

Il-prodott jista' jinghata bhala parti minn strategija ta' prevenzjoni stagjonali meta jkun hemm brieghed u nemus jew bebbux/bugharwien

Klieb li jghixu f'zoni endemiċi li ma jkunx fihom heartworms:

Trifexis jista' jintuza bhala parti mill-prevenzjoni stagjonali tal-brieghed (jissostitwixxi l-kura bi prodott monovalenti kontra l-brieghed) fi klieb b'infazzjoni dijanjostikata gastrointestinali bin-nematodi fl-istess hin. Trattament wiehed hu effettiv għall-kura ta' nematodi gastrointestinali. Wara l-kura tal-infezzjoni bin-nematodi, prevenzjoni addizzjonali kontra l-brieghed għandha titkompla bi prodott monovalenti.

Klieb li jghixu f'zoni endemiċi li fihom heartworms:

Qabel il-kura bi Trifexis, il-pariri f'sezżjoni 4.5 għandhom jiġu kkunsidrati.

Għall-prevenzjoni ta' mard ikkawżat mill-heartworm u kura fl-istess hin u prevenzjoni ta' infestazzjonijiet bil-brieghed, il-prodott mediċinali veterinarju jrid jinghata f'intervalli regolari ta' kull xahar matul iż-żmien tas-sena meta jkun hemm in-nemus u l-brieghed. Il-prodott mediċinali veterinarju jrid jinghata xahar qabel ma jkun mistenni li jibda jidher in-nemus. Hu rakkomandat li l-kura għall-prevenzjoni tal-heartworm għandha titkompla f'intervalli regolari ta' kull xahar sa mill-inqas xahar wara l-aħħar esponiment għan-nemus, iżda għal mhux aktar minn 6 xhur konsekuttivi bl-użu ta' Trifexis fi kwalunkwe sena.

Meta Trifexis jintuza biex jissostitwixxi prodott ieħor preventiv kontra l-heartworm, l-ewwel doża ta' Trifexis trid tinghata fi żmien xahar mill-aħħar doża tal-mediċina li kienet tinghata qabel.

Klieb li jivvjaġġaw f'reġjun fejn ikun hemm il-heartworm, għandhom jibdedu il-medikazzjoni fi żmien xahar wara li jaslu hemm. Il-kura ta' prevenzjoni kontra l-heartworm għandha titkompla kull xahar, bl-aħħar għoti li jsir xahar wara l-kelb ikun telaq mir-reġjun, iżda għal mhux aktar minn 6 xhur konsekuttivi bl-użu ta' Trifexis fi kwalunkwe sena.

Għall-prevenzjoni ta' mard ikkawżat mill-lungworm billi jitnaqqas il-livell ta' infazzjoni b'larvae immaturi adulti (L5) ta' *Angiostrongylus vasorum* u l-kura fl-istess hin u l-prevenzjoni ta' infestazzjonijiet bil-brieghed, il-prodott mediċinali veterinarju jrid jinghata f'intervalli regolari ta' kull xahar matul iż-żmien tas-sena meta jkun hemm bebbux/bugharwien u nemus. Hu rakkomandat li l-kura għall-prevenzjoni tal-lungworm għandha titkompla sa mill-inqas xahar wara l-aħħar esponiment għall-bebbux u bugharwien, iżda mhux għal aktar minn 6 xhur konsekuttivi bl-użu ta' Trifexis fi kwalunkwe sena.

Fittex parir veterinarju dwar l-informazzjoni fuq l-aħjar żmien biex tibda l-kura b'dan il-prodott mediċinali veterinarju.

4.10 Doża eċċessiva (sintomi, proċeduri ta' emergenza, antidoti) jekk ikun hemm bżonn

L-għoti orali ta' pilloli kombinati ta' spinosad u milbemyacin oxime f'doži medji kumulattivi kull xahar sa 255 mg ta' spinosad u 4.2 mg ta' milbemyacin oxime għal kull kg ta' piż tal-gisem (sa 3.6 darbiet tad-doża massima rakkomandata) għal 6 perjodi konsekuttivi ta' dożaġġ fi klieb żgħar, ġie ttollerat tajjeb. Ġie osservat rimettar bi frekwenzi simili kemm fi klieb ikkurati kif ukoll fi klieb tal-kontroll. Effetti mhux mis-saħħa osservati matul il-kors ta' dan l-istudju kienu jinkludu rimettar, dijarea, leżjonijiet tal-ġilda, tbeżliq, roġħda, tnaqqis fl-attività, sogħla u vokalizzazzjoni.

F'doži akuti eċċessivi li jikkorrispondu għal 1.5 darbiet tad-doża massima rakkomandata, ir-rimettar seħħ fi 17% tal-klieb, u tbeżliq eċċessiv seħħ fi 8% tal-klieb. F'doži eċċessivi akuti li jikkorrispondu għal 3 darbiet tad-doża massima rakkomandata, ir-rimettar seħħ f'nofs l-animali, xi kultant ripuntament. Bi tliet darbiet id-doża massima rakkomandata, avvenimenti avversi ta' oriġini potenzjalment newroloġika eż. tnaqqis fl-attività (8%), tbeżliq eċċessiv (17%) jew li l-kelb jitfikkell f'saqajh (8%) ġew osservati. Attività mnaqqsa dehret fl-istess frekwenza kemm fil-klieb ta' kontroll

kif ukoll fil-klieb ikkurati bi 3 darbiet id-doża massima rakkomandata. L-avvenimenti avversi kollha kienu temporanji u ma kinux jehtieġu kura.

Wara l-ghoti ta' spinosad, l-inċidenza ta' rimettar fil-jum tad-dożagġ, jew fil-jum ta' wara d-dożagġ, giet osservata li tiżdied bhala funzjoni tad-doża. Ir-rimettar x'aktarx li hu kkawżat minn effett lokali fuq il-musrana ż-żghira. B'doži li jkunu iktar mid-doża rakkomandata, ir-rimettar isir avveniment komuni hafna.

Newrotossicità kkaratterizzata minn dipressjoni hafifa temporanja, atassija, roġhda, midrija, u tbeżliq eċċessiv, giet osservata fi klieb li ngħataw multipli ta' doża oġhla ta' milbemycin oxime wahdu (minn 5 sa 10 mg/kg).

M'hemm l-ebda antidot disponibbli. Fil-każ ta' sinjali kliniċi avversi, ikkura b'mod sintomatiku.

4.11 Perjodu ta' tiżmim

Mhux applikabbli.

5. KWALITAJIET FARMAKOLOĠIĊI

Grupp farmako-terapewtiku: Prodotti anti-parassitiċi, insettiċidi u ripellanti - endektoċidi.
Kodici ATC veterinarja: QP54AB51 (kombinazzjonijiet ta' milbemycin).

5.1 Kwalitajiet farmakodinamiċi

Spinosad jinkludi spinosin A u spinosin D. L-attività insettiċidali ta' spinosad hi kkaratterizzata minn tqanqil nervuż li jwassal għal kontrazzjonijiet tal-muskoli u roġhda, prostrazzjoni, paralizi u mewt ta' malajr tal-berghud. Dawn l-effetti huma kkawżati primarjament mill-attivazzjoni ta' riċetturi acetylcholine nikotiniċi (nAChRs). Ma jinteraġixxix ma' siti magħrufa ta' twaħhil ta' insettiċidi nikotiniċi oħrajn jew insettiċidi GABAergic bħal neonicotinides (imidacloprid jew nitenpyram), fiproles (fipronil), milbemycins, avermectins (eż. selamectin) jew cyclodienes, iżda permezz ta' mekkanizmu insettiċidali ġdid. Għalhekk, spinosad għandu mod differenti ta' azzjoni minn prodotti oħrajn li jikkontrollaw il-brieghed jew l-insetti. Spinosad jibda joqtol il-brieghed 30 minuta wara l-ghoti; 100% tal-brieghed ikunu mejtin/moribondi fi żmien 4 sigħat wara l-kura.

Milbemycin oxime hu endektoċida kontra l-parassiti li jappartjeni għal lactones makroċikliċi. Milbemycin oxime hu iżolat mill-fermentazzjoni ta' *Streptomyces hygroscopicus* var. aureolacrimosus. Hu attiv kontra l-mites, l-istadji tal-larva u tal-adulti tan-nematodi, kif ukoll il-larva ta' *Dirofilaria immitis*. L-attività ta' milbemycin oxime hi relatata mal-azzjoni tiegħu fuq in-newrotrasmisjoni invertebrata. Milbemycin oxime, bħal avermectins u milbemycins oħrajn, iżid il-permeabilità tal-membrana tan-nematodi u tal-insetti għal joni tal-chloride permezz tal-kanali glutamate-gated chloride ion (relatati ma' vertebrati GABA u riċetturi ta' glycine). Dan iwassal għal iperpolarizzazzjoni tal-membrana newromuskolari u l-paralizi flaċċida u l-mewt tal-parassita.

5.2 Tagħrif farmakokinetiku

Madwar 90% ta' spinosad jikkonsisti minn spinosins A u D. Minn dawk id-90%, il-proporzjon ta' spinosin A għal A+D hu ta' 0.85 meta kkalkulat bhala spinosin A/spinosin A+D. Il-konsistenza ta' din il-figura fi studji farmakokinetiċi u studji oħrajn tindika komparabilità fl-assorbiment, il-metabolizmu u l-eliminazzjoni taż-żewġ spinosins magħguri.

Wara l-ghoti orali ta' 45 mg ta' spinosad u 0.75 mg ta' milbemycin oxime/kg ta' piż tal-ġisem lil klieb mitmugħa, spinosins A u D jiġu assorbiti malajr u jiġu ddistribwiti b'mod estensiv. It-twaħhil tal-proteini fil-plażma hu għoli (>98%). Intwera li l-bijodisponibilità kienet għolja. Il-medja tat-T_{mass} għal spinosins A u D kienet ta' 4 sigħat u l-medja tal-half lives tal-eliminazzjoni varjat bejn 131 u 135 siegħa. Il-valuri tal-AUC żdiedu bejn wieħed u ieħor b'mod lineari, filwaqt li s-C_{mass} żdied bi ftit

inqas minn b' mod lineari maż-zieda fir-rati tad-dożi fuq il-medda tad-doża terapewtika intenzjonata. Flimkien ma' dan, fi studji li kien fihom biss spinosad, il-valuri tal-AUC u tas- C_{mass} kienu oghla fi klieb mitmugha milli fi klieb sajmin, u għaldaqstant hu rakkomandat li tikkura lill-klieb mal-ikel għax dan jimmassimizza l-opportunità għall-brieghed li jibilgħu ammonti letali ta' spinosad.

Fi studji li twettqu bi spinosad biss, il-metaboliti primarji tal-marrara, fl-ippurgar u urinarji, kemm fil-firien kif ukoll fil-klieb, ġew identifikati bhala demethylated spinosyns, konjugati glutathione tal-komposti ġenituri u N-demethylated spinosyns A u D. It-tneħħija hi primarjament permezz tal-bili u tal-ippurgar, u fi grad inqas, fl-awrina. L-eliminazzjoni fl-ippurgar kienet tammonta għall-maġġoranza vasta tal-metaboliti fil-klieb.

Milbemycin oxime hu lactone makroċikliku sistemiku li fih żewġ fatturi maġġuri, A_3 u A_4 (il-proporzjon ta' $A_3:A_4$ hu ta' 20:80). Bil-kontra ta' spinosad, il-proporzjon konsistenti tal-fatturi individwali ma jinżammx fl-istudji farmakokinetiċi. Milbemycin A_4 5-oxime kellu tendenza li jiġi eliminat iktar bil-mod, u dan irriżulta f' esponiment li kien madwar 10 darbiet oghla minn milbemycin A_3 5-oxime. Il-konċentrazzjonijiet ta' milbemycin oxime fil-plażma u xi parametri farmakokinetiċi jiżdiedu fil-preżenza ta' spinosad. Milbemycin A_3 u A_4 5-oximes jiġu assorbiti malajr u jiġu ddistribwiti b' mod estensiv fil-klieb wara għoti orali. It-twaħħil tal-proteini fil-plażma hu għoli (>96%). Intwera li l-bijodisponibilità kienet għolja. Il-medja tat- T_{mass} għal milbemycin A_3 u A_4 5-oximes kienet tipikament 4 sigħat u l-medja tal-half lives tal-eliminazzjoni kienet ta' 33.9 u 77.2 sigħat. Il-valuri tal-AUC żdiedu bejn wiehed u iehor b' mod lineari, filwaqt li s- C_{mass} żdied bi ffit inqas minn b' mod lineari maż-zieda fir-rati tad-dożi fuq il-medda tad-doża terapewtika intenzjonata.

Il-metaboliti primarji fl-ippurgar u urinarji fil-klieb ġew identifikati bhala konjugati glucuronide ta' milbemycin A_3 jew A_4 5-oximes, dealkylated milbemycin A_3 jew A_4 5-oximes, u hydroxylated milbemycin A_4 5-oxime. F'firien li ngħataw dożi b' milbemycin A_4 5-oxime, il-metaboliti prinċipali identifikati fl-awrina u fl-ippurgar kienu mono-, di-, u trihydroxy milbemycin A_4 5-oximes. Fil-klieb, hydroxymilbemycin A_4 5-oxime nstab biss fil-plażma, iżda mhux fl-awrina jew fl-ippurgar, u dan jissuġġerixxi eliminazzjoni predominanti ta' metaboliti kongugati fil-klieb. L-eliminazzjoni hi primarjament permezz tal-ippurgar, u fi grad inqas, fl-awrina. L-eliminazzjoni fl-ippurgar kienet tammonta għall-maġġoranza vasta tal-metaboliti fil-klieb.

L-għoti orali ripetut kull xahar ta' spinosad u milbemycin oxime fuq perjodu ta' sitt xhur wera evidenza tal-akkumulazzjoni ta' spinosad u milbemycin oxime fi klieb ġuvenili. Fil-klieb ġuvenili, l-amministrazzjoni orali ripetuta ta' spinosad u milbemycin oxime fuq sitt xhur wasslet sabiex il-konċentrazzjonijiet minimi fil-plasma ta' spinosad u milbemycin jiżdiedu tul l-istudju kollu. Il-konċentrazzjonijiet minimi ta' spinosad irduppjaw kull xahar sa xahar 5. Iż-zieda fil-konċentrazzjonijiet fil-plasma kienet korrelata hafna ma' zieda fil-half-lives tal-eliminazzjoni terminali. Fi studju iehor, wara l-għoti orali ripetut ta' spinosad 70 mg u 1.18 mg ta' milbemycin oxime/kg ta' piż tal-ġisem lil klieb ġuvenili mitmugha għal tmax-il xahar konsekuttivi, l-istat fiss għal esponiment sistemiku (AUC) intlaħaq sa xahar 7. F'dan iż-żmien, l-esponiment sistemiku (AUC) fil-klieb ġuvenili kien komparabbli ma' dak tal-adulti. Is- C_{max} kien komparabbli bejn klieb ġuvenili u klieb adulti, u dan beda f' xahar 1, li ma jindika l-ebda riskju miżjud ta' tossiċità akuta.

Fil-klieb adulti, wara amministrazzjoni orali ripetuta ta' spinosad and milbemycin oxime għal sitt xhur konsekuttivi, ġew osservati żidiet fil-half-lives tal-eliminazzjoni sa xahar 3. Fi studju separat bi tliet amministrazzjonijiet fix-xahar konsekuttivi, ma giet innotata ebda zieda fis- C_{mass} , fl-AUC jew fil-half-lives tal-eliminazzjoni meta mqabbel mal-valuri mit-tielet u mill-ewwel xhur. Fi studju iehor, wara l-għoti orali ripetut kull xahar ta' spinosad 70 mg u 1.18 mg ta' milbemycin oxime/kg ta' piż tal-ġisem lil klieb adulti mitmugha għal tmax-il xahar konsekuttivi, l-istat fiss għal esponiment sistemiku (AUC) intlaħaq f' xahar 3.

6. TAGHRIF FARMAĊEWTIKU

6.1 Lista ta' ingredjenti

Microcrystalline cellulose
Hydroxypropyl cellulose
Silica, colloidal anhydrous
Croscarmellose sodium
Magnesium stearate
Toghma artifiċjali taċ-ċanga

6.2 Inkompatibilitajiet

Mhux applikabbli.

6.3 Żmien kemm idum tajjeb il-prodott mediċinali

Żmien kemm idum tajjeb il-prodott mediċinali veterinarju kif ippakkjat għall-bejgħ: 3 snin

6.4 Taghrif speċjali dwar kif għandu jinhażen

Dan il-prodott mediċinali veterinarju m'għandu bżonn tal-ebda kundizzjoni speċjali sabiex jinhażen.

6.5 In-natura u l-għamla tal-ippakkjar li jmiss mal-prodott

Pakketti bil-*blisters* (ta' 1, 3 jew 6 pilloli li jintmagħdu) f'kartuna. Il-pakketti bil-*blisters* huma fformati minn laminati tal-aluminju, issigillati bis-shana, b'kisja fuq bażi ta' PVC (il-wieċ tal-kuntatt tal-prodott hu PVC).

Kartuna li fiha pakkett bil-*blisters*.

Mhux id-daqsijiet kollha tal-pakkett jistgħu qegħdin fis-suq.

6.6 Prekawzjonijiet speċjali għar-rimi tal-prodotti mediċinali veterinarji mhux użati jew materjal ieħor għar-rimi li huwa derivat minn dawn il-prodotti

Kwalunkwe prodott mediċinali veterinarju li ma giex użat jew materjal għar-rimi li huwa derivat minn dan il-prodott mediċinali veterinarju għandhom jintremew skont kif jitolbu r-regolamenti tal-pajjiż.

7. DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

Eli Lilly and Company Ltd
Elanco Animal Health
Priestley Road
Basingstoke
Hampshire
RG24 9NL
IR-RENJU UNIT

8. NUMRU/I TAL-AWTORIZZAZZJONI(JIET) GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

EU/2/13/155/001 (pillola 1, 270 mg/4.5 mg)
EU/2/13/155/002 (1 x 3 pilloli, 270 mg/4.5 mg)
EU/2/13/155/003 (1 x 6 pilloli, 270 mg/4.5 mg)
EU/2/13/155/004 (pillola 1, 425 mg/7.1 mg)

EU/2/13/155/005 (1 x 3 pilloli, 425 mg/7.1 mg)
EU/2/13/155/006 (1 x 6 pilloli, 425 mg/7.1 mg)
EU/2/13/155/007 (pillola 1, 665 mg/11.1 mg)
EU/2/13/155/008 (1 x 3 pilloli, 665 mg/11.1 mg)
EU/2/13/155/009 (1 x 6 pilloli, 665 mg/11.1 mg)
EU/2/13/155/010 (pillola 1, 1040 mg/17.4 mg)
EU/2/13/155/011 (1 x 3 pilloli, 1040 mg/17.4 mg)
EU/2/13/155/012 (1 x 6 pilloli, 1040 mg/17.4 mg)
EU/2/13/155/013 (pillola 1, 1620 mg/27.0 mg)
EU/2/13/155/014 (1 x 3 pilloli, 1620 mg/27.0 mg)
EU/2/13/155/015 (1 x 6 pilloli, 1620 mg/27.0 mg)

9. DATA TAL-EWWEL AWTORIZZAZZJONI / TIĠDID TAL-AWTORIZZAZZJONI

Data tal-ewwel awtorizzazzjoni: 19/09/2013

10. DATA TA' REVIZJONI TAT-TEST

Informazzjoni dettaljata dwar dan il-prodott mediċinali veterinarju tinstab fuq il-websajt tal-Aġenzija Ewropea dwar il-Mediċini <http://www.ema.europa.eu/>.

11. PROJBIZZJONI TA' BEJGH, PROVVISTA U/JEW UŻU

Mhux applikabbli.

Prodott mediċinali li m'għadux awtorizzati

ANNEX II

- A. MANIFATTUR RESPONSABBLI GHALL-HRUĠ TAL-LOTT**
- B. KUNDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET RIGWARD IL-PROVVISTA U L-UŻU**
- C. DIKJARAZZJONI TAL-MRLs**
- D. KUNDIZZJONIJIET U HTIĠIJIET OHRA TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**

A. MANIFATTUR RESPONSABBLI GHALL-HRUĠ TAL-LOTT

Eli Lilly and Company Ltd
Speke Operations
Fleming Road
Liverpool
L24 9LN
IR-RENJU UNIT

B. KUNDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET RIGWARD IL-PROVVISTA U L-UŻU

Prodott mediċinali veterinarju li jinghata bir-riċetta.

C. DIKJARAZZJONI TAL-MRLs

Mhux applikabbli.

D. KUNDIZZJONIJIET U HTIĠIJIET OHRA TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

Prodott mediċinali li m'għadux awtorizzat

Prodott medičinali li m għadux awtorizzati

ANNEX III

TIKKETTA U L-FULJETTA' TAGHRIF

Prodott medičinali li m'għadux awtorizzat

A. TIKKETTA

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA

Kartuna ta' barra

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI VETERINARJU

Trifexis 270 mg/4.5 mg pilloli li jintmagħdu għall-klieb (3.9 – 6.0 kg)
Trifexis 425 mg/7.1 mg pilloli li jintmagħdu għall-klieb (6.1 – 9.4 kg)
Trifexis 665 mg/11.1 mg pilloli li jintmagħdu għall-klieb (9.5 – 14.7 kg)
Trifexis 1040 mg/17.4 mg pilloli li jintmagħdu għall-klieb (14.8 – 23.1 kg)
Trifexis 1620 mg/27 mg pilloli li jintmagħdu għall-klieb (23.2 – 36.0 kg)

spinosad/milbemyacin oxime

2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA ATTIVA U SUSTANZI OHRA

spinosad 270 mg/milbemyacin oxime 4.5 mg
spinosad 425 mg/milbemyacin oxime 7.1 mg
spinosad 665 mg/milbemyacin oxime 11.1 mg
spinosad 1040 mg/milbemyacin oxime 17.4 mg
spinosad 1620 mg/milbemyacin oxime 27 mg

3. GHAMLA FARMAĊEWTIKA

Pilloli li jintmagħdu

4. DAQS TAL-PAKKETT

pillola 1 li tintmagħad
3 pilloli li jintmagħdu
6 pilloli li jintmagħdu

5. SPEĊI GHAL XIEX HUWA INDIKAT IL-PRODOTT

Klieb

6. INDIKAZZJONI(JIET)

Għall-kura u l-prevenzjoni ta' infestazzjonijiet bil-briegħed meta l-prevenzjoni ta' mard tal-heartworm, angjostrongilozi u/jew il-kura ta' infezzjonijiet bin-nematodi fl-istess ħin hu indikat.

7. METODU U MOD(I) TA' AMMINISTRAZZJONI

Agħtih mal-ikel.
Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu.

8. ŻMIEN TA' TIŻMIM

9. TWISSIJET SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠ

Aqra l-fuljett ta' taghrif qabel l-użu.

10. DATA TA' SKADENZA

Jiskadi {xahar/sena}

11. KUNDIZZJONIJIET SPEĊJALI DWAR KIF GHANDU JINHAŻEN

12. PREKAWZJONIJIET SPEĊJALI DWAR IR-RIMI TA' PRODOTTI MHUX UŻATI JEW MATERJAL IEHOR GHAR-RIMI, JEKK IKUN IL-KAŻ

Rimi: ara l-fuljett ta' taghrif.

13. IL-KLIEM "GHALL-KURA TAL-ANIMALI BISS" U KUNDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET DWAR IL-PROVVISTA U L-UŻU, JEKK APPLIKABBLI

Għal kura tal-animali biss. Għandu jingħata biss b'riċetta veterinarja.

14. IL-KLIEM "ŻOMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL"

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlaħaqx mit-tfal.

15. L-ISEM U L-INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

Eli Lilly and Company Ltd
Elanco Animal Health
Priestley Road
Basingstoke
Hampshire
RG24 9NL
IR-RENJU UNIT

16. NUMRU/I TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

EU/2/13/155/001 (pillola 1, 270 mg/4.5 mg)
EU/2/13/155/002 (1 x 3 pilloli, 270 mg/4.5 mg)
EU/2/13/155/003 (1 x 6 pilloli, 270 mg/4.5 mg)
EU/2/13/155/004 (1 pillola, 425 mg/7.1 mg)
EU/2/13/155/005 (1 x 3 pilloli, 425 mg/7.1 mg)
EU/2/13/155/006 (1 x 6 pilloli, 425 mg/7.1 mg)

EU/2/13/155/007 (pillola 1, 665 mg/11.1 mg)
EU/2/13/155/008 (1 x 3 pilloli, 665 mg/11.1 mg)
EU/2/13/155/009 (1 x 6 pilloli, 665 mg/11.1 mg)
EU/2/13/155/010 (pillola 1, 1040 mg/17.4 mg)
EU/2/13/155/011 (1 x 3 pilloli, 1040 mg/17.4 mg)
EU/2/13/155/012 (1 x 6 pilloli, 1040 mg/17.4 mg)
EU/2/13/155/013 (pillola 1, 1620 mg/27.0 mg)
EU/2/13/155/014 (1 x 3 pilloli, 1620 mg/27.0 mg)
EU/2/13/155/015 (1 x 6 pilloli, 1620 mg/27.0 mg)

17. NUMRU TAL-LOTT TAL-MANIFATTUR

Lott {numru}

Prodott medċinali li m'għadux awtorizzati

TAGHRIF MINIMU LI GHANDU JIDHER FUQ *BLISTERS* JEW STRIXXI

BLISTER

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDICINALI VETERINARJU

Trifexis 270 mg/4.5 mg għall-klieb (3.9 – 6.0 kg)
Trifexis 425 mg/7.1 mg għall-klieb (6.1 – 9.4 kg)
Trifexis 665 mg/11.1 mg għall-klieb (9.5 – 14.7 kg)
Trifexis 1040 mg/17.4 mg għall-klieb (14.8 – 23.1 kg)
Trifexis 1620 mg/27 mg għall-klieb (23.2 – 36.0 kg)

2. ISEM TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

Eli Lilly and Company Ltd

3. DATA TA' SKADENZA

Jiskadi {xahar/sena}

4. NUMRU TAL-LOTT

Lot {numru}

5. IL-KLIEM "GHALL-KURA TAL-ANNIMALI BISS"

Għal kura tal-annimali biss.

Prodott medičinali li m'għadux awtorizzat

B. FULJETT TA' TAGHRIF

FULJETT TA' TAGHRIF GHAL:
Trifexis 270 mg/4.5 mg pilloli li jintmagħdu għall-klieb
Trifexis 425 mg/7.1 mg pilloli li jintmagħdu għall-klieb
Trifexis 665 mg/11.1 mg pilloli li jintmagħdu għall-klieb
Trifexis 1040 mg/17.4 mg pilloli li jintmagħdu għall-klieb
Trifexis 1620 mg/27 mg pilloli li jintmagħdu għall-klieb

1. L-ISEM U L-INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ U TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHALL-MANIFATTURA RESPONSABBLI GHALL-HRUĠ TAL-LOTT, JEKK DIFFERENTI

Detentur tal-awtorizzazzjoni għat-tqeghid fis-suq

Eli Lilly and Company Ltd
Elanco Animal Health
Priestley Road
Basingstoke
Hampshire
RG24 9NL
IR-RENJU UNIT

Manifattur responsabbli għall-hruġ tal-lott:

Eli Lilly and Company Ltd
Speke Operations
Fleming Road
Liverpool
L24 9LN
IR-RENJU UNIT

2. ISEM TAL-PRODOTT MEDICINALI VETERINARJU

Trifexis 270 mg/4.5 mg pilloli li jintmagħdu għall-klieb (3.9 – 6.0 kg)
Trifexis 425 mg/7.1 mg pilloli li jintmagħdu għall-klieb (6.1 – 9.4 kg)
Trifexis 665 mg/11.1 mg pilloli li jintmagħdu għall-klieb (9.5 – 14.7 kg)
Trifexis 1040 mg/17.4 mg pilloli li jintmagħdu għall-klieb (14.8 – 23.1 kg)
Trifexis 1620 mg/27 mg pilloli li jintmagħdu għall-klieb (23.2 – 36.0 kg)

spinosad / milbemycin oxime

3. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA(I) U INGREDJENT(I) OHRA

Sustanzi attivi:

Kull pillola fiha:

Trifexis 270 mg/4.5 mg	spinosad 270 mg/milbemycin oxime 4.5 mg
Trifexis 425 mg/7.1 mg	spinosad 425 mg/milbemycin oxime 7.1 mg
Trifexis 665 mg/11.1 mg	spinosad 665 mg/milbemycin oxime 11.1 mg
Trifexis 1040 mg/17.4 mg	spinosad 1040 mg/milbemycin oxime 17.4 mg
Trifexis 1620 mg/27 mg	spinosad 1620 mg/milbemycin oxime 27.0 mg

Il-pilloli huma mżewqa bi dbabar minn kannella ċar sa kannella, u huma tondi u jistghu jintmagħdu.
Il-lista li ġejja tipprovdi l-kodiċi u n-numru ta' hofoor żgħar immarkati fuq kull qawwa ta' pillola:

Trifexis 270 mg/4.5 mg pilloli:	4333 u 2 hofoor żgħar
Trifexis 425 mg/7.1 mg pilloli:	4346 u 3 hofoor żgħar
Trifexis 665 mg/11.1 mg pilloli:	4347 u l-ebda hofoor żgħar

Trifexis 1040 mg/17.4 mg pilloli: 4349 u 4 hofor zghar
Trifexis 1620 mg/27 mg pilloli: 4336 u 5 hofor zghar

4. INDIKAZZJONI(JIET)

Ghall-kura u l-prevenzjoni ta' infestazzjonijiet bil-brieghed (*Ctenocephalides felis*) fil-klieb, fejn infezzjoni wahda jew aktar mill-indikazzjonijiet li gejjin ikunu mehtiega fl-istess hin:

- prevenzjoni ta' marda tal-lungworm (L3, L4 *Dirofilaria immitis*),
- prevenzjoni ta' angjostrongilozzi bit-tnaqqis tal-livell ta' infezzjoni b'adulti immaturi (L5) *Angiostrongylus vasorum*,
- kura ta' infezzjonijiet b'nematodi gastrointestinali kkawzati minn hookworm (L4, adult immaturi (L5) u *Ancylostoma caninum* adulti, roundworms (L5 adulti immaturi, u *Toxocara canis* adulti u *Toxascaris leonina* adulti) u whipworm (*Trichuris vulpis* adulti).

L-effett preventiv kontra infestazzjonijiet mill-gdid bil-brieghed hu rizultat tal-attivita' adulticida u t-tnaqqis fil-produzzjoni tal-bajd u jippersisti ghal sa 4 gimghat wara amministrazzjoni wahda ta' dan il-prodott.

Il-prodott medicinali veterinarju jista' jintuza bhala parti minn strategija ta' kura ghall-kontroll ta' dermatite minn allergija ghall-brieghed (FAD - Flea Allergy Dermatitis).

5. KONTRAINDIKAZZJONIJIET

Tuzax fi klieb li jkollhom inqas minn 14-il gimgha.

Tuzax f'kaz ta' sensittivita' eccessiva ghas-sustanza attiva jew ingredjenti ohra.

6. EFFETTI MHUX MIXTIEQA

Effett mhux mixtieg osservat b'mod komuni hu r-rimettar, li jsehħ fl-ewwel 48 siegha wara d-dozaġġ. Fil-maġġoranza tal-kazijiet, ir-rimettar kien temporanju u hafif u ma kienx jehtieg kura sintomatika.

F'dozi ta' minn 30 sa 60 mg ta' spinosad u minn 0.5 sa 1 mg ta' milbemycin oxime ghal kull kg ta' piz tal-gisem, letargija, anoreksja/tnaqqis fl-aptit, dijarea, hakk, dermatite u hmura tal-gilda u pinna ġew osservati b'mod komuni. Tbezliq eccessiv, rogħda fil-muskoli, atassija u accessjonijiet ma kinux komuni. Rapporti ta' wara t-tqegħid fis-suq ghal spinosad jindikaw li, f'kazijiet rari hafna, għama, indeboliment tal-vista u disturbi ohra fl-għajnejn ġew osservati.

Il-frekwenza ta' effetti mhux mixtieg hija defnita skont din il-konvenzjoni:

- komuni hafna (aktar minn wiehed f' 10 animali li juru effett(i) mhux mixtieg(a) matul il-perjodu ta' kura wahda)
- komuni (aktar minn wiehed izda inqas minn 10 animali f' 100 animal)
- mhux komuni (aktar minn wiehed izda inqas minn 10 animali f' 1,000 animal)
- rari (aktar minn wiehed izda inqas minn 10 animali f' 10,000 animal)
- rari hafna (inqas minn animal wiehed f' 10,000 animal, inkluzi rapporti izolati).

Jekk tinnota xi effetti serji jew effetti ohra mhux msemija f'dan il-fuljett, jekk jogħgbok informa lit-tabib veterinarju tiegħek.

7. SPECI LI GHALIHOM HUWA INDIKAT IL-PRODOTT

Klieb.

8. DOŻA GHAL KULL SPEĊI, MOD(I) U METODU TA' AMMINISTRAZZJONI

Għal użu orali.

Dożaġġ:

Il-prodott mediċinali veterinarju għandu jinghata skont it-tabella li ġejja biex tiżgura doża ta' minn 45 sa 70 mg ta' spinosad u minn 0.75 sa 1.18 mg ta' milbemycin oxime/kg ta' piż tal-ġisem.

Piż tal-ġisem (kg) tal-kelb	Qawwa u numru ta' pilloli li għandhom jinghataw:				
	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

Metodu ta' amministrazzjoni

Il-pilloli Trifexis għandhom jinghataw lill-kelb mal-ikel tiegħu, jew immedjatement wara l-ikel.

Ibbażat fuq is-sitwazzjoni epidemjoloġika lokali u d-deċiżjoni tal-veterinarju li jkun hareġ ir-riċetta, il-prodott mediċinali veterinarju jista' jinghata f'intervalli ta' xahar tul l-istaġun kollu fid-doża rakkomandata kif deskritt fil-qosor hawn taht. Madankollu, dan il-prodott ta' kombinazzjoni (Trifexis) ma għandux jinghata għal aktar minn 6 xhur konsekuttivi fi kwalunkwe sena partikolari.

Jekk il-kelb ma jaċċettax il-pillola(i) direttament f'halqu, allura l-pillola(i) tista' tinghata mal-ikel tal-kelb. It-tul tal-effikaċja jista' jonqos jekk id-doża tinghata fuq stonku vojta.

Wara l-ghoti tal-pillola, immonitorja l-kelb mill-qrib. F'każ ta' rimettar fi żmien siegħa mill-ghoti u jekk il-pillola tkun vizibbli, aghti doża sħiħa oħra.

Jekk tinqabeż doża, aghti l-prodott mediċinali veterinarju mal-ikla li jkun imiss. Imbagħad ibda skeda ġdida ta' dożaġġ kull xahar minn dak il-jum.

Il-prodott jista' jinghata bħala parti minn strategija ta' prevenzjoni staġjonali meta jkun hemm briegħed u nemus jew bebbux/bugharwien.

Klieb li jghixu f'żoni endemiċi li ma jkunx fihom heartworms:

Trifexis jista' jintuża bħala parti mill-prevenzjoni staġjonali tal-briegħed (jissostitwixxi l-kura bi prodott monovalenti kontra l-briegħed) fi klieb b'infezzjoni dijanjostikata gastrointestinali bin-nematodi fl-istess hin. Trattament wieħed hu effettiv għall-kura ta' nematodi gastrointestinali. Wara l-kura tal-infezzjoni bin-nematodi, prevenzjoni addizzjonali kontra l-briegħed għandha titkompla bi prodott monovalenti.

Klieb li jghixu f'żoni endemiċi li fihom heartworms:

Qabel il-kura bi Trifexis, il-pariri f'sezżjoni 12 għandhom jiġu kkunsidrati.

Għall-prevenzjoni ta' mard ikkawżat mill-heartworm u kura fl-istess hin u prevenzjoni ta' infestazzjonijiet bil-briegħed, il-prodott mediċinali veterinarju jrid jinghata f'intervalli regolari ta' kull xahar matul iż-żmien tas-sena meta jkun hemm in-nemus u l-briegħed. Il-prodott mediċinali veterinarju jrid jinghata xahar qabel ma jkun mistenni li jibda jidher in-nemus. Hu rakkomandat li l-

kura għall-prevenzjoni tal-heartworm għandha titkompla f'intervalli regolari ta' kull xahar sa mill-inqas xahar wara l-aħħar esponiment għan-nemus, iżda għal mhux aktar minn 6 xhur konsekuttivi bl-użu ta' Trifexis fi kwalunkwe sena.

Meta Trifexis jintuża biex jissostitwixxi prodott ieħor preventiv kontra l-heartworm, l-ewwel doża ta' Trifexis trid tingħata fi żmien xahar mill-aħħar doża tal-medicina li kienet tingħata qabel.

Klieb li jivvjaġġaw f'regjun fejn ikun hemm il-heartworm, għandhom jibdeu il-medikazzjoni fi żmien xahar wara li jaslu hemm. Il-kura ta' prevenzjoni kontra l-heartworm għandha titkompla kull xahar, bl-aħħar għoti li jsir xahar wara l-kelb ikun telaq mir-regjun, iżda għal mhux aktar minn 6 xhur konsekuttivi bl-użu ta' Trifexis fi kwalunkwe sena.

Għall-prevenzjoni ta' mard ikkawżat mil-lungworm billi jitnaqqas il-livell ta' infezzjoni b'larvae immaturi adulti (L5) ta' *Angiostrongylus vasorum* u l-kura fl-istess hin u l-prevenzjoni ta' infestazzjonijiet bil-briegħed, il-prodott medicinali veterinarju jrid jingħata f'intervalli regolari ta' kull xahar matul iż-żmien tas-sena meta jkun hemm bebbux/bugħarwien u nemus. Hu rakkomandat li l-kura għall-prevenzjoni tal-lungworm għandha titkompla sa mill-inqas xahar wara l-aħħar esponiment għall-bebbux u bugħarwien, iżda mhux għal aktar minn 6 xhur konsekuttivi bl-użu ta' Trifexis fi kwalunkwe sena.

Fittex parir veterinarju dwar l-informazzjoni fuq l-aħjar żmien biex tibda l-kura b'dan il-prodott medicinali veterinarju.

9. PARIR SABIEX TAMMINISTRA B'MOD KORRETT

Il-prodott medicinali veterinarju għandu jingħata mal-ikel jew eżatt wara l-ikel. Jekk il-kelb ma jaċċettax il-pillola(i) direttament fil-halq, allura l-pillola(i) tista' tithallat mal-ikel. It-tul tal-effikaċja jista' jonqos jekk id-doża tingħata fuq stonku vojjt.

Wara l-għoti tal-pillola, immonitorja l-kelb mill-qrib. F'każ ta' rimettar fi żmien siegħa mill-għoti u jekk il-pillola tkun vizibbli, agħti doża shiħa oħra.

Jekk tingabeż doża, agħti l-prodott mal-ikel li jkun imiss. Imbagħad ibda skeda għida ta' dożaġġ kull xahar minn dak il-jum.

10. PERJODU TA' TIŻMIM

Mhux applikabbli.

11. PREKAWZJONIJIET SPEĊJALI GħALL-HAŻNA

Żomm fejn ma jidhrix u ma jintlahaqx mit-tfal.

Tużax dan il-prodott medicinali veterinarju wara d-data ta' skadenza murija fuq il-kartuna wara "Jiskadi".

Dan il-prodott medicinali veterinarju m'għandu bżonn ta' ebda kundizzjoni ta' hażna speċjali.

12. TWISSIJIET SPEĊJALI

Twissijiet speċjali għal kull speci għal xiex huwa indikat:

Il-pilloli Trifexis għandhom jintużaw biss meta l-veterinarju jkun ikkonferma d-dijanjosi ta' infezzjoni mħallta (jew riskju ta' infezzjoni, fejn tapplika l-prevenzjoni) fl-istess hin (ara sezzjoni 4).

Klieb kollha fid-dar ghandhom jiġu kkurati. Il-qtates fid-dar ghandhom jiġu kkurati bi prodott awtorizzat għall-użu f' dik l-ispeċi.

Brieghed minn animali domestiċi ta' spiss jinfestaw il-basktijiet, u postijiet fejn jorqdu u jistrieħu b' mod regolari l-animali, bħal twapet u *soft furnishings*. F'każ ta' infestazzjoni massiva bil-brieghed u fil-bidu tal-miżuri ta' kontroll, dawn iż-żoni ghandhom jiġu ttrattati b' insettiċida adattat u mbagħad jiġu vacuumed regolarment.

Il-brieghed jistgħu jiġu osservati għal perjodu ta' zmien wara l-ghoti tal-prodott minhabba l-hruġ ta' brieghed adulti mill-pupae li jkunu diġà preżenti fl-ambjent. Kuri regolari kull xahar bis-sustanza attiva tal-insettiċida f' dan il-prodott (spinosad), ikissru ċ-ċiklu tal-hajja tal-berghud u jistgħu jintużaw biex jikkontrollaw il-popolazzjoni tal-brieghed fi djar kontaminati.

Reżistenza tal-parassita għal kwalunkwe klassi partikulari ta' antelmintiċi tista' tiżviluppa wara l-użu frekwenti u ripetut tal-anti-elmintiku ta' dik il-klassi. Għalhekk, l-użu ta' dan il-prodott għandu jiġi bbażat fuq l-evalwazzjoni ta' kull każ individwali u fuq informazzjoni epidemjoloġika lokali dwar is-suxxettibilità kurrenti tal-ispeċi fil-mira sabiex tillimita l-possibbiltà ta' għażla futura għar-reżistenza.

Il-manteniment tal-effikaċja ta' lactones makroċikliċi hu kritiku għall-kontroll ta' *Dirofilaria immitis*, għalhekk, biex timminimizza r-riskju ta' għażla ta' reżistenza, hu rakkomandat li l-klieb għandhom jiġu ċekkjati kemm għal antiġeni li jkunu jiċċirkolaw kif ukoll għal microfilariae fid-demm fil-bidu ta' kull staġun qabel ma tibda l-kuri preventivi kull xahar.

Prekawzjonijiet speċjali għall-użu fl-animali

Uża b'kawtela fi klieb b'epilessija li diġà kienet hemm qabel.

Ma sarux studji fuq klieb morda jew konvalexxenti, u għalhekk il-prodott għandu jintuża biss ibbażat fuq evalwazzjoni tar-riskji/benefiċċji tal-veterinarju responsabbli.

Is-sigurtà ta' dan il-prodott f'kelb/klieb sensitivi għal avermectin/ b' mutazzjoni MDR-1 ma ntwerietx biżżejjed. Dawn il-klieb jistgħu jkunu f'riskju oghla għal effetti avversi meta kkurati bih u għalhekk għandhom jiġu kkurati b'kawtela speċjali.

Dożaġġ preċiż mhux possibbli fi klieb li jiżnu inqas minn 3.9 kg. Għalhekk, l-użu tal-prodott fi klieb bħal dawn mhux rakkomandat.

Il-programm ta' kura rakkomandata tad-dożaġġ għandu jiġi segwit iżda m'għandux jinqabeż.

L-użu sigur tad-doża massima rakkomandata (70 mg/kg ta' spinosad u 1.18 mg/kg ta' milbemycin oxime) mogħti bħala kapsuli, kien demonstrat għal 12-il xahar. Ġiet osservata żieda żgħira fl-enzimi tal-fwied fil-plazma u fil-wisgħa tad-distribuzzjoni tal-emoglobina (HDW, haemoglobin distribution width) matul l-istudju, iżda l-ebda sinjali klinikament rilevanti ma ġew attribwiti għal dawn il-bidliet. L-użu sigur f' sitwazzjonijiet ta' doża eċċessiva sa 3.6 drabi tad-doża rakkomandata ntweri wara għotjiet kull 6 xhur.

Qabel l-ewwel użu ta' dan il-prodott, klieb f'żoni endemiċi li fihom il-heartworm jew li jkunu żaru żoni endemiċi li fihom il-heartworms, iridu jiġu ttestjati għal infezzjoni ezistenti tal-heartworm. Fid-diskrezzjoni tal-veterinarju, il-klieb infettati jridu jiġu kkurati bl-adultiċida biex jitnehhew heartworms adulti.

Hu rakkomandat li tosserva l-kelb ittrattat sa 24 siegħa wara l-amministrazzjon tal-prodott għal effetti mhux mixtieqa possibbli (ara sezzjoni 6). F'każ ta' effetti mhux mixtieqa, ikkonsulta lill-veterinarju tiegħek.

Prekawzjonijiet speċjali li għandhom jittieħdu mill-persuna li tamministra l-prodott mediċinali veterinarju lill-animali

Aħsel idejk wara li tużah.

Jekk jinbela' aċċidentalment jista' jikkawża effetti mhux mixtieqa. F'każ li tibilgħu b' mod aċċidentali, fittex parir mediku mal-ewwel u qis li turi l-fuljett ta' informazzjoni jew it-tikketta tal-pakkett lit-tabib. It-tfal m'għandhomx imissu l-prodott mediċinali veterinarju. Jekk jinbela' aċċidentalment jista' jikkawża effetti mhux mixtieqa.

Tqala u tredidigh:

Studji tal-laboratorju (fil-firien u l-fniek) fuq l-effett ta' spinosad u milbemycin oxime ma' pproduċew l-ebda evidenza ta' effetti teratoġeniċi, fetotossiċi jew maternotossiċi, u lanqas kwalunkwe effett fuq il-kapaċità riproduttiva fil-klieb irġiel u fi klieb nisa.

Fi klieb tqal u klieb li kienu qed iredgħu (kleb nisa), is-sigurtà tal-prodott mediċinali veterinarju ma' gietx stabbilita biżżejjed. Spinosad jiġi eliminat fil-colostrum u l-halib ta' klieb nisa li jkunu qed iredgħu. L-eliminazzjoni ta' milbemycin oxime fi klieb li jkunu qed iredgħu (kleb nisa) ma' gietx ittestjata, u s-sigurtà għall-ġriewi li jkunu qed jerdgħu ma' gietx stabbilita. Għalhekk, dan il-prodott għandu jintuża biss waqt it-tqala u t-tredidigh skont l-evalwazzjoni tal-benefiċċju/riskju mill-veterinarju responsabbli.

Fertilità:

Billi s-sigurtà tal-prodott mediċinali veterinarju fi klieb irġiel li jintużaw għat-tgħammir ma' gietx stabbilita, dan għandu jintuża biss skont l-evalwazzjoni tal-benefiċċju/riskju mill-veterinarju responsabbli.

Interazzjoni ma' prodotti mediċinali oħra u forom oħrajn ta' interazzjoni

Intwera li spinosad u milbemycin oxime huma substrati għal P-glikoproteina (P-gp) u għalhekk jistgħu jinteraġixxu ma' substrati P-gp oħrajn (pereżempju, digoxin, doxorubicin) jew lactones makroċikliċi oħra. Għalhekk, il-kura fl-istess hin b' sottostrati ta' P-gp oħrajn tista' twassal għal tossiċità mkabbra.

Rapporti ta' wara t-tqegħid fis-suq: wara l-użu fl-istess hin ta' spinosad ma' ivermectin jindikaw li l-klieb kellhom roġħda/kontrazzjonijiet tal-muskoli, tbeżliq/leġħba, aċċessjonijiet, atassija, midrijasi, għama u diżorjentament.

Doża eċċessiva (sintomi, proċeduri ta' emerġenza, antidoti) :

L-ghoti orali ta' pilloli kombinati ta' spinosad u milbemycin oxime f' dozi medji kumulattivi kull xahar ta' sa 255 mg ta' spinosad u 4.2 mg ta' milbemycin oxime għal kull kg ta' piż tal-ġisem (sa 3.6 darbiet tad-doża tal-kura rakkomandata) għal 6 perjodi konsekuttivi ta' dożaġġ fi klieb żgħar, ġie ttollerat tajjeb. Ġie osservat rimettar bi frekwenzi simili kemm fi klieb ikkurati kif ukoll fi klieb tal-kontroll. Effetti mhux mixtieqa osservati matul il-kors ta' dan l-istudju kienu jinkludu rimettar, dijarea, leżjonijiet fil-ġilda, tbeżliq, roġħda, tnaqqis fl-attività, sogħla u vokalizzazzjoni.

F' dozi akuti eċċessivi li jikkorrispondu għal 1.5 darbiet tad-doża massima rakkomandata, ir-rimettar seħħ fi 17% tal-klieb, u tbeżliq eċċessiv seħħ fi 8% tal-klieb. F' dozi eċċessivi akuti li jikkorrispondu għal 3 darbiet tad-doża massima rakkomandata, ir-rimettar seħħ f' nofs l-animali, xi kultant ripetutament. Bi tliet darbiet id-doża massima rakkomandata, avvenimenti avversi ta' oriġini potenzjalment newroloġika eż. tnaqqis fl-attività (8%), tbeżliq eċċessiv (17%) jew li l-kelb jitfikkell f' saqajh (8%) ġew osservati. Attività mnaqqsa dehret fl-istess frekwenza kemm fil-klieb ta' kontroll kif ukoll fil-klieb ikkurati bi 3 darbiet id-doża massima rakkomandata. L-avvenimenti avversi kollha kienu temporanji u ma kinux jehtieġu kura.

Wara l-ghoti ta' spinosad, l-inciċenza ta' rimettar fil-jum tad-dożaġġ, jew fil-jum ta' wara d-dożaġġ, ġiet osservata li tiżdied bħala funzjoni tad-doża. Ir-rimettar x'aktarx li hu kkawżat minn effett lokali fuq il-musrana ż-żgħira. B' dozi li jkunu iktar mid-doża rakkomandata, ir-rimettar isir avveniment komuni hafna.

Newrotossiċità kkaratterizzata minn dipressjoni hafifa temporanja, atassija, roġħda, midrijasi, u tbeżliq eċċessiv, ġiet osservata fi klieb li ngħataw multipli ta' doża oġħla ta' milbemycin oxime wahdu (minn 5 sa 10 mg/kg).

M'hemm l-ebda antidot disponibbli. F'każ ta' sinjali kliniċi avversi, ikkura b' mod sintomatiku.

13. PREKAWZJONIJIET SPEĊJALI DWAR RIMI TA' PRODOTT MHUX UŻAT JEW MATERJAL IEHOR GHAR-RIMI, JEKK IKUN IL-KAŻ

Il-mediċini m'għandhomx jiġu mormija mal-ilma maħmuġ jew mal-iskart domestiku. Staqsi lill-kirurgu veterinarju tiegħek dwar kif l-aħjar li tarmi l-mediċini li ma jkunux aktar meħtieġa. Dawn il-mizuri għandhom jgħinu sabiex jiproteġu l-ambjent.

14. DATA META ĠIE APPROVAT L-AHHAR IL-FULJETT TA' TAGHRIF

Informazzjoni dettaljata dwar dan il-prodott tinstab fuq il- websajt tal-Aġenzija Ewropea dwar il-Mediċini <http://www.ema.europa.eu/>.

15. TAGHRIF IEHOR

Aktar informazzjoni għall-veterinarju li jagħti l-prodott b'riċetta:

Spinosad jinkludi spinosin A u spinosin D. L-attività insettiċidali ta' spinosad hi kkaratterizzata minn tqanqil nervuż li jwassal għal kontrazzjonijiet tal-muskoli u roġħda, prostrazzjoni, paralizi u mewt ta' malajr tal-berghud. Dawn l-effetti huma kkawżati primarjament mill-attivazzjoni ta' riċetturi acetylcholine nikotiniċi (nAChRs). Ma jinteraġixxix ma' siti magħrufa ta' twaħħil ta' insettiċidi nikotiniċi oħrajn jew insettiċidi GABAergic bħal neonicotinides (imidacloprid jew nitenpyram), fiproles (fipronil), milbemycins, avermectins (eż. selamectin) jew cyclodienes, iżda permezz ta' mekkanizmu insettiċidali ġdid. Għalhekk, spinosad għandu mod differenti ta' azzjoni minn prodotti oħrajn li jikkontrollaw il-briegħed jew l-insetti. Spinosad jibda joqtol il-briegħed 30 minuta wara l-ghoti; 100% tal-briegħed ikunu mejtin/moribondi fi żmien 4 sigħat wara l-kura.

Milbemycin oxime hu endektoċida kontra l-parassiti li jappartjeni għal lactones makroċikliči. Milbemycin oxime hu iżolat mill-fermentazzjoni ta' *Streptomyces hygroscopicus* var. aureolacrimosus. Hu attiv kontra l-mites, l-istadji tal-larva u tal-adulti tan-nematodi, kif ukoll il-larva ta' *Dirofilaria immitis*. L-attività ta' milbemycin oxime hi relatata mal-azzjoni tiegħu fuq in-newrotrasmisjoni invertebrata. Milbemycin oxime, bħal avermectins u milbemycins oħrajn, iżid il-permeabilità tal-membrana tan-nematodi u tal-insetti għal joni tal-chloride permezz tal-kanali glutamate-gated chloride ion (relatati ma' vertebrati GABA u riċetturi ta' glycine). Dan iwassal għal iperpolarizzazzjoni tal-membrana newromuskolari u l-paralizi flaċċida u l-mewt tal-parassita.

Madwar 90% ta' spinosad jikkonsisti minn spinosins A u D. Minn dawk id-90%, il-proporzjon ta' spinosin A għal A+D hu ta' 0.85 meta kkalkulat bħala spinosin A/spinosin A+D. Il-konsistenza ta' din il-figura fi studji farmakokinetiċi u studji oħrajn tindika komparabilità fl-assorbiment, il-metabolizmu u l-eliminazzjoni taż-żewġ spinosins maġġuri.

Wara l-ghoti orali ta' 45 mg ta' spinosad u 0.75 mg ta' milbemycin oxime/kg ta' piż tal-ġisem lil klieb mitmugħa, spinosins A u D jiġu assorbiti malajr u jiġu distribwiti b' mod estensiv. It-twaħħil tal-proteini fil-plazma hu għoli (>98%). Intwera li l-bijodisponibilità kienet għolja. Il-medja tat- T_{mass} għal spinosins A u D kienet ta' 4 sigħat u l-medja tal-*half lives* tal-eliminazzjoni varjat bejn 131 u 135 siegħa. Il-valuri tal-AUC żiedu bejn wieħed u ieħor b' mod lineari, filwaqt li $s-C_{mass}$ żied bi ftit inqas minn b' mod lineari maż-żieda fir-rati tad-dozi fuq il-medda tad-doża terapewtika intenzjonata. Barra minn hekk, fi studji li kien fihom biss spinosad, il-valuri tal-AUC u tas- C_{mass} kienu oġġla fi klieb mitmugħa milli fi klieb sajjmin, u għaldaqstant hu rakkomandat li tikkura lill-klieb mal-ikel għax dan jimmassimizza l-opportunità għall-briegħed li jibilgħu ammonti letali ta' spinosad.

Fi studji li twettqu bi spinosad biss, il-metaboliti primarji tal-marrara, fl-ippurgar u urinarji, kemm fil-firien kif ukoll fil-klieb, ġew identifikati bhala demethylated spinosyns, konjugati glutathione tal-komposti ġenituri u N-demethylated spinosyns A u D. It-tnehhija hi primarjament permezz tas-sistema biljari u tal-ippurgar, u fi grad inqas, permezz tal-awrina. L-eliminazzjoni permezz tal-ippurgar kienet tammonta għall-maġġoranza l-kbira tal-metaboliti fil-klieb.

Milbemycin oxime hu lactone makroċikliku sistemiku li fih żewġ fatturi maġġuri, A₃ u A₄ (il-proporzjon ta' A₃:A₄ hu ta' 20:80). Bil-kontra ta' spinosad, il-proporzjon konsistenti tal-fatturi individwali ma jinżammx fl-istudji farmakokinetiċi. Milbemycin A₄ 5-oxime għandu t-tendenza li jiġi eliminat iktar bil-mod, u dan irriżulta f'esoniment li huwa madwar 10 darbiet oghla minn Milbemycin A₃ 5-oxime. Il-konċentrazzjonijiet ta' Milbemycin oxime fil-plażma u xi parametri farmakokinetiċi jiżdiedu fil-preżenza ta' spinosad. Milbemycin A₃ u A₄ 5-oximes jiġu assorbiti malajr u jiġu ddistribwiti b'mod estensiv fil-klieb wara għoti orali. It-twahhil tal-proteini fil-plażma hu għoli (>96%). Intwera li l-bijodisponibilità kienet għolja. Il-medja tat-T_{mass} għal milbemycin A₃ u A₄ 5-oximes kienet tipikament 4 sigħat u l-medja tal-half lives tal-eliminazzjoni kienet ta' 33.9 u 77.2 sigħat. Il-valuri tal-AUC żdiedu bejn wiehed u ieħor b'mod lineari, filwaqt li s-C_{mass} żdied bi ffit inqas minn b'mod lineari maż-żieda fir-rati tad-dozi fuq il-medda tad-doza terapewtika intenzjonata.

Il-metaboliti primarji fl-ippurgar u urinarji fil-klieb ġew identifikati bhala konjugati glucuronide ta' milbemycin A₃ jew A₄ 5-oximes, dealkylated milbemycin A₃ jew A₄ 5-oximes, u hydroxylated milbemycin A₄ 5-oxime. F'firien li nġhataw dozi b'milbemycin A₄ 5-oxime, il-metaboliti prinċipali identifikati fl-awrina u fl-ippurgar kienu mono-, di-, u trihydroxy milbemycin A₄ 5-oximes. Fil-klieb, hydroxymilbemycin A₄ 5-oxime nstab biss fil-plażma, iżda mhux fl-awrina jew fl-ippurgar, u dan jissuġġerixxi eliminazzjoni predominanti ta' metaboliti konjugati fil-klieb. L-eliminazzjoni hi primarjament permezz tal-ippurgar, u fi grad inqas, fl-awrina. L-eliminazzjoni fl-ippurgar kienet tammonta għall-maġġoranza vasta tal-metaboliti fil-klieb.

L-għoti orali ripetut kull xahar ta' spinosad u milbemycin oxime fuq perjodu ta' sitt xhur wera evidenza tal-akkumulazzjoni ta' spinosad u milbemycin oxime fi klieb ġuvenili.

Fil-klieb ġuvenili, l-amministrazzjoni orali ripetuta ta' spinosad u milbemycin oxime fuq sitt xhur wasslet sabiex il-konċentrazzjonijiet minimi fil-plasma ta' spinosad u milbemycin jiżdiedu tul l-istudju kollu. Il-konċentrazzjonijiet minimi ta' spinosad irduppjaw kull xahar sa xahar 5. Iż-żieda fil-konċentrazzjonijiet fil-plasma kienet korrelata ta' hafna ma' żieda fil-half-lives tal-eliminazzjoni terminali. Fi studju ieħor, wara l-għoti orali ripetut ta' spinosad 70 mg u 1.18 mg ta' milbemycin oxime/kg ta' piż tal-ġisem lil klieb ġuvenili mitmugħa għal t_{nax}-il xahar konsekuttiv, l-istat fiss għal esponiment sistemiku (AUC) intlaħaq sa xahar 7. F'dan iż-żmien, l-esponiment sistemiku (AUC) fil-klieb ġuvenili kien komparabbli ma' dak tal-adulti. Is-C_{max} kien komparabbli bejn klieb ġuvenili u klieb adulti, u dan beda f'xahar 1, li ma jindika l-ebda riskju mizjud ta' tossiċità akuta.

Fil-klieb adulti, wara amministrazzjoni orali ripetuta ta' spinosad u milbemycin oxime għal sitt xhur konsekuttivi, ġew osservati żidiet sa xahar 3. Fi studju separat bi tliet amministrazzjonijiet fix-xahar konsekuttivi, ma ġiet innotata ebda żieda fis-C_{mass}, fl-AUC jew fil-half-lives tal-eliminazzjoni meta mqabbel mal-valuri mit-tielet u mill-ewwel xhur. Fi studju ieħor, wara l-għoti orali ripetut ta' spinosad 70 mg u 1.18 mg ta' milbemycin oxime/kg ta' piż tal-ġisem lil klieb adulti mitmugħa għal t_{nax}-il xahar konsekuttiv, l-istat fiss għal esponiment sistemiku (AUC) intlaħaq f'xahar 3.

Kartun li fihom pakkett bil-blisters b'1, 3 jew 6 pilloli li jintmagħdu. Mhux id-daqsijiet kollha tal-pakkett jistgħu qegħdin fis-suq.

Għal kull taġnirif dwar dan il-prodott mediċinali veterinarju, jekk jogħġbok ikkuntattja lir-rappreżentant lokali tad-detentur tal-awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq.