

Medicamento já não autorizado

ANEXO I

RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO

1. NOME DO MEDICAMENTO VETERINÁRIO

Trifexis 270 mg/4,5 mg comprimidos mastigáveis para cães (3.9 – 6.0 kg)
Trifexis 425 mg/7,1 mg comprimidos mastigáveis para cães (6.1 – 9.4 kg)
Trifexis 665 mg/11,1 mg comprimidos mastigáveis para cães (9.5 – 14.7 kg)
Trifexis 1040 mg/17,4 mg comprimidos mastigáveis para cães (14.8 – 23.1 kg)
Trifexis 1620 mg/27 mg comprimidos mastigáveis para cães (23.2 – 36.0 kg)

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Substâncias activas:

Cada comprimido contém:

	Spinosad	Milbemicina oxima
Trifexis 270 mg/4,5 mg	270 mg	4,5 mg
Trifexis 425 mg/7,1 mg	425 mg	7,1 mg
Trifexis 665 mg/11,1 mg	665 mg	11,1 mg
Trifexis 1040 mg/17,4 mg	1040 mg	17,4 mg
Trifexis 1620 mg/27 mg	1620 mg	27,0 mg

Para a lista completa de excipientes, ver seção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Comprimidos mastigáveis.

Comprimidos mosqueados, de cor cobre acastanhado, redondos, biconvexos, com um código gravado num dos lados e ondulações no outro lado.

A lista seguinte apresenta o código e o número de ondulações por cada dosagem do comprimido:

Comprimidos Trifexis 270 mg/4,5 mg:	4333 e 2 ondulações
Comprimidos Trifexis 425 mg/7,1 mg:	4346 e 3 ondulações
Comprimidos Trifexis 665 mg/11,1 mg:	4347 e sem ondulações
Comprimidos Trifexis 1040 mg/17,4 mg:	4349 e 4 ondulações
Comprimidos Trifexis 1620 mg/27 mg:	4336 e 5 ondulações

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Espécie(s)-alvo

Caninos (Cães).

4.2 Indicações de utilização, especificando as espécies-alvo

Para o tratamento e prevenção de infestações por pulga (*Ctenocephalides felis*) em cães, nos casos em que são necessárias, concomitantemente, uma ou mais das indicações seguintes:

- prevenção da dirofilariose (L3, L4 de *Dirofilaria immitis*),
- prevenção da angiostrongilose, por redução do nível de infecção com estágios adultos imaturos (L5) de *Angiostrongylus vasorum*,
- tratamento de infecções por nematodes gastrointestinais causadas por ancilostomídeos (L4, adulto imaturo, L5 e adulto de *Ancylostoma caninum*), ascarídeos (adulto imaturo L5 e adulto de *Toxocara canis* adulto de *Toxascaris leonina*) e tricurídeos (adulto de *Trichuris vulpis*).

O efeito preventivo contra reinfestações por pulga é resultado da atividade adulticida e da redução na produção de ovos e persiste durante um período de até 4 semanas após uma única administração do medicamento veterinário.

O medicamento veterinário pode ser utilizado como parte de uma estratégia de tratamento para o controlo da dermatite alérgica à picada de pulga (DAP).

4.3 Contra-indicações

Não administrar em cães com menos de 14 semanas de idade.

Não administrar em caso de hipersensibilidade às substâncias activas ou a algum dos excipientes.

4.4 Advertências especiais para cada espécie-alvo

A administração do medicamento veterinário deve basear-se no diagnóstico confirmado de infeção mista (ou risco de infeção, nos casos em que se aplique a prevenção) em simultâneo (ver também a seção 4.2).

Todos os cães da casa devem ser tratados. Os gatos da casa devem ser tratados com um medicamento veterinário autorizado para administração nessa espécie.

As pulgas dos animais domésticos muitas vezes infestam a cesta, cama e áreas habituais de repouso do animal, como por exemplo carpetes e mobiliário. No caso de uma infestação massiva por pulgas e no início das medidas de controlo, estas áreas devem ser tratadas com um insecticida adequado e depois aspiradas regularmente.

As pulgas podem persistir por um determinado período de tempo depois da administração do medicamento veterinário devido ao surgimento de pulgas adultas de pupas já existentes no ambiente. Tratamentos mensais regulares com a substância activa insecticida, spinosad, quebram o ciclo de vida das pulgas, podendo ser necessários para controlar a população de pulgas em ambientes domésticos contaminados.

Os parasitas podem desenvolver resistência a qualquer classe de anti-helmínticos após a administração frequente e repetida de um anti-helmíntico dessa mesma classe. Por conseguinte, a administração deste medicamento veterinário deve basear-se na avaliação de cada caso individual e na informação epidemiológica local relativamente à sensibilidade actual da espécie-alvo de modo a limitar a possibilidade de uma seleção futura para a resistência.

A manutenção da eficácia de lactonas macrocíclicas é crucial para o controlo de *Dirofilaria immitis*; por conseguinte, para minimizar o risco de seleção de resistência, recomenda-se que os cães sejam verificados quanto à presença de antígenos em circulação e de microfilárias no sangue no início de cada ciclo antes de iniciar os tratamentos preventivos mensais.

4.5 Precauções especiais de utilização

Precauções especiais de utilização em animais

Administrar com precaução a cães com epilepsia preexistente.

Não se realizaram estudos em cães doentes ou convalescentes, pelo que o medicamento veterinário só deve ser administrado com base numa avaliação de benefício-risco do médico veterinário responsável pelo tratamento.

A segurança deste medicamento veterinário em cães sensíveis a avermectina/cães com uma mutação MDR-1 não foi suficientemente demonstrada. Estes cães podem ter um risco mais elevado de

ocorrência de efeitos adversos quando tratados com este medicamento veterinário, pelo que devem ser tratados com especial precaução.

Não é possível efetuar uma dosagem precisa em cães com um peso inferior a 3,9 kg. A administração do medicamento veterinário nestes cães não é, por isso, recomendada.

O regime posológico recomendado terá de ser seguido, mas não ultrapassado (ver seção 4.10).

A administração segura da dose máxima recomendada (70 mg/kg de spinosad e 1,18 mg/kg de milbemicina oxima) administrada em cápsulas foi demonstrada por um período de 12 meses. Foi observado um ligeiro aumento do nível plasmático de enzimas hepáticas e da amplitude da distribuição da hemoglobina (*haemoglobin distribution width, HDW*) no decurso do estudo, mas não foram atribuídos sinais clinicamente relevantes a estas alterações. A administração segura em situações de sobredosagem até 3,6 vezes a dose recomendada foi demonstrada após 6 administrações mensais.

Antes da primeira administração, os cães em áreas endémicas de dirofilariose ou que tenham visitado áreas endémicas de dirofilariose terão de ser testados quanto à presença de uma infeção existente de dirofilariose. De acordo com o critério do médico veterinário, os cães infectados terão de ser tratados com um adalcida para eliminar as dirofilárias adultas.

Recomenda-se que observe o cão tratado quanto a possíveis reações adversas até 24 horas após a administração do medicamento veterinário (ver seção 4.6). Em caso de reações adversas, consultar o seu médico veterinário.

Precauções especiais a adoptar pela pessoa que administra o medicamento aos animais

A ingestão acidental pode causar reações adversas.

Em caso de ingestão acidental, dirija-se imediatamente a um médico e mostre-lhe o folheto informativo ou o rótulo.

Lavar as mãos depois de administrar.

As crianças não devem entrar em contacto com o medicamento veterinário. A ingestão acidental pode causar reações adversas.

4.6 Reações adversas (frequência e gravidade)

Uma reação adversa observada frequentemente é o vômito, que ocorre nas primeiras 48 horas após a administração da dose preconizada. Na maioria dos casos, o vômito foi transitório e ligeiro, não necessitando de tratamento sintomático.

Com doses de 30 a 60 mg de spinosad e 0,5 a 1 mg de milbemicina oxima por kg de peso corporal, observaram-se com frequência letargia, anorexia/diminuição do apetite, diarreia, prurido, dermatite e vermelhidão da pele e das orelhas. Hipersalivação, tremores musculares, ataxia e convulsões foram pouco frequentes. Relatórios pós-autorização para o spinosad indicam que, em casos muito raros, observaram-se cegueira, compromisso da visão e outras perturbações oculares.

A frequência dos eventos adversos é definida utilizando a seguinte convenção:

- Muito comum (mais de 1 em 10 animais apresentando evento(s) adverso(s) durante o decurso de um tratamento)
- Comum (mais de 1 mas menos de 10 animais em 100 animais)
- Pouco frequentes (mais de 1 mas menos de 10 animais em 1.000 animais)
- Raros (mais de 1 mas menos de 10 animais em 10.000 animais)
- Muito rara (menos de 1 animal em 10.000 animais, incluindo relatos isolados).

4.7 Utilização durante a gestação, a lactação e a postura de ovos

Estudos laboratoriais sobre o efeito de spinosad e milbemicina oxima em ratos e coelhos não produziram nem qualquer evidência de efeitos teratogênicos, fetotóxicos ou maternotóxicos nem qualquer efeito na capacidade reprodutora dos machos e das fêmeas.

A segurança deste medicamento veterinário não foi suficientemente estabelecida em cadelas gestantes e em cadelas lactantes. O Spinosad é excretado no colostro e no leite de cadelas em lactação. A excreção de milbemicina oxima em cadelas em lactação não foi testada e a segurança para os cachorros lactentes não foi estabelecida. Por isso, este medicamento veterinário só deve ser administrado durante a gestação e a lactação tendo em conta a avaliação do benefício/risco efetuada pelo médico veterinário.

Uma vez que a segurança do medicamento veterinário não foi determinada em machos reprodutores, este só deve ser administrado tendo em conta a avaliação do benefício-risco efetuada pelo médico veterinário responsável pelo tratamento.

4.8 Interações medicamentosas e outras formas de interação

O Spinosad e a milbemicina oxima mostraram ser substratos da P-glicoproteína (P-gp) e portanto podem interagir com outros substratos da P-gp (por exemplo, digoxina, doxorubicina) ou com outras lactonas macrocíclicas. Por conseguinte, o tratamento concomitante com outros substratos da P-gp pode levar a uma toxicidade aumentada.

Relatórios efetuados após a autorização, no seguimento de uma administração concomitante de spinosad com ivermectina, fora da indicação terapêutica, indicam que os cães apresentaram tremores/contrações musculares, salivação/sialorreia, convulsões, ataxia, midríase, cegueira e desorientação.

4.9 Posologia e via de administração

Via oral.

Dosagem:

O medicamento veterinário deve ser administrado de acordo com a tabela que se segue, para que a dosagem 45 a 70 mg de spinosad e 0,75 a 1,18 mg de milbemicina oxima/kg de massa corporal seja assegurada.

Peso (kg) do cão	Número e dosagem dos comprimidos a ser administrados:				
	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

Método de administração:

O medicamento veterinário deve ser administrado juntamente com a comida ou após a alimentação. Com base na situação epidemiológica local, o medicamento veterinário pode ser administrado mensalmente ao longo de todo o ciclo, na dose recomendada, conforme descrito abaixo. No entanto, este medicamento veterinário de combinação (Trifexis) não pode ser administrado durante mais de 6 meses consecutivos num ano.

Se os cães não aceitarem directamente o(s) comprimido(s), este(s) pode(m) ser administrado(s) juntamente com a comida. A duração da eficácia do medicamento veterinário pode ser reduzida se a dose for administrada de estômago vazio.

Após a administração do comprimido, monitorizar o cão atentamente. Se ocorrer vômito no período de uma hora após a administração e o comprimido for visível, administrar novamente uma dose completa.

Se for esquecida uma dose, administrar o medicamento veterinário quando der novamente comida. Depois iniciar um novo calendário de administração mensal a partir desse dia.

Este medicamento veterinário pode ser administrado como parte de uma estratégia sazonal de prevenção quando estão presentes pulgas, mosquitos ou caracóis/lesmas.

Cães que não vivem em áreas endémicas de dirofilariose:

O Trifexis pode ser administrado como parte da prevenção sazonal de pulgas (substituindo o tratamento com um medicamento monovalente para pulgas) nos cães diagnosticados com infeção concomitante por nematodes gastrointestinais. Um único tratamento é eficaz para o tratamento dos nematodes gastrointestinais. Após o tratamento da infeção por nematodes, a continuação da prevenção de pulgas deve prosseguir com um medicamento veterinário monovalente.

Cães que vivem em áreas endémicas de dirofilariose:

Antes do tratamento com Trifexis, devem ser consideradas as recomendações constantes na secção 4.5.

Para a prevenção da dirofilariose e o tratamento e prevenção concomitantes de infestações por pulgas, o medicamento veterinário terá de ser administrado regularmente a intervalos mensais durante o período do ano em que estiverem presentes mosquitos e pulgas. O medicamento veterinário também terá de ser administrado 1 mês antes do aparecimento esperado de mosquitos. Recomenda-se que o tratamento de prevenção da dirofilariose seja continuado regularmente a intervalos mensais até pelo menos 1 mês após a última exposição aos mosquitos, mas não pode ser administrado durante mais de 6 meses consecutivos em qualquer ano, usando Trifexis.

Quando o Trifexis é utilizado para substituir um outro medicamento veterinário preventivo de dirofilariose, a primeira aplicação de Trifexis terá de ser efetuada no período de um mês a partir da última dose da medicação anterior.

Os cães que se deslocem para uma região endémica de dirofilariose devem iniciar a medicação no prazo de um mês após a chegada ao local. O tratamento de prevenção da dirofilariose deve ser continuado mensalmente, com a última administração efetuada um mês após o cão sair dessa região, mas não pode ser administrado durante mais de 6 meses consecutivos em qualquer ano, usando Trifexis.

Para a prevenção da angiostrongilose ao reduzir o nível de infeção com adultos imaturos (L5) de larvas de *Angiostrongylus vasorum* concomitante tratamento e prevenção de infestação por pulgas, o medicamento veterinário deve ser administrado em intervalos mensais regulares durante a época do ano em que os caracóis/lesmas e pulgas estão presentes. Recomenda-se que a prevenção da angiostrongilose seja continuada até pelo menos 1 mês antes da última exposição a caracóis e lesmas, mas não por mais de 6 meses consecutivos de administração de Trifexis num ano.

Procurar aconselhamento do médico veterinário relativamente a informações sobre o período de tempo óptimo para iniciar o tratamento com este medicamento.

4.10 Sobredosagem (sintomas, procedimentos de emergência, antídotos), se necessário

A administração oral de comprimidos combinados de spinosad e milbemicina oxima a doses cumulativas médias de até 255 mg de spinosad e de 4,2 mg de milbemicina oxima por kg de peso

corporal (até 3,6 vezes a dose máxima recomendada) durante 6 períodos consecutivos de administração em cães jovens foi bem tolerada. Observaram-se vômitos nos cães tratados e de controlo com frequências semelhantes. As reações adversas observadas no decurso deste estudo incluíram vômitos, diarreias, lesões cutâneas, salivação, tremores, diminuição da atividade, tosse e vocalização.

Em sobredosagens agudas correspondentes a 1,5 vezes a dose máxima recomendada, os vômitos ocorreram em 17% dos cães e a hipersalivação ocorreu em 8% dos cães. Em sobredosagens agudas correspondentes a 3 vezes a dose máxima recomendada, os vômitos ocorreram em metade dos animais, por vezes repetidamente. Na toma de uma dose três vezes superior à dose recomendada, foram observados acontecimentos adversos potencialmente de origem neurológica (ex. diminuição da atividade (8%), hipersalivação (17%) ou vacilação (8%)). Foi observada uma atividade decrescida com a mesma frequência no controlo e nos cães tratados com uma dose superior em três vezes à dose recomendada. Todos os acontecimentos adversos foram transitórios e não necessitaram de tratamento.

Após a administração de spinosad, observou-se que a incidência de vômito no dia da administração ou no dia seguinte aumentava em função da dose. O vômito é muito provavelmente causado por um efeito local no intestino delgado. Em doses acima da dose recomendada, o vômito torna-se um acontecimento muito frequente.

Observou-se neurotoxicidade, caracterizada por depressão ligeira transitória, ataxia, tremores, midríase e salivação excessiva em cães aos quais foram administradas doses múltiplas mais elevadas apenas de milbemicina oxima (5 a 10 mg/kg).

Não existe qualquer antídoto. No caso de sinais clínicos de reações adversas, tratar sintomaticamente.

4.11 Intervalo(s) de segurança

Não aplicável.

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

Grupo farmacoterapêutico: Produtos antiparasitários, insecticidas e repelentes – endectocidas.
Código ATCvet: QP54AB51 (combinações de milbemicina).

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

O Spinosad inclui espinosina A e espinosina D. A atividade insecticida de spinosad é caracterizada por uma excitação nervosa que provoca contrações musculares e tremores, prostração, paralisia e morte rápida da pulga. Estes efeitos são principalmente causados pela activação de receptores de acetilcolina nicotínica (nAChRs). Não interage com locais de ligação conhecidos de outros insecticidas nicotínicos ou que transmitam GABA, tais como neonicotinóides (imidaclopride ou nitenpiram), fiproles (fipronil), milbemicinas, avermectinas (por exemplo a selamectina) ou ciclodienos, actuando, por isso, através de um novo mecanismo insecticida. Assim, o spinosad possui um modo de ação diferente de outros medicamentos de controlo de insectos ou de pulgas. O Spinosad começa a matar as pulgas 30 minutos após a sua administração; 100% das pulgas estão mortas/a morrer nas 4 horas após o tratamento.

A Milbemicina oxima é um endectocida antiparasitário que pertence às lactonas macrocíclicas. A Milbemicina oxima é isolada a partir da fermentação de *Streptomyceshygroscopicus* var. aureolacrimosus. É activa contra ácaros, fases larvares e adultas de nematodes, bem como larvas de *Dirofilaria immitis*. A atividade de milbemicina oxima está relacionada com a sua actuação na neurotransmissão dos invertebrados. A Milbemicina oxima, tal como as avermectinas e outras milbemicinas, aumenta a permeabilidade membrana dos nematodes e dos insectos aos iões de cloro, através dos canais de iões de cloro mediados por glutamato (relacionados com os receptores GABA e de glicina dos vertebrados). Isto leva à hiperpolarização da membrana neuromuscular e à paralisia flácida e à morte do parasita.

5.2 Propriedades farmacocinéticas

Aproximadamente 90% de spinosad é constituído por espinosina A e D. Desses 90%, a razão de espinosina A para A+D é de 0,85, quando calculada como espinosina A/espinosina A+D. A consistência deste quadro na farmacocinética e em outros estudos indica uma semelhança na absorção, metabolismo e eliminação das duas espinosinas principais.

Após a administração oral de 45 mg de spinosad e de 0,75 mg de milbemicina oxima/kg de peso corporal a cães alimentados, as espinosinas A e D são rapidamente absorvidas e extensamente distribuídas. A ligação às proteínas do plasma é elevada (> 98 %). A biodisponibilidade mostrou ser elevada. A média de $T_{m\acute{a}x}$ para as espinosinas A e D foi de 4 horas e a média da semivida de eliminação variou entre as 131 e as 135 horas. Os valores de AUC aumentaram de forma aproximadamente linear, enquanto os valores de $C_{m\acute{a}x}$ aumentaram de forma ligeiramente inferior à linear com taxas incrementais de doses ao longo do intervalo de dosagem terapêutico pretendido. Além disso, em estudos contendo apenas spinosad, os valores de AUC e $C_{m\acute{a}x}$ foram mais elevados nos cães alimentados do que nos cães em jejum, pelo que se recomenda tratar os cães juntamente com alimentos, uma vez que isso maximiza a oportunidade para as pulgas ingerirem quantidades letais de spinosad.

Em estudos realizados apenas com spinosad, os metabolitos biliar, fecal e urinário primários, quer no rato quer no cão, foram identificados como espinosinasdesmetiladas, conjugados de glutathiona dos compostos parentais e espinosinas A e D N-desmetiladas. A excreção é maioritariamente feita através da bÍlis e das fezes e da urina, embora em menor extensão. A excreção fecal ocorre na vasta maioria dos metabolitos nos cães.

Milbemicina oxima é uma lactona macrocÍclica sistémica contendo dois factores principais, A_3 e A_4 (a proporção de $A_3:A_4$ é de 20:80). Ao contrário de spinosad, a proporção consistente dos factores individuais não se mantém nos estudos de farmacocinética. Milbemicina A_4 5-oxima tende a ser eliminada mais lentamente, resultando numa exposição aproximadamente 10 vezes superior à de Milbemicina A_3 5-oxima. As concentrações plasmáticas de milbemicina oxima e de alguns parâmetros farmacocinéticos aumentam com a presença de spinosad. A milbemicina A_3 e A_4 5-oximas são rapidamente absorvidas e extensivamente distribuídas nos cães após a administração oral. A ligação às proteínas do plasma é elevada (>96%). A biodisponibilidade mostrou ser elevada. A média de $T_{m\acute{a}x}$ para as milbemicina A_3 e A_4 5-oximas foi tipicamente de 4 horas e a média da semivida de eliminação foi de 33,9 e de 77,2 horas. Os valores de AUC aumentaram de forma aproximadamente linear, enquanto os valores de $C_{m\acute{a}x}$ aumentaram de forma ligeiramente inferior à linear com taxas incrementais de doses ao longo do intervalo de dosagem terapêutico pretendido.

Os metabolitos fecais e urinários primários nos cães foram identificados como sendo conjugados glucurónidos de milbemicina A_3 ou A_4 5-oximas, milbemicina A_3 ou A_4 5-oximas desalquiladas e milbemicina A_4 5-oxima hidroxilada. Em ratos aos quais foi administrada milbemicina A_4 5-oxima, os principais metabolitos identificados na urina e nas fezes foram mono-, di- e tri-hidrocinâmica A_4 5-oximas. Nos cães, a hidroximilbemicina A_4 5-oxima apenas foi detectada no plasma, mas não na urina nem nas fezes, sugerindo a excreção predominante de metabolitos conjugados no cão. A excreção ocorre sobretudo através das fezes, e também da urina, embora em menor extensão. A excreção fecal ocorre na vasta maioria dos metabolitos nos cães.

A administração oral repetida mensalmente de spinosad e milbemicina oxima ao longo de seis meses revelou evidência da acumulação de spinosad e de milbemicina oxima em cães juvenis. Nos cães juvenis, a administração oral repetida de spinosad e milbemicina oxima num período de seis meses resultou no aumento das concentrações no plasma de spinosad e milbemicina durante o estudo. As concentrações de spinosad duplicaram mensalmente até ao mês 5. O aumento nas concentrações de plasma esteve fortemente correlacionado com um aumento nas semividas de eliminação terminal. Noutro estudo, após administração oral repetida de spinosad 70 mg e milbemicina oxima 1,18 mg/kg de peso corporal para alimentar cães juvenis durante dose meses consecutivos, o estado estável para exposição sistémica (AUC) foi alcançado ao mês 7. Neste ponto, a exposição sistémica (AUC) em

juvenis foi comparável à dos adultos. A $C_{máx}$ foi comparável entre os juvenis e os adultos começando no mês 1, indicando nenhum aumento de risco de toxicidade aguda.

Em cães adultos, após a administração oral repetida de spinosad e milbemicina oxima durante seis meses consecutivos, foram observados aumentos na semivida de eliminação terminal até ao mês 3. Num estudo em separado com três administrações mensais consecutivas, não foram observados aumentos na $C_{máx}$ ou AUC, nem foram notadas semividas de eliminação quando comparando valores do terceiro e primeiro mês. Noutro estudo, após administração oral repetida de spinosad 70 mg e milbemicina oxima 1,18 mg/kg de peso corporal para alimentar cães adultos durante doze meses consecutivos, o estado estável para exposição sistémica (AUC) foi alcançado no mês 3.

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1 Lista de excipientes

Celulose microcristalina
Hidroxipropilcelulose
Sílica coloidal, anídrica
Croscarmelose sódica
Estearato de magnésio
Aromatizante artificial com sabor a carne bovina

6.2 Incompatibilidades

Não aplicável.

6.3 Prazo de validade

Prazo de validade do medicamento veterinário tal como embalado para venda: 3 anos.

6.4 Precauções especiais de conservação

Este medicamento veterinário não necessita de quaisquer precauções especiais de conservação.

6.5 Natureza e composição do acondicionamento primário

Carteiras “blister” (de 1, 3 ou 6 comprimidos mastigáveis) numa embalagem de cartão. As carteiras “blister” são formadas a partir de laminados de alumínio, com selagem térmica com um revestimento à base de PVC (a superfície de contacto com o produto é em PVC).

A embalagem de cartão contém uma carteira “blister”.

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

6.6 Precauções especiais para a eliminação de medicamentos veterinários não utilizados ou de desperdícios derivados da utilização desses medicamentos

O medicamento veterinário não utilizado ou os seus desperdícios devem ser eliminados de acordo com os requisitos nacionais.

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Eli Lilly and Company Ltd
Elanco Animal Health
Priestley Road

Basingstoke
Hampshire
RG24 9NL
REINO UNIDO

8. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO

Data da primeira autorização: 19/09/2013

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO

Encontram-se disponíveis informações detalhadas sobre este medicamento veterinário no *website* da Agência Europeia do Medicamento (<http://www.ema.europa.eu/>).

11. PROIBIÇÃO DE VENDA, FORNECIMENTO E/OU UTILIZAÇÃO

Não aplicável.

ANEXO II

- A. FABRICANTE RESPONSÁVEL PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE**
- B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO RELATIVAMENTE AO FORNECIMENTO OU UTILIZAÇÃO**
- C. INDICAÇÃO DOS LIMITES MÁXIMOS DE RESÍDUOS**
- D. OBRIGAÇÕES ESPECÍFICAS A CUMPRIR PELO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

A. FABRICANTE RESPONSÁVEL PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE

Eli Lilly and Company Ltd
Speke Operations
Fleming Road
Liverpool
L24 9LN
REINO UNIDO

B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO RELATIVAMENTE AO FORNECIMENTO OU UTILIZAÇÃO

Medicamento veterinário sujeito a receita médico-veterinária.

C. INDICAÇÃO DOS LIMITES MÁXIMOS DE RESÍDUOS

Não aplicável.

D. OBRIGAÇÕES ESPECÍFICAS A CUMPRIR PELO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Medicamento já não autorizado

Medicamento já não autorizado

ANEXO III
ROTULAGEM E FOLHETO INFORMATIVO

Medicamento já não autorizado

A. ROTULAGEM

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO

Embalagem exterior

1. NOME DO MEDICAMENTO VETERINÁRIO

Trifexis 270 mg/4,5 mg comprimidos mastigáveis para cães(3.9 – 6.0 kg)

Trifexis 425 mg/7,1 mg comprimidos mastigáveis para cães(6.1 – 9.4 kg)

Trifexis 665 mg/11,1 mg comprimidos mastigáveis para cães(9.5 – 14.7 kg)

Trifexis 1040 mg/17,4 mg comprimidos mastigáveis para cães(14.8 – 23.1 kg)

Trifexis 1620 mg/27 mg comprimidos mastigáveis para cães(23.2 – 36.0 kg)

spinosad/milbemicina oxima

2. DESCRIÇÃO DAS SUBSTÂNCIAS ACTIVAS E OUTRAS SUBSTÂNCIAS

spinosad 270 mg/milbemicina oxima 4,5 mg

spinosad 425 mg/milbemicina oxima 7,1 mg

spinosad 665 mg/milbemicina oxima 11,1 mg

spinosad 1040 mg/milbemicina oxima 17,4 mg

spinosad 1620 mg/milbemicina oxima 27 mg

3. FORMA FARMACÊUTICA

Comprimidos para mastigar

4. DIMENSÃO DA EMBALAGEM

1 comprimidomastigável

3 comprimidosmastigáveis

6 comprimidosmastigáveis

5. ESPÉCIES-ALVO

Caninos (Cães).

6. INDICAÇÃO (INDICAÇÕES)

Tratamento e prevenção de infestações por pulgas em casos em que a prevenção concomitante de dirofilaria, angiostrongilose e/ou o tratamento concomitante de infeções por nematodes são indicados.

7. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Administrar com alimento.

Antes de utilizar, leia o folheto informativo.

8. INTERVALO DE SEGURANÇA

9. ADVERTÊNCIA(S) ESPECIAL (ESPECIAIS), SE NECESSÁRIO

Antes de utilizar, leia o folheto informativo.

10. PRAZO DE VALIDADE

VAL {mês/ano}

11. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

12. PRECAUÇÕES ESPECIAIS DE ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS SEUS DESPERDÍCIOS, SE FOR CASO DISSO

Eliminação: ler o folheto informativo.

13. MENÇÃO “EXCLUSIVAMENTE PARA USO VETERINÁRIO” E CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E À UTILIZAÇÃO, se for caso disso

Uso veterinário. Medicamento veterinário sujeito a receita médico-veterinária.

14. MENÇÃO “MANTER FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS”

Mantem fora da vista e do alcance das crianças.

15. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Eli Lillyand Company Ltd
Elanco Animal Health
Priestley Road
Basingstoke
Hampshire
RG24 9NL
REINO UNIDO

16. NÚMERO(S) DE REGISTO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

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

17. NÚMERO DO LOTE DE FABRICO

Lote {número}

Medicamento já não autorizado

INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR NAS EMBALAGENS “BLISTER”

BLISTER

1. NOME DO MEDICAMENTO VETERINÁRIO

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

2. NOME DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Eli Lillyand Company Ltd

3. PRAZO DE VALIDADE

EXP {mês/ano}

4. NÚMERO DO LOTE

Lot {número}

5. MENÇÃO “EXCLUSIVAMENTE PARA USO VETERINÁRIO”

Uso veterinário.

Medicamento já não autorizado

B. FOLHETO INFORMATIVO

FOLHETO INFORMATIVO PARA:
Trifexis 270 mg/4,5 mg comprimidos mastigáveis para cães
Trifexis 425 mg/7,1 mg comprimidos mastigáveis para cães
Trifexis 665 mg/11,1 mg comprimidos mastigáveis para cães
Trifexis 1040 mg/17,4 mg comprimidos mastigáveis para cães
Trifexis 1620 mg/27 mg comprimidos mastigáveis para cães

1. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO E DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE FABRICO RESPONSÁVEL PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE, SE FOREM DIFERENTES

Titular da autorização de introdução no mercado:

Eli Lillyand Company Ltd
Elanco Animal Health
PriestleyRoad
Basingstoke
Hampshire
RG24 9NL
REINO UNIDO

Fabricante responsável pela libertação dos lotes:

Eli Lillyand Company Ltd
SpekeOperations
Fleming Road
Liverpool
L24 9LN
REINO UNIDO

2. NOME DO MEDICAMENTO VETERINÁRIO

Trifexis 270 mg/4,5 mg comprimidos mastigáveis para cães (3.9 – 6.0 kg)
Trifexis 425 mg/7,1 mg comprimidos mastigáveis para cães(6.1 – 9.4 kg)
Trifexis 665 mg/11,1 mg comprimidos mastigáveis para cães(9.5 – 14.7 kg)
Trifexis 1040 mg/17,4 mg comprimidos mastigáveis para cães(14.8 – 23.1 kg)
Trifexis 1620 mg/27 mg comprimidos mastigáveis para cães(23.2 – 36.0 kg)

Spinosad/milbemicina oxima

3. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ACTIVA(S) E OUTRA(S) SUBSTÂNCIA(S)

Substâncias activas:

Cada comprimido contém:

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

Os comprimidos são mosqueados, de cor cobre a castanho, redondos e mastigáveis. A lista seguinte apresenta o código e o número de ondulações por cada dosagem do comprimido:

Comprimidos Trifexis 270 mg/4,5 mg:	4333 e 2 ondulações
Comprimidos Trifexis 425 mg/7,1 mg:	4346 e 3 ondulações
Comprimidos Trifexis 665 mg/11,1 mg:	4347 e sem ondulações

Comprimidos Trifexis 1040 mg/17,4 mg:	4349 e 4 ondulações
Comprimidos Trifexis 1620 mg/27 mg:	4336 e 5 ondulações

4. INDICAÇÃO (INDICAÇÕES)

Para o tratamento e prevenção de infestações por pulga (*Ctenocephalides felis*) em cães, nos casos em que são necessárias, concomitantemente, uma ou mais das indicações seguintes:

- prevenção da dirofilariose (L3, L4 de *Dirofilaria immitis*),
- prevenção da angiostrongilose, por redução do nível de infecção com estágios adultos imaturos (L5) de *Angiostrongylus vasorum*,
- tratamento de infecções por nematodes gastrointestinais causadas por ancilostomídeos (L4, adulto imaturo, L5 e adulto de *Ancylostoma caninum*), ascarídeos (adulto imaturo L5 e adulto de *Toxocara canise* adulto de *Toxascaris leonina*) e tricurídeos (adulto de *Trichuris vulpis*).

O efeito preventivo contra reinfestações por pulga é resultado da atividade adulticida e da redução na produção de ovos e persiste durante um período de até 4 semanas após uma única administração deste medicamento veterinário.

O medicamento veterinário pode ser utilizado como parte de uma estratégia de tratamento para o controlo da dermatite alérgica à picada de pulga (DAP).

5. CONTRA-INDICAÇÕES

Não administrar a cães com menos de 14 semanas de idade.
Não administrar em casos de hipersensibilidade conhecida à substância activa ou a qualquer um dos excipientes.

6. REAÇÕES ADVERSAS

Uma reação adversa observada frequentemente é o vômito, que ocorre nas primeiras 48 horas após a administração da dose preconizada. Na maioria dos casos, os vômitos foram transitórios e ligeiros, não necessitando de tratamento sintomático.

Com doses de 30 a 60 mg de spinosad e 0,5 a 1 mg de milbemicina oxima por kg de peso corporal, observaram-se com frequência letargia, anorexia/diminuição do apetite, diarreia, prurido, dermatite e vermelhidão da pele e das orelhas. Hipersalivação, tremores musculares, ataxia e convulsões foram pouco frequentes. Relatórios pós-autorização para o spinosad indicam que, em casos muito raros, observaram-se cegueira, compromisso da visão e outras perturbações oculares.

A frequência dos eventos adversos é definida utilizando a seguinte convenção:

- Muito comum (mais de 1 em 10 animais apresentando evento(s) adverso(s) durante o decurso de um tratamento)
- Comum (mais de 1 mas menos de 10 animais em 100 animais)
- Pouco frequentes (mais de 1 mas menos de 10 animais em 1.000 animais)
- Raros (mais de 1 mas menos de 10 animais em 10.000 animais)
- Muito rara (menos de 1 animal em 10.000 animais, incluindo relatos isolados)).

Caso detete efeitos graves ou outros efeitos não mencionados neste folheto, informe o médico veterinário.

7. ESPÉCIES-ALVO

Caninos (Cães).

8. DOSAGEM EM FUNÇÃO DA ESPÉCIE, VIA(S) E MODO DE ADMINISTRAÇÃO

Via oral.

Dosagem:

O medicamento veterinário deve ser administrado de acordo com a tabela que se segue, para que a dosagem 45 a 70 mg de spinosad e 0,75 a 1,18 mg de milbemicina oxima/kg de massa corporal seja assegurada.

Peso (kg) do cão	Número e dosagem dos comprimidos a ser administrados:				
	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

Método de administração:

O Trifexis comprimidos deve ser administrado ao cão com o respectivo alimento, ou imediatamente após a alimentação.

Com base na situação epidemiológica local e a decisão do veterinário que receita o medicamento veterinário, o medicamento veterinário pode ser administrado mensalmente durante a estação, na dose recomendada, conforme descrito abaixo. No entanto, este medicamento veterinário de combinação (Trifexis) não pode ser administrado durante mais de 6 meses consecutivos num ano.

Se os cães não aceitarem directamente o(s) comprimido(s), este(s) pode(m) ser administrado(s) juntamente com a comida. A duração da eficácia pode ser reduzida se a dose for administrada de estômago vazio.

Após a administração do comprimido, monitorizar o cão atentamente. Se ocorrer vômito no período de uma hora após a administração e o comprimido for visível, administrar novamente uma dose completa.

Se for esquecida uma dose, administrar o medicamento veterinário quando der novamente comida. Depois iniciar um novo calendário de administração mensal a partir desse dia.

Este medicamento veterinário pode ser administrado como parte de uma estratégia sazonal de prevenção quando estão presentes pulgas, mosquitos ou caracóis/lesmas.

Cães que não vivem em áreas endémicas de dirofilariose:

O Trifexis pode ser administrado como parte da prevenção sazonal de pulgas (substituindo o tratamento com um medicamento veterinário monovalente para pulgas) nos cães diagnosticados com infeção concomitante por nematodes gastrointestinais. Um único tratamento é eficaz para o tratamento dos nematodes gastrointestinais. Após o tratamento da infeção por nematodes, a continuação da prevenção de pulgas deve prosseguir com um medicamento monovalente.

Cães que vivem em áreas endémicas de dirofilariose:

Antes do tratamento com Trifexis, devem ter-se em consideração as recomendações da seção 12.

Para a prevenção de dirofilariose e o tratamento e prevenção concomitantes de infestações por pulgas, o medicamento veterinário terá de ser administrado regularmente a intervalos mensais durante o período do ano em que estiverem presentes mosquitos e pulgas. O medicamento veterinário também terá de ser administrado 1 mês antes do aparecimento esperado de mosquitos. Recomenda-se que o tratamento de prevenção da dirofilariose seja continuado regularmente a intervalos mensais até pelo menos 1 mês após a última exposição aos mosquitos, mas não pode ser administrado durante mais de 6 meses consecutivos em qualquer ano, usando Trifexis.

Quando o Trifexis é administrado para substituir um outro medicamento veterinário preventivo de dirofilariose, a primeira aplicação de Trifexis terá de ser efetuada no período de um mês a partir da última dose da medicação anterior.

Os cães que se desloquem para uma região endémica de dirofilariose devem iniciar a medicação no prazo de um mês após a chegada ao local. O tratamento de prevenção da dirofilariose deve ser continuado mensalmente, com a última administração efetuada um mês após o cão sair dessa região, mas não pode ser administrado durante mais de 6 meses consecutivos em qualquer ano, usando Trifexis.

Para a prevenção da angiostrongilose ao reduzir o nível de infeção com adultos imaturos (L5) de larvas de *Angiostrongylus vasorum* concomitante tratamento e prevenção de infestação por pulgas, o medicamento veterinário deve ser administrado em intervalos mensais regulares durante a época do ano em que os caracóis/lesmas e pulgas estão presentes. Recomenda-se que a prevenção da angiostrongilose seja continuada até pelo menos 1 mês antes da última exposição a caracóis e lesmas, mas não por mais de 6 meses consecutivos de administração de Trifexis num ano.

Procure aconselhamento do médico veterinário relativamente a informações sobre o período de tempo óptimo para iniciar o tratamento com este medicamento.

9. INSTRUÇÕES COM VISTA A UMA UTILIZAÇÃO CORRETA

O medicamento veterinário deve ser administrado juntamente com a comida ou após a alimentação. Se os cães não aceitarem directamente o(s) comprimido(s), este(s) pode(m) ser administrado(s) juntamente com a comida. A duração da eficácia do medicamento pode ser reduzida se a dose for administrada de estômago vazio.

Após a administração do comprimido, monitorizar o cão atentamente. Se ocorrerem vômitos no período de uma hora após a administração e o comprimido for visível, administre novamente uma dose completa.

Se a dose não for visível, administre o medicamento quando der novamente comida. Depois, inicie o plano de dosagem mensal a partir desse dia.

10. INTERVALO DE SEGURANÇA

Não aplicável.

11. PRECAUÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

Não administrar depois de expirado o prazo de validade indicado na embalagem depois de EXP. Este medicamento veterinário não necessita de quaisquer precauções especiais de conservação.

12. ADVERTÊNCIA(S) ESPECIAL(AIS)

Precauções especiais para cada espécie-alvo:

O Trifexis comprimidos só deve ser administrado quando o médico veterinário confirmou um diagnóstico de infecção mista (ou risco de infecção, nos casos em que se aplique a prevenção) ao mesmo tempo (ver seção 4).

Todos os cães da casa devem ser tratados. Os gatos da casa devem ser tratados com um medicamento veterinário autorizado para administração nessa espécie.

As pulgas dos animais domésticos muitas vezes infestam a cesta, cama e áreas habituais de repouso do animal, como por exemplo carpetes e mobiliário. No caso de uma infestação massiva por pulgas e no início das medidas de controlo, estas áreas devem ser tratadas com um insecticida adequado e depois aspiradas regularmente.

As pulgas podem persistir por um determinado período de tempo depois da administração do medicamento veterinário devido ao surgimento de pulgas adultas de pupas já existentes no ambiente. Tratamentos mensais regulares com a substância activa insecticida contida neste medicamento veterinário (spinosad) quebram o ciclo de vida das pulgas, podendo ser necessários para controlar a população de pulgas em ambientes domésticos contaminados.

Os parasitas podem desenvolver resistência a qualquer classe de anti-helmínticos após a administração frequente e repetida de um anti-helmíntico dessa mesma classe. Por conseguinte, a administração deste medicamento veterinário deve basear-se na avaliação de cada caso individual e na informação epidemiológica local relativamente à sensibilidade actual da espécie-alvo de modo a limitar a possibilidade de uma seleção futura para a resistência.

A manutenção da eficácia de lactonas macrocíclicas é crucial para o controlo de *Dirofilaria immitis*; por conseguinte, para minimizar o risco de seleção de resistência, recomenda-se que os cães sejam verificados quanto à presença de antigénios em circulação e de microfilárias no sangue no início de cada ciclo antes de iniciar os tratamentos preventivos mensais.

Precauções especiais para utilização em animais:

Administrar com precaução em cães com epilepsia preexistente.

Não se realizaram estudos em cães doentes ou convalescentes, pelo que o medicamento veterinário só deve ser administrado com base numa avaliação de benefício-risco do médico veterinário responsável pelo tratamento.

A segurança deste medicamento veterinário em cães sensíveis a avermectina/cães com uma mutação MDR-1 não foi suficientemente demonstrada. Estes cães podem estar em risco mais elevado de efeitos adversos quando tratados com a substância, pelo que devem ser tratados com especial precaução.

Não é possível efetuar uma dosagem precisa em cães com um peso inferior a 3,9 kg. A administração do medicamento veterinário nestes cães não é, por isso, recomendada.

O regime posológico recomendado terá de ser seguido, mas não ultrapassado.

A administração segura da dose máxima recomendada (70 mg/kg de spinosad e 1,18 mg/kg de milbemicina oxima) administrada em cápsulas foi demonstrada por um período de 12 meses. Foi observado um ligeiro aumento do nível plasmático de enzimas hepáticas e da amplitude da distribuição da hemoglobina (*haemoglobin distribution width, HDW*) no decurso do estudo, mas não foram atribuídos sinais clinicamente relevantes a estas alterações. A administração segura em situações de sobredosagem até 3,6 vezes a dose recomendada foi demonstrada após 6 administrações mensais.

Antes da primeira administração do medicamento veterinário, os cães em áreas endêmicas de dirofilariose ou que tenham visitado áreas endêmicas de dirofilariose terão de ser testados quanto à presença de uma infecção existente de dirofilariose. De acordo com o critério do médico veterinário, os cães infectados terão de ser tratados com um adulticida para eliminar as dirofilárias adultas.

Recomenda-se que observe o cão tratado quanto a possíveis reações adversas até 24 horas após a administração do medicamento veterinário (ver seção 6). Em caso de reações adversas, consultar o seu veterinário.

Precauções especiais a adoptar pela pessoa que administra o medicamento aos animais:

Lavar as mãos depois de administrar.

A ingestão acidental pode causar reações adversas.

Em caso de ingestão acidental, procurar aconselhamento médico imediatamente e mostrar o folheto informativo ou o rótulo do medicamento ao médico.

As crianças não podem entrar em contacto com o medicamento veterinário. A ingestão acidental pode causar reações adversas.

Gestação e lactação:

Estudos laboratoriais (em ratos e coelhos) sobre o efeito do spinosad e da milbemicina oxima não produziram nem qualquer evidência de efeitos teratogénicos, fetotóxicos ou maternotóxicos nem qualquer efeito na capacidade reprodutora dos machos e das fêmeas.

A segurança deste medicamento veterinário não foi suficientemente estabelecida em cadelas gestantes e em cadelas lactantes. O Spinosad é excretado no colostro e no leite de cadelas em lactação. A excreção de milbemicina oxima em cadelas em lactação não foi testada e a segurança para os cachorros lactentes não foi estabelecida. Por isso, este medicamento veterinário só deve ser administrado durante a gestação e a lactação tendo em conta a avaliação do benefício-risco efetuada pelo médico veterinário.

Fertilidade:

Uma vez que a segurança deste medicamento veterinário não foi determinada em machos reprodutores, este só deve ser administrado tendo em conta a avaliação do benefício-risco efetuada pelo médico veterinário responsável pelo tratamento.

Interações medicamentosas e outras formas de interação:

O Spinosad e a milbemicina oxima mostraram ser substratos da P-glicoproteína (P-gp) e portanto podem interagir com outros substratos da P-gp (por exemplo, digoxina, doxorubicina) ou com outras lactonas macrocíclicas. Por conseguinte, o tratamento concomitante com outros substratos da P-gp pode levar a uma toxicidade aumentada.

Relatórios efetuados após a autorização, no seguimento de uma administração concomitante de spinosad com ivermectina, fora das indicações terapêuticas, indicam que os cães apresentaram tremores/contrações musculares, salivação/sialorreia, convulsões, ataxia, midríase, cegueira e desorientação.

Sobredosagem (sintomas, procedimentos de emergência, antídotos):

A administração oral de comprimidos combinados de spinosad e milbemicina oxima a doses cumulativas médias até 255 mg de spinosad e 4,2 mg de milbemicina oxima por kg de peso corporal (até 3,6 vezes a dose de tratamento recomendada) durante 6 períodos consecutivos de administração em cães jovens foi bem tolerada. Observaram-se vômitos nos cães tratados e de controlo com frequências semelhantes. As reações adversas observadas no decurso deste estudo incluíram vômitos, diarreias, lesões cutâneas, salivação, tremores, diminuição da atividade, tosse e vocalização.

Em sobredosagens agudas correspondentes a 1,5 vezes a dose máxima recomendada, os vômitos ocorreram em 17% dos cães e a hipersalivação ocorreu em 8% dos cães. Em sobredosagens agudas correspondentes a 3 vezes a dose máxima recomendada, os vômitos ocorreram em metade dos animais, por vezes repetidamente. Na toma de uma dosagem três vezes superior à recomendada, foram

observados eventos adversos potencialmente de origem neurológica (ex. diminuição da atividade (8%), hipersalivação (17%) ou vacilação (8%). Foi observada uma atividade decrescida na mesma frequência no controlo e nos cães tratados com uma dose três vezes superior à dose máxima recomendada. Todos os acontecimentos adversos foram transitórios e não necessitaram de tratamento.

Após a administração de spinosad, observou-se que a incidência de vômitos no dia da administração ou no dia seguinte aumentava em função da dose. Os vômitos são muito provavelmente causados por um efeito local no intestino delgado. Em doses acima da dose recomendada, o vômito torna-se um acontecimento muito frequente.

Observou-se neurotoxicidade, caracterizada por depressão ligeira transitória, ataxia, tremores, midríase e salivação excessiva em cães aos quais foram administradas doses múltiplas mais elevadas apenas de milbemicina oxima (5 a 10 mg/kg).

Não existe qualquer antídoto. Em caso de sinais clínicos de reações adversas, tratar sintomaticamente.

13. PRECAUÇÕES ESPECIAIS DE ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS SEUS DESPERDÍCIOS, SE FOR CASO DISSO

Os medicamentos não devem ser eliminados no lixo ou esgotos domésticos.

Pergunte ao seu médico veterinário como deve eliminar os medicamentos veterinários que já não são necessários. Estas medidas contribuem para a proteção do ambiente.

14. DATA DA ÚLTIMA APROVAÇÃO DO FOLHETO INFORMATIVO

Encontram se disponíveis informações detalhadas sobre este medicamento veterinário no website da Agência Europeia de Medicamentos <http://www.ema.europa.eu/>.

15. OUTRAS INFORMAÇÕES

Mais informação para o médico veterinário que receita o medicamento veterinário:

O spinosad é composto por spinosina A e spinosina D. A atividade insecticida do spinosad é caracterizada por uma excitação nervosa que leva a contrações musculares e tremores, prostração, paralisia e morte rápida da pulga. Estes efeitos são causados primariamente pela activação de receptores de acetilcolina nicotínicos (nAChRs). Não interage com locais conhecidos de ligação de outros insecticidas nicotínicos ou GABAérgicos tais como neonicotinidas (imidacloprida ou nitenipiram), fiproles (fipronil), milbemicinas, avermectinas (ex. selamectina) ou ciclodienos, mas através de um mecanismo insecticida inovador. Por conseguinte, o spinosad tem um modo de ação diferente dos outros medicamentos de controlo de insectos ou pulgas. O spinosad começa a eliminar as pulgas 30 minutos após a administração; 100% das pulgas estão mortas/moribundas nas 4 horas seguintes ao tratamento.

A milbemicina oxima é um endectócio anti-parasita que pertence às lactonas macrocíclicas. A milbemicina oxima é isolada da fermentação de *Streptomyces hygroscopicus* var. *aureolacrimosus*. É activa contra os ácaros, larvas e estados adultos de nemátodos, assim como das larvas *Dirofilaria immitis*. A atividade da milbemicina oxima está relacionada com a sua ação na neuro-transmissão invertebrada. A milbemicina oxima, como avermectinas e outras milbemicinas, aumenta a permeabilidade do nemátodo e da membrana do insecto a iões de cloro através de canais de iões de glutamato (relacionados com receptores GABA vertebrados e de glicina). Isto leva à hiperpolarização da membrana neuromuscular e à paralisia flácida e morte do parasita.

Aproximadamente 90% do spinosad é composto por spinosinas A e D. Desses 90%, a razão de spinosina A para A+D é de 0,85 quando calculada como spinosina A / spinosina A+D. A consistência

deste número na farmacocinética e outros estudos indica a comparabilidade na absorção, metabolismo e eliminação das duas principais spinosinas.

Após a administração oral de 45 mg de spinosad e 0,75 mg de milbemicina oxima/kg de massa corporal a cães alimentados, as spinosinas A e D são rapidamente absorvidas e distribuídas uniformemente. A ligação da proteína de plasma é alta (>98%). A biodisponibilidade foi observada como sendo alta. A média de T_{max} para spinosinas A e D foi de 4 horas e a média de semividas de eliminação esteve entre as 131 e as 135 horas. Os valores AUC aumentaram aproximadamente de forma linear enquanto o C_{max} aumentou ligeiramente menos do que linearmente em aumentar as taxas de dosagem no intervalo da dose terapêutica pretendida. Adicionalmente, em estudos contendo apenas spinosad, os valores de AUC e C_{max} foram mais altos em cães alimentados do que em cães em jejum. Por conseguinte, recomenda-se tratar os cães com comida pois isto maximiza a oportunidade de as pulgas ingerirem quantidades letais de spinosad.

Em estudos levados a cabo apenas com spinosad, as metabolidades primárias biliares e fecais em ratas e cães foram identificadas como spinosinas demetiladas, conjugados de glutatione dos compostos principais e spinosinas A e D N-demetiladas. A excreção é feita primariamente através da bÍlis e das fezes e menos pela urina. A excreção fecal perfez a vasta maioria de metabolitos em cães.

A Milbemicina oxima é uma lactona macrocÍclica sistémica contendo dois factores principais, A₃ e A₄ (a proporção de A₃:A₄ é de 20:80). Ao contrário de spinosad, a proporção consistente dos factores individuais não se mantém nos estudos de farmacocinética. Milbemicina A₄ 5-oxima tende a ser eliminada mais lentamente, resultando numa exposição aproximadamente 10 vezes superior à de Milbemicina A₃ 5-oxima. As concentrações plasmáticas de milbemicina oxima e de alguns parâmetros farmacocinéticos aumentam com a presença de spinosad. A milbemicina A₃ e A₄ 5-oximas são rapidamente absorvidas e extensivamente distribuídas nos cães após a administração oral. A ligação às proteínas do plasma é elevada (>96%). A biodisponibilidade mostrou ser elevada. A média de T_{máx} para as milbemicina A₃ e A₄ 5-oximas foi tipicamente de 4 horas e a média da semivida de eliminação foi de 33,9 e de 77,2 horas. Os valores de AUC aumentaram de forma aproximadamente linear, enquanto os valores de C_{máx} aumentaram de forma ligeiramente inferior à linear com taxas incrementais de doses ao longo do intervalo de dosagem terapêutico pretendido.

Os metabolitos fecais e urinários primários nos cães foram identificados como sendo conjugados glucurónidos de milbemicina A₃ ou A₄ 5-oximas, milbemicina A₃ ou A₄ 5-oximas desalquiladas e milbemicina A₄ 5-oxima hidroxilada. Em ratos aos quais foi administrada milbemicina A₄ 5-oxima, os principais metabolitos identificados na urina e nas fezes foram mono-, di- e tri-hidrocinâmica A₄ 5-oximas. Nos cães, a hidroximilbemicina A₄ 5-oxima apenas foi detectada no plasma, mas não na urina nem nas fezes, sugerindo a excreção predominante de metabolitos conjugados no cão. A excreção ocorre sobretudo através das fezes, e também da urina, embora em menor extensão. A excreção fecal ocorre na vasta maioria dos metabolitos nos cães.

A administração oral repetida mensalmente de spinosad e milbemicina oxima ao longo de seis meses revelou evidência da acumulação de spinosad e de milbemicina oxima em cães juvenis.

Nos cães juvenis, a administração oral repetida de spinosad e milbemicina oxima num período de seis meses resultou no aumento das concentrações no plasma de spinosad e milbemicina durante o estudo. As concentrações de spinosad duplicaram mensalmente até ao mês 5. O aumento nas concentrações de plasma esteve fortemente correlacionado com um aumento nas semividas de eliminação terminal. Noutro estudo, após administração oral repetida de spinosad 70 mg e milbemicina oxima 1,18 mg/kg de peso corporal para alimentar cães juvenis durante doze meses, o estado estável para exposição sistémica (AUC) foi alcançado ao mês 7. Neste ponto, a exposição sistémica (AUC) em juvenis foi comparável à dos adultos. A C_{máx} foi comparável entre os juvenis e os adultos começando no mês 1, indicando nenhum aumento de risco de toxicidade aguda.

Em cães adultos, após a administração oral repetida de spinosad e milbemicina oxima durante seis meses consecutivos, foram observados aumentos na semivida de eliminação terminal até ao mês 3. Num estudo em separado com três administrações mensais consecutivas, não foram observados

aumentos na $C_{máx}$ ou AUC, nem foram notadas semividas de eliminação quando comparando valores do terceiro e primeiro mês. Noutro estudo, após administração oral repetida de spinosad 70 mg e milbemicina oxima 1,18 mg/kg de peso corporal para alimentar cães adultos durante doze meses, o estado estável para exposição sistémica (AUC) foi alcançado no mês 3.

Embalagens de cartão contendo uma carteira “blister” com 1, 3 ou 6 comprimidos mastigáveis. É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

Para quaisquer informações sobre este medicamento veterinário, queira contactar o representante local do titular da Autorização de Introdução no Mercado.

Medicamento já não autorizado