

1.sz. MELLÉKLET

A KÉSZÍTMÉNY JELLEMZŐINEK ÖSSZEFOGLALÓJA

1. AZ ÁLLATGYÓGYÁSZATI KÉSZÍTMÉNY NEVE

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

2. MINŐSÉGI ÉS MENNYISÉGI ÖSSZETÉTEL

Hatóanyagok:

Tablettánként:

	Spinosad	Milbemicin-oxim
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

A segédanyagok teljes felsorolását lásd: 6.1 szakasz.

3. GYÓGYSZERFORMA

Rágótabletta.

Cserszínű-barna, foltos, kerek, bikonvex tabletták mélynyomású jelöléssel az egyik oldalon és rovátkákkal a másik oldalon.

A következő felsorolás a különböző hatáserősségű tabletták jelöléseit és rovatkáinak számát mutatja be:

Trifexis 270 mg/4,5 mg tabletták:	4333 és 2 rovátka
Trifexis 425 mg/7,1 mg tabletták:	4346 és 3 rovátka
Trifexis 665 mg/11,1 mg tabletták:	4347 és rovátka nélkül
Trifexis 1040 mg/17,4 mg tabletták:	4349 és 4 rovátka
Trifexis 1620 mg/27 mg tabletták:	4336 és 5 rovátka

4. KLINIKAI JELLEMZŐK

4.1 Célállat fajok

Kutya

4.2 Terápiás javallatok célállat fajonként

Kutyáknál bolha (*Ctenocephalides felis*) fertőzés kezelésére és megelőzésére, amikor az alábbiak közül egy vagy több indikáció ezzel egyidejűleg javallott:

- szívférgesség (*Dirofilaria immitis* L3, L4) megelőzése,
- az angiostrongilózis megelőzése a preadult (L5) stádiumú *Angiostrongylus vasorum*-mal való fertőzés szintjének csökkentése által,

- olyan gyomor-bélrendszeri fonálféreg fertőzések kezelése javallt, amelyet kampósfejű féreg (L4, preadult (L5) és adult *Ancylostoma caninum*), orsóféreg (preadult L5 és adult *Toxocara canis* és adult *Toxascaris leonina*) és ostorféreg (adult *Trichuris vulpis*) okoz.

A bolhák újr fertőzése elleni preventív hatás az adulticid aktivitás és petetermelést csökkentő hatás eredménye, és az állatgyógyszerészeti készítmény egyetlen alkalmazása 4 hétig megmarad.

Az állatgyógyászati készítmény a bolha által okozott allergiás dermatitis (flea allergy dermatitis, FAD) elleni kezelési stratégia részeként használható.

4.3 Ellenjavallatok

Nem alkalmazható 14 hetesnél fiatalabb kutyák esetén.

Nem alkalmazható a hatóanyagokkal vagy bármely segédanyaggal szembeni túlérzékenység esetén.

4.4 Különleges figyelmeztetések minden célállat fajra vonatkozóan

A készítmény használatának a vegyes fertőzöttség egyidejű megerősített diagnózisán (illetve, prevenció esetén, a fertőzés veszélyén) kell alapulnia (lásd még: 4.2 szakasz).

A háztartásban élő összes kutyát kezelni kell. A háztartásban élő macskákat az adott fajra jóváhagyott állatgyógyászati készítménnyel kell kezelni.

A házi kedvencekről származó bolhák gyakran megtelepednek az állat kosarában, az alomban és szokásos pihenőterületein, például a szőnyegeken és a puha berendezési tárgyakon. Erős bolha fertőzöttség esetén és a korlátozási intézkedések megkezdésekor ezeket a területeket megfelelő rovarirtó szerrel kezelni kell, és rendszeresen ki kell porszívózni azokat.

A termék alkalmazását követően a bolhák egy bizonyos ideig még jelen lehetnek, mivel a környezetben már ott lévő bábok kifejllett bolhákká fejlődnek. A spinosad rovarirtó hatóanyag rendszeres, havonkénti alkalmazása megszakítja a bolhák fejlődési ciklusát, és a fertőzött háztartásokban a bolhapopuláció kordában tartásához használható.

A paraziták rezisztensekké válhatnak bármely adott anthelmintikum készítménnyel szemben az adott csoport bármely anthelmintikumának gyakori, ismételt használata után. Ezért ezt a készítményt az egyes esetek egyéni felmérése után szabad használni a célfajok aktuális érzékenységeire vonatkozó helyi epidemiológiai információk figyelembe vételével ahhoz, hogy a rezisztencia jövőbeli kialakulásának lehetőségét korlátozzák.

A makrociklikus laktonok hatásosságának fenntartása elengedhetetlenül fontos a *Dirofilaria immitis* kontrollálása szempontjából, így a rezisztencia kialakulásának elkerülése érdekében ajánlatos a kutyákat a keringő antigének és a vér mikrofilária tekintetében egyaránt ellenőrizni minden egyes kezelési időszak kezdetén a havi megelőző kezelés megkezdése előtt.

4.5 Az alkalmazással kapcsolatos különleges óvintézkedések

A kezelt állatokra vonatkozó különleges óvintézkedések

Epilepsziában szenvedő kutyáknál történő alkalmazás esetén óvatosan kell eljárni.

Beteg vagy lábadozó kutyákkal nem végeztek vizsgálatokat, ezért a készítmény kizárólag a kezelést végző állatorvos által elvégzett előny-kockázat elemzésnek megfelelően alkalmazható.

Ezen készítmény biztonságosságát avermektin-érzékeny kutyákban/MDR-1 mutációval rendelkező kutyákban teljes körűen még nem bizonyították. Ezek a kutyák a kezelés során a nemkívánatos hatások szempontjából magasabb kockázatnak lehetnek kitéve, ezért az ezzel a készítménnyel való kezelésüket fokozott óvatossággal kell végezni.

Pontos adagolás nem lehetséges 3,9 kg-nál kisebb testtömegű kutyáknál. Az állatgyógyászati termék használata ezért ilyen kutyáknál nem ajánlott.

Az ajánlott adagolást be kell tartani, de nem szabad túllépni (lásd: 4.10 szakasz).

A legmagasabb javasolt adag (70 mg/kg spinosad és 1,18 mg/kg milbecin-oxim) 12 hónapos biztonságos alkalmazását kapszulaként adva igazolták. A plazmában a májenzimek és a hemoglobin eloszlás (HDW) enyhe emelkedését figyelték meg a vizsgálat alatt, de ezeknek a változásoknak klinikailag jelentős tünet nem volt tulajdonítható. Túladagolási körülmények között az ajánlott adag legfeljebb 3,6-szorosának 6 hónapos adagolás során történő biztonságos használatát igazolták.

Az első alkalmazás előtt a szívférgesség szempontjából endémiás területeken élő, illetve szívférgesség szempontjából endémiás területeket látogató kutyáknál ellenőrizni kell azt, hogy fennáll-e náluk a szívférgesség-fertőzés esete. Az állatorvos dönt arról, hogy a fertőzött kutyát kell-e adulticid készítménnyel kezelni a felnőtt szívférgek kipszításához.

A készítmény alkalmazását követő 24 órában ajánlott megfigyelés alatt tartani a kezelt kutyát a lehetséges mellékhatások tekintetében (lásd: 4.6 szakasz). Mellékhatások esetén forduljon észrevételeivel állatorvosához.

Az állatok kezelését végző személyre vonatkozó különleges óvintézkedések

A véletlen lenyelés nemkívánatos reakciókat okozhat.

Véletlen lenyelés esetén haladéktalanul orvoshoz kell fordulni, bemutatva a készítmény használati utasítását vagy címkéjét.

A készítmény alkalmazása után kezet kell mosni.

Gyermekek nem kerülhetnek érintkezésbe az állatgyógyászati készítménnyel. A véletlen lenyelés nemkívánatos reakciókat okozhat.

4.6 Mellékhatások (gyakorisága és súlyossága)

Gyakran megfigyelt mellékhatás a hányás, amely a készítmény beadása utáni első 48 órában jelentkezik. Az esetek túlnyomó többségében a hányás átmeneti jellegű és enyhe lefolyású volt, és tüneti kezelést nem igényelt.

A testtömeg-kilogrammonkénti 30-60 mg spinosad és a 0,5-1 mg-os milbemycin-oxim adag esetén gyakran figyeltek meg letargiát, anorexiát/étvágycsökkenést, hasmenést, viszketést, dermatitist és a bőr és fülkagyló kipirosodását. A túlzott nyáltermelés, az izomremegés, az ataxia és a görcsroham nem volt gyakori. Továbbá, a spinosad hatóanyaggal kapcsolatban jelentettek nagyon ritka esetekben vakságot, látáskárosodást és egyéb szembetegségeket.

A mellékhatások gyakoriságát az alábbi útmutatás szerint kell meghatározni:

- nagyon gyakori (10 állatból több mint 1-nél jelentkezik egy kezelés során)
- gyakori (100 állatból több mint 1-nél, de kevesebb, mint 10-nél jelentkezik)
- nem gyakori (1000 állatból több mint 1-nél, de kevesebb, mint 10-nél jelentkezik)
- ritka (10 000 állatból több mint 1-nél, de kevesebb, mint 10-nél jelentkezik)
- nagyon ritka (10 000 állatból kevesebb, mint 1-nél jelentkezik, beleértve az izolált eseteket is)

4.7 Vemhesség, laktáció vagy tojásrakás idején történő alkalmazás

A patkányokon és nyulakon végzett laboratóriumi vizsgálatok szerint a spinosad és a milbemycin-oxim nem rendelkezik bizonyított teratogén, fötotoxikus vagy maternotoxikus hatással, sem a szaporodási képességet érintő bármilyen egyéb hatással hím és nőstény példányok esetén.

Az állatgyógyászati készítmény biztonságossága nem igazolt megfelelően vemhes és szoptató kutyák (szukák) esetén. A spinosad kiválasztódik a szoptató szukák kolosztrumába és tejébe. A milbemicin-oxim kiválasztását szoptató kutyáknál (szukáknál) nem vizsgálták, és biztonságosságát a szopós kutyakölykök esetében még nem állapították meg. Kizárólag a kezelést végző állatorvos által elvégzett előny/kockázat elemzésnek megfelelően alkalmazható vemhesség és laktáció alatt.

Mivel biztonságossága hím tenyészállatok tekintetében még nem került megállapításra, az állatgyógyászati készítmény kizárólag a kezelést végző állatorvos által elvégzett előny/kockázat elemzésnek megfelelően alkalmazható.

4.8 Gyógyszerkölsönhatások és egyéb interakciók

Kimutatták, hogy a spinosad és a milbemicin-oxim a P-glikoprotein (P-gp) szubsztrátja, és ezért kölcsönhatásba léphet egyéb P-gp szubsztráttal (így például a digoxinnal, doxorubicinnel), illetve egyéb makrociklikus laktonokkal. Ezért az egyidejűleg alkalmazott egyéb P-gp szubsztrát a toxicitás fokozódásához vezethet.

A spinosad forgalomba hozatal utáni jelentései szerint nagy dózisú ivermektinnel történő együttes alkalmazását követően a kutyáknál remegés/rángás, nyálazás/nyálcsorgás, görcsrohamok, ataxia, pupillatágulat, vakság és tájékozódási zavarok mutatkoztak.

4.9 Adagolás és alkalmazási mód

Szájon át történő alkalmazásra.

Adagolás:

Az állatgyógyászati készítményt az alábbi táblázat szerint kell beadni a 45 mg-70 mg spinosad és 0,75 mg 1,18 mg milbemicin-oxim / testtömeg-kg adag biztosítása érdekében.

A kutya testtömege (kg)	Az alkalmazandó tabletták erőssége és száma:				
	Trifexis 270 mg/4,5mg	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

Alkalmazási mód:

Az állatgyógyászati készítményt az eleséggel együtt vagy közvetlenül etetés után kell beadni.

A helyi epidemiológiai helyzet függvényében az állatgyógyászati termék havi intervallumokban adható a szezon teljes időtartama alatt az alábbiakban feltüntetett ajánlott adagok betartásával. Ez a kombinált készítmény (Trifexis) nem alkalmazható több mint 6 egymást követő hónapon át egyazon éven belül.

Ha a kutya a tablettá(ka)t közvetlenül szájba adva nem fogadja el, akkor a tablettá(ka)t a tápjába lehet keverni. Éhgyomorra történő beadás esetén a hatásosság időtartama csökkenhet.

A tablettá beadása után a kutyát szigorú felügyelet alatt kell tartani. Ha a beadás után egy órán belül hányás jelentkezik, és a tablettá látható, adjon be az állatnak újabb teljes dózist.

Ha kimaradt egy dózis, az állatgyógyászati készítményt a következő etetéskor adja be. Ezután kezdjen egy új havi adagolási menetrendet attól a naptól kezdődően.

A termék szezonális megelőzési stratégia részeként alkalmazható, amikor bolhák és szúnyogok vagy csigák/meztelen csigák vannak jelen.

Szívféreg szempontjából nem endémiás területeken élő kutyák esetén:

A Trifexis a szezonális bolhamegelőzés részeként használható (helyettesíti a monovalens bolhák elleni készítményekkel történő kezelést) a fennálló gyomor-bélrendszeri fonálféreg fertőzéssel diagnosztizált kutyáknál. Egyetlen kezelés is hatásos a gyomor-bélrendszeri fonálféreg fertőzés kezelésére. A fonálféreg fertőzés kezelése után a bolha fertőzöttség további, monovalens termékkel végzett megelőzésére van szükség.

Szívféreg szempontjából endémiás területeken élő kutyák esetén:

A Trifexis kezelés alkalmazása előtt a 4.5 szakasz ajánlásait kell fontolóra venni.

A szívférgesség megelőzése, valamint a bolhakkal való fertőzöttség egyidejű kezelése és megelőzése érdekében az állatgyógyászati készítményt szabályos, havi időközönként kell adni az év azon periódusában, amikor szúnyogok és bolhák jelenléte tapasztalható. Az állatgyógyászati készítményt a szúnyogok várható megjelenését megelőző 1 hónapon belül kell alkalmazni. A szívférgesség megelőzésére szolgáló Trifexis kezelést ajánlatos szabályos havi időközönként az utolsó szúnyogexpozíciót követő legalább 1 hónapig, azonban egyazon évben belül nem több mint 6 egymást követő hónapon át folytatni.

Ha egyéb szívféreg-megelőző terméket cserél le vele, akkor a Trifexis első adagját az előző gyógyszer utolsó adagjától számított egy hónapon belül kell beadni.

A szívférgek régióba utazó kutyák gyógyszerelését a megérkezésük utáni egy hónapon belül el kell kezdeni. A szívférgességet megelőző kezelést havonta kell végezni úgy, hogy az utolsó adagot a kutya akkor kapja, amikor a régiót már egy hónapja elhagyta, azonban egy adott évben belül legfeljebb 6 egymást követő hónapon át lehet a Trifexis-t adagolni.

A tüdőférgesség megelőzésére a preadult (L5) *Angiostrongylus vasorum* lárvák általi fertőzés szintjének csökkentése által, és a bolhafertőzés egyidejű kezelésére és megelőzésére az állatgyógyászati készítményt havonta rendszeresen kell adni az évnek abban az időszakában, amikor csigák/meztelen csigák és bolhák vannak jelen. A tüdőférgesség megelőzésére ajánlott, hogy a kezelés a csigák/meztelen csigák utolsó észlelése után legalább még 1 hónapig folytatódjon, azonban egy adott évben belül legfeljebb 6 egymást követő hónapon át lehet a Trifexis-t adagolni.

Forduljon állatorvoshoz annak megállapítása tekintetében, hogy mikor optimális elkezdni a kezelést ezzel az állatgyógyászati készítménnyel.

4.10 Túlادagolás (tünetek, sürgősségi intézkedések, antidotumok), ha szükséges

A spinosad és a milbemicin-oxim kombinált tablettákat szájon át, testtömeg-kilogrammonként maximálisan 255 mg spinosad és 4,2 mg milbemicin-oxim (azaz a maximális ajánlott dózis legfeljebb 3,6-szorosát jelentő) átlagos kumulatív dózisban 6 egymást követő hónapon át alkalmazva, a fiatal kutyák jól tolerálták. A kezelt és kontroll kutyáknál hasonló gyakorisággal figyeltek meg hányást. A vizsgálat időtartama alatt megfigyelt mellékhatások közé tartozott a hányás, hasmenés, bőrsérülések, nyálazás, remegés, csökkent tevékenység, köhögés és vokalizáció.

A maximális ajánlott dózis 1,5-szeresének megfelelő akut túlادagolás során a kutyák 17%-ánál következett be hányás, illetve 8%-uknál fokozott nyálazás. A maximális ajánlott dózis 3-szorosának megfelelő akut túlادagolás során az állatok felénél következett be hányás, néha ismételten is. A maximális ajánlott dózis 3-szorosának adagolása során potenciálisan neurológiai eredetű nemkívánatos eseményeket, így például csökkent aktivitást (8%), fokozott nyálzást (17%) vagy botladozást (8%) figyeltek meg. A maximális ajánlott dózis 3-szorosának adagolása során a kezelt és kontroll kutyáknál

hasonló gyakorisággal figyeltek meg csökkent aktivitást. Az összes mellékhatás átmeneti jellegű volt és kezelést nem igényelt.

A spinosad alkalmazása után a hányás előfordulása a beadás napján, illetve a beadás utáni napon az adag függvényében megfigyelhetően nőtt. A hányást minden valószínűség szerint a vékonybélre gyakorolt helyi hatás váltja ki. Az ajánlott dózisokon felüli mennyiségnél a hányás nagyon gyakorivá vált.

Neurotoxicitás volt megfigyelhető átmeneti enyhe depresszió, ataxia, remegés, midriázis (pupillatágulat) és túlzott nyálzás formájában azoknál a kutyaéknél, melyeknek a milbemicin-oxim adag többszörösét adták nagyobb (5 és 10 mg/kg közötti) mennyiségben önmagában.

Antidotum nem áll rendelkezésre. Mellékhatások esetén tüneti kezelést kell alkalmazni.

4.11 Élelmezés-egészségügyi várakozási idő(k)

Nem értelmezhető.

5. FARMAKOLÓGIAI TULAJDONSÁGOK

Farmakoterápiás csoport: Parazitaellenes termékek, rovarirtó és rovarűző szerek – endektocidok. Állatgyógyászati ATC kód: QP54AB51 (milbemicin kombinációk).

5.1 Farmakodinámiai tulajdonságok

A spinosad spinosin-A-ból és spinosin-D-ből áll. A spinosad rovarölő aktivitását ideg ingerlő hatás jellemzi, amely izom összehúzódásokhoz, remegéshez, kimerültséghez, bénuláshoz és a bolha gyors pusztulásához vezet. Ezeket a hatásokat elsősorban a nikotinos acetilkolin-receptorok (nAChRs) aktiválása váltja ki. A spinosad nem lép kölcsönhatásba más nikotinos vagy GABA-erg rovarirtók – például a neonikotinoidok (imidakloprid vagy nitenpiram), a fiprolok (fipronil), a milbemicinek, az avermektinek (például a szelamektin) vagy a ciklodiének – ismert kötőhelyeivel, hanem új rovarirtó mechanizmuson keresztül fejti ki hatását. Ennél fogva a spinosad hatásmechanizmusa eltér a többi bolhairtó vagy rovarirtó termékétől. Az alkalmazása után 30 perccel a spinosad elkezd irtani a bolhákat; a kezelés után 4 órán belül a bolhák 100%-a elpusztul/moribund állapotban van.

A milbemicin-oxim olyan antiparazitikus hatású endektocid, amely a makrociklikus laktonokhoz tartozik. A milbemicin-oximot a *Streptomyces hygroscopicus* var. *aureolacrimosus* fermentációjából izolálják. Aktív az atkákkal szemben, a fonálférgek lárváival és kifejldött példányaival szemben, valamint a *Dirofilaria immitis* lárváival szemben. A milbemicin-oxim aktivitása a gerinctelenek neurotranszmissziójára kifejtett hatásának tudható be. A milbemicin-oxim, éppúgy, mint az avermektinek és egyéb milbemicinek, növeli a fonálférgek és rovarok membrán permeabilitását a kloridionokkal szemben, glutamát-függő klorid-ion csatornákon keresztül a (hasonlóan a gerincesek GABA és glicin receptoraihoz). Ez a neuromuszkuláris membrán hiperpolarizációhoz, petyhüdt bénuláshoz és a parazita elpusztulásához vezet.

5.2 Farmakokinetikai sajátosságok

A spinosad körülbelül 90%-át a spinosin-A és a spinosin-D teszi ki. E 90%-on belül a spinosin-A / spinosin-A+D számított aránya 0,85. Az a tény, hogy e szám a farmakokinetikai és más vizsgálatokban következetesen a fenti értéket adta, a spinosin két fő formájának összehasonlíthatóságát jelzi a felszívódás, a lebomlás és a kiürülés tekintetében.

A kutyaéknak szájon át beadott 45 mg spinosad és 0,75 mg milbemicin-oxim/testtömeg-kilogramm után a spinosin-A és spinosin-D gyorsan felszívódik, és kiterjedten eloszlik a szervezetben.

Plazmafehérjéhez való kötődése magas (> 98%). A biológiai hasznosíthatóság magasnak bizonyult.

A spinosin-A és a spinosin-D átlagos T_{max} értéke 4 óra volt, átlagos eliminációs felezési idejük pedig

131 és 135 óra között változott. Az AUC értékek megközelítőleg lineárisan növekedtek, miközben a C_{max} kicsit kevésbé emelkedett a lineárishoz képest a javasolt terápiás dózistartományon belül. Továbbá a kizárólag spinosadra szorító vizsgálatok esetén, az AUC és a C_{max} értékek megegyeztek a kutyáknál magasabbak voltak, mint a koplaltatottaknál, és ezért ajánlatos a kutyákat megegyeztetni, mivel így maximálisra növelhető az esélye annak, hogy a bolhák letális mennyiségű spinosadot vegyenek fel.

A kizárólag spinosadra szorító vizsgálatok esetén, az elsődleges epe, bélsár és vizelet metabolitjai a patkányoknál és a kutyáknál egyaránt beazonosítottan demetilezett spinosinek, a kiindulási vegyületek glutation konjugátumai és N-demetilezett spinosin-A és -D voltak. Az ürülés főként az epén és a bélsáron keresztül, illetve kisebb mértékben a vizeleten keresztül is történik. Kutyáknál a metabolitok túlnyomó többsége a bélsárral ürül.

A milbemicin-oxim szisztémás makrociklikus lakton, mely két fő formát tartalmaz: A_3 és A_4 (az $A_3:A_4$ arány 20:80). A spinosadtól eltérően, az egyes formák állandó arányát nem mutatták ki a farmakokinetikai vizsgálatok. A milbemicin- A_4 -5-oxim hajlamos a lassabb kiürülésre, és így mintegy 10-szeresen nagyobb expozíciót jelent a milbemicin- A_3 -5-oximhoz képest. A milbemicin-oxim plazma koncentrációja és néhány farmakokinetikai paramétere spinosad jelenlétében megnövekedett. A milbemicin- A_3 - és - A_4 -5-oxim gyorsan felszívódik és kiterjedten eloszlik a kutyáknál a szájon át történő beadás után. Plazmafehérjéhez való kötődése magas (> 96%). A biológiai hasznosíthatóság magasnak bizonyult. A T_{max} középérték a milbemicin- A_3 - és - A_4 -5-oxim vonatkozásában rendszerint 4 óra, az átlagos eliminációs felezési idő pedig 33,9 és 77,2 óra volt. Az AUC értékek megközelítőleg lineárisan növekedtek, miközben a C_{max} kicsit kevésbé emelkedett a lineárishoz képest a javasolt terápiás dózistartományon belül növelt adagok függvényében.

Az elsődleges bélsár és vizelet metabolitok a kutyáknál beazonosítottan a milbemicin- A_3 -, illetve - A_4 -5-oxim glükuronid konjugátumai, dealkilezett milbemicin- A_3 -, illetve - A_4 -5-oxim, és hidroxilezett milbemicin- A_4 -5-oxim voltak. Azoknál a patkányoknál, melyeknek milbemicin- A_4 -5-oxim került adagolásra, a vizeletben és bélsárban beazonosított fő metabolitok mono-, di- és trihidroxil-milbemicin- A_4 -5-oximok voltak. Kutyáknál hidroxil-milbemicin- A_4 -5-oximot csak a plazmában mutattak ki, a vizeletben, illetve a bélsárban nem, ami arra utal, hogy kutyáknál főként a konjugált metabolitok formájában történik a kiürülés. Az ürülés főként a bélsáron keresztül, és kisebb mértékben a vizeleten keresztül történik. Kutyáknál a metabolitok túlnyomó többsége a bélsárral ürül.

A spinosad és milbemicin-oxim hat hónapon át havonta szájon keresztül történő alkalmazása igazolta azt, hogy a spinosad és milbemicin-oxim bizonyítottan felhalmozódik a fiatal kutyákban. Fiatal kutyák esetén a spinosad és milbemicin-oxim hat hónapon át havonta szájon keresztül történő alkalmazása a spinosad és milbemicin-oxim minimális plazma koncentrációjának növekedését eredményezte a vizsgálat tartama alatt. A minimális spinosad koncentráció havonta duplázódott az ötödik hónapig. Ez a növekedés erősen korrelált a végső eliminációs felezési idő növekedésével. Egy másik vizsgálat során megegyeztetett fiatal kutyáknak 70 mg spinosad és 1,18 mg/ttkg milbemicin-oxim tizenkét egymást követő hónapon keresztül, szájon át történő ismételt alkalmazása után a szisztémás expozíció (AUC) egyensúlyi koncentrációja a 7. hónapra alakul ki. Ebben az időpontban a szisztémás expozíció (AUC) a fiatal kutyáknál összehasonlítható volt a felnőtt kutyákéval. A C_{max} az 1. hónaptól kezdve összehasonlítható volt a fiatal és a felnőtt kutyák között, és nem jelezte az akut toxicitás megnövekedett kockázatát.

Felnőtt kutyáknál a spinosad és milbemicin-oxim hat hónapon át szájon keresztül történő ismételt alkalmazása után az eliminációs felezési idő növekedése a 3. hónapig mutatkozott. Külön vizsgálat keretén belül, melynek alkalmával három egymást követő hónapon át történt ismételt alkalmazás, a C_{max} -ot, az AUC-t, illetve a felezési időt illetően növekedés nem volt tapasztalható a harmadik hónapban az első hónaphoz képest. Egy másik vizsgálat során megegyeztetett felnőtt kutyáknak 70 mg spinosad és 1,18 mg/ttkg milbemicin-oxim tizenkét egymást követő hónapon keresztül, szájon át történő havonta ismételt alkalmazása után a szisztémás expozíció (AUC) egyensúlyi koncentrációja a 3. hónapra alakult ki.

6. GYÓGYSZERÉSZETI JELLEMZŐK

6.1 Segédanyagok felsorolása

Mikrokristályos cellulóz
Hidroxipropilcellulóz
Vízmentes kolloid szilícium-dioxid
Kroszkarmellóz-nátrium
Magnézium-sztearát
Mesterséges marhahús-ízanyag

6.2 Inkompatibilitások

Nem értelmezhető.

6.3 Felhasználhatósági időtartam

A kereskedelmi csomagolású állatgyógyászati készítmény felhasználható 3 év.

6.4 Különleges tárolási előírások

Ez az állatgyógyászati készítmény különleges tárolást nem igényel.

6.5 A közvetlen csomagolás jellege és elemei

Az (1, 3 vagy 6 rágótablettát tartalmazó) buboréksomagolások kartondobozban találhatók. A buboréksomagolások alumíniumfóliából készülnek és lezárásuk PVC alapú bevonat hőzsugorításával történik (a termék érintkezési felülete a PVC).

A kartondoboz 1 buboréksomagolást tartalmaz.

Előfordulhat, hogy nem minden kiszerelés kerül kereskedelmi forgalomba.

6.6 A fel nem használt állatgyógyászati készítmény vagy a készítmény felhasználásából származó hulladékok megsemmisítésére vonatkozó különleges utasítások

A fel nem használt állatgyógyászati készítményt, valamint a keletkező hulladékokat a helyi követelményeknek megfelelően kell megsemmisíteni.

7. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJA

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

8. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

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

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

**9. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY ELSŐ
KIADÁSÁNAK/MEGÚJÍTÁSÁNAK DÁTUMA**

A forgalomba hozatali engedély első kiadásának dátuma: 19/09/2013

10. A SZÖVEG FELÜLVIZSGÁLATÁNAK DÁTUMA

Erről az állatgyógyászati készítményről részletes információ található az Európai Gyógyszerügynökség honlapján (<http://www.ema.europa.eu/>).

**11. A FORGALMAZÁSRA, KIADÁSRA ÉS/VAGY FELHASZNÁLÁSRA VONATKOZÓ
TILALMAK**

Nem értelmezhető.

II. MELLÉKLET

- A. A GYÁRTÁSI TÉTELEK FELSZABADÍTÁSÁÉRT FELELŐS GYÁRTÓ**
- B. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLYNEK A KIADÁSRA ÉS A FELHASZNÁLÁSRA VONATKOZÓ FELTÉTELEI ÉS KORLÁTOZÁSAI**
- C. A MAXIMÁLIS MARADÉKANYAG HATÁRÉRTÉKEK (MRL) MEGÁLLAPÍTÁSA**
- D. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY EGYÉB FELTÉTELEI ÉS KÖVETELMÉNYEI**

A. A GYÁRTÁSI TÉTELEK FELSZABADÍTÁSÁÉRT FELELŐS GYÁRTÓ

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

B. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLYNEK A KIADÁSRA ÉS A FELHASZNÁLÁSRA VONATKOZÓ FELTÉTELEI ÉS KORLÁTOZÁSAI

Kizárólag állatorvosi rendelvényre adható ki.

C. A MAXIMÁLIS MARADÉKANYAG HATÁRÉRTÉKEK (MRL) MEGÁLLAPÍTÁSA

Nem értelmezhető.

D. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY EGYÉB FELTÉTELEI ÉS KÖVETELMÉNYEI

A gyógyszerkészítmény forgalomba hozatali engedélye megszűnt

III. sz. MELLÉKLET

CÍMKESZÖVEG ÉS HASZNÁLATI UTASÍTÁS

A gyógyszerkészítmény forgalomba hozatali engedélye megszűnt

A. CÍMKESZÖVEG

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

Külső karton

1. AZ ÁLLATGYÓGYÁSZATI KÉSZÍTMÉNY NEVE

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

spinosad/milbemicin-oxim

2. HATÓ- ÉS SEGÉDANYAGOK MEGNEVEZÉSE

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

3. GYÓGYSZERFORMA

Rágótabletta

4. KISZERELÉSI EGYSÉG

1 rágótabletta
3 rágótabletta
6 rágótabletta

5. CÉLÁLLAT FAJOK

Kutya

6. JAVALLAT(OK)

Bolhafertőzés kezelésére és megelőzésére, amikor egyidejűleg a szívférgesség, az angiostrongilózis megelőzése és/vagy egyidejű fonálféreg fertőzések kezelése javallt.

7. ADAGOLÁS ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Eleséggel együtt kell beadni.
Alkalmazás előtt olvassa el a használati utasítást!

8. ÉLELMEZÉS-EGÉSZSÉGÜGYI VÁRAKOZÁSI IDŐ

9. KÜLÖNLEGES FIGYELMEZTETÉS(EK) HA SZÜKSÉGESEK

Alkalmazás előtt olvassa el a használati utasítást!

10. LEJÁRATI IDŐ

EXP {hónap/év}

11. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

12. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT KÉSZÍTMÉNYEK VAGY HULLADÉKAIK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA SZÜKSÉGES

Ártalmatlanná tétel: olvassa el a használati utasítást.

13. „KIZÁRÓLAG ÁLLATGYÓGYÁSZATI ALKALMAZÁSRA” SZAVAK ÉS A KIADHATÓSÁGRA ÉS FELHASZNÁLÁSRA VONATKOZÓ FELTÉTELEK, ÉS KORLÁTOZÁSOK, AMENNYIBEN ALKALMAZHATÓ

Kizárólag állatgyógyászati alkalmazásra. Kizárólag állatorvosi rendelvényre adható ki.

14. „GYERMEKEK ELŐL GONDOSAN EL KELL ZÁRNI!” SZAVAK

Gyermekek elől gondosan el kell zárni!

15. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

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

16. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

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

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

17. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot {szám}

A gyógyszerkészítmény forgalomba hozatali engedélye megszűnt

**A BUBORÉKCSOMAGOLÁSON VAGY A FÓLIACSÍKON MINIMÁLISAN
FELTÜNTETENDŐ ADATOK**

BUBORÉKCSOMAGOLÁS

1. AZ ÁLLATGYÓGYÁSZATI KÉSZÍTMÉNY NEVE

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

2. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE

Eli Lilly and Company Ltd

3. LEJÁRATI IDŐ

EXP {hónap/év}

4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot {szám}

5. „KIZÁRÓLAG ÁLLATGYÓGYÁSZATI ALKALMAZÁSRA” SZAVAK

Kizárólag állatgyógyászati alkalmazásra

B. HASZNÁLATI UTASÍTÁS

HASZNÁLATI UTASÍTÁS
Trifexis 270 mg/4,5 mg rágótabletta kutyáknak
Trifexis 425 mg/7,1 mg rágótabletta kutyáknak
Trifexis 665 mg/11,1 mg rágótabletta kutyáknak
Trifexis 1040 mg/17,4 mg rágótabletta kutyáknak
Trifexis 1620 mg/27 mg rágótabletta kutyáknak

1. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK, TOVÁBBÁ AMENNYIBEN ETTŐL ELTÉR, A GYÁRTÁSI TÉTELEK FELSZABADÍTÁSÁÉRT FELELŐS GYÁRTÓNAK A NEVE ÉS CÍME

A forgalomba hozatali engedély jogosultja:

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

A gyártási tételek felszabadításáért felelős gyártó:

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

2. AZ ÁLLATGYÓGYÁSZATI KÉSZÍTMÉNY NEVE

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

spinosad/milbemicin-oxim

3. HATÓANYAG(OK) ÉS EGYÉB ÖSSZETEVŐ(K) MEGNEVEZÉSE

Hatóanyagok:

Tablettánként:

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

A tabletták pettyezett cserszínű-barna, kerek rágótabletták. A következő felsorolás a különböző erősségű tabletták jelöléseit és rovátkáinak számát mutatja be:

Trifexis 270 mg/4,5 mg tabletták:	4333 és 2 rovátká
Trifexis 425 mg/7,1 mg tabletták:	4346 és 3 rovátká
Trifexis 665 mg/11,1 mg tabletták:	4347 és rovátká nélkül

Trifexis 1040 mg/17,4 mg tabletták: 4349 és 4 rovátká
Trifexis 1620 mg/27 mg tabletták: 4336 és 5 rovátká

4. JAVALLAT(OK)

Kutyáknál bolha (*Ctenocephalides felis*) fertőzés kezelésére és megelőzésére, amikor az alábbiak közül egy vagy több indikáció ezzel egyidejűleg javallott:

- szívférgesség (*Dirofilaria immitis* L3, L4) megelőzése,
- az angiostrongilózis megelőzése a preadult (L5) stádiumú *Angiostrongylus vasorum*-mal való fertőzés szintjének csökkentése által,
- olyan gyomor-bélrendszeri fonálféreg fertőzések kezelése javallt, amelyet kampósfejű féreg (L4, preadult (L5) és adult *Ancylostoma caninum*), orsóféreg (preadult L5 és adult *Toxocara canis* és adult *Toxascaris leonina*) és ostorféreg (adult *Trichuris vulpis*) okoz.

A bolhák újr fertőzése elleni preventív hatás az adulticid aktivitás és petetermelést csökkentő hatás eredménye, és a készítmény egyetlen alkalmazása után 4 hétig megmarad.

Az állatgyógyászati készítmény a bolha által okozott allergiás dermatitis (FAD) elleni kezelési stratégia részeként használható.

5. ELLENJAVALLATOK

Nem alkalmazható 14 hetesnél fiatalabb kutyák esetén.

Nem alkalmazható a hatóanyagokkal vagy bármely segédanyaggal szembeni túlérzékenység esetén.

6. MELLÉKHATÁSOK

Gyakran megfigyelt mellékhatás a hányás, amely a készítmény beadása utáni első 48 órában jelentkezik. Az esetek túlnyomó többségében a hányás átmeneti jellegű és enyhe lefolyású volt, és tüneti kezelést nem igényelt.

A testtömeg-kilogrammonkénti 30-60 mg spinosad és a 0,5-1 mg milbemicin-oxim adag esetén gyakran figyeltek meg letargiát, anorexiát/étvágycsökkenést, hasmenést, viszketést, dermatitist és a bőr és fülkagyló kipirosodását. A túlzott nyáltermelés, az izomremegés, az ataxia és a görcsroham nem volt gyakori. Továbbá, a spinosad hatóanyaggal kapcsolatban jelentettek nagyon ritka esetekben vakságot, látáskárosodást és egyéb szembetegségeket.

A mellékhatások gyakoriságát az alábbi útmutatás szerint kell meghatározni:

- nagyon gyakori (10 állatból több mint 1-nél jelentkezik egy kezelés során)
- gyakori (100 állatból több mint 1-nél, de kevesebb, mint 10-nél jelentkezik)
- nem gyakori (1000 állatból több mint 1-nél, de kevesebb, mint 10-nél jelentkezik)
- ritka (10 000 állatból több mint 1-nél, de kevesebb, mint 10-nél jelentkezik)
- nagyon ritka (10 000 állatból kevesebb, mint 1-nél jelentkezik, beleértve az izolált eseteket is)

Ha súlyos nemkívánatos hatást vagy egyéb, ebben a használati utasításban nem szereplő hatásokat észlel, értesítse erről a kezelő állatorvost!

7. CÉLÁLLAT FAJ(OK)

Kutya.

8. ADAGOLÁS, ALKALMAZÁSI MÓD(OK) CÉLÁLLAT FAJONKÉNT

Szájon át történő alkalmazásra.

Adagolás:

Az állatgyógyászati készítményt az alábbi táblázat szerint kell beadni a 45 mg - 70 mg spinosad és 0,75 mg - 1,18 mg milbemicin-oxim / testtömeg-kg adag biztosítása érdekében.

A kutya testtömege (kg)	Az alkalmazandó tabletták erőssége és száma:				
	Trifexis 270 mg/4,5mg	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

Alkalmazási mód:

A Trifexis tablettákat a kutyának az eledelével együtt vagy rögtön az etetés után kell beadni.

A helyi epidemiológiai helyzet, illetve a vényt felíró állatorvos döntése alapján az állatgyógyászati készítmény havi időközönként adható az idény teljes tartama alatt az alábbiakban vázolt ajánlott dózisban. Ez a kombinált készítmény (Trifexis) azonban egy adott éven belül nem alkalmazható több mint 6 egymást követő hónapon át.

Ha a kutya a tablettá(ka)t közvetlenül szájba adva nem fogadja el, akkor a tablettá(ka)t a kutya eledelével együtt lehet alkalmazni. Éhgyomorra történő beadás esetén a hatásosság időtartama csökkenhet.

A tablettá beadása után a kutyát szigorú felügyelet alatt kell tartani. Ha a beadás után egy órán belül hányás jelentkezik, és a tablettá látható, adjon be az állatnak újabb teljes dózist.

Ha kimaradt egy dózis, az állatgyógyászati készítményt a következő etetéskor adja be. Ezután kezdjen egy új havi adagolási menetrendet attól a naptól kezdődően.

A termék szezonális megelőzési stratégia részeként alkalmazható, amikor bolhák és szúnyogok vagy csigák/meztelen csigák vannak jelen.

Szívféreg szempontjából nem endémiás területeken élő kutyák esetén:

A Trifexis a szezonális bolhamegelőzés részeként használható (helyettesíti a monovalens bolhák elleni készítményekkel történő kezelést) a fennálló gyomor-bélrendszeri fonálféreg fertőzéssel diagnosztizált kutyáknál. Egyetlen kezelés is hatásos a gyomor-bélrendszeri fonálféreg fertőzés kezelésére. A fonálféreg fertőzés kezelése után a bolha fertőzöttség további, monovalens termékkel végzett megelőzésére van szükség.

Szívféreg szempontjából endémiás területeken élő kutyák esetén:

A Trifexis kezelés alkalmazása előtt a 12. szakasz ajánlásait kell fontolóra venni.

A szívférgesség megelőzése, valamint a bolhákkal való fertőzöttség egyidejű kezelése és megelőzése érdekében az állatgyógyászati készítményt szabályos, havi időközönként kell adni az év azon periódusában, amikor szúnyogok és bolhák jelenléte tapasztalható. Az állatgyógyászati készítményt a

szúnyogok megjelenését megelőző 1 hónapon belül kell alkalmazni. A szívférgesség megelőzésére szolgáló kezelést ajánlatos havi időközönként az utolsó szúnyogexpozíciót követő legalább 1 hónapig, azonban egyazon éven belül nem több mint 6 egymást követő hónapon át folytatni.

Ha egyéb szívféreg-megelőző terméket cserél le vele, akkor a Trifexis első adagját az előző gyógyszer utolsó adagjától számított egy hónapon belül kell beadni.

A szívférges régióba utazó kutyák gyógyszerelését a megérkezésük utáni egy hónapon belül el kell kezdeni. A szívférgességet megelőző Trifexis kezelést havonta kell végezni úgy, hogy az utolsó adagot a kutya akkor kapja, amikor a régiót már egy hónapja elhagyta, a kezelés azonban egyazon éven belül a 6 egymást követő hónap időtartamot nem haladhatja meg.

A tüdőférgesség megelőzésére a preadult (L5) *Angiostrongylus vasorum* lárvák általi fertőzés szintjének csökkentése által, és a bolhafertőzés egyidejű kezelésére és megelőzésére az állatgyógyászati készítményt havonta rendszeresen kell adni az évnél abban az időszakában, amikor csigák/meztelen csigák és bolhák vannak jelen. A tüdőférgesség megelőzésére ajánlott, hogy a kezelés a csigák/meztelen csigák utolsó észlelése után legalább még 1 hónapig folytatódjon, azonban egy adott éven belül legfeljebb 6 egymást követő hónapon át lehet a Trifexis-t adagolni.

Forduljon állatorvoshoz annak megállapítása tekintetében, hogy mikor optimális elkezdni a kezelést ezzel az állatgyógyászati készítménnyel.

9. A HELYES ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ JAVASLAT

Az állatgyógyászati készítményt az eleséggel együtt vagy közvetlenül etetés után kell beadni. Ha a kutya a tablettá(ka)t közvetlenül szájba adva nem fogadja el, akkor a tablettá(ka)t az eleségbe lehet keverni. Éhgyomorra történő beadás esetén a hatásosság időtartama csökkenhet.

A tabletta beadása után a kutyát szigorú felügyelet alatt kell tartani. Ha a beadás után egy órán belül hányás jelentkezik, és a tabletta látható, adjon be az állatnak újabb teljes dózist.

Ha kimaradt egy dózis, a következő etetéskor adja be a készítményt, majd indítson egy újabb havi adagolási menetrendet.

10. ÉLELMEZÉS-EGÉSZSÉGÜGYI VÁRAKOZÁSI IDŐ

Nem értelmezhető.

11. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

Gyermekek elől gondosan el kell zárni!

Ezt az állatgyógyászati készítményt csak a buboréksomagoláson feltüntetett lejáratidőn (EXP) belül szabad felhasználni!

Ez az állatgyógyászati készítmény különleges tárolást nem igényel.

12. KÜLÖNLEGES FIGYELMEZTETÉS(EK)

Különleges figyelmeztetések minden célállat fajra vonatkozóan:

A Trifexis tabletták kizárólag abban az esetben használhatók, ha ugyanabban az időben az állatorvos megerősítette a kevert fertőzés diagnózisát (vagy a fertőzési kockázatot, amely esetben alkalmazandó a megelőzés) (lásd: 4. szakasz).

A háztartásban élő összes kutyát kezelni kell. A háztartásban élő macskákat az adott fajra jóváhagyott állatgyógyászati készítménnyel kell kezelni.

A házi kedvencekről származó bolhák gyakran megtelepednek az állat kosarában, az alomban és szokásos pihenőterületein, például a szőnyegeken és a puha berendezési tárgyakon. Erős bolha fertőzöttség esetén és a korlátozási intézkedések megkezdésekor ezeket a területeket megfelelő rovarirtó szerrel kezelni kell, és rendszeresen ki kell porszívózni azokat.

A termék alkalmazását követően a bolhák bizonyos ideig még jelen lehetnek, mivel a környezetben már ott lévő bábok kifejllett bolhákká fejlődnek. Az ebben a készítményben található rovarirtó hatóanyag (spinosad) rendszeres, havonkénti alkalmazása megszakítja a bolhák fejlődési ciklusát, és a fertőzött háztartásokban a bolhapopuláció kordában tartásához használható.

A paraziták rezisztensekké válhatnak bármely adott athelmintikum készítménnyel szemben az adott csoport bármely anthelmintikumának gyakori, ismételt használata után. Ezért ezt a készítményt az egyes esetek egyéni felmérése után szabad használni a célfajok aktuális érzékenysége vonatkozó helyi epidemiológiai információk figyelembe vételével ahhoz, hogy a rezisztencia jövőbeli kialakulásának lehetőségét korlátozzák.

A makrociklikus laktonok hatásosságának fenntartása elengedhetetlenül fontos a *Dirofilaria immitis* kontrollálása szempontjából, így a rezisztencia kialakulásának elkerülése érdekében ajánlatos a kutyákat a keringő antigének és a vér mikrofilária tekintetében egyaránt ellenőrizni minden egyes kezelési időszak kezdetén a havi megelőző kezelések megkezdése előtt.

A kezelt állatokra vonatkozó különleges óvintézkedések:

Epilepsziában szenvedő kutyáknál történő alkalmazás esetén óvatosan kell eljárni.

Beteg vagy lábadozó kutyákkal nem végeztek vizsgálatokat, ezért a készítmény kizárólag a kezelést végző állatorvos által elvégzett előny/kockázat elemzésnek megfelelően alkalmazható.

Ezen készítmény biztonságosságát avermektin-érzékeny kutyákban/MDR-1 mutációval rendelkező kutyákban maradéktalanul még nem bizonyították. Ezek a kutyák a kezelés során a mellékhatások szempontjából magasabb kockázatnak lehetnek kitéve, ezért kezelésüket fokozott óvatossággal kell végezni.

A 3,9 kg-nál kisebb testtömegű kutyáknál a pontos adagolás nem lehetséges. A készítmény használata ezért ilyen kutyáknál nem ajánlott.

Az ajánlott adagolást be kell tartani, de nem szabad túllépni.

A legmagasabb javasolt adag (70 mg/kg spinosad és 1,18 mg/kg milbecinoxim) 12 hónapos biztonságos alkalmazását kapszulaként adva igazolták. A plazmában a májenzimek és a hemoglobin eloszlás (HDW) enyhe emelkedését figyelték meg a vizsgálat alatt, de ezeknek a változásoknak klinikailag jelentős tünet nem volt tulajdonítható. Túladagolási körülmények között az ajánlott adag legfeljebb 3,6-szorosának 6 hónapos adagolás során történő biztonságos használatát igazolták.

Az első alkalmazás előtt a szívférgesség szempontjából endémiás területeken élő, illetve szívférgesség szempontjából endémiás területeket látogató kutyáknál ellenőrizni kell azt, hogy fennáll-e náluk a szívférgesség-fertőzés. Az állatorvos dönt arról, hogy a fertőzött kutyát kell-e adulticid készítménnyel kezelni a felnőtt szívférgesek kipusztításához.

A készítmény alkalmazását követő 24 órán belül ajánlott megfigyelés alatt tartani a kezelt kutyát a lehetséges mellékhatások tekintetében (lásd: 6. szakasz). Mellékhatások esetén forduljon észrevételeivel állatorvosához.

Az állatok kezelését végző személyre vonatkozó különleges óvintézkedések:

A készítmény alkalmazása után kezét kell mosni.

A véletlen lenyelés nemkívánatos reakciókat okozhat.

Véletlen lenyelés esetén haladéktalanul orvoshoz kell fordulni, bemutatva a termék használati utasítását vagy címkéjét.

Gyermekek nem kerülhetnek érintkezésbe az állatgyógyászati készítménnyel. A véletlen lenyelés nemkívánatos reakciókat okozhat.

Vemhesség és laktáció:

A (patkányokon és nyulakon végzett) laboratóriumi vizsgálatok szerint sem a spinosad, sem a milbemycin-oxim nem rendelkezik bizonyított teratogén, főtotoxikus vagy maternotoxikus hatással, illetve a szaporodási képességet érintő bármilyen egyéb hatással sem, hím és nőstény példányok esetén.

Vemhes és szoptató kutyáknál (szukáknál) ezen állatgyógyászati készítmény biztonságossága nem kellően bizonyított. A spinosad kiválasztódik a szoptató szukák kolosztrumába és tejébe. A milbemycin-oxim kiválasztását szoptató kutyáknál (szukáknál) nem vizsgálták és biztonságosságát a szopós kutyakölykök esetében még nem állapították meg. Ezért ez a készítmény kizárólag a kezelést végző állatorvos által elvégzett előny/kockázat elemzésnek megfelelően alkalmazható vemhesség és laktáció alatt.

Fertilitás:

Mivel ezen állatgyógyászati készítmény biztonságossága hím tenyészállatok tekintetében még nem került megállapításra, kizárólag a kezelést végző állatorvos által elvégzett előny/kockázat elemzésnek megfelelően alkalmazható

Gyógyszerkölsönhatások és egyéb interakciók:

Kimutatták, hogy a spinosad és a milbemycin-oxim a P-glikoprotein (P-gp) szubsztrátja, és ezért kölcsönhatásba léphet egyéb P-gp szubsztráttal (így például a digoxinnal, doxorubicinnel), illetve egyéb makrociklikus laktonokkal. Ezért az egyidejűleg alkalmazott egyéb P-gp szubsztrát a toxicitás fokozódásához vezethet.

A spinosad forgalomba hozatal utáni jelentései szerint nagy dózisú ivermektinnel történő együttes alkalmazását követően a kutyáknál remegés/rángás, nyálazás/nyálcsorgás, görcsrohamok, ataxia, pupillatágulat, vakság és tájékozódási zavarok mutatkoztak.

Túladagolás (tünetek, sürgősségi intézkedések, antidotumok):

A spinosad és a milbemycin-oxim kombinált tablettákat szájon át testtömeg-kilogrammonként maximálisan 255 mg spinosad és 4,2 mg milbemycin-oxim (azaz a maximális ajánlott dózis legfeljebb 3,6-szorosát jelentő) átlagos kumulatív dózisban a fiatal kutyák jól tolerálták. A kezelt és kontroll kutyáknál hasonló gyakorisággal figyeltek meg hányást. A vizsgálat időtartama alatt megfigyelt mellékhatások közé tartozott a hányás, hasmenés, bőrsérülések, nyálazás, remegés, csökkent tevékenység, köhögés és vokalizáció.

A maximális ajánlott dózis 1,5-szeresének megfelelő akut túladagolás során a kutyák 17%-ánál következett be hányás, illetve 8%-uknál fokozott nyálazás. A maximális ajánlott dózis 3-szorosának megfelelő akut túladagolás során az állatok felénél következett be hányás, néha ismételt is. A maximális ajánlott dózis 3-szorosának adagolása során potenciálisan neurológiai eredetű nemkívánatos eseményeket, így például csökkent aktivitást (8%), fokozott nyálzást (17%) vagy botladozást (8%) figyeltek meg. A maximális ajánlott dózis 3-szorosának adagolása során a kezelt és kontroll kutyáknál hasonló gyakorisággal figyeltek meg csökkent aktivitást. Az összes mellékhatás átmeneti jellegű volt és kezelést nem igényelt.

A spinosad alkalmazása után a hányás előfordulása a beadás napján, illetve a beadás utáni napon az adag függvényében megfigyelhetően nőtt. A hányást minden valószínűség szerint a vékonybélre gyakorolt helyi hatás váltja ki. Az ajánlott dózisokon felüli mennyiségnél a hányás nagyon gyakorivá vált.

Neurotoxicitás volt megfigyelhető átmeneti enyhe depresszió, ataxia, remegés, midriázis (pupillatágulat) és túlzott nyálzás formájában azoknál a kutyáknál, melyeknek a milbemicin-oxim adag többszörösét adták nagyobb (5 és 10 mg/kg közötti) mennyiségben önmagában.

Antidotum nem áll rendelkezésre. Mellékhatások esetén tüneti kezelést kell alkalmazni.

13. A FEL NEM HASZNÁLT KÉSZÍTMÉNY VAGY HULLADÉKAINAK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK (AMENNYIBEN SZÜKSÉGESEK)

Az állatgyógyászati készítmény nem kerülhet sem a szennyvízbe, sem a háztartási hulladékba! Kérdezze meg a kezelő állatorvost, hogy milyen módon semmisítse meg a továbbiakban nem szükséges állatgyógyászati készítményeket! Ezek az intézkedések a környezetet védik.

14. HASZNÁLATI UTASÍTÁS UTOLSÓ JÓVÁHAGYÁSÁNAK IDŐPONTJA

Erről az állatgyógyászati készítményről részletes információ található az Európai Gyógyszerügynökség honlapján <http://www.ema.europa.eu/>.

15. TOVÁBBI INFORMÁCIÓK

További információk a vényt kiállító állatorvos számára:

A spinosad spinosin-A-ból és spinosin-D-ből áll. A spinosad rovarölő aktivitását ideg ingerlő hatás jellemzi, amely izom-összehúzódnásokhoz, remegéshez, kimerültséghez, bénuláshoz és a bolha gyors pusztulásához vezet. Ezeket a hatásokat elsősorban a nikotinos acetilkolin-receptorok (nAChRs) aktiválása váltja ki. A spinosad nem lép kölcsönhatásba más nikotinos vagy GABA-erg rovarirtók – például a neonicotinoidok (imidakloprid vagy nitenpiram), a fiprolok (fipronil), a milbemicinek, az avermektinek (például a szelamektin) vagy a ciklodiének – ismert kötőhelyeivel, hanem új rovarirtó mechanizmuson keresztül fejti ki hatását. Ennélfogva a spinosad hatásmechanizmusa eltér a többi bolhairtó vagy rovarirtó termékétől. Az alkalmazása után 30 perccel a spinosad elkezd irtani a bolhákat; a kezelés után 4 órán belül a bolhák 100%-a elpusztul/moribund állapotban van.

A milbemicin-oxim olyan antiparazitikus hatású endektocid, amely a makrociklikus laktonokhoz tartozik. A milbemicin-oximot a *Streptomyces hygroscopicus* var. *aureolacrimosus* fermentációjából izolálják. Aktív az atkákkal szemben, a fonálférgek lárváival és kifejlesztett példányaival szemben, valamint a *Dirofilaria immitis* lárváival szemben. A milbemicin-oxim aktivitása a gerinctelenek neurotranszmissziójára kifejtett hatásának tudható be. A milbemicin-oxim, éppúgy, mint az avermektinek és egyéb milbemicinek, növeli a fonálférgek és rovarok membránpermeabilitását a kloridionokkal szemben a glutamát-függő kloridion-csatornákon keresztül (hasonlóan a gerincesek GABA és glicin receptoraihoz). Ez a neuromuszkuláris membrán hiperpolarizációjához, petyhüdt bénuláshoz és a parazita elpusztulásához vezet.

A spinosad körülbelül 90%-át a spinosin-A és a spinosin-D teszi ki. E 90%-on belül a spinosin-A / spinosin-A+D számított aránya 0,85. Az a tény, hogy e szám a farmakokinetikai és más vizsgálatokban következetesen a fenti értéket adta, a spinosin két fő formájának összehasonlíthatóságát jelzi a felszívódás, a lebomlás és a kiürülés tekintetében.

A kutyáknak szájon át beadott 45 mg spinosad és 0,75 mg milbemicin-oxim/testtömeg-kilogramm után a spinosin-A és spinosin-D gyorsan felszívódik, és kiterjedten eloszlik a szervezetben. Plazmafehérjékhez való kötődése magas (> 98%). A biológiai hasznosíthatóság magasnak bizonyult. A spinosin-A és a spinosin-D átlagos T_{max} értéke 4 óra volt, átlagos eliminációs felezési idejük pedig 131 és 135 óra között változott. Az AUC értékek megközelítőleg lineárisan növekedtek, miközben a C_{max} kicsit kevésbé emelkedett a lineárishoz képest a javasolt terápiás dózistartományon belül.

Továbbá a kizárólag spinosadra szorítkozó vizsgálatok esetén, az AUC és a $C_{\max}$ értékek megegyeztek kutyáknál magasabbak voltak, mint a koplaltatottaknál, és ezért ajánlatos a kutyákat megegyeztetni, mivel így maximálisra növelhető az esélye annak, hogy a bolhák letális mennyiségű spinosadot vegyenek fel.

A kizárólag spinosadra szorítkozó vizsgálatok esetén, az elsődleges epe, bélsár és vizelet metabolitjai a patkányoknál és a kutyáknál egyaránt beazonosítottan demetilezett spinosinek, a kiindulási vegyületek glutation konjugátumai és N-demetilezett spinosin-A és -D voltak. Az ürülés főként az epén és a bélsáron keresztül, illetve kisebb mértékben a vizeleten keresztül is történik. Kutyáknál a metabolitok túlnyomó többsége a bélsárral ürül.

A milbemicin-oxim szisztémás makrociklikus lakton, mely két fő formát tartalmaz: A_3 és A_4 (az $A_3:A_4$ arány 20:80). A spinosadtól eltérően, az egyes formák állandó arányát nem mutatták ki a farmakokinetikai vizsgálatok. A milbemicin- A_4 -5-oxim hajlamos a lassúbb kiürülésre, és így mintegy 10-szeresen nagyobb expozíciót jelent a milbemicin- A_3 -5-oximhoz képest. A milbemicin-oxim plazma koncentrációja és néhány farmakokinetikai paramétere spinosad jelenlétében megnövekedett. A milbemicin- A_3 - és - A_4 -5-oxim gyorsan felszívódik és kiterjedten eloszlik a kutyáknál a szájon át történő beadás után. Plazmafehérjéhez való kötődése magas (> 96%). A biológiai hasznosíthatóság magasnak bizonyult. A $T_{\max}$ középérték a milbemicin- A_3 - és - A_4 -5-oxim vonatkozásában rendszerint 4 óra, az átlagos eliminációs felezési idő pedig 33,9 és 77,2 óra volt. Az AUC értékek megközelítőleg lineárisan növekedtek, miközben a $C_{\max}$ kicsit kevésbé emelkedett a lineárishoz képest a javasolt terápiás dózistartományon belül növelt adagok függvényében.

Az elsődleges bélsár és vizelet metabolitok a kutyáknál beazonosítottan a milbemicin- A_3 -, illetve - A_4 -5-oxim glükuronid konjugátumai, dealkilezett milbemicin- A_3 -, illetve - A_4 -5-oxim, és hidroxilezett milbemicin- A_4 -5-oxim voltak. Azoknál a patkányoknál, melyeknek milbemicin- A_4 -5-oxim került adagolásra, a vizeletben és bélsárban beazonosított fő metabolitok mono-, di- és trihidroxi-milbemicin- A_4 -5-oximok voltak. Kutyáknál hidroximilbemicin- A_4 -5-oximot csak a plazmában mutattak ki, a vizeletben, illetve a bélsárban nem, ami arra utal, hogy kutyáknál főként a konjugált metabolitok formájában történik a kiürülés. Az ürülés főként a bélsáron keresztül, és kisebb mértékben a vizeleten keresztül történik. Kutyáknál a metabolitok túlnyomó többsége a bélsárral ürül.

A spinosad és milbemicin-oxim hat hónapon át havonta szájon keresztül történő alkalmazása igazolta azt, hogy a spinosad és milbemicin-oxim bizonyítottan felhalmozódik a fiatal kutyákban.

Fiatal kutyák esetén a spinosad és milbemicin-oxim hat hónapon át havonta szájon keresztül történő alkalmazása a spinosad és milbemicin-oxim minimális plazma koncentrációjának növekedését eredményezte a vizsgálat tartama alatt. A minimális spinosad koncentráció havonta duplázódott az ötödik hónapig. Ez a növekedés erősen korrelált a végső eliminációs felezési idő növekedésével. Egy másik vizsgálat során megegyeztetett fiatal kutyáknak 70 mg spinosad és 1,18 mg/ttkg milbemicin-oxim tizenkét egymást követő hónapon keresztül, szájon át történő ismételt alkalmazása után a szisztémás expozíció (AUC) egyensúlyi koncentrációja a 7. hónapra alakul ki. Ebben az időpontban a szisztémás expozíció (AUC) a fiatal kutyáknál összehasonlítható volt a felnőtt kutyákéval. A $C_{\max}$ az 1. hónaptól kezdve összehasonlítható volt a fiatal és a felnőtt kutyák között, és nem jelezte az akut toxicitás megnövekedett kockázatát.

Felnőtt kutyáknál a spinosad és milbemicin-oxim hat hónapon át szájon keresztül történő ismételt alkalmazása után az eliminációs felezési idő növekedése a 3. hónapig mutatkozott. Külön vizsgálat keretén belül, melynek alkalmával három egymást követő hónapon át történt ismételt alkalmazás, a $C_{\max}$ -ot, az AUC-t, illetve a felezési időt illetően növekedés nem volt tapasztalható a harmadik hónapban az első hónaphoz képest. Egy másik vizsgálat során megegyeztetett felnőtt kutyáknak 70 mg spinosad és 1,18 mg/ttkg milbemicin-oxim tizenkét egymást követő hónapon keresztül, szájon át történő havonta ismételt alkalmazása után a szisztémás expozíció (AUC) egyensúlyi koncentrációja a 3. hónapra alakult ki.

Egyenként 1, 3 vagy 6 rágótablettát tartalmazó buboréksomagolást tartalmazó kartondobozok. Előfordulhat, hogy nem minden kiegészítés kerül kereskedelmi forgalomba.

Az állatgyógyászati készítménnyel kapcsolatos további kérdéseivel forduljon a forgalomba hozatali engedély jogosultjának helyi képviselőjéhez.

A gyógyszerkészítmény forgalomba hozatali engedélye megszűnt