

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning

BILAGA I
PRODUKTRESUMÉ

1. DET VETERINÄRMEDICINSKA LÄKEMEDELTS NAMN

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

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Aktiva substanser:

Varje tablett innehåller:

	Spinosad	Milbemycinoxim
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

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELFORM

Tuggetablett.

Fläckigt ljusbruna till bruna, runda, bikonvexa tabletter med en graverad kod på en sida och urgröpningar på den andra sidan.

Följande lista tillhandahåller koderna och antalet urgröpningar per tablettstyrka:

Trifexis 270 mg/4,5 mg tabletter: 4333 och 2 urgröpningar
Trifexis 425 mg/7,1 mg tabletter: 4346 och 3 urgröpningar
Trifexis 665 mg/11,1 mg tabletter: 4347 och inga urgröpningar
Trifexis 1040 mg/17,4 mg tabletter: 4349 och 4 urgröpningar
Trifexis 1620 mg/27 mg tabletter: 4336 och 5 urgröpningar

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Djurslag

Hund.

4.2 Indikationer, specificera djurslag

För behandling och förebyggande av loppinfestationer (*Ctenocephalides felis*) på hundar vid samtidig indikation för en eller flera av följande behandlingar:

- förebyggande av hjärtmasksjukdom (L3, L4 *Dirofilaria immitis*)
 - förebyggande av angiostrongylos genom reduktion av nivån av infektion med omogen adult (L5) *Angiostrongylus vasorum*
- behandling av gastrointestinala nematodinfektioner orsakade av hakmask (L4, omogen adult, L5) och adult *Ancylostoma caninum*), rundmaskar (omogen adult L5, och adult *Toxocara canis* och adult *Toxascaris leonina*) och piskmask (adult *Trichuris vulpis*).

Den loppförebyggande effekten mot återkommande infestationer är resultatet av den adulticida aktiviteten och reduktionen av äggproduktion och kvarstår i upp till 4 veckor efter en engångsdos av det veterinärmedicinska läkemedlet.

Det veterinärmedicinska läkemedlet kan ingå som en del av behandlingsstrategin för kontroll av loppallergi (Flea Allergy Dermatitis, FAD).

4.3 Kontraindikationer

Använd inte till hundar yngre än 14 veckor.

Använd inte vid överkänslighet mot aktiva substanser eller mot några hjälpämnen.

4.4 Särskilda varningar för respektive djurslag

Användningen av produkten ska baseras på den bekräftade diagnosen på blandad infektion (eller risk för infektion, där förebyggande är tillämpligt) vid samma tidpunkt (se även avsnitt 4.2).

Alla hundar i samma hushåll ska behandlas. Katter i hushållet ska behandlas med ett veterinärmedicinskt läkemedel som är godkänt för användning till katt.

Loppor från husdjur angriper ofta djurets sovplats, bädd och vanliga viloplatsen såsom mattor och stoppade möbler. I händelse av massiva loppinfestationer och vid början av kontrollåtgärderna ska dessa områden behandlas med ett lämpligt insektsmedel och sedan dammsugas regelbundet.

Loppor kan iakttas en tid efter att det veterinärmedicinska läkemedlet administrerats eftersom adulta loppor kan utvecklas från puppor som redan fanns i miljön. Regelbundna månatliga behandlingar med den insekticida aktiva substansen, spinosad, bryter loppans livscykel och kan användas för att kontrollera förekomsten av loppor i kontaminerade hushåll.

Parasitresistens mot en viss klass av anthelmintikum kan utvecklas efter frekvent, återkommande användning av ett anthelmintikum som tillhör den klassen. Därför ska användningen av denna produkt baseras på bedömningen av varje individuellt fall och på lokal epidemiologisk information om djurslagets nuvarande mottaglighet för att begränsa möjligheten av en framtida selektion för resistens.

Upprätthållande av effektiviteten av makrocycliska laktoner är avgörande för kontroll av *Dirofilaria immitis*. För att minimera risken för resistensselektion rekommenderas det därför att hundar kontrolleras både för cirkulerande antigener och mikrofilaria i blod vid början av varje säsong innan månatliga preventiva behandlingar påbörjas.

4.5 Särskilda försiktighetsåtgärder vid användning

Särskilda försiktighetsåtgärder för djur

Används med försiktighet till hundar med befintlig epilepsi.

Inga studier har genomförts med sjuka eller konvalescenta hundar. Därför ska läkemedlet endast användas i enlighet med den ansvarige veterinärens nytta/riskbedömning.

Detta läkemedels säkerhet för avermektin-känsliga hundar/hundar med en MDR-1 mutation har inte fastställts tillräckligt. Dessa hundar kan löpa större risk för biverkningar när de behandlas med detta läkemedel och ska därför behandlas med särskild försiktighet.

Exakt dosering kan inte åstadkommas för hundar som väger under 3,9 kg. Användning av det veterinärmedicinska läkemedlet rekommenderas därför inte för dessa hundar.

Den rekommenderade doseringsregimen måste följas men inte överskridas (se avsnitt 4.10).

Användning av den högsta rekommenderade dosen (70 mg/kg spinosad och 1,18 mg/kg milbemycinoxim) givet som kapslar har visats vara säker i 12 månader. En svag ökning av plasmaleverenzymerna och delar av erytrocytindex observerades under studien men inga kliniskt relevanta tecken ansågs bero på dessa förändringar. Användning vid överdoser upp till 3,6 gånger den rekommenderade dosen har visats vara säker efter 6 månatliga administreringar.

Innan den första administreringen ska hundar i hjärtmaskendemiska områden eller som har besökt hjärtmaskendemiska områden testas för befintlig hjärtmaskinfektion. Efter veterinärens bedömning måste infekterade hundar behandlas med en adulticid för att avlägsna adulta hjärtmaskar.

Det rekommenderas att den behandlade hunden hålls under observation upp till 24 timmar efter administrering av läkemedlet för möjliga biverkningar (se avsnitt 4.6). Kontakta din veterinär i händelse av biverkningar.

Särskilda försiktighetsåtgärder för personer som administrerar det veterinärmedicinska läkemedlet till djur

Oavsiktligt intag kan orsaka oönskade reaktioner.

Vid oavsiktligt intag, uppsök genast läkare och visa denna information eller etiketten.

Tvätta händerna efter användning.

Barn ska inte komma i kontakt med det veterinärmedicinska läkemedlet. Oavsiktligt intag kan orsaka oönskade reaktioner.

4.6 Biverkningar (frekvens och allvarlighetsgrad)

En ofta observerad biverkning är kräkning, som inträffar under de första 48 timmarna efter intaget. I huvuddelen av fallen var kräkningen övergående och lätt och krävde ingen symtomatisk behandling.

Vid doser på 30 till 60 mg spinosad och 0,5 till 1 mg milbemycinoxim per kg kroppsvikt var letargi, anorexi/minskad aptit, diarré, pruritus, dermatit och rodnad av hud och ytteröra vanliga observationer. Hypersalivering, muskeldarrningar, ataxi och anfall var ovanliga. Rapporter om spinosad efter marknadsintroduktion indikerar att blindhet, nedsatt syn och andra ögonsjukdomar i mycket sällsynta fall har observerats.

Frekvensen av biverkningar anges enligt följande konvention:

- Mycket vanliga (fler än 1 av 10 djur som uppvisar biverkningar under en behandlingsperiod)
- Vanliga (fler än 1 men färre än 10 djur av 100 djur)
- Mindre vanliga (fler än 1 men färre än 10 djur av 1 000 djur)
- Ovanliga (fler än 1 men färre än 10 djur av 10 000 djur)
- Mycket ovanliga (färre än 1 djur av 10 000 djur, enstaka rapporterade händelser inkluderade).

4.7 Användning under dräktighet, laktation eller äggläggning

Laboratoriestudier av effekten av spinosad och milbemycinoxim på råttor och kanin har inte givit belägg för teratogena, fetotoxiska, modertoxiska effekter, eller för någon effekt på reproduktionsförmågan hos hanar eller honor.

Säkerheten av detta läkemedel har inte fastställts under hundars (tikars) dräktighet och laktation. Spinosad utsöndras i lakterande tikars kolostrum och mjölk. Utsöndringen av milbemycinoxim i lakterande hundar (tikar) har inte testats och säkerheten för diande valpar har inte fastställts. Därför ska läkemedlet under dräktighet och laktation endast användas i enlighet med den ansvarige veterinärens nytta/riskbedömning.

Eftersom det veterinärmedicinska läkemedlets säkerhet för hanhundar som används för avel inte har fastställts, ska det endast användas i enlighet med ansvarig veterinärs nytta/riskbedömning.

4.8 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Spinosad och milbemycinoxim har visats vara substrat för P-glykoprotein (P-gp) och skulle därför kunna interagera med andra P-gp-substrat (t.ex. digoxin, doxorubicin) eller andra makrocycliska laktoner. Därför skulle den samtidiga behandlingen med andra P-gp-substrat kunna leda till ökad toxicitet.

Efter samtidig användning av spinosad och ivermectin hos hund, har symtom som darrningar/muskelryckningar, salivering/dreglande, anfall, ataxi, mydriasis, blindhet och desorientering rapporterats efter marknadsintroduktion.

4.9 Dos och administreringsätt

För oral användning.

Dos:

Det veterinärmedicinska läkemedlet ska administreras i enlighet med följande tabell för att säkerställa en dos på 45 till 70 mg spinosad och 0,75 till 1,18 mg milbemycinoxim/kg kroppsvikt.

Hundens kroppsvikt (kg)	Styrka på och antal tabletter som ska administreras:				
	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

Administreringsätt:

Det veterinärmedicinska läkemedlet ska administreras tillsammans med foder eller omedelbart efter utfodringen.

I enlighet med den lokala epidemiologiska situationen, kan det veterinärmedicinska läkemedlet ges med månatliga intervaller under hela säsongen vid den rekommenderade dosen såsom angiven nedan. Denna kombinationsprodukt (Trifexis) får dock inte ges under mer än 6 sammanhängande månader under ett år.

Om hunden inte accepterar tabletterna direkt i munnen kan tabletterna administreras tillsammans med foder. Varaktigheten av effekten kan minska om dosen ges på fastande mage.

Övervaka hunden noggrant efter administrering av tablett. Om kräkning skulle inträffa inom en timme efter administreringen och tablett syns, ge ny full dos.

Om en dos skulle missas, administrera läkemedlet vid nästa utfodring. Börja sedan ett nytt månatligt dosschema från den dagen.

Läkemedlet kan administreras som del av en säsongsmässig förebyggande strategi när loppor och myggor eller sniglar/snäckor förekommer.

Hundar som lever i icke-hjärtmaskendemiska områden:

Trifexis kan användas som en del av det säsongsmässiga förebyggandet av loppor (ersätter behandling med en monovalent produkt) på hundar med diagnostiserad samtidig gastrointestinal nematodinfektion. En enda behandling är effektiv för behandlingen av gastrointestinala nematoder. Efter behandling av nematodinfektionen, kan ytterligare förebyggande av loppor fortsätta med en monovalent produkt.

Hundar som lever i hjärtmaskendemiska områden:

Råden i avsnitt 4.5 ska beaktas innan behandling med Trifexis.

För förebyggande av hjärtmasksjukdom och samtidig behandling och förebyggande av loppinfestationer, måste det veterinärmedicinska läkemedlet ges vid regelbundna månatliga intervaller under den tid på året då myggor och loppor är närvarande. Det veterinärmedicinska läkemedlet måste administreras en månad innan myggor förväntas visa sig. Det rekommenderas att behandlingen för att förebygga hjärtmask bör fortsätta med regelbundna månatliga intervaller till åtminstone 1 månad efter den sista exponeringen för myggor, men Trifexis får inte ges under mer än 6 sammanhängande månader under ett år.

När Trifexis används för att ersätta en annan produkt som förebygger hjärtmask, måste den första dosen Trifexis ges inom en månad efter den sista dosen av det tidigare läkemedlet.

Hundar som reser till ett hjärtmaskområde ska påbörja medicinering åtminstone en månad efter ankomst till platsen. Behandlingen för att förebygga hjärtmask ska fortsätta varje månad, och den sista administreringen ska göras en månad efter det att hunden har lämnat området, men Trifexis får inte ges under mer än 6 sammanhängande månader under ett år.

För förebyggandet av lungmasksjukdom genom att reducera nivån av infektion med omogna adulta (L5) *Angiostrongylus vasorum*-larver och för samtidig behandling och förebyggande av loppinfestationer ska läkemedlet ges regelbundet varje månad under den tid på året då sniglar/snäckor och loppor förekommer. Det rekommenderas att fortsätta behandling för att förebygga lungmask i minst 1 månad efter den senaste exponeringen för sniglar och snäckor, men Trifexis får inte ges under mer än 6 sammanhängande månader under ett år.

Rådfråga veterinär om lämpligaste tidpunkt för att påbörja behandlingen med detta veterinärmedicinska läkemedel.

4.10 Överdoser (symptom, akuta åtgärder, motgift), om nödvändigt

Den orala administreringen av kombinationstabletter med spinosad och milbemycinoxim med genomsnittliga kumulativa doser på upp till 255 mg spinosad och 4,2 mg milbemycinoxim per kg kroppsvikt (upp till 3,6 gånger den högsta rekommenderade dosen) i 6 på varandra följande doseringsperioder hos unga hundar tolererades väl. Kräkning observerades i både behandlade hundar och kontrollhundar med likartad frekvens. Biverkningar som observerades under studiens gång inkluderade kräkning, diarré, hudlesioner, salivering, darrningar, minskad aktivitet, hosta och skällande.

Vid akuta överdoser som motsvarade 1,5 gånger den högsta rekommenderade dosen, inträffade kräkning hos 17 % av hundarna, och hypersalivering inträffade hos 8 % av hundarna. Vid akuta överdoser som motsvarade 3 gånger den högsta rekommenderade dosen, inträffade kräkning hos hälften av djuren, ibland upprepade gånger. Vid tre gånger den högsta rekommenderade dosen observerades biverkningar av eventuellt neurologiskt ursprung, t.ex. minskad aktivitet (8 %), hypersalivering (17 %) eller snubblande (8 %). Minskad aktivitet observerades i samma omfattning i både kontrollhundar och hundar behandlade med 3 gånger den högsta rekommenderade dosen. Alla ogynnsamma händelser var övergående och krävde inte behandling.

Efter administrering av spinosad har man kunnat observera att incidensen av kräkningar på dagen för, eller dagen efter, dosering ökar som en funktion av dosen. Kräkningar orsakas med största sannolikhet av en lokal effekt på tunntarmen. Vid doser som överskrider den rekommenderade dosen blir kräkning en mycket vanlig händelse.

Neurotoxicitet som kännetecknas av övergående mild depression, ataxi, darrningar, mydriasis och överdriven salivering har observerats hos hundar som fått högre dosmultipler av milbemycinoxim ensamt (5 till 10 mg/kg).

Det finns inget tillgängligt motgift. I händelse av oönskade kliniska tecken, ska symtomatisk behandling sättas in.

4.11 Karenstid(er)

Ej relevant.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

Farmakoterapeutisk grupp: Antiparasitiska produkter, insekticider och insektsmedel – endektocider. ATCvet-kod: QP54AB51 (milbemycin, kombinationer).

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

I spinosad ingår spinosyn A och spinosyn D. Den insekticida aktiviteten hos spinosad karakteriseras av nervexcitation som leder till muskelkontraktioner och tremor, prostration, paralytisk och snabb död hos loppor. Dessa effekter orsakas huvudsakligen av aktivering av nikotinacetylkolinreceptorer (nicotinic acetylcholine receptors, nAChR). Det interagerar inte med kända bindningsställen för andra nikotiniska eller GABA-ergiska insekticider som neonikotinider (imidaklopid eller nitenpyram), fipronil, milbemyciner, avermektiner (t.ex. selamektin) eller cyklodiener utan genom en ny insekticid mekanism. Spinosad har därför ett annat verkningsätt än andra produkter för kontroll av lopp- eller insektsangrepp. Spinosad har dödande effekt på loppor 30 minuter efter administreringen; 100 % av lopporna är döda/döende inom 4 timmar efter behandlingen.

Milbemycinoxim är en antiparasitisk endektocid som tillhör de makrocycliska laktonerna. Milbemycinoxim isoleras från jäsningskulturen av *Streptomyces hygroscopicus* var. *aureolacrimosus*. Den är aktiv mot kvalster och larv- och adultstadiet av nematoder samt larver av *Dirofilaria immitis*. Milbemycinoxims aktivitet är relaterad till dess inverkan på neurotransmission hos ryggradslösa djur. Milbemycinoxim, såsom avermektiner och andra milbemyciner, ökar nematoders och insekters membranpermeabilitet för kloridjoner via glutamatreglerade kloridjonkanaler (besläktade med vertebrat-GABA och glycinreceptorer). Detta leder till hyperpolarisering av det neuromuskulära membranet och förlamning av parasiten och dess död.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Cirka 90 % av spinosad består av spinosyner A och D. Av dessa 90 % är förhållandet spinosyn A till A+D 0,85, beräknat som spinosyn A/spinosyn A+D. Överensstämmelsen med denna siffra i farmakokinetiska och andra studier visar jämförbarhet vad gäller absorption, metabolism och eliminering av de två viktigaste spinosynerna.

Efter oral administrering av 45 mg spinosad och 0,75 mg milbemycinoxim/kg kroppsvikt till utfodrade hundar, absorberas spinosyner A och D snabbt och distribueras i omfattande utsträckning.

Plasmaproteinbindningen är hög (> 98 %). Biotillgängligheten var hög. Det genomsnittliga T_{max} för spinosyner A och D var 4 timmar och den genomsnittliga elimineringshalveringstiden var mellan 131 och 135 timmar. AUC-värdena ökade i stort sett linjärt medan C_{max} -värdena ökade lite mindre än linjärt med ökande doser över det avsedda terapeutiska dosintervallet. Dessutom, i studier som endast innehöll spinosad, var AUC- och C_{max} -värdena högre i utfodrade än i fastande hundar, och det

rekommenderas därför att hundar behandlas i samband med foder, då detta maximerar chansen att lopporna intar dödliga mängder spinosad.

I studier med endast spinosad, identifierades de primära gall-, feces- och urinmetaboliterna i både rått och hund som de demetylerade spinosynerna, glutationkonjugat av moderföreningar och N-demetylerade spinosyner A och D. Utsöndringen sker företrädesvis via galla och feces samt i mindre utsträckning i urin. Utsöndring i feces svarade för den absolut största andelen metaboliter i hund.

Milbemycinoxim är en systemisk makrocyclisk lakton som innehåller två huvudfaktorer, A₃ och A₄ (förhållandet A₃:A₄ är 20:80). Till skillnad mot spinosad upprätthålls det konsekventa förhållandet mellan individuella faktorer inte i farmakokinetiska studier. Milbemycin A₄ 5-oxim tenderar att elimineras långsammare, vilket leder till en ungefärligen 10-faldig högre exponering än milbemycin A₃ 5-oxim. Plasmakoncentrationer av milbemycinoxim och vissa farmakokinetiska parametrar ökar då spinosad är närvarande. Milbemycin A₃ och A₄ 5-oximer absorberas snabbt och i hög grad hos hund efter oral administrering. Plasmaproteinbindningen är hög (> 96 %). Biotillgängligheten var hög. Det genomsnittliga T_{max} för milbemycin A₃ och A₄ 5-oximer var vanligtvis 4 timmar och de genomsnittliga elimineringshalveringstiderna var 33,9 och 77,2 timmar. AUC-värdena ökade i stort sett linjärt medan C_{max}-värdena ökade lite mindre än linjärt med ökande doser över det avsedda terapeutiska dosintervallet.

De primära feces- och urinmetaboliterna i hund identifierades som glukuronidkonjugat av milbemycin A₃ eller A₄ 5-oximer, dealkylerade milbemycin A₃ eller A₄ 5-oximer, och hydroxylerad milbemycin A₄ 5-oxim. Hos råttor som gavs milbemycin A₄ 5-oxim, identifierades huvudmetaboliterna i urin och feces som mono-, di-, och trihydroxymilbemycin A₄ 5-oximer. Hos hundar detekterades hydroxymilbemycin A₄ 5-oxim endast i plasma, men inte i urin eller feces, vilket talar för den huvudsakliga utsöndringen av konjugerade metaboliter i hund. Utsöndring sker primärt via feces, och också i urin i mindre utsträckning. Utsöndring i feces svarade för den absolut största andelen metaboliter i hund.

Upprepad månatlig administrering av spinosad och milbemycinoxim under sex månader avslöjade evidens för ackumulering av spinosad och milbemycinoxim i unga hundar. I unga hundar resulterade upprepad oral administrering av spinosad och milbemycinoxim under sex månader i att dalvärdet i plasmakoncentrationen av spinosad och milbemycin ökade under hela studien. Dalvärdet av spinosad dubblerades varje månad fram till månad 5. Ökningen av plasmakoncentrationen uppvisade en stark korrelation med en ökning i terminal elimineringshalveringstid. I en annan studie, efter upprepad oral administrering av 70 mg spinosad och 1,18 mg milbemycinoxim/kg kroppsvikt till utfodrade unga hundar i 12 sammanhängande månader, uppnåddes steady state för systemisk exponering (AUC) vid månad 7. Vid denna tidpunkt var den systemiska exponeringen (AUC) i unga hundar jämförbar med den i vuxna hundar. C_{max} i unga och vuxna hundar var jämförbar med början månad 1, vilket indikerar ingen ökad risk för akut toxicitet.

I adulta hundar, efter upprepad oral administrering av spinosad och milbemycinoxim under 6 sammanhängande månader, observerades ökning i terminala elimineringshalveringstider i upp till 3 månader. I en separat studie med tre konsekutiva administreringar per månad observerades inga ökning av C_{max}, AUC, eller elimineringshalveringstider vid jämförelse av värden från tredje och första månaden. I en annan studie, efter upprepad oral administrering av 70 mg spinosad och 1,18 mg milbemycinoxim/kg kroppsvikt varje månad till utfodrade adulta hundar i 12 sammanhängande månader, uppnåddes steady state för systemisk exponering (AUC) vid månad 3.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Mikrokristallin cellulosa
Hydroxipropylcellulosa
Kolloidalt silikon, vattenfritt

Kroskarmellosnatrium
Magnesiumstearat
Artificiell nötköttssmak

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

Hållbarhet i öppnad förpackning: 3 år.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Inga särskilda förvaringsanvisningar.

6.5 Inre förpackning (förpackningstyp och material)

Blisterkartor (med 1, 3 eller 6 tuggtabletter) inuti en kartong. Blisterkartorna är formade från aluminiumlaminater, värmeförseglade med en PVC-baserad hinna (produktens kontaktyta är PVC).

Kartong som innehåller 1 blisterkarta.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda försiktighetsåtgärder för destruktion av ej använt läkemedel eller avfall efter användningen

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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

EU/2/13/155/014 (1 x 3 tabletter, 1620 mg/27,0 mg)

EU/2/13/155/015 (1 x 6 tabletter, 1620 mg/27,0 mg)

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för första godkännandet: 19/09/2013

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats (<http://www.ema.europa.eu>).

11. FÖRBUD MOT FÖRSÄLJNING, TILLHANDAHÅLLANDE OCH/ELLER ANVÄNDNING

Ej relevant.

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning

BILAGA II

- A. TILLVERKARE SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE AV TILLVERKNINGSSATS
- B. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR FÖR TILLHANDAHÅLLANDE OCH ANVÄNDNING
- C. FÖRTECKNING ÖVER HÖGSTA TILLÅTNA RESTMÄNGDER
- D. ÖVRIGA VILLKOR OCH KRAV FÖR GODKÄNNANDET FÖR FÖRSÄLJNING

**A. TILLVERKARE SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE AV
TILLVERKNINGSSATS**

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

**B. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR FÖR TILLHANDAHÅLLANDE OCH
ANVÄNDNING**

Receptbelagt veterinärmedicinskt läkemedel.

C. FÖRTECKNING ÖVER HÖGSTA TILLÅTNA RESTMÄNGDER

Ej relevant.

D. ÖVRIGA VILLKOR OCH KRAV FÖR GODKÄNNANDET FÖR FÖRSÄLJNING

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning

BILAGA III
MÄRKNING OCH BIPACKSEDEL

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning

A. MÄRKNING

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ DEN YTTRE FÖRPACKNINGEN

Ytterkartong

1. DET VETERINÄRMEDICINSKA LÄKEMEDELTS NAMN

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

spinosad/milbemycinoxim

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER) OCH ÖVRIGA SUBSTANSER

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

3. LÄKEMEDELFORM

Tuggtablett

4. FÖRPACKNINGSTORLEK

1 tuggtablett
3 tuggtabletter
6 tuggtabletter

5. DJURSLAG

Hund

6. INDIKATION(ER)

Behandling och förebyggande av loppangrepp när det samtidigt föreligger behov av förebyggande av hjärtmasksjukdom, fransk hjärtmask och/eller behandling av rundmaskinfektioner.

7. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG(AR)

Ges tillsammans med foder.
Läs bipacksedeln före användning.

8. KARENSTID

9. SÄRSKILD(A) VARNING(AR), OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

Läs bipacksedeln före användning.

10. UTGÅNGSDATUM

Utg. dat. { månad/år }

11. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

12. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL ELLER AVFALL, I FÖREKOMMANDE FALL

Ej använt läkemedel och avfall: läs bipacksedeln.

13. TEXTEN "FÖR DJUR" SAMT VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR AVSEENDE TILLHANDAHÅLLANDE OCH ANVÄNDNING, I FÖREKOMMANDE FALL

För djur. Receptbelagt.

14. TEXTEN "FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN"

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

15. NAMN PÅ OCH ADRESS TILL INNEHAVAREN AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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

16. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/2/13/155/001 (1 tablett, 270 mg/4,5 mg)
EU/2/13/155/002 (1 x 3 tabletter, 270 mg/4,5 mg)
EU/2/13/155/003 (1 x 6 tabletter, 270 mg/4,5 mg)
EU/2/13/155/004 (1 tablett, 425 mg/7,1 mg)
EU/2/13/155/005 (1 x 3 tabletter, 425 mg/7,1 mg)
EU/2/13/155/006 (1 x 6 tabletter, 425 mg/7,1 mg)

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

17. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Sats {nummer}

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ BLISTER

BLISTER

1. DET VETERINÄRMEDICINSKA LÄKEMEDLETS NAMN

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

2. INNEHAVAREN AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Eli Lilly and Company Ltd

3. UTGÅNGSDATUM

Exp. {månad/år}

4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot {nummer}

5. TEXTEN "FÖR DJUR"

För djur.

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning

B. BIPACKSEDEL

BIPACKSEDEL FÖR
Trifexis 270 mg/4,5 mg tuggtablett för hund
Trifexis 425 mg/7,1 mg tuggtablett för hund
Trifexis 665 mg/11,1 mg tuggtablett för hund
Trifexis 1040 mg/17,4 mg tuggtablett för hund
Trifexis 1620 mg/27 mg tuggtablett för hund

1. NAMN PÅ OCH ADRESS TILL INNEHAVAREN AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING OCH NAMN PÅ OCH ADRESS TILL INNEHAVAREN AV TILLVERKNINGSTILLSTÅND SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE AV TILLVERKNINGSSATS, OM OLIKA

Innehavare av godkännande för försäljning:

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

Tillverkare ansvarig för frisläppande av tillverkningsatts:

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

2. DET VETERINÄRMEDICINSKA LÄKEMEDLETS NAMN

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

Spinosad/milbemycinoxim

3. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER) OCH ÖVRIGA SUBSTANSER

Aktiva substanser:

Varje tablett innehåller:

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

Tabletterna är fläckigt ljusbruna till bruna, runda och tuggbara. Följande lista tillhandahåller koderna och antalet urgröpningar per tablettstyrka:

Trifexis 270 mg/4,5 mg tabletter:	4333 och 2 urgröpningar
Trifexis 425 mg/7,1 mg tabletter:	4346 och 3 urgröpningar

Trifexis 665 mg/11,1 mg tabletter:	4347 och inga urgröppningar
Trifexis 1040 mg/17,4 mg tabletter:	4349 och 4 urgröppningar
Trifexis 1620 mg/27 mg tabletter:	4336 och 5 urgröppningar

4. ANVÄNDNINGSSOMRÅDEN

För behandling och förebyggande av loppangrepp (*Ctenocephalides felis*) på hundar när en eller flera av följande behandlingar behövs samtidigt:

- förebyggande av hjärtmasksjukdom (L3, L4 *Dirofilaria immitis*)
- förebyggande av infektion av fransk hjärtmask genom att minska nivån av omogna vuxna stadier (L5) av *Angiostrongylus vasorum*
- behandling av maskninfektioner i mag-tarmkanalen orsakade av hakmask (L4, omogna vuxna stadier (L5) och vuxna stadier *Ancylostoma caninum*), rundmaskar (omogna vuxna stadier L5, och vuxna stadier *Toxocara canis* och vuxna stadier *Toxascaris leonina*) och piskmask (vuxna stadier *Trichuris vulpis*).

Den loppförebyggande effekten mot återkommande angrepp är resultatet av den avdödande effekten på vuxna loppor och minskningen av äggproduktion och kvarstår i upp till 4 veckor efter en engångsdos av detta läkemedel.

Det veterinärmedicinska läkemedlet kan ingå som en del av behandlingsstrategin för kontroll av loppallergi (Flea Allergy Dermatitis, FAD).

5. KONTRAIKATIONER

Använd inte till hundar yngre än 14 veckor.

Använd inte vid känd överkänslighet mot aktiv substans eller mot några hjälpämnen.

6. BIVERKNINGAR

En vanlig biverkning är kräkning, som inträffar under de första 48 timmarna efter intaget. I huvuddelen av fallen var kräkningen övergående och lätt och krävde ingen behandling.

Vid doser på 30 till 60 mg spinosad och 0,5 till 1 mg milbemycinoxim per kg kroppsvikt var slöhet, anorexi/minskad aptit, diarré, klåda, hudinflammation och rodnad av hud och ytteröra vanliga observationer. Ökad salivering, muskeldarrningar, okoordinerade rörelser och kramper var mindre vanliga. Rapporter om spinosad efter marknadsintroduktion tyder på att blindhet, nedsatt syn och andra ögonsjukdomar i mycket sällsynta fall kan förekomma.

Frekvensen av biverkningar anges enligt följande:

- Mycket vanliga (fler än 1 av 10 djur som uppvisar biverkningar under en behandlingsperiod)
- Vanliga (fler än 1 men färre än 10 djur av 100 djur)
- Mindre vanliga (fler än 1 men färre än 10 djur av 1 000 djur)
- Sällsynta (fler än 1 men färre än 10 djur av 10 000 djur)
- Mycket sällsynta (färre än 1 djur av 10 000 djur, enstaka rapporterade händelser inkluderade).

Om du observerar allvarliga biverkningar eller andra effekter som inte nämns i denna bipacksedel, tala om det för veterinären.

7. DJURSLAG

Hund.

8. DOSERING FÖR VARJE DJURSLAG, ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG(AR)

För oral användning.

Dos:

Det veterinärmedicinska läkemedlet ska ges i enlighet med följande tabell för att säkerställa en dos på 45 till 70 mg spinosad och 0,75 till 1,18 mg milbemycinoxim/kg kroppsvikt.

Hundens kroppsvikt (kg)	Styrka på och antal tabletter som ska ges:				
	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

Administreringssätt:

Trifexis-tabletter ska ges till hunden tillsammans med foder eller omedelbart efter utfodringen.

Baserat på den lokala epidemiologiska situationen och beslut av den förskrivande veterinären kan det veterinärmedicinska läkemedlet ges med en månads intervall under hela säsongen med den rekommenderade dosen angiven nedan. Den här kombinationsprodukten (Trifexis) får dock inte ges under mer än 6 månader i följd under ett år.

Om hunden inte accepterar tabletterna direkt i munnen kan tabletterna ges tillsammans med hundens foder. Varaktigheten av effekten kan minska om dosen ges på fastande mage. Efter administrering av tablett ska hunden övervakas noga. Om kräkning skulle inträffa inom en timme efter administreringen och tablett syns, ge ny full dos.

Om en dos skulle missas, ge läkemedlet vid nästa utfodring. Börja sedan ett nytt månatligt dosschema från den dagen.

Läkemedlet kan ges som del av en säsongsmässig förebyggande strategi när loppor och myggor eller sniglar/snäckor förekommer.

Hundar som lever i icke-hjärtmaskområden:

Trifexis kan användas som en del av det säsongsmässiga förebyggandet av loppor (ersätter behandling med ett läkemedel enbart mot loppor) på hundar med diagnostiserad samtidig infektion med rundmask i mag- tarmkanalen. En engångsdos är effektiv för behandlingen av rundmask i mag- tarmkanalen. Efter behandling av rundmaskinfektionen, ska ytterligare förebyggande av loppor fortsätta med ett läkemedel enbart mot loppor.

Hundar som lever i hjärtmaskområden:

Råden i avsnitt 12 ska beaktas innan behandling med Trifexis.

För förebyggande av hjärtmasksjukdom och samtidig behandling och förebyggande av loppangrepp, måste det veterinärmedicinska läkemedlet ges vid regelbundna månatliga intervaller under den tid på året då myggor och loppor är närvarande. Det veterinärmedicinska läkemedlet måste ges en månad innan myggor förväntas visa sig. Det rekommenderas att behandlingen för att förebygga hjärtmask ska

fortsätta med regelbundna månatliga intervaller till åtminstone 1 månad efter att hunden senast utsatts för myggor, men Trifexis ska inte ges under mer än 6 sammanhängande månader under ett år.

När Trifexis används för att ersätta en annan produkt som förebygger hjärtmask, måste den första dosen Trifexis ges inom en månad efter den sista dosen av det tidigare läkemedlet.

Hundar som reser till ett hjärtmaskområde ska påbörja medicinering inom en månad efter ankomst till platsen. Behandlingen för att förebygga hjärtmask ska fortsätta varje månad, och den sista dosen ges en månad efter det att hunden har lämnat området, men Trifexis ska inte ges under mer än 6 sammanhängande månader under ett år.

För förebyggandet av lungmasksjukdom genom att minska nivån av infektion med omogna vuxna stadier (L5) av *Angiostrongylus vasorum*-larver och för samtidig behandling och förebyggande av loppangrepp ska läkemedlet ges regelbundet varje månad under den tid på året då sniglar/snäckor och loppor förekommer. Det rekommenderas att fortsätta behandling för att förebygga lungmask i minst 1 månad efter den senaste exponeringen för sniglar och snäckor, men Trifexis får inte ges under mer än 6 sammanhängande månader under ett år.

Rådfråga veterinär om lämpligaste tidpunkt för att påbörja behandlingen med detta veterinärmedicinska läkemedel.

9. ANVISNING FÖR KORREKT ADMINISTRERING

Det veterinärmedicinska läkemedlet ska ges tillsammans med foder eller omedelbart efter utfodringen. Om hunden inte accepterar tabletterna direkt i munnen kan tabletterna ges tillsammans med foder. Varaktigheten av effekten kan minska om dosen ges på fastande mage.

Övervaka hunden noggrant efter administrering av tabletten. Om kräkning skulle inträffa inom en timme efter dosering och tabletten syns, ge ny full dos.

Om en dos skulle missas, ge läkemedlet vid nästa utfodring. Påbörja sedan ett nytt månatligt dosschema från den dagen.

10. KARENSTID

Ej relevant.

11. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

Använd inte detta läkemedel efter utgångsdatumet på blistern efter EXP.

Inga särskilda förvaringsanvisningar.

12. SÄRSKILDA VARNINGAR

Särskilda varningar för respektive djurslag:

Trifexis-tabletter ska endast användas när veterinären har bekräftat diagnos på blandad infektion (eller risk för infektion, då förebyggande är tillämpligt) vid samma tidpunkt (se avsnitt 4).

Alla hundar i samma hushåll ska behandlas. Katter i hushållet ska behandlas med ett läkemedel som är godkänt för användning till katt.

Loppor från husdjur angriper ofta djurets sovplats, bädd och vanliga viloplatsen såsom mattor och stoppade möbler. I händelse av massiva loppangrepp och vid början av kontrollåtgärderna ska dessa områden behandlas med ett lämpligt insektsmedel och sedan dammsugas regelbundet.

Loppor kan iakttas en tid efter att det veterinärmedicinska läkemedlet givits eftersom adulta (vuxna) loppor kan utvecklas från puppor som redan fanns i miljön. Regelbundna månatliga behandlingar med den insektsdödande substansen i detta läkemedel (spinosad) bryter loppans livscykel och kan användas för att hålla förekomsten av loppor i smittade hushåll under kontroll.

Parasitresistens (motståndskraft) mot en viss klass av maskmedel kan utvecklas efter ofta, återkommande användning av ett maskmedel som tillhör den klassen. Därför ska användningen av detta läkemedel baseras på bedömningen av varje individuellt fall och på lokal epidemiologisk information om djurslagets nuvarande mottaglighet för att begränsa möjligheten av en framtida resistens.

Upprätthållande av effektiviteten av makrocycliska laktoner (t ex milbemycinoxim) är avgörande för att hålla *Dirofilaria immitis* (hjärtmask) under kontroll. För att minimera risken för resistens rekommenderas det därför att hundar kontrolleras både för cirkulerande antigener och larvstadier (mikrofilaria) i blod vid början av varje period innan månatliga förebyggande behandlingar påbörjas.

Särskilda försiktighetsåtgärder för djur:

Används med försiktighet till hundar med befintlig epilepsi.

Inga studier har genomförts med sjuka eller konvalescenta hundar. Därför ska läkemedlet endast användas i enlighet med den ansvarige veterinärens nytta/riskbedömning.

Detta läkemedels säkerhet för avermektin-känsliga hundar/hundar med en MDR-1 mutation har inte fastställts tillräckligt. Dessa hundar kan löpa större risk för biverkningar när de behandlas med den och ska därför behandlas med särskild försiktighet.

Exakt dosering kan inte åstadkommas för hundar som väger under 3,9 kg. Användning av läkemedlet rekommenderas därför inte för dessa hundar.

Den rekommenderade doseringen måste följas men inte överskridas.

Användning av den högsta rekommenderade dosen (70 mg/kg spinosad och 1,18 mg/kg milbemycinoxim) givet som kapslar har visats vara säker i 12 månader. En svag ökning av plasmaleverenzymerna och delar av erytrocytindex observerades under studien men inga kliniskt relevanta tecken ansågs bero på dessa förändringar. Användning vid överdosering upp till 3,6 gånger den rekommenderade dosen har visats vara säker efter 6 månatliga administreringar.

Innan den första användningen av detta läkemedel ska hundar som befinner sig i hjärtmaskområden eller har besökt hjärtmaskområden testas för befintlig hjärtmaskinfektion. Efter veterinärens bedömning måste infekterade hundar behandlas med ett läkemedel mot vuxna hjärtmaskar för att avlägsna dessa.

Det rekommenderas att den behandlade hunden hålls under observation för möjliga biverkningar upp till 24 timmar efter att läkemedlet givits (se avsnitt 6). Kontakta din veterinär i händelse av biverkningar.

Särskilda försiktighetsåtgärder för personer som ger läkemedlet till djur:

Tvätta händerna efter användning.

Oavsiktligt intag kan orsaka oönskade reaktioner.

Vid oavsiktligt intag, uppsök genast läkare och visa denna information eller förpackningen.

Barn får inte komma i kontakt med det veterinärmedicinska läkemedlet. Oavsiktligt intag kan orsaka oönskade reaktioner.

Dräktighet och digivning:

Laboratoriestudier (på råtta och kanin) av effekten av spinosad och milbemycinoxim har inte givit belägg för teratogena, fetotoxiska, modertoxiska effekter, eller för någon effekt på reproduktionsförmågan hos hanar eller honor.

Säkerheten av detta läkemedel har inte fastställts under hundars (tikars) dräktighet och digivning. Spinosad utsöndras i digivande tikars kolostrum och mjölk. Utsöndringen av milbemycinoxim i digivande hundar (tikar) har inte testats och säkerheten för diande valpar har inte fastställts. Därför ska läkemedlet under dräktighet och digivning endast användas i enlighet med den ansvarige veterinärens nytta/riskbedömning.

Fertilitet:

Eftersom det veterinärmedicinska läkemedlets säkerhet för hanhundar som används för avel inte har fastställts, ska det endast användas i enlighet med den ansvarige veterinärens nytta/riskbedömning.

Andra läkemedel och spinosad:

Spinosad och milbemycinoxim har visats vara substrat för P-glykoprotein (P-gp) och skulle därför kunna interagera med andra P-gp-substrat (t.ex., digoxin, doxorubicin) eller andra makrocycliska laktoner. Därför skulle den samtidiga behandlingen med andra P-gp-substrat kunna leda till ökad toxicitet.

Rapporter efter marknadsintroduktion: efter samtidig användning av spinosad och ivermectin hos hund, har symtom som darrningar/muskelryckningar, salivering/dreglande, kramper, okoordinerade rörelser, pupillutvidgning, blindhet och desorientering rapporterats.

Överdoser (symptom, akuta åtgärder, motgift):

Den orala administreringen av kombinationstabletter med spinosad och milbemycinoxim med genomsnittliga kumulativa doser på upp till 255 mg spinosad och 4,2 mg milbemycinoxim per kg kroppsvikt (upp till 3,6 gånger den rekommenderade behandlingsdosen) i 6 på varandra följande doseringsperioder hos unga hundar tolererades väl. Kräkning observerades i både behandlade hundar och kontrollhundar med likartad frekvens. Biverkningar som observerades under studiens gång inkluderade kräkning, diarré, hudskador, salivering, darrningar, minskad aktivitet, hosta och skällande.

Vid akuta överdoser som motsvarade 1,5 gånger den högsta rekommenderade dosen, inträffade kräkning hos 17 % av hundarna, och ökad salivering inträffade hos 8 % av hundarna. Vid akuta överdoser som motsvarade 3 gånger den högsta rekommenderade dosen, inträffade kräkning hos hälften av djuren, ibland upprepade gånger. Vid tre gånger den högsta rekommenderade dosen observerades negativa händelser av eventuellt neurologiskt ursprung, t.ex. minskad aktivitet (8 %), ökad salivering (17 %) eller snubblande (8 %). Minskad aktivitet observerades i samma omfattning i både kontrollhundar och hundar behandlade med 3 gånger den högsta rekommenderade dosen. Alla ogynnsamma händelser var övergående och krävde inte behandling.

Efter att spinosad givits har man kunnat observera att förekomsten av kräkningar på dagen för, eller dagen efter, dosering ökar i förhållande till dosen. Kräkningar orsakas med största sannolikhet av en lokal effekt på tunntarmen. Vid doser som överskrider den rekommenderade dosen blir kräkning en mycket vanlig händelse.

Giftighet som påverkar nervsystemet som kännetecknas av övergående mild depression, okoordinerade rörelser, darrningar, pupillutvidgning och överdriven salivering har observerats hos hundar som fått flera gånger högre doser än rekommenderat av milbemycinoxim ensamt (5 till 10 mg/kg).

Det finns inget tillgängligt motgift. I händelse av oönskade kliniska tecken, ska symptomatisk behandling sättas in.

13. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL ELLER AVFALL, I FÖREKOMMANDE FALL

Medicinen ska inte kastas i avloppet eller bland hushållsavfall.

Fråga veterinären hur man gör med mediciner som inte längre används. Dessa åtgärder är till för att skydda miljön.

14. DATUM DÅ BIPACKSEDELN SENAST GODKÄNDES

Ytterligare information om denna produkt finns tillgänglig på Europeiska läkemedelsmyndighetens hemsida (<http://www.ema.europa.eu>).

15. ÖVRIGA UPPLYSNINGAR

Ytterligare upplysningar för den förskrivande veterinären:

I spinosad ingår spinosyn A och spinosyn D. Den insekticida aktiviteten hos spinosad karakteriseras av nervexcitation som leder till muskelkontraktioner och tremor, prostration, paralytisk och snabb död hos loppor. Dessa effekter orsakas huvudsakligen av aktivering av nikotinacetylkolinreceptorer (nAChR). Det interagerar inte med kända bindningsställen för andra nikotiniska eller GABA-ergiska insekticider som neonikotinider (imidakloprid eller nitenpyram), fipronil, milbemyciner, avermektiner (t.ex. selamektin) eller cyklodiener utan genom en ny insekticid mekanism. Spinosad har därför ett annat verknings sätt än andra läkemedel för att hålla lopp- eller insektsangrepp under kontroll. Spinosad har dödande effekt på loppor 30 minuter efter dosering; 100 % av lopporna är döda/döende inom 4 timmar efter behandlingen.

Milbemycinoxim är en antiparasitisk endektocid som tillhör de makrocycliska laktoner. Milbemycinoxim isoleras från jäsningskulturen av *Streptomyces hygroscopicus* var. *aureolacrimosus*. Den är aktiv mot kvalster och larv- och vuxnastadier av nematoder samt larver av *Dirofilaria immitis*. Milbemycinoxims aktivitet är relaterad till dess inverkan på neurotransmission hos ryggradslösa djur. Milbemycinoxim, såsom avermektiner och andra milbemyciner, ökar nematodernas och insekternas membranpermeabilitet för kloridjoner via glutamatreglerade kloridjonkanaler (besläktade med vertebrat-GABA och glycinreceptorer). Detta leder till hyperpolarisering av det neuromuskulära membranet och förlamning av parasiten och dess död.

Cirka 90 % av spinosad består av spinosyner A och D. Av dessa 90 % är förhållandet spinosyn A till A+D 0,85, beräknat som spinosyn A/spinosyn A+D. Överensstämmelsen med denna siffra i farmakokinetiska och andra studier visar jämförbarhet vad gäller absorption, metabolism och eliminering av de två viktigaste spinosynerna.

Efter oral administrering av 45 mg spinosad och 0,75 mg milbemycinoxim/kg kroppsvikt till utfodrade hundar, absorberas spinosyner A och D snabbt och distribueras i omfattande utsträckning. Plasmaproteinbindningen är hög (> 98 %). Biotillgängligheten var hög. Det genomsnittliga T_{max} för spinosyner A och D var 4 timmar och den genomsnittliga elimineringshalveringstiden var mellan 131 och 135 timmar. AUC-värdena ökade i stort sett linjärt medan C_{max} -värdena ökade lite mindre än linjärt med ökande doser över det avsedda terapeutiska dosintervall. Dessutom, i studier som endast innehöll spinosad, var AUC- och C_{max} -värdena högre i utfodrade än i fastande hundar, och det rekommenderas därför att hundar behandlas i samband med foder, då detta maximerar chansen att lopporna intar dödliga mängder spinosad.

I studier med endast spinosad, identifierades de primära gall-, feces- och urinmetaboliterna i både råttor och hund som de demetylerade spinosynerna, glutationkonjugat av moderföreningar och N-demetylerade spinosyner A och D. Utsöndringen sker företrädesvis via galla och feces samt i mindre utsträckning i urin. Utsöndring i feces svarade för den absolut största andelen metaboliter i hund.

Milbemycinnoxim är en systemisk makrocyclisk lakton som innehåller två huvudfaktorer, A₃ och A₄ (förhållandet A₃:A₄ är 20:80). Till skillnad mot spinosad upprätthålls det konsekventa förhållandet mellan individuella faktorer inte i farmakokinetiska studier. Milbemycin A₄ 5-oxim tenderar att elimineras långsammare, vilket leder till en ungefärligen 10-faldig högre exponering än milbemycin A₃ 5-oxim. Plasmakoncentrationer av milbemycinnoxim och vissa farmakokinetiska parametrar ökar då spinosad är närvarande. Milbemycin A₃ och A₄ 5-oximer absorberas snabbt och i hög grad hos hund efter oral administrering. Plasmaproteinbindningen är hög (> 96 %). Biotillgängligheten var hög. Det genomsnittliga T_{max} för milbemycin A₃ och A₄ 5-oximer var vanligtvis 4 timmar och de genomsnittliga elimineringshalveringstiderna var 33,9 och 77,2 timmar. AUC-värdena ökade i stort sett linjärt medan C_{max}-värdena ökade lite mindre än linjärt med ökande doser över det avsedda terapeutiska dosintervallet.

De primära feces- och urinmetaboliterna i hund identifierades som glukuronidkonjugat av milbemycin A₃ eller A₄ 5-oximer, dealkylerade milbemycin A₃ eller A₄ 5-oximer, och hydroxylerad milbemycin A₄ 5-oxim. Hos råttor som gavs milbemycin A₄ 5-oxim, identifierades huvudmetaboliterna i urin och feces som mono-, di-, och trihydroximilbemycin A₄ 5-oximer. Hos hundar detekterades hydroximilbemycin A₄ 5-oxim endast i plasma, men inte i urin eller feces, vilket talar för den huvudsakliga utsöndringen av konjugerade metaboliter i hund. Utsöndring sker primärt via feces, och också i urin i mindre utsträckning. Utsöndring i feces svarade för den absolut största andelen metaboliter i hund.

Upprepad månatlig administrering av spinosad och milbemycinnoxim under sex månader avslöjade evidens för ackumulering av spinosad och milbemycinnoxim i unga hundar.

I unga hundar resulterade upprepad oral administrering av spinosad och milbemycinnoxim under sex månader att dalvärdena av spinosad och milbemycin ökade under hela studien. Dalvärdena av spinosad fördubblades varje månad fram till månad 5. Ökningen av plasmakoncentrationen uppvisade en stark korrelation med en ökning i terminal elimineringshalveringstid. I en annan studie, efter upprepad oral administrering av 70 mg spinosad och 1,18 mg milbemycinnoxim/kg kroppsvikt till utfodrade unga hundar i 12 sammanhängande månader, uppnåddes steady state för systemisk exponering (AUC) vid månad 7. Vid denna tidpunkt var den systemiska exponeringen (AUC) i unga hundar jämförbar med den i vuxna hundar. C_{max} i unga och vuxna hundar var jämförbar med början månad 1, vilket indikerar ingen ökad risk för akut toxicitet.

I adulta hundar, efter upprepad oral administrering av spinosad och milbemycinnoxim under 6 sammanhängande månader, observerades ökning i terminala elimineringshalveringstider i upp till 3 månader. I en separat studie med tre konsekutiva månatliga administreringar observerades inga ökning av C_{max}, AUC eller elimineringshalveringstid vid jämförelse av värden från tredje och första månaden. I en annan studie, efter upprepad oral administrering av 70 mg spinosad och 1,18 mg milbemycinnoxim/kg kroppsvikt till utfodrade adulta hundar i 12 sammanhängande månader, uppnåddes steady state för systemisk exponering (AUC) vid månad 3.

Kartongförpackning som innehåller en blisterkarta med 1, 3 eller 6 tuggtabletter. Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

För ytterligare upplysningar om detta läkemedel, kontakta ombudet för innehavaren av godkännandet för försäljning.