

ANEXO I

FICHA TÉCNICA O RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO

1. DENOMINACIÓN DEL MEDICAMENTO VETERINARIO

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

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Sustancias activas:

Cada comprimido contiene:

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

Para la lista completa de excipientes, véase la sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimidos masticables.

Comprimidos de color canela moteado a marrón moteado, redondos, biconvexos, con un código grabado en una cara y puntos en bajo relieve en la otra.

En la siguiente lista se indican el código y el número de puntos marcados en cada concentración de comprimido:

Comprimidos de Trifexis 270 mg/4,5 mg:	4333 y 2 puntos
Comprimidos de Trifexis 425 mg/7,1 mg:	4346 y 3 puntos
Comprimidos de Trifexis 665 mg/11,1 mg:	4347 y sin puntos
Comprimidos de Trifexis 1040 mg/17,4 mg:	4349 y 4 puntos
Comprimidos de Trifexis 1620 mg/27 mg:	4336 y 5 puntos

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Especies de destino

Perros.

4.2 Indicaciones de uso, especificando las especies de destino

Para el tratamiento y la prevención de las infestaciones por pulgas (*Ctenocephalides felis*) en perros cuando sean necesarias simultáneamente una o varias de las indicaciones siguientes:

- prevención de la dirofilariosis (L3, L4 *Dirofilaria immitis*),
- prevención de la angiostrongilosis mediante la reducción del nivel de infección por *Angiostrongylus vasorum* adulto inmaduro (L5)
- tratamiento de infecciones por nematodos gastrointestinales causadas por anquilostomas (L4, adulto inmaduro, L5, y adulto de *Ancylostoma caninum*), ascárides (adulto inmaduro L5, y

adulto de *Toxocara canis* y adulto de *Toxascaris leonina*) y tricocéfalos (adulto de *Trichuris vulpis*).

El efecto preventivo frente a reinfestaciones por pulgas es el resultado de la actividad adulticida y de la reducción de la producción de huevos, y persiste hasta 4 semanas tras una única administración del medicamento veterinario.

El medicamento veterinario puede emplearse como parte de una estrategia terapéutica para el control de la dermatitis alérgica por picadura de pulgas (DAPP).

4.3 Contraindicaciones

No usar en perros de menos de 14 semanas.

No usar en caso de hipersensibilidad a las sustancias activas o a algún excipiente.

4.4 Advertencias especiales para cada especie de destino

El uso del producto debe basarse al mismo tiempo en el diagnóstico confirmado de infección mixta (o riesgo de infección, en el caso de prevención) (véase también la sección 4.2).

Todos los perros que haya en la casa deben recibir tratamiento. Los gatos que convivan en la casa deben recibir tratamiento con un medicamento veterinario autorizado para su uso en esa especie.

Con frecuencia, las pulgas de las mascotas infestan la cesta, la ropa de cama y las zonas habituales de descanso del animal, como alfombras y sillones, que deben tratarse con un insecticida adecuado y aspirarse regularmente en caso de infestación masiva al inicio de las medidas de control.

Las pulgas pueden persistir durante un periodo de tiempo tras la administración del medicamento veterinario debido a la eclosión de las pulgas adultas de las crisálidas que todavía están en el entorno. Los tratamientos mensuales periódicos con la sustancia activa insecticida, espinosad, rompen el ciclo biológico de las pulgas y se pueden utilizar para controlar la población de pulgas en los hogares contaminados.

Tras el empleo reiterado y frecuente de un antihelmíntico de una clase determinada, podría desarrollarse resistencia del parásito a esa clase de antihelmíntico. Por lo tanto, el uso de este producto debe basarse en la evaluación de cada caso concreto y en la información epidemiológica local acerca de la susceptibilidad actual de la especie de destino, para limitar la posibilidad de una futura selección de resistencias.

El mantenimiento de la eficacia de las lactonas macrocíclicas es decisivo para el control de *Dirofilaria immitis*; por este motivo, para reducir el riesgo de selección de resistencias, se recomienda examinar a los perros por si presentan antígenos circulantes y microfilarias en sangre al inicio de cada temporada antes de empezar los tratamientos mensuales preventivos.

4.5 Precauciones especiales de uso

Precauciones especiales para su uso en animales

Debe usarse con precaución en perros con antecedentes de epilepsia.

No se han realizado estudios en perros enfermos o convalecientes, por lo que el producto debe utilizarse únicamente de acuerdo con la evaluación beneficio/riesgo efectuada por el veterinario responsable.

No ha quedado suficientemente demostrada la seguridad de este producto en perros sensibles a avermectina/perros con una mutación MDR-1. Estos perros podrían tener un mayor riesgo de sufrir efectos adversos al administrarles este producto, por lo que deben ser tratados con especial precaución.

No es posible la administración de dosis exactas en perros que pesen menos de 3,9 kg. Por lo tanto, no se recomienda el uso del medicamento veterinario en los mismos.

Se debe seguir la pauta posológica recomendada, pero sin excederla (véase la sección 4.10).

Se ha demostrado el uso seguro de la dosis máxima recomendada (70 mg/kg de espinosad y 18 mg/kg de milbemicina oxima) administrada en forma de cápsulas durante 12 meses. Durante el estudio se observó un ligero aumento de las enzimas hepáticas en plasma y de la anchura de la distribución de hemoglobina (ADH), pero no se atribuyeron signos clínicamente relevantes a estas alteraciones. Se ha demostrado el uso seguro en situaciones de sobredosis de hasta 3,6 veces la dosis recomendada tras 6 administraciones mensuales.

Antes de la primera administración, se deben realizar pruebas a los perros de zonas endémicas de dirofilariosis o a los que hayan visitado dichas zonas para ver si presentan infección por dirofilarias. Dependiendo del criterio del veterinario, se debe tratar a los perros infectados con un adulticida para eliminar las dirofilarias adultas.

Se recomienda observar al perro tratado hasta 24 horas después de la administración del producto para detectar posibles reacciones adversas (véase la sección 4.6). En caso de reacciones adversas, consulte a su veterinario.

Precauciones específicas que debe tomar la persona que administre el medicamento veterinario a los animales

La ingestión accidental puede provocar reacciones adversas.

En caso de ingestión accidental, consulte con un médico inmediatamente y muéstrela el prospecto o la etiqueta.

Lávese las manos después de su uso.

Los niños no deben entrar en contacto con el medicamento veterinario. La ingestión accidental puede producir reacciones adversas.

4.6 Reacciones adversas (frecuencia y gravedad)

Una reacción adversa observada con frecuencia es el vómito, que se produce en las primeras 48 horas después de administrar la dosis. En la mayoría de los casos, los vómitos fueron transitorios y leves y no requirieron tratamiento sintomático.

A dosis de 30 a 60 mg de espinosad y de 0,5 a 1 mg de milbemicina oxima por kg de peso se observaron con frecuencia letargia, anorexia/disminución del apetito, diarrea, prurito, dermatitis y enrojecimiento de la piel y del pabellón auricular. Infrecuentemente se produjeron hipersalivación, temblores musculares, ataxia y crisis epilépticas. Los informes posteriores a la comercialización de espinosad indican que, en muy raras ocasiones, se observaron ceguera, alteraciones de la visión y otros trastornos oculares.

La frecuencia de las reacciones adversas se debe clasificar conforme a los siguientes grupos:

- Muy frecuentemente (más de 1 animal por cada 10 presenta reacciones adversas durante un tratamiento)
- Frecuentemente (más de 1 pero menos de 10 animales por cada 100)
- Infrecuentemente (más de 1 pero menos de 10 animales por cada 1.000)
- En raras ocasiones (más de 1 pero menos de 10 animales por cada 10.000)
- En muy raras ocasiones (menos de 1 animal por cada 10.000, incluyendo casos aislados).

4.7 Uso durante la gestación, la lactancia o la puesta

Los estudios de laboratorio acerca del efecto de espinosad y milbemicina oxima efectuados en ratas y conejos no han demostrado efectos teratogénicos, efectos tóxicos para el feto o tóxicos para la madre ni efectos sobre la capacidad reproductiva en machos y hembras.

No se ha establecido suficientemente la seguridad de este medicamento veterinario en perras preñadas y lactantes. Espinosad se excreta en el calostro y la leche de las perras lactantes. No se ha evaluado la excreción de milbemicina oxima en perras lactantes y no se ha establecido la seguridad para los cachorros lactantes. Por lo tanto, este producto debería utilizarse únicamente durante la gestación y la lactancia de acuerdo con la evaluación beneficio/riesgo efectuada por el veterinario responsable.

Dado que no se ha determinado la seguridad del medicamento veterinario en perros macho utilizados para la reproducción, debe utilizarse únicamente de acuerdo con la evaluación beneficio/riesgo efectuada por el veterinario responsable.

4.8 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Se ha demostrado que espinosad y milbemicina oxima son sustratos de la glicoproteína P (PgP) y, por lo tanto, pueden interactuar con otros sustratos de la PgP (por ejemplo, digoxina, doxorubicina) u otras lactonas macrocíclicas. Por esa razón, el tratamiento concomitante con otros sustratos de la PgP podría provocar un aumento de la toxicidad.

Informes posteriores a la comercialización tras el uso concomitante de ivermectina junto con espinosad indican que los perros han experimentado temblores/espasmos, salivación/babas, crisis epilépticas, ataxia, midriasis, ceguera y desorientación.

4.9 Posología y vía de administración

Por vía oral.

Dosis:

El medicamento veterinario debe administrarse de acuerdo con la siguiente tabla para garantizar una dosis de 45 a 70 mg de espinosad y de 0,75 a 1,18 mg de milbemicina oxima por kg de peso.

Peso (kg) del perro	Cantidad y concentración de los comprimidos para su administración:				
	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

Modo de administración:

El medicamento veterinario debe administrarse con alimento o inmediatamente después de haber comido. En función de la situación epidemiológica local, el medicamento veterinario puede administrarse a intervalos mensuales durante toda la temporada a la dosis recomendada, tal y como se indica más abajo. No obstante, este producto de combinación (Trifexis) no debe administrarse durante más de 6 meses consecutivos en un año cualquiera.

Si el perro no acepta los comprimidos directamente en la boca, pueden mezclarse junto con el alimento. La duración de la eficacia puede reducirse si la dosis se administra con el estómago vacío.

Tras la administración del comprimido, vigilar atentamente al perro. Si el perro vomita durante la hora siguiente a su administración y el comprimido es visible, debe administrarse una nueva dosis completa.

Si se omite una dosis, administrar el medicamento veterinario con la siguiente comida. A continuación, iniciar un nuevo calendario de administración mensual a partir de ese día.

El producto puede administrarse como parte de una estrategia de prevención estacional cuando haya presencia de pulgas y mosquitos o caracoles/babosas.

Perros que viven en zonas no endémicas de dirofilariosis:

Trifexis se puede utilizar como parte de la prevención estacional frente a pulgas (en sustitución del tratamiento con un producto antipulgas monovalente) en perros con infecciones diagnosticadas por nematodos gastrointestinales concurrentes. Un único tratamiento es eficaz para tratar los nematodos gastrointestinales. Tras el tratamiento de la infección por nematodos, debería continuarse la prevención frente a pulgas con un producto monovalente.

Perros que viven en zonas endémicas de dirofilariosis:

Antes del tratamiento con Trifexis se debe considerar la recomendación de la sección 4.5.

Para la prevención de la dirofilariosis y el tratamiento y la prevención concurrentes de las infestaciones por pulgas, el medicamento veterinario debe administrarse a intervalos mensuales regulares durante la época del año en la que hay presencia de mosquitos y pulgas. El medicamento veterinario se debe administrar 1 mes antes de la aparición prevista de los mosquitos. Se recomienda continuar el tratamiento de prevención de la dirofilariosis a intervalos mensuales regulares hasta al menos 1 mes después de la última exposición a los mosquitos, pero no usar Trifexis durante más de 6 meses consecutivos en un año cualquiera.

Cuando se usa Trifexis para sustituir a otro producto para la prevención de la dirofilariosis, la primera dosis de Trifexis se debe administrar en el plazo de un mes desde la última dosis del medicamento anterior.

Los perros que viajen a una región con dirofilariosis deben empezar a recibir la medicación en el plazo de un mes después de su llegada a ese destino. El tratamiento para la prevención de la dirofilariosis debe continuar mensualmente, y la última dosis se debe administrar un mes después de que el perro haya abandonado esa región, pero no usar Trifexis durante más de 6 meses consecutivos en un año cualquiera.

Para la prevención de la angiostrongilosis mediante la reducción del nivel de infección por larvas de *Angiostrongylus vasorum* adulto inmaduro (L5) y el tratamiento y la prevención concurrentes de la infestación por pulgas, el medicamento veterinario debe administrarse a intervalos mensuales regulares durante la época del año en que hay presencia de caracoles/babosas. Se recomienda continuar el tratamiento de prevención de la angiostrongilosis hasta al menos 1 mes después de la última exposición a caracoles y babosas, pero no durante más de 6 meses consecutivos de uso de Trifexis en un año cualquiera.

Consulte al veterinario en relación con la información sobre el momento óptimo para comenzar el tratamiento con este medicamento veterinario.

4.10 Sobredosificación (síntomas, medidas de urgencia, antídotos), en caso necesario

La administración por vía oral de los comprimidos de la combinación de espinosad y milbemicina oxima a dosis mensuales acumuladas medias de hasta 255 mg de espinosad y 4,2 mg de milbemicina oxima por kg de peso (hasta 3,6 veces la dosis máxima recomendada) durante 6 periodos de administración consecutivos en perros jóvenes fue bien tolerada. Se observaron vómitos en los perros

tratados y control con frecuencias similares. Las reacciones adversas observadas durante el transcurso de este estudio incluyeron vómitos, diarrea, lesiones cutáneas, salivación, temblores, disminución de la actividad, tos y vocalización.

Con sobredosificaciones agudas correspondientes a 1,5 veces la dosis máxima recomendada, se observaron vómitos en el 17 % de los perros, e hipersalivación en el 8 %. Con sobredosificaciones agudas correspondientes a 3 veces la dosis máxima recomendada, se observaron vómitos en la mitad de los animales, a veces de manera repetida. Se observaron efectos adversos de origen potencialmente neurológico, como disminución de la actividad (8 %), hipersalivación (17 %) o tropiezos (8 %) al triple de la dosis máxima recomendada. Se observó reducción de la actividad con la misma frecuencia en los perros control y los tratados con el triple de la dosis máxima recomendada. Todos los efectos adversos fueron transitorios y no precisaron tratamiento.

Tras la administración de espinosad, se ha observado que la incidencia de vómitos en el día de la administración o al día siguiente aumenta en función de la dosis. Es muy probable que los vómitos estén causados por un efecto local en el intestino delgado. A dosis superiores a la dosis recomendada, los vómitos ocurren muy frecuentemente.

Se ha observado neurotoxicidad caracterizada por depresión leve transitoria, ataxia, temblores, midriasis y salivación excesiva en perros a los que se han administrado dosis superiores múltiples de milbemicina oxima sola (de 5 a 10 mg/kg).

No existe un antídoto disponible. En caso de signos clínicos adversos, tratar sintomáticamente.

4.11 Tiempo(s) de espera

No procede.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

Grupo farmacoterapéutico: productos antiparasitarios, insecticidas y repelentes – endectocidas.
Código ATCvet: QP54AB51 (combinaciones de milbemicina).

5.1 Propiedades farmacodinámicas

Espinosad se compone de espinosina A y espinosina D. La actividad insecticida de espinosad se caracteriza por la excitación nerviosa que produce contracciones musculares y temblores, postración, parálisis y muerte rápida de la pulga. Estos efectos se producen principalmente por la activación de los receptores nicotínicos de la acetilcolina (nAChR). No interactúa con centros de unión conocidos de otros insecticidas nicotínicos o gabaérgicos como los neonicotinoides (imidacloprida o nitenpiram), fiproles (fipronil), milbemicinas, avermectinas (p. ej., selamectina) o ciclodienos, sino que actúa mediante un mecanismo insecticida novedoso. Por lo tanto, espinosad tiene un modo de acción distinto al de otros productos destinados al control de pulgas o insectos. Espinosad comienza a matar a las pulgas 30 minutos después de su administración; el 100 % de las pulgas están muertas o moribundas en un plazo de 4 horas después del tratamiento.

Milbemicina oxima es un endectocida antiparasitario que pertenece al grupo de las lactonas macrocíclicas. Milbemicina oxima se aísla a partir de la fermentación de *Streptomyces hygroscopicus* var. *aureolacrimosus*. Es activa frente a los ácaros y las fases larvaria y adulta de los nematodos, así como contra las larvas de *Dirofilaria immitis*. La actividad de milbemicina oxima está relacionada con su acción sobre la neurotransmisión de los invertebrados. Milbemicina oxima, como las avermectinas y otras milbemicinas, aumenta la permeabilidad de las membranas de los nematodos y los insectos a los iones de cloro a través de los canales de iones de cloro abiertos por el glutamato (relacionados con los receptores GABA y de glicina de los vertebrados). Esto provoca una hiperpolarización de la membrana neuromuscular y la parálisis flácida y muerte del parásito.

5.2 Datos farmacocinéticos

Aproximadamente el 90 % de espinosad está compuesto por espinosinas A y D. De ese 90 %, la proporción de espinosina A respecto a A+D es de 0,85 cuando se calcula como espinosina A/espinosina A+D. La consistencia de esta cifra en análisis farmacocinéticos y en otros estudios indica la comparabilidad en la absorción, el metabolismo y la eliminación de las dos principales espinosinas.

Tras la administración oral de 45 mg de espinosad y de 0,75 mg de milbemicina oxima/kg de peso a perros alimentados, las espinosinas A y D se absorben rápidamente y se distribuyen de forma extensa. La unión a proteínas plasmáticas es alta (>98 %). Se ha demostrado que la biodisponibilidad es elevada. El valor $T_{\text{máx}}$ promedio para las espinosinas A y D fue de 4 horas, y las semividas de eliminación promedio oscilaron entre 131 y 135 horas. Los valores AUC aumentaron de forma casi lineal, mientras que los de $C_{\text{máx}}$ aumentaron de forma ligeramente menos lineal con incrementos de la tasa de dosis durante el rango de dosis terapéutico previsto. Además, en estudios que contenían solo espinosad, los valores AUC y $C_{\text{máx}}$ fueron superiores en perros alimentados con respecto a perros en ayunas y, por lo tanto, se recomienda administrar el tratamiento a los perros con alimento, ya que esto maximiza la posibilidad de que las pulgas ingieran cantidades letales de espinosad.

En estudios realizados con espinosad solamente, los metabolitos biliares, fecales y urinarios principales, tanto en ratas como en perros, fueron identificados como espinosinas desmetiladas, conjugados con glutatión de los compuestos originales y espinosinas A y D N-desmetiladas. La excreción se produce principalmente por vía biliar y fecal, y en menor medida a través de la orina. La inmensa mayoría de los metabolitos se eliminan por vía fecal en los perros.

Milbemicina oxima es una lactona macrocíclica sistémica que contiene dos factores principales, A_3 y A_4 (la proporción de $A_3:A_4$ es de 20:80). A diferencia de espinosad, no se mantiene la proporción constante de los factores concretos en los estudios farmacocinéticos. Milbemicina A_4 5-oxima tiende a eliminarse más lentamente, lo que provoca una exposición aproximadamente 10 veces superior a la de milbemicina A_3 5-oxima. Las concentraciones plasmáticas de milbemicina oxima y algunos parámetros farmacocinéticos aumentan con espinosad. Milbemicina A_3 y A_4 5-oximas se absorben rápidamente y se distribuyen extensamente por todo el organismo de los perros tras la administración oral. La unión a proteínas plasmáticas es alta (>96 %). Se ha demostrado que la biodisponibilidad es elevada. El valor $T_{\text{máx}}$ promedio para milbemicina A_3 y A_4 5-oximas fue por lo general de 4 horas y las semividas de eliminación promedio fueron de 33,9 y 77,2 horas. Los valores AUC aumentaron de forma casi lineal, mientras que los de $C_{\text{máx}}$ aumentaron de forma ligeramente menos lineal con incrementos de la tasa de dosis durante el rango de dosis terapéutico previsto.

Los metabolitos fecales y urinarios principales en perros fueron identificados como conjugados glucurónidos de milbemicina A_3 o A_4 5-oximas, milbemicina A_3 o A_4 5-oximas dealquiladas y milbemicina A_4 5-oxima hidroxilada. En ratas a las que se administró milbemicina A_4 5-oxima, los metabolitos principales identificados en la orina y en las heces fueron mono-, di- y trihidroximilbemicina A_4 5-oximas. En los perros, se detectó hidroximilbemicina A_4 5-oxima solo en el plasma, pero no en la orina ni en las heces, lo que sugiere una excreción predominante de metabolitos conjugados en el perro. La excreción se produce principalmente a través de las heces y, en menor medida, también en la orina. La inmensa mayoría de los metabolitos se eliminan por vía fecal en los perros.

La administración oral repetida mensualmente de espinosad y milbemicina oxima durante seis meses reveló indicios de acumulación de espinosad y milbemicina oxima en perros jóvenes. En los perros jóvenes, la administración repetida por vía oral de espinosad y milbemicina oxima durante seis meses resultó en el aumento de las concentraciones mínimas de espinosad y milbemicina oxima durante el curso del estudio. Las concentraciones mínimas de espinosad se duplicaron mes a mes hasta el mes 5. El aumento en las concentraciones plasmáticas estuvo fuertemente correlacionado con un aumento en las semividas de eliminación terminal. En otro estudio, tras la administración oral repetida de 70 mg de espinosad y 1,18 mg de milbemicina oxima/kg de peso a perros jóvenes alimentados durante doce meses consecutivos, se alcanzó un estado estacionario de la exposición sistémica (AUC) en el mes 7. En este punto, la exposición sistémica (AUC) en perros jóvenes era comparable a la de los adultos.

Los valores $C_{\text{máx}}$ eran comparables entre perros adultos y jóvenes a partir del mes 1, lo cual indicaba que no existía un aumento del riesgo de toxicidad aguda.

En perros adultos, después de la administración repetida por vía oral de espinosad y milbemicina oxima durante seis meses consecutivos, se observó un aumento en las semividas de eliminación hasta el mes 3. En un estudio aparte con administración mensual durante tres meses consecutivos, no se observó ningún aumento en los valores $C_{\text{máx}}$, AUC ni en las semividas de eliminación al comparar los valores del primer y tercer mes. En otro estudio, tras la administración mensual oral repetida de 70 mg de espinosad y 1,18 mg de milbemicina oxima/kg de peso a perros adultos alimentados durante doce meses consecutivos, se alcanzó un estado estacionario de la exposición sistémica (AUC) en el mes 3.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

Celulosa microcristalina
Hidroxipropilcelulosa
Sílice coloidal anhidra
Croscarmelosa de sodio
Estearato de magnesio
Sabor artificial a ternera

6.2 Incompatibilidades

No procede.

6.3 Período de validez

Período de validez del medicamento veterinario acondicionado para su venta: 3 años.

6.4 Precauciones especiales de conservación

Este medicamento veterinario no requiere condiciones especiales de conservación.

6.5 Naturaleza y composición del envase primario

Cajas que contienen un blíster con 1, 3 ó 6 comprimidos masticables. Los blísteres están formados por láminas de aluminio termoselladas con un recubrimiento de PVC (la superficie de contacto del producto es PVC).

Cada caja de cartón contiene 1 blíster.

Es posible que no se comercialicen todos los formatos.

6.6 Precauciones especiales para la eliminación del medicamento veterinario no utilizado o, en su caso, los residuos derivados de su uso

Todo medicamento veterinario no utilizado o los residuos derivados del mismo deberán eliminarse de conformidad con las normativas locales.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Eli Lilly and Company Ltd
Elanco Animal Health
Priestley Road

Basingstoke
Hampshire
RG24 9NL
REINO UNIDO

8. NÚMERO(S) DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

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

9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN

Fecha de la primera autorización: 19/09/2013

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

Encontrará información detallada sobre este medicamento veterinario en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos (<http://www.ema.europa.eu/>).

11. PROHIBICIÓN DE VENTA, DISPENSACIÓN Y/O USO

No procede.

ANEXO II

- A. FABRICANTE RESPONSABLE DE LA LIBERACIÓN DE LOS LOTES**
- B. CONDICIONES O RESTRICCIONES RESPECTO A SU DISPENSACIÓN Y USO**
- C. DECLARACIÓN DE LOS LMR**
- D. OTRAS CONDICIONES Y REQUISITOS DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

A. FABRICANTE RESPONSABLE DE LA LIBERACIÓN DE LOS LOTES

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

B. CONDICIONES O RESTRICCIONES RESPECTO A SU DISPENSACIÓN Y USO

Medicamento sujeto a prescripción veterinaria.

C. DECLARACIÓN DE LOS LMR

No procede.

D. OTRAS CONDICIONES Y REQUISITOS DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Medicamento con autorización anulada

ANEXO III
ETIQUETADO Y PROSPECTO

Medicamento con autorización anulada

A. ETIQUETADO

DATOS QUE DEBEN APARECER EN EL EMBALAJE EXTERIOR

Embalaje exterior

1. DENOMINACIÓN DEL MEDICAMENTO VETERINARIO

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

espinosad/milbemicina oxima

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA DE LA(S) SUSTANCIA(S) ACTIVA(S) Y OTRAS SUSTANCIAS

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

3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimidos masticables

4. TAMAÑO DEL ENVASE

1 comprimido masticable
3 comprimidos masticables
6 comprimidos masticables

5. ESPECIES DE DESTINO

Perros

6. INDICACIÓN(ES) DE USO

Tratamiento y prevención de las infestaciones por pulgas cuando esté indicada al mismo tiempo la prevención de la dirofilariosis, la angiostrongilosis y/o el tratamiento de infecciones por nematodos.

7. MODO Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Administrar con alimento.
Lea el prospecto antes de usar.

8. TIEMPO DE ESPERA

9. ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI PROCEDE(N)

Lea el prospecto antes de usar.

10. FECHA DE CADUCIDAD

CAD {mes/año}

11. PRECAUCIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

12. PRECAUCIONES ESPECIALES PARA LA ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO VETERINARIO NO UTILIZADO O, EN SU CASO, LOS RESIDUOS DERIVADOS DE SU USO

Eliminación: lea el prospecto.

13. LA MENCIÓN “USO VETERINARIO”, Y LAS CONDICIONES O RESTRICCIONES DE DISPENSACIÓN Y USO, si procede

Uso veterinario. Medicamento sujeto a prescripción veterinaria.

14. ADVERTENCIA ESPECIAL QUE INDIQUE “MANTENER FUERA DE LA VISTA Y EL ALCANCE DE LOS NIÑOS”

Mantener fuera de la vista y el alcance de los niños.

15. NOMBRE Y DOMICILIO DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

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

16. NÚMERO(S) DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/2/13/155/001 (1 comprimido, 270 mg/4,5 mg)
EU/2/13/155/002 (1 × 3 comprimidos, 270 mg/4,5 mg)
EU/2/13/155/003 (1 × 6 comprimidos, 270 mg/4,5 mg)

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

17. NÚMERO DE LOTE DE FABRICACIÓN
--

Lote {número}

DATOS MÍNIMOS QUE DEBERÁN FIGURAR EN BLÍSTERS

BLÍSTER

1. DENOMINACIÓN DEL MEDICAMENTO VETERINARIO

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

2. NOMBRE DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Eli Lilly and Company Ltd

3. FECHA DE CADUCIDAD

EXP {month/year}

4. NÚMERO DE LOTE

Lot {number}

5. LA MENCIÓN “USO VETERINARIO”

Uso veterinario.

Medicamento con autorización anulada

B. PROSPECTO

PROSPECTO PARA:

Trifexis 270 mg/4,5 mg comprimidos masticables para perros
Trifexis 425 mg/7,1 mg comprimidos masticables para perros
Trifexis 665 mg/11,1 mg comprimidos masticables para perros
Trifexis 1040 mg/17,4 mg comprimidos masticables para perros
Trifexis 1620 mg/27 mg comprimidos masticables para perros

1. NOMBRE O RAZÓN SOCIAL Y DOMICILIO O SEDE SOCIAL DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN Y DEL FABRICANTE RESPONSABLE DE LA LIBERACIÓN DE LOS LOTES, EN CASO DE QUE SEAN DIFERENTES

Titular de la autorización de comercialización:

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

Fabricante responsable de la liberación del lote:

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

2. DENOMINACIÓN DEL MEDICAMENTO VETERINARIO

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

espinosad/milbemicina oxima

3. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA DE LA(S) SUSTANCIA(S) ACTIVA(S) Y OTRA(S) SUSTANCIA(S)

Sustancias activas:

Cada comprimido contiene:

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

Los comprimidos son de color canela moteado a marrón moteado, y son redondos y masticables. En la siguiente lista se indican el código y el número de puntos marcados en cada concentración de comprimido:

Comprimidos de Trifexis 270 mg/4,5 mg:	4333 y 2 puntos
Comprimidos de Trifexis 425 mg/7,1 mg:	4346 y 3 puntos
Comprimidos de Trifexis 665 mg/11,1 mg:	4347 y sin puntos
Comprimidos de Trifexis 1040 mg/17,4 mg:	4349 y 4 puntos
Comprimidos de Trifexis 1620 mg/27 mg:	4336 y 5 puntos

4. INDICACIÓN(ES) DE USO

Para el tratamiento y la prevención de las infestaciones por pulgas (*Ctenocephalides felis*) en perros cuando sean necesarias simultáneamente una o varias de las indicaciones siguientes:

- prevención de la dirofilariosis (L3, L4 *Dirofilaria immitis*),
- prevención de la angiostrongilosis mediante la reducción del nivel de infección por *Angiostrongylus vasorum* adulto inmaduro (L5)
- tratamiento de infecciones por nematodos gastrointestinales causadas por anquilostomas (L4, adulto inmaduro, L5, y adulto de *Ancylostoma caninum*), ascárides (adulto inmaduro L5, y adulto de *Toxocara canis* y adulto de *Toxascaris leonina*) y tricocéfalos (adulto de *Trichuris vulpis*).

El efecto preventivo frente a reinfestaciones por pulgas es el resultado de la actividad adulticida y de la reducción de la producción de huevos, y persiste hasta 4 semanas después de una única administración de este producto.

El medicamento veterinario puede emplearse como parte de una estrategia terapéutica para el control de la dermatitis alérgica por picadura de pulgas (DAPP).

5. CONTRAINDICACIONES

No usar en perros de menos de 14 semanas.

No usar en caso de hipersensibilidad a la sustancia activa o a algún excipiente.

6. REACCIONES ADVERSAS

Una reacción adversa observada con frecuencia es el vómito, que se produce en las primeras 48 horas después de administrar la dosis. En la mayoría de los casos, los vómitos fueron transitorios, leves y no requirieron tratamiento sintomático.

A dosis de 30 a 60 mg de espinosad y de 0,5 a 1 mg de milbemicina oxima por kg de peso se observaron con frecuencia letargia, anorexia/disminución del apetito, diarrea, prurito, dermatitis y enrojecimiento de la piel y del pabellón auricular. Infrecuentemente se produjeron hipersalivación, temblores musculares, ataxia y crisis epilépticas. Los informes posteriores a la comercialización para espinosad indican que, en muy raras ocasiones, se observaron ceguera, alteraciones de la visión y otros trastornos oculares.

La frecuencia de las reacciones adversas se debe clasificar conforme a los siguientes grupos:

- Muy frecuentemente (más de 1 animal por cada 10 presenta reacciones adversas durante un tratamiento)
- Frecuentemente (más de 1 pero menos de 10 animales por cada 100)
- Infrecuentemente (más de 1 pero menos de 10 animales por cada 1.000)
- En raras ocasiones (más de 1 pero menos de 10 animales por cada 10.000)
- En muy raras ocasiones (menos de 1 animal por cada 10.000, incluyendo casos aislados).

Si observa cualquier efecto de gravedad o no mencionado en este prospecto, le rogamos informe del mismo a su veterinario.

7. ESPECIES DE DESTINO

Perros.

8. POSOLOGÍA PARA CADA ESPECIE, MODO Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Por vía oral.

Dosis:

El medicamento veterinario debe administrarse de acuerdo con la siguiente tabla para garantizar una dosis de 45 a 70 mg de espinosad y de 0,75 a 1,18 mg de milbemicina oxima por kg de peso.

Peso (kg) del perro	Cantidad y concentración de los comprimidos para su administración:				
	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

Modo de administración:

Los comprimidos de Trifexis se deben administrar al perro con el alimento o inmediatamente después de haber comido.

En función de la situación epidemiológica local y de la decisión del veterinario, el medicamento veterinario puede administrarse a intervalos mensuales durante la temporada a la dosis recomendada, tal y como se indica más abajo. No obstante, este producto de combinación (Trifexis) no debe administrarse durante más de 6 meses consecutivos en un mismo año.

Si el perro no acepta los comprimidos directamente en la boca, pueden administrarse junto con el alimento. La duración de la eficacia puede verse reducida si la dosis se administra con el estómago vacío.

Si el perro no acepta los comprimidos directamente en la boca, estos pueden mezclarse con el alimento. La duración de la eficacia puede verse reducida si la dosis se administra con el estómago vacío.

Tras la administración del comprimido, observe al perro con atención. Si vomita en la hora posterior a la administración y el comprimido es visible, adminístrele otra dosis completa.

Si se omite una dosis, administre el medicamento veterinario la siguiente vez que le ofrezca alimento. A continuación, inicie una nueva pauta de administración mensual a partir de ese día.

El producto puede administrarse como parte de una estrategia de prevención estacional cuando haya presencia de pulgas y mosquitos o caracoles/babosas.

Perros que viven en zonas no endémicas de dirofilariosis:

Trifexis se puede utilizar como parte de la prevención estacional frente a pulgas (en sustitución del tratamiento con un producto antipulgas monovalente) en perros con infecciones diagnosticadas por

nematodos gastrointestinales concurrentes. Un único tratamiento es eficaz para tratar los nematodos gastrointestinales. Tras el tratamiento de la infección por nematodos, debería continuarse la prevención frente a pulgas con un producto monovalente.

Perros que viven en zonas endémicas de dirofilariosis:

Antes del tratamiento con Trifexis se debe considerar la recomendación de la sección 12.

Para la prevención de la dirofilariosis y el tratamiento y la prevención concurrentes de las infestaciones por pulgas, el medicamento veterinario debe administrarse a intervalos mensuales regulares durante la época del año en la que hay presencia de mosquitos y pulgas. El medicamento veterinario se debe administrar 1 mes antes de la aparición prevista de los mosquitos. Se recomienda continuar el tratamiento de prevención de la dirofilariosis a intervalos mensuales regulares hasta al menos 1 mes después de la última exposición a los mosquitos, pero no usar Trifexis durante más de 6 meses consecutivos en un año cualquiera.

Cuando se usa Trifexis para sustituir a otro producto para la prevención de la dirofilariosis, la primera dosis de Trifexis se debe administrar en el plazo de un mes desde la última dosis del medicamento anterior.

Los perros que viajen a una región con dirofilariosis deben empezar a recibir la medicación en el plazo de un mes después de su llegada a ese destino. El tratamiento para la prevención de la dirofilariosis debe continuar mensualmente, y la última dosis se debe administrar un mes después de que el perro haya abandonado esa región, pero no usar Trifexis durante más de 6 meses consecutivos en un año cualquiera.

Para la prevención de la angiostrongilosis mediante la reducción del nivel de infección por larvas de *Angiostrongylus vasorum* adulto inmaduro (L5) y el tratamiento y la prevención concurrentes de la infestación por pulgas, el medicamento veterinario debe administrarse a intervalos mensuales regulares durante la época del año en que hay presencia de caracoles/babosas. Se recomienda continuar el tratamiento de prevención de la angiostrongilosis hasta al menos 1 mes después de la última exposición a caracoles y babosas, pero no durante más de 6 meses consecutivos de uso de Trifexis en un año cualquiera.

Consulte al veterinario en relación con la información sobre el momento óptimo para comenzar el tratamiento con este medicamento veterinario.

9. INSTRUCCIONES PARA UNA CORRECTA ADMINISTRACIÓN

El medicamento veterinario debe administrarse con alimento o inmediatamente después de haber comido. Si el perro no acepta los comprimidos directamente en la boca, pueden administrarse junto con el alimento. La duración de la eficacia puede reducirse si la dosis se administra con el estómago vacío.

Tras la administración del comprimido, vigilar atentamente al perro. Si el perro vomita durante la hora siguiente a su administración y el comprimido es visible, debe administrar una nueva dosis completa.

Si se omite una dosis, administrar el producto con la siguiente comida; a continuación, iniciar un calendario de administración mensual a partir de ese día.

10. TIEMPO DE ESPERA

No procede.

11. PRECAUCIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

Mantener fuera de la vista y el alcance de los niños.

No usar este medicamento veterinario después de la fecha de caducidad que figura en el blíster después de CAD.

Este medicamento veterinario no requiere condiciones especiales de conservación.

12. ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES)

Advertencias especiales para cada especie de destino:

Los comprimidos de Trifexis solo deben usarse cuando el veterinario haya confirmado al mismo tiempo un diagnóstico de infección mixta (o riesgo de infección, en el caso de prevención) (véase la sección 4).

Todos los perros que haya en la casa deben recibir tratamiento. Los gatos que haya en la casa deben recibir tratamiento con un producto autorizado para su uso en esa especie.

Con frecuencia, las pulgas de las mascotas infestan la cesta, la ropa de cama y las zonas habituales de descanso del animal, como alfombras y sillones, que deben tratarse con un insecticida adecuado y aspirarse regularmente en caso de infestación masiva al inicio de las medidas de control.

Las pulgas pueden persistir durante un periodo de tiempo tras la administración del producto debido a la eclosión de las pulgas adultas de las crisálidas que todavía están en el entorno. Los tratamientos mensuales periódicos con la sustancia activa insecticida presente en este producto (espinosad) rompen el ciclo biológico de las pulgas y pueden ser necesarios para controlar la población de pulgas en los hogares contaminados.

Tras el empleo reiterado y frecuente de un antihelmíntico de una clase determinada, podría desarrollarse resistencia del parásito a esa clase. Por lo tanto, el uso de este producto debe basarse en la evaluación de cada caso concreto y en la información epidemiológica local acerca de la susceptibilidad actual de la especie de destino, para limitar la posibilidad de una futura selección de resistencias.

El mantenimiento de la eficacia de las lactonas macrocíclicas es decisivo para el control de *Dirofilaria immitis*; por esa razón, para reducir el riesgo de selección de resistencias, es aconsejable examinar a los perros para ver si presentan antígenos circulantes y microfilarias en sangre al inicio de cada temporada antes de empezar los tratamientos mensuales preventivos.

Precauciones especiales para su uso en animales:

Debe usarse con precaución en perros con antecedentes de epilepsia.

No se han realizado estudios en perros enfermos o convalecientes, por lo que el producto debe utilizarse únicamente de acuerdo con la evaluación beneficio/riesgo efectuada por el veterinario responsable.

No ha quedado suficientemente demostrada la seguridad de este producto en perros sensibles a la avermectina/perros con una mutación MDR-1. Estos perros podrían tener un mayor riesgo de sufrir efectos adversos al administrarles este producto, por lo que deben ser tratados con especial precaución.

No es posible la administración de dosis exactas en perros que pesen menos de 3,9 kg. Por lo tanto, no se recomienda el uso del producto en los mismos.

Se debe seguir la pauta posológica recomendada, pero sin excederla.

Se ha demostrado el uso seguro de la dosis máxima recomendada (70 mg/kg de espinosad y 18 mg/kg de milbemicina oxima) administrada en forma de cápsulas durante 12 meses. Durante el estudio se

observó un ligero aumento de las enzimas hepáticas en plasma y de la anchura de la distribución de hemoglobina (ADH), pero no se atribuyeron signos clínicamente relevantes a estas alteraciones. Se ha demostrado el uso seguro en situaciones de sobredosis de hasta 3,6 veces la dosis recomendada tras 6 administraciones mensuales.

Antes del primer uso de este producto, se deben realizar pruebas a los perros de zonas endémicas de dirofilariosis o a los que hayan visitado dichas zonas para ver si presentan infección por dirofilarias. Dependiendo del criterio del veterinario, se debe tratar a los perros infectados con un adulticida para eliminar los parásitos dirofilarias adultos.

Se recomienda observar al perro tratado hasta 24 horas después de la administración del producto para detectar posibles reacciones adversas (véase la sección 6). En caso de reacciones adversas, consulte a su veterinario.

Precauciones específicas que debe tomar la persona que administre el medicamento veterinario a los animales:

Lávese las manos después de su uso.

La ingestión accidental puede producir reacciones adversas.

En caso de ingestión accidental, consulte con un médico inmediatamente y muéstrelle el prospecto o la etiqueta.

Los niños no deben entrar en contacto con el medicamento veterinario. La ingestión accidental puede producir reacciones adversas.

Gestación y lactancia:

Los estudios de laboratorio (efectuados en ratas y conejos) acerca del efecto de espinosad y milbemicina oxima no han demostrado efectos teratogénicos, efectos tóxicos para el feto o tóxicos para la madre ni efectos sobre la capacidad reproductiva en machos y hembras.

No se ha establecido suficientemente la seguridad de este medicamento veterinario en perras preñadas y lactantes. Espinosad se excreta en el calostro y la leche de las perras lactantes. No se ha evaluado la excreción de milbemicina oxima en perras lactantes y no se ha establecido la seguridad para los cachorros lactantes. Por lo tanto, este producto debería utilizarse únicamente durante la gestación y la lactancia de acuerdo con la evaluación beneficio/riesgo efectuada por el veterinario responsable.

Fertilidad:

Dado que no se ha determinado la seguridad de este medicamento veterinario en perros macho utilizados para la reproducción, debe utilizarse únicamente de acuerdo con la evaluación beneficio/riesgo efectuada por el veterinario responsable.

Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción:

Se ha demostrado que espinosad y milbemicina oxima son sustratos de la glicoproteína P (PgP) y, por lo tanto, pueden interactuar con otros sustratos de la PgP (por ejemplo, digoxina, doxorubicina) u otras lactonas macrocíclicas. Por esa razón, el tratamiento concomitante con otros sustratos de la PgP podría provocar un aumento de la toxicidad.

Informes posteriores a la comercialización tras el uso concomitante de ivermectina junto con espinosad indican que los perros han experimentado temblores/espasmos, salivación/babas, crisis epilépticas, ataxia, midriasis, ceguera y desorientación.

Sobredosificación (síntomas, medidas de urgencia, antídotos):

La administración por vía oral de comprimidos de combinación de espinosad y milbemicina oxima a dosis acumuladas mensuales medias de hasta 255 mg de espinosad y 4,2 mg de milbemicina oxima por kg de peso (hasta 3,6 veces la dosis de tratamiento recomendada) durante 6 períodos de administración consecutivos en perros jóvenes fue bien tolerada. Se observaron vómitos en perros tratados y de control con frecuencias similares. Las reacciones adversas observadas durante el transcurso de este estudio incluyeron vómitos, diarrea, lesiones cutáneas, salivación, temblores, disminución de la actividad, tos y vocalización.

Con sobredosificaciones agudas correspondientes a 1,5 veces la dosis máxima recomendada, se observaron vómitos en el 17 % de los perros, e hipersalivación en el 8 %. Con sobredosificaciones agudas correspondientes a 3 veces la dosis máxima recomendada, se observaron vómitos en la mitad de los animales, a veces de manera repetida. Se observaron efectos adversos de origen potencialmente neurológico, como disminución de la actividad (8 %), hipersalivación (17 %) o tropiezos (8 %) al triple de la dosis máxima recomendada. Se observó reducción de la actividad con la misma frecuencia en los perros control y los tratados con el triple de la dosis máxima recomendada. Todos los efectos adversos fueron transitorios y no precisaron tratamiento.

Tras la administración de espinosad, se ha observado que la incidencia de vómitos en el día de la administración o al día siguiente aumenta en función de la dosis. Es muy probable que los vómitos estén causados por un efecto local en el intestino delgado. A dosis superiores a la recomendada, los vómitos ocurren muy frecuentemente.

Se ha observado neurotoxicidad caracterizada por depresión leve transitoria, ataxia, temblores, midriasis y salivación excesiva en perros a los que se han administrado dosis superiores múltiples de milbemicina oxima sola (de 5 a 10 mg/kg).

No existe un antídoto disponible. En caso de signos clínicos adversos, tratar sintomáticamente.

13. PRECAUCIONES ESPECIALES PARA LA ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO VETERINARIO NO UTILIZADO O, EN SU CASO, LOS RESIDUOS DERIVADOS DE SU USO

Los medicamentos no deben ser eliminados vertiéndolos en aguas residuales o mediante los vertidos domésticos.

Pregunte a su veterinario cómo debe eliminar los medicamentos que ya no necesita. Estas medidas están destinadas a proteger el medio ambiente.

14. FECHA EN QUE FUE APROBADO EL PROSPECTO POR ÚLTIMA VEZ

Encontrará información detallada sobre este medicamento en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos (<http://www.ema.europa.eu/>).

15. INFORMACIÓN ADICIONAL

Información adicional para el veterinario prescriptor:

Espinosad se compone de espinosina A y espinosina D. La actividad insecticida de espinosad se caracteriza por la excitación nerviosa que produce contracciones musculares y temblores, postración, parálisis y muerte rápida de la pulga. Estos efectos se producen principalmente por la activación de los receptores nicotínicos de la acetilcolina (nAChR). No interactúa con centros de unión conocidos de otros insecticidas nicotínicos o gabaérgicos como los neonicotinoides (imidacloprida o nitenpiram), fiproles (fipronil), milbemicinas, avermectinas (p. ej., selamectina) o ciclodienos, sino que actúa mediante un mecanismo insecticida novedoso. Por lo tanto, espinosad tiene un modo de acción distinto al de otros productos destinados al control de pulgas o insectos. Espinosad comienza a matar las pulgas 30 minutos después de su administración; el 100 % de las pulgas están muertas o moribundas en un plazo de 4 horas después del tratamiento.

Milbemicina oxima es un endectocida antiparasitario que pertenece al grupo de las lactonas macrocíclicas. Milbemicina oxima se aísla a partir de la fermentación de *Streptomyces hygroscopicus* var. *aureolacrimosus*. Es activa frente a los ácaros y las fases larvaria y adulta de los nematodos, así como contra las larvas de *Dirofilaria immitis*. La actividad de milbemicina oxima está relacionada con

su acción sobre la neurotransmisión de los invertebrados. Milbemicina oxima, como las avermectinas y otras milbemicinas, aumenta la permeabilidad de las membranas de los nematodos y los insectos a los iones de cloro a través de los canales de iones de cloro abiertos por el glutamato (relacionados con los receptores GABA y de glicina de los vertebrados). Esto provoca una hiperpolarización de la membrana neuromuscular y la parálisis flácida y muerte del parásito.

Aproximadamente el 90 % de espinosad está compuesto por espinosinas A y D. De ese 90 %, la proporción de espinosina A respecto a A+D es de 0,85 cuando se calcula como espinosina A/espinosina A+D. La consistencia de esta cifra en análisis farmacocinéticos y en otros estudios indica la comparabilidad en la absorción, el metabolismo y la eliminación de las dos principales espinosinas.

Tras la administración oral de 45 mg de espinosad y de 0,75 mg de milbemicina oxima/kg de peso a perros alimentados, las espinosinas A y D se absorben rápidamente y se distribuyen de forma extensa. La unión a proteínas plasmáticas es alta (>98 %). Se ha demostrado que la biodisponibilidad es elevada. El valor $T_{\text{máx}}$ promedio para las espinosinas A y D fue de 4 horas, y las semividas de eliminación promedio oscilaron entre 131 y 135 horas. Los valores AUC aumentaron de forma casi lineal, mientras que los de $C_{\text{máx}}$ aumentaron de forma ligeramente menos lineal con incrementos de la tasa de dosis durante el rango de dosis terapéutica previsto. Además, en estudios que contenían solo espinosad, los valores AUC y $C_{\text{máx}}$ fueron superiores en perros alimentados con respecto a perros en ayunas y, por lo tanto, se recomienda administrar el tratamiento a los perros junto con alimento, ya que esto maximiza la posibilidad de que las pulgas ingieran cantidades letales de espinosad.

En estudios realizados únicamente con espinosad, los principales metabolitos biliares, fecales y urinarios, tanto en ratas como en perros, fueron identificados como espinosinas desmetiladas, conjugados con glutatión de los compuestos originales y espinosinas A y D N-desmetiladas. La excreción se produce principalmente por vía biliar y fecal, y en menor medida a través de la orina. La inmensa mayoría de los metabolitos se eliminan por vía fecal en los perros.

Milbemicina oxima es una lactona macrocíclica sistémica que contiene dos factores principales, A3 y A4 (la proporción de A3:A4 es de 20:80). A diferencia de espinosad, no se mantiene la proporción constante de los factores concretos en los estudios farmacocinéticos. Milbemicina A4 5-oxima tiende a eliminarse más lentamente, lo que provoca una exposición aproximadamente 10 veces superior a la de milbemicina A3 5-oxima. Las concentraciones plasmáticas de milbemicina oxima y algunos parámetros farmacocinéticos aumentan con espinosad. Milbemicina A3 y A4 5-oximas se absorben rápidamente y se distribuyen extensamente por todo el organismo de los perros tras la administración oral. La unión a proteínas plasmáticas es alta (>96 %). Se ha demostrado que la biodisponibilidad es elevada. El valor $T_{\text{máx}}$ promedio para milbemicina A3 y A4 5-oximas fue por lo general de 4 horas y las semividas de eliminación promedio fueron de 33,9 y 77,2 horas. Los valores AUC aumentaron de forma casi lineal, mientras que los de $C_{\text{máx}}$ aumentaron de forma ligeramente menos lineal con incrementos de la tasa de dosis durante el rango de dosis terapéutica previsto.

Los metabolitos fecales y urinarios principales en perros fueron identificados como conjugados glucurónidos de milbemicina A₃ o A₄ 5-oximas, milbemicina A₃ o A₄ 5-oximas dealquiladas y milbemicina A₄ 5-oxima hidroxilada. En ratas a las que se administró milbemicina A₄ 5-oxima, los metabolitos principales identificados en la orina y en las heces fueron mono-, di- y trihidroximilbemicina A₄ 5-oximas. En los perros, se detectó hidroximilbemicina A₄ 5-oxima en plasma, pero no en la orina ni en las heces, lo que sugiere una excreción predominante de metabolitos conjugados en el perro. La excreción se produce principalmente a través de las heces y, en menor medida, también por la orina. La inmensa mayoría de los metabolitos se eliminan por vía fecal en los perros.

La administración oral repetida mensual de espinosad y milbemicina oxima durante seis meses reveló indicios de acumulación de espinosad y milbemicina oxima en perros jóvenes.

En los perros jóvenes, la administración oral repetida de espinosad y milbemicina oxima durante seis meses resultó en el aumento durante el curso del estudio de las concentraciones mínimas de espinosad y milbemicina oxima. Las concentraciones mínimas de espinosad se duplicaron cada mes hasta el

mes 5. El aumento en las concentraciones plasmáticas se correlacionó con un aumento en las semividas de eliminación terminal. En otro estudio, tras la administración oral repetida de 70 mg de espinosad y 1,18 mg de milbemicina oxima/kg de peso a perros jóvenes alimentados durante doce meses consecutivos, se alcanzó un estado estacionario de la exposición sistémica (AUC) en el mes 7. En este punto, la exposición sistémica (AUC) en perros jóvenes era comparable a la de los adultos. Los valores $C_{\text{máx}}$ eran comparables entre perros adultos y jóvenes a partir del mes 1, lo cual indicaba que no existía un aumento del riesgo de toxicidad aguda.

En perros adultos, después de la administración repetida de espinosad y milbemicina oxima por vía oral, durante seis meses consecutivos, se observó un aumento en las semividas de eliminación hasta el mes 3. En un estudio aparte con administración mensual durante tres meses consecutivos, no se observó aumento en los valores $C_{\text{máx}}$, AUC ni semividas de eliminación al comparar los valores del primer y tercer mes. En otro estudio, tras la administración oral repetida de 70 mg de espinosad y 1,18 mg de milbemicina oxima/kg de peso a perros adultos alimentados durante doce meses consecutivos, se alcanzó un estado estacionario de la exposición sistémica (AUC) en el mes 3.

Cajas que contienen un blíster con 1, 3 ó 6 comprimidos masticables. Es posible que no se comercialicen todos los formatos.

Pueden solicitar más información sobre este medicamento veterinario dirigiéndose al representante local del titular de la autorización de comercialización.