







Varno uporabo največjega priporočenega odmerka (70 mg/kg spinosada in 1,18 mg/kg milbemicin oksima), danega v obliki kapsul, so dokazali za obdobje 12 mesecev. V času študije so opazili rahlo povišanje jetrnih encimov v plazmi in širine distribucije hemoglobina (haemoglobin distribution width - HDW), vendar tem spremembam niso pripisovali klinično pomembnih znakov. Varnost zdravila pri prevelikem odmerjanju z do 3,6-kratnim največjim priporočenim odmerkom zdravila so dokazali po 6 mesečnih odmerjanjih.

Pred prvim dajanjem je treba pse, ki živijo na endemičnih območjih za srčno glisto ali ki so tako območje obiskali, testirati na obstoječo okužbo z glisto. Po presoji veterinarja je treba okužene pse zdraviti z adulticidom, da se odstranijo odrasle srčne gliste.

Zaradi možnih neželenih učinkov je priporočeno zdravljenega psa opazovati do 24 ur po uporabi zdravila (glejte poglavje 4.6). V primeru neželenih učinkov se posvetujte z veterinarjem.

#### Posebni previdnostni ukrepi, ki jih mora izvajati oseba, ki živalim daje zdravilo

Nenamerno zaužitje lahko povzroči neželene učinke.

V primeru nenamernega zaužitja se takoj posvetujte z zdravnikom in mu pokažite navodila za uporabo ali ovojnino.

Po uporabi si umijte roke.

Otroci ne smejo priti v stik s tem zdravilom. Nenamerno zaužitje lahko povzroči neželene učinke.

#### **4.6 Neželeni učinki (pogostost in resnost)**

Pogosto opažen neželeni učinek je bruhanje, ki se pojavi v prvih 48 urah po odmerjanju. V večini primerov je bilo bruhanje prehodno in blago ter ga ni bilo treba simptomatsko zdraviti.

Pri odmerkih od 30 do 60 mg spinosada in 0,5 do 1 mg milbemicin oksima na kg telesne mase so se pogosto pojavili tudi letargija, anoreksija/zmanjšanje apetita, diareja, pruritus, dermatitis ter pordelost kože in uhljev. Občasno so opazili prekomerno slinjenje, mišični tremor, ataksijo in konvulzije. Iz izkušenj uporabe spinosada izhaja, da so v zelo redkih primerih opazili slepoto, slabovidnost in druge očesne bolezni.

Pogostost neželenih učinkov je opredeljena z naslednjim dogovorom:

- zelo pogosti (pri več kot 1 živali od 10 živali v teku enega zdravljenja)
- pogosti (pri več kot 1, toda manj kot 10 živalih od 100 živali)
- občasni (pri več kot 1, toda manj kot 10 živalih od 1000 živali)
- redki (pri več kot 1, toda manj kot 10 živalih od 10000 živali)
- zelo redki (pri manj kot 1 živali od 10000 živali, vključujoč posamezne primere)

#### **4.7 Uporaba v obdobju brejosti, laktacije ali nesnosti**

Laboratorijske študije učinkov spinosada in milbemicin oksima na podganah in kuncih niso dokazale teratogenih in fetotoksičnih učinkov, toksičnih učinkov na mater ali učinkov na sposobnost razmnoževanja samcev in samic.

Varnost tega zdravila pri psih v obdobju brejosti in laktacije ni zadostno ugotovljena. Spinosad se izloča v kolostrum in mleko psic v laktaciji. Izločanje milbemicin oksima pri psih v laktaciji ni preverjeno in varnost za mladiče, ki sesajo materino mleko, ni ugotovljena. Zato se sme v obdobju brejosti ali laktacije to zdravilo uporabljati samo skladno z oceno razmerja med koristmi in tveganji, ki jo opravi odgovorni veterinar.

Ker varnost zdravila pri pasjih samcih za razplod še ni ugotovljena, se sme to zdravilo uporabljati samo skladno z oceno razmerja med koristmi in tveganji, ki jo opravi odgovorni veterinar.

#### 4.8 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Dokazano je, da sta spinosad in milbemicin oksim substrata za P-glikoprotein (P-gp), zato lahko medsebojno delujeta z drugimi P-gp substrati (npr. digoksinom in doksorubicinom) ali drugimi makrocikličnimi laktoni. To pomeni, da sočasno zdravljenje z drugimi P-gp substrati lahko vodi v povečano toksičnost.

Izkušnje uporabe zdravila kažejo, da je prišlo pri psih ob sočasni uporabi spinosada z ivermektinom do tresenja/trzanja, salivacije/slinjenja, epileptičnih napadov, ataksije, midriaze, slepote in dezorientacije.

#### 4.9 Odmerjanje in pot uporabe

Za peroralno uporabo.

##### Odmerjanje:

Zdravilo se daje skladno z naslednjo tabelo, da se zagotovita odmerek spinosada 45–70 mg/kg telesne mase in odmerek milbemicin oksima 0,75–1,18 mg/kg telesne mase.

Telesna masa psa (kg)	Jakost in število tablet, ki jih je treba dati:				
	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

##### Način uporabe:

Zdravilo dajemo s hrano ali takoj po obroku.

Glede na lokalne epidemiološke okoliščine se lahko to zdravilo v priporočenih odmerkih daje v mesečnih intervalih skozi vso sezono, kakor je opisano spodaj. Vendar pa tega kombiniranega zdravila (Trifexis) ne smete dajati več kot 6 zaporednih mesecev v enem letu.

V primeru, da pes ne zaužije celih tablet, mu jih lahko zmešamo v hrano. Trajanje učinkovitosti se lahko skrajša, če se odmerek da na prazen želodec.

Po dajanju tablete psa pazljivo opazujte. Če se v eni uri po odmerku pojavi bruhanje, v katerem opazite tableto, dajte psu še enkrat polni odmerek.

Če izpustite odmerek, dajte psu zdravilo z naslednjim obrokom hrane. Nato od tega dne začnite z novim režimom mesečnega odmerjanja.

To zdravilo se lahko daje kot del sezonske strategije preventive, kadar so prisotne bolhe in komarji ali polži.

Psi, ki živijo na območjih, ki niso endemična za srčno glisto:

Zdravilo Trifexis se lahko uporablja kot del sezonske preventive proti bolham (namesto zdravljenja z monovalentnim izdelkom proti bolham) pri psih z diagnozo sočasne okužbe prebavil z želodčno-črevesnimi nematodi. Pri želodčno-črevesnih nematodih zadostuje že en cikel zdravljenja. Po

zdravljenju okužbe z želodčno-črevesnimi nematodi se lahko preprečevanje infestacije z bolhami nadaljuje z monovalentnim izdelkom.

#### Psi, ki živijo na endemičnih območjih za srčno glisto:

Pred zdravljenjem z zdravilom Trifexis je treba upoštevati nasvete v poglavju 4.5.

Za preprečevanje dirofilarioze ter sočasno zdravljenje in preprečevanje infestacij z bolhami je treba to zdravilo dajati v rednih mesečnih intervalih v tistem obdobju leta, ko so prisotni komarji in bolhe. Zdravilo je treba dati en mesec pred pričakovanim pojavom komarjev. Priporočeno je, da se preprečevanje okužb s srčno glisto nadaljuje v rednih mesečnih intervalih še najmanj en mesec po zadnji izpostavljenosti komarjem, vendar naj zdravljenje z zdravilom Trifexis ne traja več kot 6 zaporednih mesecev v enem letu.

Kadar se zdravilo Trifexis uporablja kot zamenjava drugega zdravila za preprečevanje okužb s srčno glisto, je treba dati prvi odmerek zdravila Trifexis v enem mesecu od zadnjega odmerka prejšnjega zdravila.

Pse, ki bodo obiskali endemično območje za srčno glisto, je treba začeti zdraviti najpozneje en mesec po prihodu na to območje. Preprečevanje okužb s srčno glisto se mora nadaljevati mesečno in pes naj dobi zadnji odmerek en mesec po odhodu z zadevnega območja, vendar naj zdravljenje z zdravilom Trifexis ne traja več kot 6 zaporednih mesecev v enem letu.

Za preprečevanje angiostrongilozе z zmanjšanjem stopnje okužbe z nezrelo odraslo obliko (L5) *Angiostrongylus vasorum* larve ter sočasno zdravljenje in preprečevanje infestacij z bolhami je treba to zdravilo dajati v rednih mesečnih intervalih v tistem obdobju leta, ko so prisotni polži in bolhe. Priporočeno je, da se preprečevanje angiostrongilozе nadaljuje še najmanj en mesec po zadnji izpostavljenosti polžem, vendar ne več kot 6 zaporednih mesecev uporabe zdravila Trifexis v enem letu.

Za informacije o optimalnem času začetka zdravljenja s tem zdravilom se posvetujte z veterinarjem.

#### **4.10 Preveliko odmerjanje (simptomi, nujni ukrepi, protistrupi) (če je potrebno)**

Mladi psi so dobro prenašali peroralno dajanje kombiniranih tablet spinosada in milbemicin oksima v povprečnih kumulativnih mesečnih odmerkih do 255 mg spinosada in 4,2 mg milbemicin oksima na kg telesne mase (do 3,6-kratni največji priporočeni odmerek) v 6 zaporednih obdobjih odmerjanja. Pogostost bruhanja je bila podobna v zdravljeni in kontrolni skupini. Med neželenimi učinki, opaženimi med to študijo, so bili bruhanje, diareja, kožne lezije, slinjenje, tremor, zmanjšana aktivnost, kašelj in vokalizacija.

Pri akutnih prevelikih odmerkih, ki ustrezajo 1,5-kratnemu največjemu priporočenemu odmerku, se je bruhanje pojavilo pri 17 % psov in slinjenje pri 8 % psov. Pri akutnih prevelikih odmerkih, ki ustrezajo 3-kratnemu največjemu priporočenemu odmerku, je do bruhanja prišlo pri polovici živali, včasih tudi večkrat. Pri trikratnem največjem priporočenemu odmerku so opazili neželene učinke, ki so morda nevrološkega izvora, npr. zmanjšana aktivnost (8 %), slinjenje (17 %) ali spotikanje (8 %). Zmanjšano aktivnost so opazili z enako pogostostjo v kontrolni skupini in pri psih, zdravljenih s 3-kratnim največjim priporočenim odmerkom. Vsi neželeni učinki so bili prehodni in zdravljenje ni bilo potrebno.

Opazili so, da se je po dajanju spinosada pojavnost bruhanja na dan odmerjanja ali naslednji dan povečala sorazmerno z odmerkom. Bruhanje najverjetneje povzroči lokalni učinek na tanko črevo. Pri odmerkih, ki presegajo priporočenega, se bruhanje pojavlja zelo pogosto.

Pri psih, ki so dobili več večjih odmerkov samega milbemicin oksima (od 5 do 10 mg/kg), so opazili nevrotoksičnost z blago depresijo, ataksijo, tremorjem, midriazo in čezmerno salivacijo.

Protistrupa ni. V primeru neželenih kliničnih znakov zdravite simptomatsko.

#### 4.11 Karenca

Ni smiselno.

### 5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

Farmakoterapevtska skupina: zdravila proti zajedavcem, insekticidi in repelenti – endektocidi.  
Oznaka ATC vet: QP54AB51 (kombinacije z milbemicinom).

#### 5.1 Farmakodinamične lastnosti

Spinosad je sestavljen iz spinosina A in spinosina D. Za insekticidno aktivnost spinosada je značilna živčna razdraženost, ki povzroči krčenje mišic in tremorje, izčrpanost, paralizo in hitro smrt bolh. Te učinke povzroča predvsem aktivacija nikotinskih receptorjev acetilholina (nAChRs). Nima medsebojnega delovanja z znanimi mesti vezave drugih nikotinskih ali GABAergičnih insekticidov, kot so neonicotinidi (imidakloprid ali nitenpiram), fiproli (fipronil), milbemicini, avermektini (npr. selamektin) ali ciklodieni, ampak s povsem novim insekticidnim mehanizmom. Spinosad ima zato drugačen način delovanja kot druga sredstva za nadzor bolh ali izdelki za nadzor insektov. Spinosad začne pobijati bolhe 30 minut po dajanju. V 4 urah po odmerku je mrtvih ali moribundnih 100 % bolh.

Milbemicin oksim je antiparazitni endektocid, ki spada v skupino makrocikličnih laktonov. Izoliran je iz fermentacije z bakterijsko vrsto *Streptomyces hygroscopicus* var. *aureolacrimosus*. Deluje proti pršicam, odraslim nematodam in njihovim ličinkam, kot tudi proti ličinkam filarije *Dirofilaria immitis*. Delovanje milbemicin oksima je povezano z njegovim delovanjem na živčni prenos pri nevretenčarjih. Milbemicin oksim, kakor avermektini in drugi milbemicini, povečuje prepustnost membran nematodov in insektov za kloridne ione prek od glutamata odvisnih kloridnih ionskih kanalov (sorodnih receptorjem GABA in glicinskim receptorjem pri vretenčarjih). To vodi v hiperpolarizacijo živčno-mišične membrane ter ohlapno paralizo in pogin zajedavca.

#### 5.2 Farmakokinetični podatki

Približno 90 % spinosada sestavljata spinosina A in D. Od teh 90 % je razmerje med spinosinom A in A + D 0,85, če se izračuna kot spinosin A/spinosin A + D. Konsistentnost te številke v farmakokinetičnih in drugih študijah kaže na primerljivost absorpcije, presnove in izločanja dveh glavnih spinosinov.

Po peroralni uporabi 45 mg spinosada in 0,75 mg milbemicin oksima/kg telesne mase pri nahranjenih psih se spinosina A in D hitro absorbirata in obsežno porazdelita. Vezava na beljakovine v plazmi je visoka (> 98 %). Tudi biološka razpoložljivost je visoka. Srednji čas  $T_{max}$  za spinosina A in D je bil 4 ure, srednja razpolovna časa izločanja pa 131 in 135 ur. Vrednosti AUC so z naraščanjem stopenj odmerkov v nameravanem razponu terapevtskih odmerkov naraščale skoraj linearno, vrednosti  $C_{max}$  pa nekoliko manj kot linearno. Poleg tega so bile v študijah s samim spinosadom vrednosti AUC in  $C_{max}$  višje pri nahranjenih psih kot pri teščih. Zato je priporočeno, da damo psu zdravilo skupaj s hrano, saj se s tem poveča možnost, da bodo bolhe zaužile smrtne količine spinosada.

V študijah, opravljenih s samim spinosadom, so glavne presnovke v žolču, blatu in urinu pri podganah in psih opredelili kot demetilirane spinosine, glutationske konjugate starševskih spojin in N-demetilirana spinosina A in D. Glavna pot izločanja je z žolčem in blatom, v manjši meri pa z urinom. Velika večina presnovkov se je pri psih izločila z blatom.

Milbemicin oksim je sistemski makrociklični lakton, ki vsebuje dva glavna dejavnika,  $A_3$  in  $A_4$  (razmerje  $A_3 : A_4$  je 20 : 80). Za razliko od spinosada se v farmakokinetičnih študijah dosledno razmerje posameznih dejavnikov ne ohrani. Milbemicin  $A_4$  5-oksom se izloča počasneje, zato je izpostavljenost približno 10-krat večja v primerjavi z milbemicin  $A_3$  5-oksomom. Plazemske

koncentracije milbemicin oksima in nekateri farmakokinetični parametri se v prisotnosti spinosada povečajo. Milbemicin A<sub>3</sub> in A<sub>4</sub> 5-oksimi se pri psih po peroralni uporabi hitro absorbirajo in obsežno porazdelijo. Vezava na beljakovine v plazmi je visoka (> 96 %). Tudi biološka razpoložljivost je visoka. Srednji čas T<sub>max</sub> za milbemicin A<sub>3</sub> in A<sub>4</sub> 5-oksima je bil običajno 4 ure, srednja razpolovna časa izločanja pa 33,9 in 77,2 ure. Vrednosti AUC so z naraščanjem stopenj odmerkov v nameravanim razponu terapevtskih odmerkov naraščale skoraj linearno, vrednosti C<sub>max</sub> pa nekoliko manj kot linearno.

Glavne presnovke v blatu in urinu pri psih so opredelili kot glukuronidne konjugate milbemicina A<sub>3</sub> ali A<sub>4</sub> 5-oksima, dealkiliranega milbemicin A<sub>3</sub> ali A<sub>4</sub> 5-oksima in hidroksiliranega milbemicin A<sub>4</sub> 5-oksima. Pri podganah, ki so dobivale milbemicin A<sub>4</sub> 5-oksime, so kot glavne presnovke v urinu in blatu opredelili mono-, di- in trihidroksi milbemicin A<sub>4</sub> 5-oksime. Pri psih so odkrili hidroksimilbemicin A<sub>4</sub> 5-oksime samo v plazmi, ne pa tudi v urinu in blatu, kar kaže, da se pri psih izločajo predvsem konjugirani presnovki. Zdravilo se izloča predvsem z blatom in v manjši meri z urinom. Velika večina presnovkov se je pri psih izločila z blatom.

Ponavljajoče se mesečno peroralno dajanje spinosada in milbemicin oksima, ki je trajalo več kot šest mesecev, je pri mladih psih razkrilo dokaze o kopičenju spinosada in milbemicin oksima. Pri mladih psih je večkratno šestmesečno peroralno dajanje spinosada in milbemicin oksima povzročilo povečevanje najnižje koncentracije spinosada in milbemicin oksima v plazmi ves čas študije. Najnižje koncentracije spinosada so se mesečno podvojevale do 5. meseca. Povečanje koncentracij v plazmi je bilo močno povezano s podaljšanjem končnega razpolovnega časa izločanja. V drugi študiji je po ponavljajoči se peroralni uporabi 70 mg spinosada in 1,18 mg milbemicin oksima/kg telesne mase, ki so ju mladi psi prejeli po obroku dvanajst zaporednih mesecev, bilo stanje dinamičnega ravnovesja za sistemsko izpostavljenost (AUC) doseženo do 7. meseca. V tej časovni točki je bila sistemska izpostavljenost (AUC) pri mladih psih primerljiva z odraslimi. Pri mladih psih je bila vrednost C<sub>max</sub> primerljiva z odraslimi od 1. meseca dalje, kar kaže na to, da ni povečanega tveganja za akutno toksičnost.

Pri odraslih psih večkratno peroralno dajanje spinosada in milbemicin oksima za šest zaporednih mesecev povzroči povečanje končnega razpolovnega časa do 3. meseca. V posebni študiji s trimesečnim zaporednim apliciranjem niso opazili povečanja C<sub>max</sub>, AUC ali končnega razpolovnega časa v primerjavi z vrednostmi iz tretjega in prvega meseca. V drugi študiji je po ponavljajoči se mesečni peroralni uporabi 70 mg spinosada in 1,18 mg milbemicin oksima/kg telesne mase, ki so ju odrasli psi prejeli po obroku dvanajst zaporednih mesecev, bilo stanje dinamičnega ravnovesja za sistemsko izpostavljenost (AUC) doseženo v 3. mesecu.

## **6. FARMACEVTSKI PODATKI**

### **6.1 Seznam pomožnih snovi**

mikrokristalna celuloza  
hidroksipropilceluloza  
brezvodni koloidni silicijev dioksid  
natrijeva kroskarmeloza  
magnezijev stearat  
umetna aroma govedine

### **6.2 Inkompatibilnosti**

Ni smiselno.

### **6.3 Rok uporabnosti**

Rok uporabnosti zdravila v pakiranju za prodajo: 3 leta.



#### **6.4 Posebna navodila za shranjevanje**

Za shranjevanje ni posebnih navodil.

#### **6.5 Vrsta ovojnine in vsebina**

Pretisni omoti (z 1, s 3 ali 6 žvečljivimi tabletami) v kartonski škatli. Pretisni omoti so izdelani iz aluminijevih laminatov in toplotno zapečateni s prevleko na osnovi PVC-ja (stična površina je iz PVC-ja).

Škatla vsebuje en pretisni omot.

Ni nujno, da so v prometu vsa navedena pakiranja.

#### **6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje neporabljenega zdravila ali odpadnih snovi**

Vsako neporabljeno zdravilo za uporabo v veterinarski medicini ali odpadne snovi, ki nastanejo iz teh zdravil, je treba odstraniti v skladu z lokalnimi predpisi.

### **7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET**

Eli Lilly and Company Ltd  
Elanco Animal Health  
Priestley Road  
Basingstoke  
Hampshire  
RG24 9NL  
ZDRUŽENO KRALJESTVO

### **8. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJ(A) ZA PROMET**

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

### **9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET**

Datum pridobitve dovoljenja za promet: 19/09/2013

#### **10. DATUM REVIZIJE BESEDILA**

Podrobne informacije o tem zdravilu za uporabo v veterinarski medicini so na voljo na spletni strani Evropske agencije za zdravila (European Medicines Agency) (<http://www.ema.europa.eu/>).

#### **11. PREPOVED PRODAJE, OSKRBE IN/ALI UPORABE**

Ni smiselno.

Zdravilo nima več dovoljenja za promet

**DODATEK II**

- A. IZDELOVALEC, ODGOVOREN ZA SPROŠČANJE SERIJE**
- B. POGOJI DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM TER OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE**
- C. NAVEDBA NAJVIŠJIH DOVOLJENIH KOLIČIN OSTANKOV ZDRAVILA (MRL)**
- D. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE, KI JIH MORA IZPOLNITI IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

**A. IZDELOVALEC, ODGOVOREN ZA SPROSTITEV SERIJE**

Eli Lilly and Company Ltd  
Speke Operations  
Fleming Road  
Liverpool  
L24 9LN  
ZDRUŽENO KRALJESTVO

**B. POGOJI DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM TER OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE**

Na veterinarski recept.

**C. NAVEDBA NAJVIŠJIH DOVOLJENIH KOLIČIN OSTANKOV ZDRAVILA (MRL)**

Ni smiselno.

**D. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE, KI JIH MORA IZPOLNITI IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

Zdravilo nima več dovoljenja za promet

Zdravilo nima več dovoljenja za promet

**DODATEK III**

**OZNAČEVANJE IN NAVODILO ZA UPORABO**

Zdravilo nima več dovoljenja za promet

#### A. OZNAČEVANJE

## PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI

Kartonska škatla

### 1. IME ZDRAVILA ZA UPORABO V VETERINARSKI MEDICINI

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

spinosad/milbemicin oksim

### 2. NAVEDBA ZDRAVILNIH UČINKOVIN IN DRUGIH SNOVI

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

### 3. FARMACEVTSKA OBLIKA

Žvečljive tablete.

### 4. VELIKOST PAKIRANJA

1 žvečljiva tableta  
3 žvečljive tablete  
6 žvečljivih tablet

### 5. CILJNE ŽIVALSKÉ VRSTE

psi

### 6. INDIKACIJA(E)

Zdravljenje in preprečevanje infestacij z bolhami, kadar je indicirano sočasno preprečevanje dirofilarioze, angiostrongiloze in/ali sočasno zdravljenje okužb z nematodi.

### 7. NAČIN IN POT(I) UPORABE

Dajajte s hrano.  
Pred uporabo preberite navodilo za uporabo.

**8. KARENCA**

**9. POSEBNO(A) OPOZORILO(A), ČE JE/SO POTREBNO(A)**

Pred uporabo preberite navodilo za uporabo.

**10. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP {mesec/leto}

**11. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE**

**12. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEPORABLJENEGA ZDRAVILA ALI ODPADNIH SNOVI, ČE OBSTAJAJO**

Odstranjevanje: preberite navodilo za uporabo.

**13. BESEDILO »SAMO ZA ŽIVALI« IN POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE, ČE JE SMISELNO**

Samo za živali. Rp-Vet.

**14. BESEDILO »ZDRAVILO SHRANJUJTE NEDOSEGLJIVO OTROKOM«**

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom.

**15. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

Eli Lilly and Company Ltd  
Elanco Animal Health  
Priestley Road  
Basingstoke  
Hampshire  
RG24 9NL  
ZDRUŽENO KRALJESTVO

**16. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJ(A) ZA PROMET**

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



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

**17. IZDELOVALČEVA ŠTEVILKA SERIJE**

Seriya {številk}

Zdravilo nima več dovoljenja za promet

**PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA PRETISNIH OMOTIH**

**PRETISNI OMOT**

**1. IME ZDRAVILA ZA UPORABO V VETERINARSKI MEDICINI**

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

**2. IME IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

Eli Lilly and Company Ltd

**3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP {mesec/leto}

**4. ŠTEVILKA SERIJE**

Lot {številka}

**5. BESEDILO »SAMO ZA ŽIVALI«**

Samo za živali.

Zdravilo nima več dovoljenja za promet

**B. NAVODILO ZA UPORABO**

## NAVODILO ZA UPORABO

Trifexis 270 mg/4,5 mg žvečljive tablete za pse  
Trifexis 425 mg/7,1 mg žvečljive tablete za pse  
Trifexis 665 mg/11,1 mg žvečljive tablete za pse  
Trifexis 1040 mg/17,4 mg žvečljive tablete za pse  
Trifexis 1620 mg/27 mg žvečljive tablete za pse

### 1. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM TER IMETNIKA DOVOLJENJA ZA IZDELAVO ZDRAVILA, ODGOVORNEGA ZA SPROŠČANJE SERIJE V EGP, ČE STA RAZLIČNA

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom:

Eli Lilly and Company Ltd  
Elanco Animal Health  
Priestley Road  
Basingstoke  
Hampshire  
RG24 9NL  
ZDRUŽENO KRALJESTVO

Izdelovalec, odgovoren za sproščanje serij:

Eli Lilly and Company Ltd  
Speke Operations  
Fleming Road  
Liverpool  
L24 9LN  
ZDRUŽENO KRALJESTVO

### 2. IME ZDRAVILA ZA UPORABO V VETERINARSKI MEDICINI

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

spinosad/milbemicin oksim

### 3. NAVEDBA ZDRAVILNE(IH) UČINKOVIN(E) IN DRUGE(IH) SESTAVIN

**Zdravilni učinkovini:**

Ena tableta vsebuje:

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

Tablete so lisaste, rumenorjave do rjave barve, okrogle in žvečljive. Na naslednjem seznamu so oznake in število vdolbinic na tabletah različnih jakosti:

Trifexis 270 mg/4,5 mg tablete:	4333 in 2 vdolbinici
Trifexis 425 mg/7,1 mg tablete:	4346 in 3 vdolbinice
Trifexis 665 mg/11,1 mg tablete:	4347 in brez vdolbinic

Trifexis 1040 mg/17,4 mg tablete: 4349 in 4 vdolbinice  
Trifexis 1620 mg/27 mg tablete: 4336 in 5 vdolbinic

#### 4. INDIKACIJA(E)

Za zdravljenje in preprečevanje infestacij z bolhami (*Ctenocephalides felis*) pri psih, kjer se sočasno pojavlja ena ali več naslednjih indikacij:

- preprečevanje dirofilarioze (L3, L4 *Dirofilaria immitis*),
- preprečevanje angiostrongiloze z zmanjšanjem stopnje okužbe z nezrelo odraslo obliko (L5) nematoda *Angiostrongylus vasorum*,
- zdravljenje okužb z želodčno-črevesnimi nematodi, ki jih povzročajo kavljasti črvi (L4, nezrele odrasle oblike (L5) in odrasle oblike *Ancylostoma caninum*), valjasti črvi (nezrele odrasle oblike L5 in odrasle oblike *Toxocara canis* ter odrasle oblike *Toxascaris leonina*) in bičeglavci (odrasle oblike *Trichuris vulpis*).

Učinek preprečevanja ponovnih infestacij z bolhami je rezultat insekticidnega delovanja na odrasle oblike in zmanjšanja tvorbe jajčec, ki se po dajanju zdravila ohrani do 4 tedne.

To zdravilo lahko uporabljamo kot del strategije zdravljenja za nadzor alergijskega dermatitisa, ki ga povzročajo bolhe (Flea Allergy Dermatitis – FAD).

#### 5. KONTRAINDIKACIJE

Ne uporabite pri psih, mlajših od 14 tednov.

Ne uporabite v primeru preobčutljivosti na zdravilni učinkovini ali na katero koli pomožno snov.

#### 6. NEŽELENI UČINKI

Pogosto opažen neželeni učinek je bruhanje, ki se pojavi v prvih 48 urah po odmerjanju. V večini primerov je bilo bruhanje prehodno in blago ter ga ni bilo treba simptomatsko zdraviti.

Pri odmerkih od 30 do 60 mg spinosada in 0,5 do 1 mg milbemicin oksima na kg telesne mase so se pogosto pojavili tudi letargija, anoreksija/zmanjšanje apetita, diareja, pruritus, dermatitis ter pordelost kože in uhljev. Občasno so opazili prekomerno slinjenje, mišični tremor, ataksijo in konvulzije. Iz izkušenj uporabe spinosada izhaja, da so v zelo redkih primerih opazili slepoto, slabovidnost in druge očesne bolezni.

Pogostost neželenih učinkov je opredeljena z naslednjim dogovorom:

- zelo pogosti (pri več kot 1 živali od 10 živali v teku enega zdravljenja)
- pogosti (pri več kot 1, toda manj kot 10 živalih od 100 živali)
- občasni (pri več kot 1, toda manj kot 10 živalih od 1000 živali)
- redki (pri več kot 1, toda manj kot 10 živalih od 10000 živali)
- zelo redki (pri manj kot 1 živali od 10000 živali, vključujoč posamezne primere)

Če opazite kakršne koli resne stranske učinke ali druge učinke, ki niso omenjeni v teh navodilih za uporabo, obvestite svojega veterinarja.

#### 7. CILJNE ŽIVALSKÉ VRSTE

Psi.

## 8. ODMERKI ZA POSAMEZNE ŽIVALSKÉ VRSTE TER POT(I) IN NAČIN UPORABE ZDRAVILA

Za peroralno uporabo.

### Odmerjanje:

Zdravilo se daje skladno z naslednjo tabelo, da se zagotovita odmerek spinosada 45–70 mg/kg telesne mase in odmerek milbemicin oksima 0,75–1,18 mg/kg telesne mase.

Telesna masa psa (kg)	Jakost in število tablet, ki jih je treba dati:				
	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

### Način uporabe:

Tablete Trifexis je treba dati psu s hrano ali takoj po obroku.

Glede na lokalne epidemiološke okoliščine in po presoji odgovornega veterinarja se lahko to zdravilo v priporočenih odmerkih daje v mesečnih intervalih skozi vso sezono, kakor je opisano spodaj. Vendar pa tega kombiniranega zdravila (Trifexis) ne smete dajati več kot 6 zaporednih mesecev v enem letu.

V primeru, da pes ne zaužije celih tablet(e), mu jo(jih) lahko damo skupaj s hrano. Trajanje učinkovitosti se lahko skrajša, če se odmerek da na prazen želodec.

Po dajanju tablete psa pazljivo opazujte. Če se v eni uri po odmerku pojavi bruhanje, v katerem opazite tableto, dajte psu še enkrat polni odmerek.

Če izpustite odmerek, dajte psu zdravilo z naslednjim obrokom hrane. Nato od tega dne začnite z novim režimom mesečnega odmerjanja.

To zdravilo se lahko daje kot del sezonske strategije preventive, kadar so prisotne bolhe in komarji ali polži.

Psi, ki živijo na območjih, ki niso endemična za srčno glisto:

Zdravilo Trifexis se lahko uporablja kot del sezonske preventive proti bolham (namesto zdravljenja z monovalentnim izdelkom proti bolham) pri psih z diagnozo sočasne okužbe prebavil z želodčno-črevesnimi nematodi. Pri želodčno-črevesnih nematodih zadostuje že en cikel zdravljenja. Po zdravljenju okužbe z želodčno-črevesnimi nematodi se lahko preprečevanje infestacije z bolhami nadaljuje z monovalentnim izdelkom.

Psi, ki živijo na endemičnih območjih za srčno glisto:

Pred zdravljenjem z zdravilom Trifexis je treba upoštevati nasvete v poglavju 12.

Za preprečevanje dirofilarioze ter sočasno zdravljenje in preprečevanje infestacij z bolhami je treba to zdravilo dajati v rednih mesečnih intervalih v tistem obdobju leta, ko so prisotni komarji in bolhe. Zdravilo je treba dati en mesec pred pričakovanim pojavom komarjev. Priporočeno je, da se preprečevanje okužb s srčno glisto nadaljuje v rednih mesečnih intervalih še najmanj en mesec po

zadnji izpostavljenosti komarjem, vendar naj zdravljenje z zdravilo Trifexis ne traja več kot 6 zaporednih mesecev v enem letu.

Kadar se zdravilo Trifexis uporablja kot zamenjava drugega zdravila za preprečevanje okužb s srčno glisto, je treba dati prvi odmerek zdravila Trifexis v enem mesecu od zadnjega odmerka prejšnjega zdravila.

Pse, ki bodo obiskali endemično območje za srčno glisto, je treba začeti zdraviti najpozneje en mesec po prihodu na to območje. Preprečevanje okužb s srčno glisto se mora nadaljevati mesečno in pes naj dobi zadnji odmerek en mesec po odhodu z zadevnega območja, vendar naj zdravljenje z zdravilom Trifexis ne traja več kot 6 zaporednih mesecev v enem letu.

Za preprečevanje angiostrongilozе z zmanjšanjem stopnje okužbe z nezrelo odraslo obliko (L5) *Angiostrongylus vasorum* larve ter sočasno zdravljenje in preprečevanje infestacij z bolhami je treba to zdravilo dajati v rednih mesečnih intervalih v tistem obdobju leta, ko so prisotni polži in bolhe. Priporočeno je, da se preprečevanje angiostrongilozе nadaljuje še najmanj en mesec po zadnji izpostavljenosti polžem, vendar ne več kot 6 zaporednih mesecev uporabe zdravila Trifexis v enem letu.

Za informacije o optimalnem času začetka zdravljenja s tem zdravilom se posvetujte z veterinarjem.

## **9. NASVET O PRAVILNI UPORABI ZDRAVILA**

Zdravilo dajemo s hrano ali takoj po obroku. V primeru, da pes ne zaužije celih tablet(e), mu jo(jih) lahko zmešamo v hrano. Trajanje učinkovitosti se lahko skrajša, če se odmerek da na prazen želodec.

Po dajanju tablete psa pozorno opazujte. Če se v eni uri po odmerku pojavi bruhanje, v katerem opazite tableto, dajte psu še enkrat polni odmerek.

Če izpustite odmerek, dajte psu zdravilo z naslednjim obrokom hrane. Nato od tega dne začnite z novim režimom mesečnega odmerjanja.

## **10. KARENCA**

Ni smiselno.

## **11. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE**

Shranjujte nedosegljivo otrokom.

Zdravila ne smete uporabljati po datumu izteka roka uporabnosti, navedenega na pretisnem omotu za oznako »EXP«.

Za shranjevanje ni posebnih navodil.

## **12. POSEBNO(A) OPOZORILO(A)**

Posebna opozorila za vsako živalsko vrsto:

Tablete Trifexis se smejo uporabiti samo, če je veterinar potrdil diagnozo sočasne mešane okužbe (ali tveganje za okužbo, kadar se zdravilo uporablja kot preventiva) (glejte poglavje 4).

Zdraviti moramo vse pse v gospodinjstvu. Mačke v gospodinjstvu zdravimo z zdravilom, ki je odobreno za uporabo pri tej živalski vrsti.

Bolhe domačih živali pogosto infestirajo košaro živali, ležišče in prostore, v katerih žival redno počiva, kot so preproge in oblazinjeno pohištvo. Te je treba v primeru hude infestacije in ob začetku nadzornih ukrepov obdelati z ustreznim insekticidom ter jih nato redno sesati.

Bolhe se lahko zaradi razvoja odraslih bolh iz bub, ki so že v okolju, pojavljajo še nekaj časa tudi v obdobju po dajanju zdravila. Redna mesečna uporaba insekticidne učinkovine v tem zdravilu (spinosada) prekine življenjski cikel bolhe in se lahko uporablja za nadzor populacije bolh v okuženih gospodinjskih.

Po pogosti, ponavljajoči se uporabi antihelmintika istega razreda lahko zajedavci razvijejo odpornost na ta razred antihelmintika. Uporaba tega zdravila mora zato sloneti na oceni vsakega posameznega primera in na lokalnih epidemioloških podatkih o trenutni dovzetnosti ciljne vrste, da se omeji možnost razvoja odpornosti v prihodnosti.

Za nadzor infestacij z vrsto *Dirofilaria immitis* je ključno ohranjanje učinkovitosti makrocikličnih laktonov. Da se zmanjša tveganje za razvoj odpornosti, se priporoča, da pred začetkom vsake sezone, preden začnete z mesečnim preventivnim zdravljenjem, pregledate, ali imajo psi v obtoku antigene in mikrofilarije.

#### Posebni previdnostni ukrepi za uporabo pri živalih:

Previdnost je potrebna pri psih z epilepsijo.

Pri bolnih in psih v okrevanju niso izvedli nobenih študij, zato se sme zdravilo uporabljati samo na podlagi ocene koristi in tveganj, ki jo opravi odgovorni veterinar.

Varnost tega zdravila pri psih, občutljivih za avermektin, in psih z mutacijo MDR-1 ni zadostno dokazana. Ti psi so lahko med zdravljenjem s tem zdravilom bolj izpostavljeni tveganju za pojav neželenih učinkov, zato jih je treba obravnavati posebej previdno.

Pri psih s telesno maso manj kot 3,9 kg natančno odmerjanje ni mogoče. Zato uporabe tega zdravila pri takih psih ne priporočamo.

Priporočeni režim odmerjanja je treba upoštevati, a ne preseči.

Varno uporabo največjega priporočenega odmerka (70 mg/kg spinosada in 1,18 mg/kg milbemicin oksima), danega v obliki kapsul, so dokazali za obdobje 12 mesecev. V času študije so opazili rahlo povišanje jetrnih encimov v plazmi in širine distribucije hemoglobina (haemoglobin distribution width - HDW), vendar tem spremembam niso pripisovali klinično pomembnih znakov. Varnost zdravila pri prevelikem odmerjanju z do 3,6-kratnim največjim priporočenim odmerkom zdravila so dokazali po 6 mesečnih odmerjanjih.

Pred prvo uporabo tega zdravila je treba pse, ki živijo na endemičnih območjih za srčno glisto ali ki so tako območje obiskali, testirati na obstoječo okužbo z glisto. Po presoji veterinarja je treba okužene pse zdraviti z adulticidom, da se odstranijo odrasle srčne gliste.

Priporočamo vam, da zdravljenega psa opazujete do 24 ur po uporabi zdravila zaradi možnih neželenih učinkov (glejte poglavje 6). V primeru neželenih učinkov se posvetujte z veterinarjem.

#### Posebni previdnostni ukrepi, ki jih mora izvajati oseba, ki živalim daje zdravilo:

Po uporabi si umijte roke.

Nenamerno zaužitje lahko povzroči neželene učinke.

V primeru nenamernega zaužitja se takoj posvetujte z zdravnikom in mu pokažite navodila za uporabo ali ovojnino.

Otroci ne smejo priti v stik s tem zdravilom za uporabo v veterinarski medicini. Nenamerno zaužitje lahko povzroči neželene učinke.



### Brežost in laktacija:

Laboratorijske študije (na podganah in kuncih) učinkov spinosada in milbemicin oksima niso dokazale teratogenih in fetotoksičnih učinkov, toksičnih učinkov na mater ali učinkov na sposobnost razmnoževanja samcev in samic.

Varnost tega zdravila pri psih v obdobju brežosti in laktacije ni zadostno ugotovljena. Spinosad se izloča v kolostrum in mleko psih v laktaciji. Izločanje milbemicin oksima pri psih v laktaciji ni preverjeno in varnost za mladiče, ki sesajo materino mleko, ni ugotovljena. Zato se sme v obdobju brežosti ali laktacije to zdravilo uporabljati samo skladno z oceno razmerja med koristmi in tveganji, ki jo opravi odgovorni veterinar.

### Plodnost:

Ker varnost zdravila pri pasjih samcih za razplod še ni ugotovljena, se sme to zdravilo uporabljati samo skladno z oceno razmerja med koristmi in tveganji, ki jo opravi odgovorni veterinar.

### Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij:

Dokazano je, da sta spinosad in milbemicin oksim substrata za P-glikoprotein (P-gp), zato lahko medsebojno delujeta z drugimi P-gp substrati (npr. digoksinom in doksorubicinom) ali drugimi makrocikličnimi laktoni. To pomeni, da sočasno zdravljenje z drugimi P-gp substrati lahko vodi v povečano toksičnost.

Izkušnje uporabe zdravila kažejo, da je prišlo pri psih ob sočasni uporabi spinosada z ivermektinom do tresenja/trzanja, salivacije/slinjenja, epileptičnih napadov, ataksije, midriaze, slepote in dezorientacije.

### Preveliko odmerjanje (simptomi, nujni ukrepi, protistrupi):

Mladi psi so dobro prenašali peroralno dajanje kombiniranih tablet spinosada in milbemicin oksima v povprečnih kumulativnih mesečnih odmerkih do 255 mg spinosada in 4,2 mg milbemicin oksima na kg telesne mase (do 3,6-kratni največji priporočeni odmerek) v 6 zaporednih obdobjih odmerjanja. Pogostost bruhanja je bila podobna v zdravljeni in kontrolni skupini. Med neželenimi učinki, opaženimi med to študijo, so bili bruhanje, diareja, kožne lezije, slinjenje, tremor, zmanjšana aktivnost, kašelj in vokalizacija.

Pri akutnih prevelikih odmerkih, ki ustrezajo 1,5-kratnemu največjemu priporočenemu odmerku, se je bruhanje pojavilo pri 17 % psov in slinjenje pri 8 % psov. Pri akutnih prevelikih odmerkih, ki ustrezajo 3-kratnemu največjemu priporočenemu odmerku, je do bruhanja prišlo pri polovici živali, večsah tudi večkrat. Pri trikratnem največjem priporočenem odmerku so opazili neželene učinke, ki so morda nevrološkega izvora, npr. zmanjšana aktivnost (8 %), slinjenje (17 %) ali spotikanje (8 %). Zmanjšano aktivnost so opazili z enako pogostostjo v kontrolni skupini in pri psih, zdravljenih s 3-kratnim največjim priporočenim odmerkom. Vsi neželeni učinki so bili prehodni in zdravljenje ni bilo potrebno.

Opazili so, da se je po dajanju spinosada pojavnost bruhanja na dan odmerjanja ali naslednji dan povečala sorazmerno z odmerkom. Bruhanje najverjetneje povzroči lokalni učinek na tanko črevo. Pri odmerkih, ki presegajo priporočenega, se bruhanje pojavlja zelo pogosto.

Pri psih, ki so dobili več večjih odmerkov samega milbemicin oksima (od 5 do 10 mg/kg), so opazili nevrotoksičnost z blago depresijo, ataksijo, tremorjem, midriazo in čezmerno salivacijo.

Protistrupa ni. V primeru neželenih kliničnih znakov zdravite simptomatsko.

## **13. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEPORABLJENEGA ZDRAVILA ALI ODPADNIH SNOVI, ČE OBSTAJAJO**

Ne odvrzite zdravila v odpadno vodo ali v gospodinjske odpadke.

Glede odstranjevanja zdravil, ki jih ne uporabljate več, se posvetujte z veterinarjem. Zdravilo odstranite na okolju prijazen način.

## 14. DATUM ZADNJE ODOBRITEV NAVODIL ZA UPORABO

Podrobne informacije o tem zdravilu za uporabo v veterinarski medicini so na voljo na spletni strani Evropske agencije za zdravila (European Medicines Agency) <http://www.ema.europa.eu/>.

## 15. DRUGE INFORMACIJE

Nadaljnje informacije za veterinarja, ki zdravilo predpiše:

Spinosad je sestavljen iz spinosina A in spinosina D. Za insekticidno aktivnost spinosada je značilna živčna razdraženost, ki povzroči krčenje mišic in tremorje, izčrpanost, paralizo in hitro smrt bolh. Te učinke povzroča predvsem aktivacija nikotinskih receptorjev acetilholina (nAChRs). Nima medsebojnega delovanja z znanimi mesti vezave drugih nikotinskih ali GABAergičnih insekticidov, kot so neonicotinidi (imidakloprid ali nitenpiram), fiproli (fipronil), milbemicini, avermektini (npr. selamektin) ali ciklodieni, ampak s povsem novim insekticidnim mehanizmom. Spinosad ima zato drugačen način delovanja kot druga sredstva za nadzor bolh ali izdelki za nadzor insektov. Spinosad začne pobijati bolhe 30 minut po dajanju. V 4 urah po odmerku je mrtvih ali moribundnih 100 % bolh.

Milbemicin oksim je antiparazitni endektocid, ki spada v skupino makrocikličnih laktonov. Izoliran je iz fermentacije z bakterijsko vrsto *Streptomyces hygroscopicus* var. *aureolacrimosus*. Deluje proti pršicam, odraslim nematodam in njihovim ličinkam, kot tudi proti ličinkam filarije *Dirofilaria immitis*. Delovanje milbemicin oksima je povezano z njegovim delovanjem na živčni prenos pri nevretenčarjih. Milbemicin oksim, kakor avermektini in drugi milbemicini, povečuje prepustnost membran nematodov in insektov za kloridne ione prek od glutamata odvisnih kloridnih ionskih kanalov (sorodnih receptorjem GABA in glicinskim receptorjem pri vretenčarjih). To vodi v hiperpolarizacijo živčno-mišične membrane ter ohlapno paralizo in pogin zajedavca.

Približno 90 % spinosada sestavljata spinosina A in D. Od teh 90 % je razmerje med spinosinom A in A + D 0,85, če se izračuna kot spinosin A/spinosin A + D. Konsistentnost te številke v farmakokinetičnih in drugih študijah kaže na primerljivost absorpcije, presnove in izločanja dveh glavnih spinosinov.

Po peroralni uporabi 45 mg spinosada in 0,75 mg milbemicin oksima/kg telesne mase pri nahranjenih psih se spinosina A in D hitro absorbirata in obsežno porazdelita. Vezava na beljakovine v plazmi je visoka (> 98 %). Tudi biološka razpoložljivost je visoka. Srednji čas  $T_{max}$  za spinosina A in D je bil 4 ure, srednja razpolovna časa izločanja pa 131 in 135 ur. Vrednosti AUC so z naraščanjem stopenj odmerkov v nameranem razponu terapevtskih odmerkov naraščale skoraj linearno, vrednosti  $C_{max}$  pa nekoliko manj kot linearno. Poleg tega so bile v študijah s samim spinosadom vrednosti AUC in  $C_{max}$  višje pri nahranjenih psih kot pri teščih. Zato je priporočeno, da damo psu zdravilo skupaj s hrano, saj se s tem poveča možnost, da bodo bolhe zaužile smrtne količine spinosada.

V študijah, opravljenih s samim spinosadom, so glavne presnovke v žolču, blatu in urinu pri podganah in psih opredelili kot demetilirane spinosine, glutationske konjugate starševskih spojin in N-demetilirana spinosina A in D. Glavna pot izločanja je z žolčem in blatom, v manjši meri pa z urinom. Velika večina presnovkov se je pri psih izločila z blatom.

Milbemicin oksim je sistemski makrociklični lakton, ki vsebuje dva glavna dejavnika,  $A_3$  in  $A_4$  (razmerje  $A_3 : A_4$  je 20 : 80). Za razliko od spinosada se v farmakokinetičnih študijah dosledno razmerje posameznih dejavnikov ne ohrani. Milbemicin  $A_4$  5-oksime se izloča počasneje, zato je izpostavljenost približno 10-krat večja v primerjavi z milbemicin  $A_3$  5-oksime. Plazemske koncentracije milbemicin oksima in nekateri farmakokinetični parametri se v prisotnosti spinosada povečajo. Milbemicin  $A_3$  in  $A_4$  5-oksime se pri psih po peroralni uporabi hitro absorbirajo in obsežno porazdelijo. Vezava na beljakovine v plazmi je visoka (> 96%). Tudi biološka razpoložljivost je visoka. Srednji čas  $T_{max}$  za milbemicin  $A_3$  in  $A_4$  5-oksime je bil običajno 4 ure, srednja razpolovna

časa izločanja pa 33,9 in 77,2 ure. Vrednosti AUC so z naraščanjem stopenj odmerkov v nameravanim razponu terapevtskih odmerkov naraščale skoraj linearno, vrednosti  $C_{max}$  pa nekoliko manj kot linearno.

Glavne presnovke v blatu in urinu pri psih so opredelili kot glukuronidne konjugate milbemicina  $A_3$  ali  $A_4$  5-oksima, dealkiliranega milbemicin  $A_3$  ali  $A_4$  5-oksima in hidroksiliranega milbemicin  $A_4$  5-oksima. Ipodganah, ki so dobivale milbemicin  $A_4$  5-oksimum, so kot glavne presnovke v urinu in blatu opredelili mono-, di- in trihidroksi milbemicin  $A_4$  5-oksime. Pri psih so odkrili hidroksimilbemicin  $A_4$  5-oksimum samo v plazmi, ne pa tudi v urinu in blatu, kar kaže, da se pri psih izločajo predvsem konjugirani presnovki. Zdravilo se izloča predvsem z blatom in v manjši meri z urinom. Velika večina presnovkov se je pri psih izločila z blatom.

Ponavljajoče se mesečno peroralno dajanje spinosada in milbemicin oksima, ki je trajalo več kot šest mesecev, je pri mladih psih razkrilo dokaze o kopičenju spinosada in milbemicin oksima.

Pri mladih psih je večkratno šestmesečno peroralno dajanje spinosada in milbemicin oksima povzročilo povečevanje najnižje koncentracije spinosada in milbemicin oksima v plazmi ves čas študije. Najnižje koncentracije spinosada so se mesečno podvojevale do 5. meseca. Povečanje koncentracij v plazmi je bilo močno povezano s podaljšanjem končnega razpolovnega časa izločanja. V drugi študiji je po ponavljajoči se peroralni uporabi 70 mg spinosada in 1,18 mg milbemicin oksima/kg telesne mase, ki so ju mladi psi prejeli po obroku dvanajst zaporednih mesecev, bilo stanje dinamičnega ravnovesja za sistemsko izpostavljenost (AUC) doseženo do 7. meseca. V tej časovni točki je bila sistemsko izpostavljenost (AUC) pri mladih psih primerljiva z odraslimi. Pri mladih psih je bila vrednost  $C_{max}$  primerljiva z odraslimi od 1. meseca dalje, kar kaže na to, da ni povečanega tveganja za akutno toksičnost.

Pri odraslih psih večkratno peroralno dajanje spinosada in milbemicin oksima za šest zaporednih mesecev povzroči povečanje končnega razpolovnega časa do 3. meseca. V posebni študiji s trimesečnim zaporednim apliciranjem niso opazili povečanja  $C_{max}$ , AUC ali končnega razpolovnega časa v primerjavi z vrednostmi iz tretjega in prvega meseca. V drugi študiji je po ponavljajoči se mesečni peroralni uporabi 70 mg spinosada in 1,18 mg milbemicin oksima/kg telesne mase, ki so ju odrasli psi prejeli po obroku dvanajst zaporednih mesecev, bilo stanje dinamičnega ravnovesja za sistemsko izpostavljenost (AUC) doseženo v 3. mesecu.

Kartonska škatla, ki vsebuje pretisni omot z 1, 3 ali 6 žvečljivimi tabletami. Ni nujno, da so v prometu vsa navedena pakiranja.

Za vse nadaljnje informacije o tem zdravilu se obrnite na krajevno predstavništvo imetnika dovoljenja za promet z zdravilom.