsnības un laktācijas periodā suņiem (kucēm) šo veterināro zāļu drošums nav pietiekami pierādīts. Spinosads izdalās laktācijas periodā kuces pienā un jaunpienā. Milbemicīna oksīda izdalīšanās laktācijas periodā suņiem (kucēm) nav pārbaudīta, un drošums zīdāmiem kucēniem nav pierādīts.

Tāpēc šīs zāles jāizmanto grūsnības un laktācijas periodā tikai pēc ārstējošā veterinārārsta potenciālā ieguvuma un riska attiecības izvērtēšanas.

Auglība:

Tā kā šo veterināro zāļu drošums vaislas suņu tēviņiem nav noteikts, tās drīkst lietot tikai pēc ārstējošā veterinārārsta potenciālā ieguvuma un riska attiecības izvērtēšanas.

Mijiedarbība ar citām veterinārajām zālēm un citi mijiedarbības veidi:

Ir pierādīts, ka spinosads un milbemicīna oksīmi ir P-glikoproteīna substrāti (P-gp), un tādēļ var mijiedarboties ar citiem P-gp-substrātiem (piemēram, digoksīnu, doksorubicīnu) vai citiem makrocikliskiem laktoniem. Tāpēc vienlaicīga ārstēšana ar citiem P-gp substrātiem varētu izraisīt pastiprinātu toksicitāti.

Pēcreģistrācijas ziņojumi: vienlaicīga spinosada lietošana suņiem ar ivermektīnu uzrādījuši trīci/raustīšanos, siekalošanos, krampju lēkmes, ataksiju, midriāzi, aklumu un dezorientāciju.

Pārdozēšana (simptomi, rīcība ārkārtas situācijās, antidoti):

Spinosada un milbemicīna oksīma kombinācijas tablešu perorāla ievadīšana vidējās kumulatīvās ikmēneša devās līdz 255 mg spinosada un 4,2 mg milbemīna oksīma uz kg ķermeņa svara (līdz 3,6 maksimālās rekomendētās devas) 6 secīgos dozēšanas periodos jauniem suņiem tika labi panesta. Vemšana tika novērota gan ārstētiem, gan kontroles grupas suņiem ar līdzīgu biežumu. Nevēlamas reakcijas, kas konstatētas pētījuma gaitā, iekļāva vemšanu, caureju, ādas bojājumus, siekalošanos, drebuļus, samazinātu aktivitāti, klepu un vokalizāciju.

Pie akūtas pārdozēšanas, kas atbilst 1,5 reizēm maksimālās ieteicamās devas, vemšana notika 17 % suņu, un pārmērīga siekalošanās bija 8 % suņu. Pie akūtas pārdozēšanas, kas atbilst 3 maksimālām ieteicamām devām, vemšanu novēroja pusei no dzīvniekiem, dažreiz atkārtoti. Pie devas, kas trīsreiz pārsniedz maksimālo ieteicamo devu, tika novērotas neiroloģiskas izcelsmes nevēlamas reakcijas (piemēram, samazinājusies aktivitāte (8 %), pārmērīga siekalošanās (17 %) vai klupšana (8 %)). Samazinātu aktivitāti ar vienādu biežumu novēroja kā kontroles grupai, tā arī ar trīskāršu maksimālo ieteicamo devu ārstētajiem dzīvniekiem. Visas nevēlamas reakcijas bija īslaicīgas, un ārstēšana nebija nepieciešama.

Pēc spinosada ievadīšanas vemšanas biežums dozēšanas dienā vai nākamajā dienā tika novērots kā pieaugošs atbilstoši devas funkcijai. Vemšanu, visticamāk, izraisīja zāļu lokālā iedarbība zarnās.

Neirotoksicitāte, kam raksturīga pārejoša viegla depresija, ataksija, trīce, midriāze un pārmērīga siekalošanās, ir novērota suņiem, kam dotas lielākas milbemīna oksīma (5 līdz 10 mg/kg) devas.

Šīm veterinārajām zālēm nav pieejams antidots. Nelabvēlīgo klīnisko pazīmju gadījumā ārstēšana jāveic simptomātiski.

13. ĪPAŠI NORĀDĪJUMI NEIZLIETOTU VETERINĀRO ZĀĻU VAI TO ATKRITUMU IZNĪCINĀŠANAI

Zāles nedrīkst iznīcināt, izmantojot kanalizāciju vai kopā ar sadzīves atkritumiem.

Jautājiet savam veterinārārstam, kā atbrīvoties no nevajadzīgām zālēm. Šādi pasākumi palīdzēs aizsargāt apkārtni.

14. DATUMS, KAD LIETOŠANAS INSTRUKCIJA PĒDĒJO REIZI TIKA APSTIPRINĀTA

Sīkākas ziņas par šīm veterinārajām zālēm ir atrodamas Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē (<http://www.ema.europa.eu/>).

15. CITA INFORMĀCIJA

Recepšu veterinārās zāles.

Papildu informācija veterinārārstam:

Spinosads sastāv no spinosīna A un spinosīna D. Spinosada insekticīdās aktivitātes pamatā ir blusu nervu šūnu uzbudināšana, kas rada muskuļu kontrakciju un trīci, prostrāciju, paralīzi un ātru nāvi. Šos efektus galvenokārt izraisa nikotīnskābes acetilholīna receptoru (NAHR) aktivācija. Šīm zālēm nenovēro mijiedarbību ar citu nikotīnisko vai GASS-erģisko insekticīdu, piemēram, neonikotinoīdu (imidakloprīds vai nitenpirāms), fiprolu (fipronils), milbemicīnu, avermektīnu (piemēram, selamektīns) vai ciklodiēnu zināmajām piesaistīšanās vietām – spinosadam ir pavisam jauns insekticīdās darbības mehānisms. Tādējādi spinosadam ir atšķirīgs iedarbības veids, salīdzinot ar citiem pretblusu un insektu kontroles līdzekļiem. Spinosads sāk nogalināt blusas 30 minūtes pēc zāļu lietošanas; 100% blusas ir mirušas/mirstošas 4 stundu laikā pēc ārstēšanas.

Milbemicīna oksīms ir antiparazītisks endektocīds, kas pieder pie makrocikliskiem laktoniem. Milbemicīna oksīms ir izolēts no *Streptomyces hygroscopicus var. aureolacrimosus* fermentācijas. Tas ir aktīvs pret ērcēm, pret nematodēm kāpuru un pieaugušā stadijā, kā arī pret *Dirofilaria immitis* kāpuriem. Milbemicīna oksīma aktivitāte ir saistīta ar tā aktivitāti bezmugurkaulnieku neurotransmisijā. Milbemicīna oksīms, piemēram, avermektīns un citi milbemicīni palielina nematožu un kukaiņu membrānas caurlaidību hlorīdu joniem caur glutāmāta vadītiem hlorīda jonu kanāliem (saistībā ar mugurkaulnieku GABS un glicīna receptoriem). Tas noved pie neiromuskulārās membrānas un vājas paralīzes hiperpolarizācijas un parazītu nāves.

Aptuveni 90% spinosada veido spinosīni A un D. No šiem 90% spinosīna A attiecība pret A+D ir 0,85 (aprēķina kā spinosīns A/spinosīns A+D). Šīs vērtības nemainīgums farmakokinētiskos un citos pētījumos liecina par šo divu galveno spinosīnu absorbcijas, metabolisma un izdalīšanās salīdzināmību.

Pēc perorālas 45 mg spinosada un 0,75 mg milbemicīna oksīma/kg ķermeņa svara ievadīšanas suņiem kopā ar barību, spinosīni A un D ātri uzsūcas un tiek plaši izplatīti. Saistīšanās ar plazmas proteīniem ir augsta (> 98%). Biopieejamība tika pierādīta kā augsta. Vidējais T_{max} spinosīniem A un D bija 4 stundas, un vidējie likvidēšanas pusperiodi svārstījās starp 131 līdz 135 stundām. AUC vērtības palielinājās gandrīz lineāri, un C_{max} vērtība bija nedaudz zemāka nekā lineārā, devas paaugstinot plānoto devu diapazonā. Turklāt pētījumos, kas satur tikai spinosadu, AUC un C_{max} vērtības bija augstākas barotiem suņiem nekā nebarotiem suņiem, un tāpēc ir ieteicams lietot zāles kopā ar barību, jo tas palielina iespēju blusām norīt letālu spinosada daudzumu.

Pētījumos, kas veikti tikai ar spinosadu, primārie žults, fekālie un urīnceļu metabolīti žurkām un suņiem tika atzīti par demetilētiem spinosīniem, mātes savienojumu glutaciona konjugātiem un N-demetilētiem spinosīniem A un D. Ekskrēcija notiek galvenokārt caur žulti un izkārnījumiem, un mazākā mērā urīnā. Lielākā daļa metabolītu suņiem izdalās ar fecēm.

Milbemicīna oksīms ir sistēmisks makrocikliskais laktons, kurā ir divi galvenie faktori, A_3 un A_4 (attiecība $A_3:A_4$ ir 20:80). Atšķirībā no spinosada, konsekventa atsevišķu faktoru proporcija nav uzturēta farmakokinētikas pētījumos. Milbemicīna A_4 5-oksīms eliminējas lēnāk, rezultātā radot aptuveni desmitkārtīgi lielāku iedarbību nekā milbemicīna A_3 5-oksīms. Milbemicīna oksīma koncentrācija plazmā un daži farmakokinētiskie parametri palielinājās spinosadu klātbūtnē. Milbemicīna A_3 un A_4 5-oksīmi ātri uzsūcas un plaši izplatās suņa organismā pēc iekšējās lietošanas. Saistīšanās ar plazmas proteīniem ir augsta (> 96%). Biopieejamība tika pierādīta kā augsta. Vidējais T_{max} milbemicīna A_3 un A_4 5-oksīmiem parasti bija 4 stundas, un vidējie eliminācijas pusperiodi bija 33,9 un 77,2 stundas. AUC vērtības palielinājās gandrīz lineāri, un C_{max} vērtība bija nedaudz zemāka nekā lineārā, devas paaugstinot plānoto devu diapazonā.

Fekāliju un urīna primārie metabolīti suņiem tika identificēti kā milbemicīna A_3 vai A_4 5-oksīmu glikuronīda konjugāti, dealkilēti milbemicīna A_3 vai A_4 5-oksīmi un hidroksilēta milbemicīna A_4 5-oksīms. Žurkām, kas saņēma milbemicīna A_4 5-oksīmu, galvenie metabolīti, kas identificēti urīnā un izkārnījumos, bija mono-, di- un trihidroksimilbemicīna A_4 5-oksīmi. Suņiem, hidroksimilbemicīna A_4 5-oksīms tika atklāts tikai plazmā, bet ne urīnā vai izkārnījumos, norādot uz dominējošu konjugētu metabolītu izdalīšanos suņiem. Ekskrēcija notiek galvenokārt caur izkārnījumiem un mazākā mērā urīnā. Lielākā daļa metabolītu suņiem izdalās ar fēcēm.

Atkārtota ikmēneša spinosada un milbemicīna oksīma perorāla ievadīšana sešu mēnešu laikā atklāja spinosada un milbemicīna oksīma uzkrāšanos jauniem suņiem. Jauniem suņiem atkārtota spinosada un milbemicīna oksīma iekšķīga ievadīšana sešu mēnešu laikā izraisīja pētījuma zemāko plazmas koncentrāciju palielināšanos. Zemākā spinosada koncentrācija divkārsējās no mēneša uz mēnesi līdz 5. mēnesim. Koncentrācijas pieaugums plazmā bija cieši saistīts ar terminālās eliminācijas pusperiodu pieaugumu. Citā pētījumā, kurā jauniem suņiem divpadsmit secīgus mēnešus atkārtoti iekšķīgi kopā ar barību tika ievadīti 70 mg spinosada un 1,18 mg milbemicīna oksimīna uz vienu kilogramu ķermeņa svara, stabils sistēmiskās iedarbības stāvoklis (AUC) tika sasniegts līdz 7. mēnesim. Šajā laikā sistēmiskā iedarbība (AUC) jauniem suņiem bija salīdzināma ar pieaugušiem. C_{max} bija salīdzināms jauniem suņiem un pieaugušiem suņiem, sākot no 1. mēneša, neuzrādot palielinātu akūtas toksicitātes risku.

Pieaugušiem suņiem atkārtota spinosada un milbemicīna oksīma iekšķīga ievadīšana sešu secīgu mēnešu laikā izraisīja eliminācijas pusperioda pieaugumu līdz 3. mēnesim. Atsevišķā pētījumā ar ievadīšanu 3 mēnešus pēc kārtas nenovēroja C_{max} , AUC vai eliminācijas pusperioda pieaugumu, salīdzinot vērtības trešajā mēnesī ar pirmo mēnesi. Citā pētījumā, kurā pieaugušiem suņiem divpadsmit secīgus mēnešus atkārtoti iekšķīgi kopā ar barību tika ievadīti 70 mg spinosada un 1,18 mg milbemicīna oksimīna uz vienu kilogramu ķermeņa svara, stabils sistēmiskās iedarbības stāvoklis (AUC) tika sasniegts 3. mēnesī.

Kartona kārbas, kas satur blistera iepakojumu ar 1, 3 vai 6 košļājamām tabletēm. Ne visi iepakojuma izmēri var tikt izplatīti.

Lai iegūtu papildu informāciju par šīm veterinārajām zālēm, lūdzam sazināties ar reģistrācijas apliecības īpašnieka vietējo pārstāvi.