

Oksym milbemycyny jest przeciw pasożytniczym endektocydem należącym do rodziny laktonów makrocyklicznych. Oksym milbemycyny jest izolowany w procesie fermentacji *Streptomyces hygroscopicus* var. *aureolacrimosus*. Wykazuje działanie aktywne przeciw roztoczom, przeciw larwom i postaciom dojrzałym nicieni oraz przeciw larwom *Dirofilaria immitis*. Działanie oksymu milbemycyny jest związane z jego wpływem na neurotransmisję u bezkręgowców. Oksym milbemycyny, podobnie jak awermektyny i inne milbemycyny, zwiększa przepuszczalność błon nicieni i owadów względem jonów chloru za pośrednictwem kanałów chlorkowych bramkowych glutaminianem (spokrewnionych z receptorami GABA i receptorami glicynowymi u kręgowców). W wyniku tego dochodzi do hiperpolaryzacji płytki nerwowo-mięśniowej, porażenia wiotkiego oraz śmierci pasożyta.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Około 90% spinosadu składa się ze spinozyn A i D, z czego stosunek spinozyny A do spinozyny A+D wynosi 0,85. Zgodność tych danych w badaniach farmakokinetycznych i innych wskazuje na porównywalność pod względem absorpcji, metabolizmu i eliminacji dwóch głównych spinozyn.

Po doustnym podaniu uprzednio nakarmionemu psu 45 mg spinosadu i 45 mg oksymu milbemycyny/kg masy ciała, następuje szybkie wchłanianie i szeroka dystrybucja spinozyn A i D. Stopień wiązania z białkami osocza jest wysoki (>98%). Badania wykazały dużą biodostępność leku. Średni czas T_{maks} dla spinozyn A i D wynosił 4 godziny, zaś średni okres rozpadu połowicznego wynosił od 131 do 135 godzin. Wartości AUC rosły w przybliżeniu liniowo, natomiast wartości C_{maks} rosły nieznacznie mniej niż liniowo wraz ze zwiększaniem dawek powyżej zakresu zamierzonego dawkowania terapeutycznego. Ponadto w badaniach oceniających wyłącznie spinosad wartości AUC i C_{maks} były wyższe u psów sytych niż u głodnych, dlatego też zaleca się podawanie leku wraz z pokarmem, gdyż zwiększa to możliwość dostarczenia psom śmiertelnych dawek spinosadu.

W badaniach oceniających wyłącznie spinosad, podstawowymi rozpoznanymi metabolitami wydalnymi z żółcią, kałem i moczem szczurów i psów były demetylowane spinozyny, koniugaty glutationu składników macierzystych oraz N-demetylospinozyny A i D. Wydalanie następuje głównie z żółcią i kałem, w mniejszym stopniu z moczem. Wydalanie z kałem obejmowało większość metabolitów u psów.

Oksym milbemycyny jest układowym laktonem makrocyklicznym zawierającym dwa główne czynniki, A_3 i A_4 (stosunek $A_3:A_4$ wynosi 0,80). W przeciwieństwie do spinosadu badania farmakokinetyczne nie wskazują na zachowanie stałego stosunku poszczególnych czynników. 5-oksym milbemycyny A_4 jest zwykle wydalany wolniej, na skutek czego ekspozycja na ten składnik jest w przybliżeniu 10-krotnie większa niż na 5-oksym milbemycyny A_3 . Stężenie oksymu milbemycyny w osoczu i niektóre parametry farmakokinetyczne ulegają zwiększeniu w obecności spinosadu. 5-oksymy milbemycyny A_3 i A_4 są bardzo szybko absorbowane i szeroko dystrybuowane w organizmie psa po podaniu doustnym. Stopień wiązania z białkami osocza jest wysoki (>96%). Badania wykazały dużą biodostępność leku. Średni czas T_{maks} dla 5-oksymów milbemycyny A_3 i A_4 wynosił średnio 4 godziny, zaś średni okres rozpadu połowicznego wynosił 33,9 i 77,2 godziny. Wartości AUC rosły w przybliżeniu liniowo, natomiast wartości C_{maks} rosły nieznacznie mniej niż liniowo wraz ze zwiększaniem dawek powyżej zakresu zamierzonego dawkowania terapeutycznego.

Podstawowymi rozpoznanymi metabolitami wydalnymi z kałem i moczem u psów były koniugaty glukoronianu z 5-oksymami milbemycyny A_3 lub A_4 , dezalikalowane 5-oksymy milbemycyny A_3 lub A_4 i hydroksylowane 5-oksymy milbemycyny A_4 . U szczurów, którym podawano 5-oksym milbemycyny A_4 , podstawowymi rozpoznanymi metabolitami wydalnymi z kałem i moczem były 5-oksymy 1,2- i 3-hydroksy-milbemycyny A_4 . U psów 5-oksym hydroksymilbemycyny A_4 był wykrywany jedynie w osoczu, ale nie w moczu ani w kale, co sugeruje wydalanie głównie w postaci koniugatów metabolicznych. Wydalanie następuje głównie z kałem, w mniejszym stopniu z moczem. Wydalanie z kałem obejmowało większość metabolitów u psów.

Stwierdzono odkładanie się spinosadu i oksymu milbemycyny u młodych psów po comiesięcznym doustnym podawaniu spinosadu i oksymu milbemycyny przez okres przekraczający sześć miesięcy. U

młodych psów powtarzane, doustne podawanie spinosadu i oksymu milbemycyny przez okres przekraczający sześć miesięcy powodowało, że poziom najniższego stężenia spinosadu i oksymu milbemycyny w osoczu podnosił się w trakcie badania. Poziom najniższego stężenia spinosadu ulegał podwojeniu co miesiąc aż do piątego miesiąca. Wzrost poziomu stężenia w osoczu ściśle korelował z wydłużeniem końcowych okresów półtrwania. W innym badaniu, po wielokrotnym podaniu doustnym 70 mg spinosadu i 1,18 mg oksymu milbemycyny/kg masy ciała nakarmionym młodym psom przez dwanaście kolejnych miesięcy, stan ustalony ekspozycji organizmu na lek (AUC) został osiągnięty przed miesiącem 7. W tym momencie ekspozycja organizmu na lek (AUC) u młodych osobników była porównywalna do ekspozycji u osobników dorosłych. Wartości C_{max} były porównywalne pomiędzy osobnikami młodymi i dorosłymi poczynając od miesiąca 1, wskazując, że ryzyko wystąpienia ostrej toksyczności się nie zwiększało.

U dorosłych psów, po doustnym, powtarzanym podawaniu spinosadu i oksymu milbemycyny przez sześć kolejnych miesięcy obserwowano wydłużanie końcowych okresów półtrwania do trzeciego miesiąca. W oddzielnym badaniu przy trzech kolejnych podaniach produktu w miesięcznych odstępach czasu nie odnotowano wzrostu wartości $C_{maks.}$, pola powierzchni pod krzywą (AUC) ani wydłużenia końcowych okresów półtrwania, porównując wartości z trzeciego i pierwszego miesiąca. W innym badaniu, po wielokrotnym comiesięcznym podaniu doustnym 70 mg spinosadu i 1,18 mg oksymu milbemycyny/kg masy ciała nakarmionym dorosłym psom przez dwanaście kolejnych miesięcy, stan ustalony ekspozycji organizmu na lek (AUC) został osiągnięty w trzecim miesiącu.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Celuloza mikrokrystaliczna
Hydroksypropyloceluloza
Krzemionka, koloidalna odwodniona
Kroskarmeloza sodowa
Stearynian magnezu
Sztuczny aromat wołowy

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy

6.3 Okres ważności

Okres ważności produktu leczniczego weterynaryjnego zapakowanego do sprzedaży: 3 lata.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Brak specjalnych środków ostrożności dotyczących przechowywania.

6.5 Rodzaj i skład opakowania bezpośredniego

Blistry (zawierające 1, 3 lub 6 tabletek do żucia) w pudełku tekturowym. Blistry są wykonane z laminatów aluminiowych, uszczelnionych termicznie z powłoką na bazie PVC (powierzchnia wchodząca w kontakt z produktem jest wykonana z PVC).

Pudełko tekturowe zawierające 1 blister.

Niektóre wielkości opakowań mogą nie być dostępne w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania niezużytego produktu leczniczego weterynaryjnego lub pochodzących z niego odpadów

Niewykorzystany produkt leczniczy weterynaryjny lub jego odpady należy usunąć w sposób zgodny z obowiązującymi przepisami.

7. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

Eli Lilly and Company Ltd
Elanco Animal Health
Priestley Road
Basingstoke
Hampshire
RG24 9NL
ZJEDNOCZONE KRÓLESTWO

8. NUMER(Y) POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU / DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 19/09/2013

10. DATA OSTATNIEJ AKTUALIZACJI TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO WETERYNARYJNEGO

Szczegółowe informacje dotyczące powyższego produktu leczniczego weterynaryjnego są dostępne w witrynie internetowej Europejskiej Agencji Leków <http://www.ema.europa.eu/>.

11. ZAKAZ WYTWARZANIA, IMPORTU, POSIADANIA, SPRZEDAŻY, DOSTAWY I LUB STOSOWANIA

Nie dotyczy.

ANEKS II

- A. WYTWÓRCA ODPOWIEDZIALNY ZA ZWOLNIENIE SERII**
- B. WARUNKI I OGRANICZENIA POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU DOTYCZĄCE DOSTAWY I STOSOWANIA**
- C. USTALENIE MAKSYMALNYCH LIMITÓW POZOSTAŁOŚCI (MRL)**
- D. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOPUSZCZENIA DO OBROTU**

A. WYTWÓRCA ODPOWIEDZIALNY ZA ZWOLNIENIE SERII

Eli Lilly and Company Ltd
Speke Operations
Fleming Road
Liverpool
L24 9LN
ZJEDNOCZONE KRÓLESTWO

**B. WARUNKI I OGRANICZENIA POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU
DOTYCZĄCE DOSTAWY I STOSOWANIA**

Wydawany z przepisu lekarza – Rp.

C. USTALENIE MAKSYMALNYCH LIMITÓW POZOSTAŁOŚCI (MRL)

Nie dotyczy.

D. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOPUSZCZENIA DO OBROTU

Produkt leczniczy bez ważnego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu

Produkt leczniczy bez ważnego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu

ANEKS III

OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ I ULOTKA INFORMACYJNA

Produkt leczniczy bez ważnego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu

A. OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIU ZEWNĘTRZNYM

Zewnętrzne opakowanie tekturowe

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO WETERYNARYJNEGO

Trifexis 270 mg/4,5 mg tabletki do rozgryzania i żucia dla psów (3,9 – 6,0 kg)
Trifexis 425 mg/7,1 mg tabletki do rozgryzania i żucia dla psów (6,1 – 9,4 kg)
Trifexis 665 mg/11,1 mg tabletki do rozgryzania i żucia dla psów (9,5 – 14,7 kg)
Trifexis 1040 mg/17,4 mg tabletki do rozgryzania i żucia dla psów (14,8 – 23,1 kg)
Trifexis 1620 mg/27 mg tabletki do rozgryzania i żucia dla psów (23,2 – 36,0 kg)

spinosad/oksym milbemycyny

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ(-YCH) I INNYCH SUBSTANCJI

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

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletki do rozgryzania i żucia

4. WIELKOŚĆ OPAKOWANIA

1 tabletka do rozgryzania i żucia
3 tabletki do rozgryzania i żucia
6 tabletek do rozgryzania i żucia

5. DOCELOWE GATUNKI ZWIERZĄT

Psy

6. WSKAZANIA LECZNICZE

Leczenie i zapobieganie inwazji pcheł, gdy jednocześnie wskazane jest zapobieganie dirofilariozie, angiostrongylozie oraz/lub jednoczesne leczenie zakażeń nicieniami.

7. SPOSÓB I DROGA(-I) PODANIA

Podawać z pokarmem.

Przed użyciem należy przeczytać ulotkę.

8. OKRES KARENCCI

9. SPECJALNE OSTRZEŻENIA, JEŚLI KONIECZNE

Przed użyciem należy przeczytać ulotkę.

10. TERMIN WAŻNOŚCI SERII

Termin ważności (EXP) {miesiąc/rok}

11. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

12. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO WETERYNARYJNEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI MA TO ZASTOSOWANIE

Postępowanie z odpadami: należy przeczytać ulotkę.

13. NAPIS „WYŁĄCZNIE DLA ZWIERZĄT” ORAZ WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE DOSTAWY I STOSOWANIA, JEŚLI DOTYCZY

Wyłącznie dla zwierząt
Wydawany z przepisu lekarza - Rp.

14. NAPIS „PRZECHOWYWAĆ W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI”

Przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

15. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

Eli Lilly and Company Ltd
Elanco Animal Health
Priestley Road
Basingstoke
Hampshire
RG24 9NL
ZJEDNOCZONE KRÓLESTWO

16. NUMER (-Y) POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

EU/2/13/155/005 (1 x 3 tabletki, 425 mg/7,1 mg)
EU/2/13/155/006 (1 x 6 tabletek, 425 mg/7,1 mg)
EU/2/13/155/007 (1 tabletki, 665 mg/11,1 mg)
EU/2/13/155/008 (1 x 3 tabletki, 665 mg/11,1 mg)
EU/2/13/155/009 (1 x 6 tabletek, 665 mg/11,1 mg)
EU/2/13/155/010 (1 tabletki, 1040 mg/17,4 mg)
EU/2/13/155/011 (1 x 3 tabletki, 1040 mg/17,4 mg)
EU/2/13/155/012 (1 x 6 tabletek, 1040 mg/17,4 mg)
EU/2/13/155/013 (1 tabletki, 1620 mg/27,0 mg)
EU/2/13/155/014 (1 x 3 tabletki, 1620 mg/27,0 mg)
EU/2/13/155/015 (1 x 6 tabletek, 1620 mg/27,0 mg)

17. NUMER SERII

Nr serii {numer} (Lot)

Produkt leczniczy bez ważnego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu

MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA BLISTRACH

BLISTER

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO WETERYNARYJNEGO

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

2. NAZWA PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

Eli Lilly and Company Ltd

3. TERMIN WAŻNOŚCI SERII

EXP {miesiąc/rok}

4. NUMER SERII

Lot {numer}

5. NAPIS „WYŁĄCZNIE DLA ZWIERZĄT”

Wyłącznie dla zwierząt.

Produkt leczniczy bez ważnego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu

B. ULOTKA INFORMACYJNA

ULOTKA INFORMACYJNA:

Trifexis 270 mg/4,5 mg tabletki do rozgryzania i żucia dla psów
Trifexis 425 mg/7,1 mg tabletki do rozgryzania i żucia dla psów
Trifexis 665 mg/11,1 mg tabletki do rozgryzania i żucia dla psów
Trifexis 1040 mg/17,4 mg tabletki do rozgryzania i żucia dla psów
Trifexis 1620 mg/27 mg tabletki do rozgryzania i żucia dla psów

1. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO ORAZ WYTWÓRCY ODPOWIEDZIALNEGO ZA ZWOLNIENIE SERII, JEŚLI JEST INNY

Podmiot odpowiedzialny:

Eli Lilly and Company Ltd
Elanco Animal Health
Priestley Road
Basingstoke
Hampshire
RG24 9NL
ZJEDNOCZONE KRÓLESTWO

Wytwórca odpowiedzialny za zwolnienie serii:

Eli Lilly and Company Ltd
Speke Operations
Fleming Road
Liverpool
L24 9LN
ZJEDNOCZONE KRÓLESTWO

2. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO WETERYNARYJNEGO

Trifexis 270 mg/4,5 mg tabletki do rozgryzania i żucia dla psów (3,9 – 6,0 kg)
Trifexis 425 mg/7,1 mg tabletki do rozgryzania i żucia dla psów (6,1 – 9,4 kg)
Trifexis 665 mg/11,1 mg tabletki do rozgryzania i żucia dla psów (9,5 – 14,7 kg)
Trifexis 1040 mg/17,4 mg tabletki do rozgryzania i żucia dla psów (14,8 – 23,1 kg)
Trifexis 1620 mg/27 mg tabletki do rozgryzania i żucia dla psów (23,2 – 36,0 kg)

spinosad / oksym milbemycyny

3. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ(-YCH) I INNYCH SUBSTANCJI

Substancje czynne:

Każda tabletki zawiera:

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

Tabletki są barwy marmurkowo-brązowej lub brązowej, okrągłe, do rozgryzania i żucia. Poniższa lista przedstawia kody i liczbę wgłębień odpowiadającą mocy tabletek:

Trifexis 270 mg/4,5 mg tabletki:	4333 i 2 wgłębienia
Trifexis 425 mg/7,1 mg tabletki:	4346 i 3 wgłębienia
Trifexis 665 mg/11,1 mg tabletki:	4347 i brak wgłębień
Trifexis 1040 mg/17,4 mg tabletki:	4349 i 4 wgłębienia

Trifexis 1620 mg/27 mg tabletki: 4336 i 5 wgłębień

4. WSKAZANIA LECZNICZE

Leczenie i zapobieganie inwazji pcheł (*Ctenocephalides felis*) u psów, u których istnieje konieczność jednoczesnego zastosowania w jednym lub więcej z poniższych wskazań:

- zapobieganie dirofilariozie (L3, L4 *Dirofilaria immitis*),
- zapobieganie angiostrongylozie poprzez zmniejszenie poziomu zakażeń niedojrzałymi postaciami (L5) nicieni *Angiostrongylus vasorum*,
- leczenie zakażeń układu pokarmowego nicieniami, takimi jak tęgoryjce (L4, postacie niedojrzałe (L5) i postacie dojrzałe *Ancylostoma caninum*), glisty (postacie niedojrzałe L5 i postacie dojrzałe *Toxocara canis* oraz postacie dojrzałe *Toxascaris leonina*) i włosogłówki (postacie dojrzałe *Trichuris vulpis*).

Efekt zapobiegania nawrotom inwazji pcheł jest wynikiem działania bójczego w stosunku do postaci dojrzałych pasożytów oraz ograniczenia produkcji jaj i utrzymuje się przez okres do 4 tygodni po jednokrotnym podaniu tego produktu leczniczego weterynaryjnego.

Niniejszy produkt leczniczy weterynaryjny może być stosowany jako element strategii leczenia i kontrolowania alergicznego pchlego zapalenia skóry (z ang. FAD – Flea allergy dermatitis).

5. PRZECIWWSKAZANIA

Nie stosować u psów poniżej 14 tygodnia życia.

Nie stosować w przypadku nadwrażliwości na substancję czynną lub na dowolną substancję pomocniczą.

6. DZIAŁANIA NIEPOŻĄDANE

Powszechnie obserwowanym działaniem niepożądanym są wymioty, które pojawiają się w ciągu pierwszych 48 godzin po podaniu produktu. W większości przypadków wymioty były przejściowe, o łagodnym przebiegu i nie wymagały leczenia objawowego.

Przy podawaniu dawek od 30 do 60 mg spinosadu i od 0,5 do 1 mg oksymu milbemycyny na kg masy ciała typowe działania niepożądane obejmowały ospałość, jadłowstręt/utrata apetytu, biegunkę, świąd, zapalenie lub zaczerwienienie skóry oraz małżowin usznych. Niezbyt często obserwowane działania niepożądane obejmowały nadmierne ślinienie się, drżenie mięśni, ataksję i napady drgawkowe. Raporty z badań porejestracyjnych dotyczących spinosadu wykazują, że w bardzo rzadkich wypadkach obserwowano utratę wzroku, pogorszenie widzenia oraz inne zaburzenia ze strony oczu.

Częstotliwość występowania działań niepożądanych określa się zgodnie z poniższą regułą:

- bardzo często (więcej niż 1 na 10 zwierząt wykazujących działania niepożądane w jednym cyklu leczenia);
- często (więcej niż 1, ale mniej niż 10 na 100 zwierząt);
- niezbyt często (więcej niż 1, ale mniej niż 10 na 1000 zwierząt);
- rzadko (więcej niż 1, ale mniej niż 10 na 10 000 zwierząt);
- bardzo rzadko (mniej niż 1 na 10 000 zwierząt, włączając pojedyncze raporty).

W przypadku zaobserwowania jakichkolwiek poważnych objawów lub innych objawów nie wymienionych w ulotce informacyjnej, poinformuj o nich lekarza weterynarii.

7. DOCELOWE GATUNKI ZWIERZĄT

Psy

8. DAWKOWANIE DLA KAŻDEGO GATUNKU, DROGA(-I) I SPOSÓB PODANIA

Podanie doustne

Dawkowanie:

Dla zapewnienia dawki od 45 do 70 mg spinosadu i od 0,75 do 1,18 mg oksymu milbemyminy/kg masy ciała, ten produkt leczniczy weterynaryjny powinien być podawany zgodnie z następującą tabelą:

Masa ciała psa (kg)	Moc i liczba tabletek, którą należy podać:				
	Trifexis 270 mg/4,5 mg	Trifexis 425 mg/7,1 mg	Trifexis 665 mg/11,1 mg	Trifexis 1040 mg/17,4 mg	Trifexis 1620 mg/27 mg
3,9–6,0	1				
6,1–9,4		1			
9,5–14,7			1		
14,8–23,1				1	
23,2–36,0					1
36,1–50,7			1		1
50,8–72,0					2

Sposób podawania:

Tabletki Trifexis powinny być podawane z pokarmem lub natychmiast po karmieniu.

W zależności od lokalnej sytuacji epidemiologicznej, produkt leczniczy weterynaryjny można podawać przez cały sezon, w jednomiesięcznych odstępach w trakcie sezonu, w zalecanej dawce, zgodnie z poniższymi wskazówkami. Produktu złożonego (Trifexis) nie wolno jednak podawać przez okres dłuższy niż 6 kolejnych miesięcy w ciągu jednego roku.

Jeżeli nie jest możliwe podanie tabletki/tabletek bezpośrednio do pyska, można ją/je podać po zmieszaniu z pokarmem. Czas działania leku może ulec skróceniu w przypadku podawania na czczo.

Po podaniu tabletki należy uważnie obserwować psa. Jeżeli w ciągu godziny od podania pojawią się wymioty i tabletka zostanie zwrócona, należy podać kolejną pełną dawkę.

Jeżeli dojdzie do pominięcia dawki, produkt leczniczy weterynaryjny należy podać przy kolejnym karmieniu, a następnie rozpocząć nowy, miesięczny cykl leczenia.

Produkt może być stosowany w ramach sezonowej strategii zapobiegania, w okresie pojawiania się pcheł i komarów lub ślimaków/ślimaków nągich.

Psy żyjące na obszarach endemicznego występowania pasożytów innych niż dirofilarie:

Trifexis może być stosowany jako element sezonowego zapobiegania inwazji pcheł (zastępując stosowanie monowalentnych produktów przeciwpczelnych) u psów, u których stwierdzono współistniejące zakażenie układu pokarmowego nicieniami. Jednokrotne podanie skutecznie zwalcza nicienie układu pokarmowego psów. Dalsze zapobieganie inwazji pcheł powinno być kontynuowane z użyciem produktu monowalentnego.

Psy żyjące na obszarach endemicznego występowania dirofilarii:

Przed zastosowaniem produktu Trifexis należy zapoznać się z informacjami przedstawionymi w punkcie 12.

W celu zapobiegania dirofilariozie i jednoczesnego leczenia / zapobiegania inwazji pcheł produkt leczniczy weterynaryjny należy podawać regularnie, co miesiąc, w okresie występowania komarów i pcheł. Produkt leczniczy weterynaryjny należy podać po raz pierwszy na miesiąc przed spodziewanym pojawieniem się komarów. Aby zapobiec wystąpieniu dirofilariozy zaleca się kontynuowanie stosowania produktu w regularnych jednomiesięcznych odstępach czasu, podając go po raz ostatni przynajmniej 1 miesiąc po ostatniej ekspozycji na komary, ale przez okres nie dłuższy niż 6 kolejnych miesięcy stosowania leku Trifexis w ciągu jednego roku.

W przypadku zastępowania produktem Trifexis innego produktu stosowanego w zapobieganiu dirofilariozie, pierwsza dawka produktu Trifexis musi zostać podana w ciągu miesiąca od podania ostatniej dawki leku stosowanego poprzednio.

Leczenie psów przewożonych na obszary endemicznego występowania dirofilarii należy rozpocząć w ciągu miesiąca od przybycia na te obszary. Leczenie zapobiegające dirofilariozie należy kontynuować w comiesięcznych odstępach, a ostatnia dawka powinna zostać podana miesiąc po opuszczeniu obszaru przez psa, ale przez okres nie dłuższy niż 6 kolejnych miesięcy stosowania leku Trifexis w ciągu jednego roku.

W celu zapobiegania chorobie wywołanej przez nicienie płucne poprzez zmniejszenie poziomu zakażenia postaciami niedojrzałymi (L5) larw *Angiostrongylus vasorum* i jednoczesnego zwalczania oraz zapobiegania inwazji pcheł, produkt leczniczy weterynaryjny musi być podawany w regularnych comiesięcznych odstępach w trakcie wszystkich pór roku, w których obecne są ślimaki/ślimaki nagie i pchły. Zaleca się kontynuowanie zabezpieczania przeciw nicieniom płucnym przez okres co najmniej 1 miesiąca po ostatnim kontakcie zwierzęcia ze ślimakami i ślimakami nagimi, przy czym w trakcie jednego roku Trifexis nie może być stosowany dłużej niż przez 6 kolejnych miesięcy.

O informację na temat optymalnego czasu rozpoczęcia leczenia tym produktem leczniczym weterynaryjnym należy zwrócić się do lekarza weterynarii.

9. ZALECENIA DLA PRAWIDŁOWEGO PODANIA

Ten produkt leczniczy weterynaryjny powinien być podawany z pokarmem lub natychmiast po karmieniu. Jeżeli nie jest możliwe podanie tabletki/tabletek bezpośrednio do pyska, można ją/je podać po zmieszaniu z pokarmem. Czas działania leku może ulec skróceniu w przypadku podawania na czczo.

Po podaniu tabletki należy uważnie obserwować psa. Jeżeli w ciągu godziny od podania pojawią się wymioty i tabletka zostanie zwrócona, należy podać kolejną pełną dawkę.

Jeżeli dojdzie do pominięcia dawki, produkt leczniczy weterynaryjny należy podać przy kolejnym karmieniu, a następnie rozpocząć nowy, miesięczny cykl leczenia.

10. OKRES KARENCJI

Nie dotyczy

11. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI PODCZAS PRZECHOWYWANIA

Przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

Nie używać tego produktu leczniczego weterynaryjnego po upływie terminu ważności podanego na blistrze po upływie EXP.

Brak specjalnych środków ostrożności dotyczących przechowywania.

12. SPECJALNE OSTRZEŻENIA

Specjalne ostrzeżenia dla każdego z docelowych gatunków zwierząt:

Stosowanie produktu powinno być oparte na potwierdzonej diagnozie infekcji mieszanej (lub ryzyka infekcji, gdy wskazane są jednoczesne działania zapobiegawcze (patrz również punkt 4).

Leczeniu powinny być poddane wszystkie psy znajdujące się w danym gospodarstwie domowym. Koty znajdujące się w danym gospodarstwie domowym powinny być leczone produktem leczniczym weterynaryjnym dopuszczonym do stosowania u tego gatunku.

Pchły, których nosicielami są zwierzęta towarzyszące, często zasiedlają kosze dla zwierząt, legowisko i miejsca regularnego wypoczynku, takie jak dywany czy meble tapicerowane. W przypadku masowych inwazji, jak również na początku leczenia, takie miejsca należy zdezynfekować przy użyciu odpowiedniego środka owadobójczego, a następnie regularnie odkurzać.

Przez pewien okres czasu po zastosowaniu produktu, pchły mogą być jeszcze obecne w środowisku w związku z przeobrażaniem się poczwerek w postaci dorosłe. Regularna, comiesięczna terapia z użyciem substancji aktywnej o działaniu owadobójczym, jaka jest spinosad, przerywa cykl życiowy pcheł i może być stosowana do kontrolowania populacji pcheł w gospodarstwach domowych narażonych na ich inwazję.

W wyniku częstego, powtarzanego stosowania określonej klasy leków przeciworobaczych może dojść do rozwinięcia się oporności pasożytów na tę klasę leków. Dlatego też stosowanie produktu powinno być poprzedzone oceną każdego poszczególnego przypadku i oparte na lokalnych danych epidemiologicznych na temat aktualnej podatności docelowych gatunków zwierząt, w celu ograniczenia możliwości narastania przyszłej oporności.

Utrzymanie skuteczności laktonów makrocyklicznych ma zasadnicze znaczenie w kontrolowaniu inwazji *Dirofilaria immitis*, dlatego też w celu zminimalizowania ryzyka wytworzenia oporności zaleca się badanie psów w kierunku obecności zarówno antygenów, jak i mikrofilarii we krwi na początku każdego sezonu przed rozpoczęciem comiesięcznego leczenia zapobiegawczego.

Specjalne środki ostrożności dotyczące stosowania u zwierząt:

Należy stosować ostrożnie w przypadku psów, u których stwierdzono wcześniej epilepsję.

Nie przeprowadzono badań z udziałem psów chorych lub będących w okresie zdrowienia, dlatego produkt powinien być stosowany tylko po dokonaniu przez lekarza weterynarii oceny bilansu korzyści/ryzyka.

Bezpieczeństwo tego produktu stosowanego u psów wrażliwych na awermektynę/psów z mutacją MDR-1 nie zostało dostatecznie określone. U tych psów ryzyko działań niepożądanych podczas leczenia produktem może być wyższe, dlatego też produkt należy stosować ze szczególną ostrożnością.

Dokładne dawkowanie nie jest możliwe u psów ważących mniej niż 3,9 kg. Dlatego też stosowanie tego produktu leczniczego weterynaryjnego u takich psów nie jest zalecane.

Należy przestrzegać zalecanego schematu dawkowania, unikając przedawkowania.

Wykazano, że maksymalna zalecana dawka (70 mg spinosadu/kg oraz 1,18 mg oksymu milbemycyny/kg) podawana w postaci kapsułek może być bezpiecznie stosowana przez 12 miesięcy.

W trakcie badania obserwowano nieznaczne podwyższenie aktywności enzymów wątrobowych w

osoczu oraz wzrost wartości anizochromii (HDW), ale zmianom tym nie przypisano żadnych klinicznie istotnych objawów. Wykazano bezpieczeństwo stosowania produktu przez okres 6 miesięcy w sytuacji stosowania dawek przekraczających do 3,6 raza zalecaną dawkę.

Przed podaniem pierwszej dawki leku psy zamieszkujące obszary endemiczne dirofilarii lub psy, które przebywały na takich obszarach, muszą zostać przebadane w kierunku potwierdzenia zakażenia nicieniami. Decyzję o podjęciu leczenia produktem zwalczającym dojrzałe postacie dirofilarii podejmuje lekarz weterynarii.

Zaleca się obserwację leczonych psów pod kątem potencjalnych działań niepożądanych przez okres do 24 godzin od podania produktu (patrz punkt 6). W przypadku wystąpienia działań niepożądanych należy skonsultować się z lekarzem weterynarii.

Specjalne środki ostrożności dla osób podających produkt leczniczy weterynaryjny zwierzętom:

Umyć ręce po użyciu produktu.

Przypadkowe połknięcie może powodować działania niepożądane.

Po przypadkowym połknięciu należy niezwłocznie zwrócić się o pomoc lekarską oraz przedstawić lekarzowi ulotkę informacyjną lub opakowanie.

Dzieci nie mogą mieć dostępu do tego produktu leczniczego weterynaryjnego. Przypadkowe połknięcie może powodować działania niepożądane.

Ciąża i laktacja:

Badania laboratoryjne nad wpływem spinosadu i oksymu milbemecyny na szczury i króliki nie wykazały działania teratogennego, toksycznego dla płodu lub szkodliwego dla samicy ani też żadnego wpływu na zdolność rozrodczą samców i samic.

Bezpieczeństwo produktu leczniczego weterynaryjnego stosowanego u psów (suk) w czasie ciąży i laktacji nie zostało dostatecznie określone. U suk w okresie laktacji, spinosad jest wydalany z siarą i mlekiem. Nie przeprowadzono badań nad wydalaniem oksymu milbemecyny u psów (suk) w okresie laktacji i nie zostało określone bezpieczeństwo leku dla ssących szczeniąt. Dlatego w czasie ciąży i laktacji produkt powinien być stosowany tylko po dokonaniu przez lekarza weterynarii oceny bilansu korzyści/ryzyka.

Płodność:

Ponieważ bezpieczeństwo stosowania produktu leczniczego weterynaryjnego u psów przeznaczonych na cele hodowlane nie zostało określone, produkt powinien być stosowany tylko po dokonaniu przez lekarza weterynarii oceny bilansu korzyści/ryzyka.

Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji:

Wykazano, że spinosad i oksym milbemecyny są substratami dla P-glikoproteiny (PgP), mogą więc wchodzić w interakcje z innymi substratami P-glikoproteiny (jak np. digoksyna, doksorubicyna) lub innymi laktonami makrocyclicznymi. Jednoczesne podawanie innych substratów PgP może zatem prowadzić do nasilenia toksycznego działania produktu.

Raporty z badań przeprowadzonych po dopuszczeniu produktu do obrotu, dotyczące jednoczesnego stosowania spinosadu i ivermektyny potwierdzają występowanie u psów drżenia/drgawek, ślinienia się/ślinotoku, napadów drgawkowych, ataksji, rozszerzenia źrenic, ślepoty i dezorientacji.

Przedawkowanie (objawy, sposób postępowania przy udzielaniu natychmiastowej pomocy, odtrutki):

Doustne podawanie tabletek zawierających kombinację spinosadu i oksymu milbemecyny w średnich kumulatywnych dawkach miesięcznych, wynoszących do 255 mg spinosadu i 4,2 mg oksymu milbemecyny na kg masy ciała (maksymalnie 3,6-krotność maksymalnej zalecanej dawki) przez 6 kolejnych okresów leczenia było dobrze tolerowane przez młode psy. Obserwowano podobną częstotliwość występowania wymiotów w grupie leczonej i w grupie kontrolnej. Działania niepożądane obserwowane podczas badania obejmowały wymioty, biegunkę, zmiany skórne, ślinienie się, drgawki, zmniejszoną aktywność, kaszel i wokalizację.

W przypadkach ostrego przedawkowania odpowiadającego przyjęciu 1,5-krotności maksymalnej zalecanej dawki wymioty występowały u 17% psów, a nadmierne ślinienie się u 8% psów. W przypadkach ostrego przedawkowania odpowiadającego przyjęciu 3-krotności maksymalnej zalecanej dawki wymioty występowały u połowy zwierząt, czasem wielokrotnie. W przypadku podania 3-krotności maksymalnej zalecanej dawki obserwowano działania o potencjalnie neurologicznym podłożu, takie jak zmniejszona aktywność (8%), nadmierne ślinienie (17%) lub potykanie się (8%). Obniżona aktywność występowała z taką samą częstotliwością w grupie kontrolnej, jak i u psów, którym podano 3-krotność maksymalnej zalecanej dawki. Wszystkie działania niepożądane były przejściowe i nie wymagały leczenia.

Obserwowano proporcjonalny wzrost częstotliwości występowania wymiotów w dniu podania lub dzień po podaniu spinosadu wraz ze wzrostem podanej dawki. Wymioty są najprawdopodobniej powodowane miejscowym wpływem na jelito cienkie. W przypadku przekroczenia zalecanej dawki wymioty są bardzo często występującym działaniem niepożądanym.

U psów, którym podano wielokrotność dawki oksymu milbemycyny w monoterapii (od 5 do 10 mg/kg), obserwowano objawy neurotoksyczności w postaci przejściowej łagodnej depresji, niezdolności ruchowej, drżenia, rozszerzenia źrenic i nadmiernego ślinienia się.

Brak antidotum. W przypadku wystąpienia niepożądanych objawów klinicznych należy wdrożyć leczenie objawowe.

13. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO WETERYNARYJNEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI MA TO ZASTOSOWANIE

Leków nie należy usuwać do kanalizacji ani wyrzucać do śmieci.

O sposoby usunięcia bezużytecznych leków zapytaj lekarza weterynarii. Pozwolą one na lepszą ochronę środowiska.

14. DATA ZATWIERDZENIA LUB OSTATNIEJ ZMIANY TEKSTU ULOTKI

Szczegółowe informacje dotyczące tego produktu leczniczego weterynaryjnego są dostępne w witrynie internetowej Europejskiej Agencji Leków (<http://www.ema.europa.eu/>).

15. INNE INFORMACJE

Dodatkowe informacje dla lekarza przepisującego niniejszy produkt:

Spinosaad zawiera spinozynę A i spinozynę D. Owadobójcze działanie spinosadu charakteryzuje się pobudzeniem nerwowym prowadzącym do skurczów mięśni oraz drgawek, osłabienia, paraliżu oraz błyskawicznej śmierci pcheł. Efekty te są powodowane głównie aktywowaniem nikotynowych receptorów acetylocholiny (nAChRs). Nie wchodzi on w interakcję ze znanymi miejscami wiązania innych nikotynowych lub GABAergicznymi środkami owadobójczymi takimi, jak neonicotynoidy (imidaklopryd lub nitenpyram), fiprole (fipronil), milbemycyny, awermektyny (np. selamektyna) czy cyklodieny, lecz poprzez nowy mechanizm owadobójczy. Stąd też spinosaad działa w trybie różnym od tych, w których działają inne produkty wykorzystywane do kontroli nasilenia inwazji pcheł lub owadów. Spinosaad zaczyna zabijać pchły 30 minut po podaniu; 100% pcheł jest martwych/konających w ciągu 4 godzin od aplikacji.

Oksym milbemycyny jest przeciw pasożytniczym endektocydem należącym do rodziny laktonów makrocyklicznych. Oksym milbemycyny jest izolowany w procesie fermentacji *Streptomyces hygroscopicus* var. *aureolacrimosus*. Wykazuje działanie aktywne przeciw roztoczom, przeciw larwom i postaciom dojrzałym nicieni oraz przeciw larwom *Dirofilaria immitis*. Działanie oksymu

milbemycyny jest związane z jego wpływem na neurotransmisję u bezkręgowców. Oksym milbemycyny, podobnie jak awermektyny i inne milbemycyny, zwiększa przepuszczalność błon nicieni i owadów względem jonów chloru za pośrednictwem kanałów chlorkowych bramkowanych glutaminianem (spokrewnionych z receptorami GABA i receptorami glicynowymi u kręgowców). W wyniku tego dochodzi do hiperpolaryzacji płytki nerwowo-mięśniowej, porażenia wiotkiego oraz śmierci pasożyta.

Około 90% spinosadu składa się ze spinozyn A i D, z czego stosunek spinozyny A do spinozyny A+D wynosi 0,85. Zgodność tych danych w badaniach farmakokinetycznych i innych wskazuje na porównywalność pod względem absorpcji, metabolizmu i eliminacji dwóch głównych spinozyn.

Po doustnym podaniu uprzednio nakarmionemu psu 45 mg spinosadu i 0,75 mg oksymu milbemycyny/kg masy ciała, następuje szybkie wchłanianie i szeroka dystrybucja spinozyn A i D. Stopień wiązania z białkami osocza jest wysoki (>98%). Badania wykazały dużą biodostępność leku. Średni czas $T_{maks.}$ dla spinozyn A i D wynosił 4 godziny, zaś średni okres rozpadu połowicznego wynosił od 131 do 135 godzin. Wartości AUC rosły w przybliżeniu liniowo, natomiast wartości $C_{maks.}$ rosły nieznacznie mniej niż liniowo wraz ze zwiększaniem dawek powyżej zakresu zamierzonego dawkowania terapeutycznego. Ponadto w badaniach oceniających wyłącznie spinosad wartości AUC i $C_{maks.}$ były wyższe u psów sytych niż u głodnych, dlatego też zaleca się podawanie leku wraz z pokarmem, gdyż zwiększa to możliwość dostarczenia psom śmiertelnych dawek spinosadu.

W badaniach oceniających wyłącznie spinosad, podstawowymi rozpoznanymi metabolitami wydalonymi z żółcią, kałem i moczem szczurów i psów były demetylowane spinozyny, koniugaty glutationu składników macierzystych oraz N-demetylospinozyny A i D. Wydalanie następuje głównie z żółcią i kałem, w mniejszym stopniu z moczem. Wydalanie z kałem obejmowało większość metabolitów u psów.

Oksym milbemycyny jest układowym laktonem makrocyclicznym zawierającym dwa główne czynniki, A_3 i A_4 (stosunek $A_3:A_4$ wynosi 20:80). W przeciwieństwie do spinosadu badania farmakokinetyczne nie wskazują na zachowanie stałego stosunku poszczególnych czynników. 5-oksym milbemycyny A_4 jest zwykle wydalany wolniej, na skutek czego ekspozycja na ten składnik jest w przybliżeniu 10-krotnie większa niż na 5-oksym milbemycyny A_3 . Stężenie oksymu milbemycyny w osoczu i niektóre parametry farmakokinetyczne ulegają zwiększeniu w obecności spinosadu. 5-oksymy milbemycyny A_3 i A_4 są bardzo szybko absorbowane i szeroko dystrybuowane w organizmie psa po podaniu doustnym. Stopień wiązania z białkami osocza jest wysoki (>96%). Badania wykazały dużą biodostępność leku. Średni czas $T_{maks.}$ dla 5-oksymów milbemycyny A_3 i A_4 wynosił średnio 4 godziny, zaś średni okres rozpadu połowicznego wynosił 33,9 i 77,2 godziny. Wartości AUC rosły w przybliżeniu liniowo, natomiast wartości $C_{maks.}$ rosły nieznacznie mniej niż liniowo wraz ze zwiększaniem dawek powyżej zakresu zamierzonego dawkowania terapeutycznego.

Podstawowymi rozpoznanymi metabolitami wydalonymi z kałem i moczem u psów były koniugaty glukoronianu z 5-oksymami milbemycyny A_3 lub A_4 , dezalkilowane 5-oksymy milbemycyny A_3 lub A_4 i hydroksylowane 5-oksymy milbemycyny A_4 . U szczurów, którym podawano 5-oksym milbemycyny A_4 , podstawowymi rozpoznanymi metabolitami wydalonymi z kałem i moczem były 5-oksymy 1-, 2- i 3-hydroksy-milbemycyny A_4 . U psów 5-oksym hydroksymilbemycyny A_4 był wykrywany jedynie w osoczu, ale nie w moczu ani w kale, co sugeruje wydalanie głównie w postaci koniugatów metabolicznych. Wydalanie następuje głównie z kałem, w mniejszym stopniu z moczem. Wydalanie z kałem obejmowało większość metabolitów u psów.

Stwierdzono odkładanie się spinosadu i oksymu milbemycyny u młodych psów po comiesięcznym doustnym podawaniu spinosadu i oksymu milbemycyny przez okres przekraczający sześć miesięcy.

U młodych psów powtarzane, doustne podawanie spinosadu i oksymu milbemycyny przez okres przekraczający sześć miesięcy powodowało, że poziom najniższego stężenia spinosadu i oksymu milbemycyny w osoczu podnosił się w trakcie badania. Poziom najniższego stężenia spinosadu ulegał podwojeniu co miesiąc aż do piątego miesiąca. Wzrost poziomu stężenia w osoczu ściśle korelował z wydłużeniem końcowych okresów półtrwania. W innym badaniu, po wielokrotnym comiesięcznym

podaniu doustnym 70 mg spinosadu i 1,18 mg oksymu milbemycyny/kg masy ciała nakarmionym młodym psom przez dwanaście kolejnych miesięcy, stan ustalony ekspozycji organizmu na lek (AUC) został osiągnięty przed miesiącem 7. W tym momencie ekspozycja organizmu na lek (AUC) u młodych osobników była porównywalna do ekspozycji u osobników dorosłych. Wartości C_{max} były porównywalne pomiędzy osobnikami młodymi i dorosłymi poczynając od miesiąca 1, wskazując, że ryzyko wystąpienia ostrej toksyczności się nie zwiększało.

U dorosłych psów po doustnym, powtarzanym podawaniu spinosadu i oksymu milbemycyny przez sześć kolejnych miesięcy obserwowano wydłużanie końcowych okresów półtrwania do trzeciego miesiąca. W oddzielnym badaniu przy trzech kolejnych podaniach produktu w miesięcznych odstępach czasu nie odnotowano wzrostu wartości $C_{maks.}$, pola powierzchni pod krzywą (AUC) ani wydłużenia końcowych okresów półtrwania, porównując wartości z trzeciego i pierwszego miesiąca. W innym badaniu, po wielokrotnym comiesięcznym podaniu doustnym 70 mg spinosadu i 1,18 mg oksymu milbemycyny/kg masy ciała nakarmionym dorosłym psom przez dwanaście kolejnych miesięcy, stan ustalony ekspozycji organizmu na lek (AUC) został osiągnięty w trzecim miesiącu.

Pudełko tekturowe zawierające blistry z 1, 3 lub 6 tabletkami do żucia. Niektóre wielkości opakowań mogą nie być dostępne w obrocie.

W celu uzyskania informacji na temat niniejszego produktu leczniczego weterynaryjnego, należy kontaktować się z lokalnymi przedstawicielami podmiotu odpowiedzialnego.

Produkt leczniczy bez ważnego pozwolenia nadopuszczalnego do obrotu