

VIÐAUKI I

SAMANTEKT Á EIGINLEIKUM LYFS

1. HEITI DÝRALYFS

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

2. INNIHALDSLÝSING

Virk innihaldsefni:

Hver tafla inniheldur:

	Spinosad	Milbemýsin oxím
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

Sjá lista yfir öll hjálparefni í kafla 6.1.

3. LYFJAFORM

Tuggutöflur.

Brúnleitar til brúnar, kringlóttar, tvíkúptar töflur merktar með íþrykktu númeri á annarri hliðinni og dældum á hinni.

Eftirfarandi listi sýnir númer og fjölda bóla eftir styrkleika töflunnar:

Trifexis 270 mg/4,5 mg töflur:	4333 og 2 dældir
Trifexis 425 mg/7,1 mg töflur:	4346 og 3 dældir
Trifexis 665 mg/11,1 mg töflur:	4347 og engar dældir
Trifexis 1040 mg/17,4 mg töflur:	4349 og 4 dældir
Trifexis 1620 mg/27 mg töflur:	4336 og 5 dældir

4. KLÍNÍSKAR UPPLÝSINGAR

4.1 Dýrategundir

Hundar.

4.2 Ábendingar fyrir tilgreindar dýrategundir

Til meðhöndlunar og varnar gegn flóasmiti (*Ctenocephalides felis*) hjá hundum einungis ef ein eða fleiri af eftirfarandi ábendingum er til staðar samtímis:

- forvarnir gegn hjartaormaveiki (L3, L4 *Dirofilaria immitis*),
- forvarnir gegn angiostrongylosis með því að draga úr sýkingum af völdum óþroska fullvaxinna (L5) *Angiostrongylus vasorum*,
- meðferð við þráðormasmiti í meltingarvegi af völdum bitorms (L4, óþroska fullvöxnum (L5) og fullvöxnum *Ancylostoma caninum*), spóluorms (óþroska fullvöxnum L5, og fullvöxnum *Toxocara canis* ásamt fullvöxnum *Toxascaris leonina*) og svipuorms (fullvöxnum *Trichuris vulpis*).

Virgni lyfsins kemur í veg fyrir endurtekna flóasýkingar og er vegna þess að lyfið drepur fullvaxta flær og dregur úr myndun eggja. Lyfið virkar í allt að 4 vikur eftir eina lyfjagjöf af dýrallyfinu.

Dýrallyfið má nota sem hluta af meðferðaráætlun til að ná stjórn á húðbólgu vegna flóafnæmis (FAD).

4.3 Frábendingar

Notið ekki ef hundur er yngri en 14 vikna.

Gefið ekki dýrum sem hafa ofnæmi fyrir virka efninu eða einhverju hjálparefnum.

4.4 Sérstök varnaðarorð fyrir hverja dýrategund

Lyfið skal nota samkvæmt staðfestri sjúkdómsgreiningu á blandaðri sýkingu (eða hættu á sýkingu sem notkun lyfsins getur fyrirbyggt) á sama tíma (sjá einnig kafla 4.2).

Meðhöndla skal alla hunda á heimilinu. Ketti á heimilinu skal meðhöndla með dýrallyfi sem hefur verið viðurkennt fyrir þá dýrategund.

Flær gæludýra taka sér oft bólfestu í körfu dýrsins, púðum og á hefðbundnum hvíldarstöðum eins og í teppum og sófum. Ef um er að ræða umfangsmikla sýkingu skal meðhöndla þessi svæði við upphaf meðferðar með viðeigandi skordýraeitri og ryksuga þau síðan reglulega.

Flær geta verið til staðar í umhverfinu í nokkurn tíma eftir inntöku dýrallyfsins þar sem fullorðnar flær klekjast út úr púpum sem eru þegar til staðar í umhverfinu. Reglubundin mánaðarleg meðferð með skordýraeyðandi efninu spinosad rýfur lífsferil flóarinnar og hægt er að nota hana til að hefta útbreiðslu flóa á sýktum heimilum.

Sníklar geta myndað ónæmi gagnvart tilteknum flokkum ormalyfja við tíða, endurtekna notkun dýrallyfs úr sama flokki. Þess vegna skal notkun dýrallyfsins byggja á mati hvers tilfellis og á faraldsfræðilegum upplýsingum á hverjum stað um líkur á sýkingu til þess að takmarka hættuna á ónæmi fyrir lyfinu í framtíðinni.

Áframhaldandi verkun makróscýklískra laktóna ræður úrslitum um stjórn á útbreiðslu *Dirofilaria immitis*. Til að draga úr hættu á myndun ónæmis, er ráðlagt að hundar séu prófaðir fyrir mótefnavökum og forlifrum (microfilarie) í blóði við upphafið á hverju tímabili áður en mánaðarlegar fyrirbyggjandi meðferðir hefjast.

4.5 Sérstakar varúðarreglur við notkun

Sérstakar varúðarreglur við notkun hjá dýrum

Gæta skal varúðar við notkun í hundum sem hafa verið greindir með flogaveiki.

Engar rannsóknir hafa farið fram á sýktum hundum eða hundum á batavegi. Notið einungis lyfið að undangengnu ávinnings- og áhættumati dýralæknisins sem sér um meðferðina.

Ekki hefur verið sýnt nægilega fram á öryggi dýrallyfsins hjá hundum sem eru viðkvæmir fyrir avermektíni / hundum með MDR-1 stökkbreytingu. Aukin hættu er á að þessir hundar fái aukaverkanir við meðferð með dýrallyfinu og því skal gæta sérstakrar varúðar við meðferð þeirra.

Nákvæm skammtagjöf er ekki möguleg hjá hundum sem eru léttari en 3,9 kg. Þess vegna er ekki mælt með notkun dýrallyfsins fyrir slíka hunda.

Fylgja skal leiðbeiningum um ráðlagðan skammt og ekki fara yfir þau mörk sem ráðlögð eru (sjá kafla 4.10).

Sýnt hefur verið fram á öryggi notkunar ráðlags hámarksskammts (70 mg/kg spinosads og 1,18 mg/kg milbemýsin oxíms), gefið í hylkjum í 12 mánuði. Lítilsháttar aukning lifrarensíma í plasma og stærðarbreytileika blóðrauða (HDW) kom fram meðan á rannsókn stóð en engin einkenni með klíniska þýðingu voru rakin til þessara breytinga. Sýnt hefur verið fram á öryggi við ofskömmun sem er allt að 3,6-faldur ráðlagður skammtur gefinn sem 6 mánaðarlegir skammtar.

Fyrir fyrstu lyfjagjöf skal ganga úr skugga um hvort hjartaormasmit er til staðar hjá þeim hundum sem búa á svæðum þar sem hjartaormur er eða sem hafa heimsótt slík svæði. Eftir því sem dýralæknirinn ákveður þarf að meðhöndla smitaða hunda með lyfi sem drepur fullorðna orma til að fjarlægja fullvaxta hjartaorma.

Mælt er með því að fylgjast með hundi sem er í meðferð 24 klst. eftir lyfjagjöf með dýralyfinu vegna mögulegra aukaverkana (sjá kafla 4.6). Ef aukaverkanir koma fram skal leita ráða hjá dýralækni.

Sérstakar varúðarreglur fyrir þann sem gefur dýrinu lyfið

Inntaka lyfsins fyrir slysni getur valdið aukaverkunum.

Ef dýralyfið er óvart tekið inn skal tafarlaust leita til læknis og hafa meðferðis fylgiseðil eða umbúðir dýralyfsins.

Þvoið hendur eftir notkun.

Börn mega ekki komast í snertingu við dýralyfið. Inntaka lyfsins fyrir slysni getur valdið aukaverkunum.

4.6 Aukaverkanir (tíðni og alvarleiki)

Algeng aukaverkun er uppköst sem eiga sér yfirleitt stað innan 48 klst. frá inntöku lyfsins. Í meirihluta tilvika voru uppköst tímabundin, væg og kröfðust ekki meðferðar samkvæmt einkennum.

Við 30 til 60 mg skammta af spinosad og 0,5 til 1 mg af milbemýsin oxím á hvert kg. líkamsþyngdar voru svefnhöfði, lystarleysi / minnkuð matarlyst, niðurgangur, kláði, húðbólga og húð- og eyrnaróði algengar aukaverkanir. Ofurslef, vöðvakippir, ósamhæfni í vöðvum og flog voru sjaldgæfar aukaverkanir. Tilkynningar um spinosad sem sendar voru inn eftir markaðssetningu gáfu til kynna að blinda, skert sjón og aðrar sjóntruflanir koma örsjaldan fyrir.

Tíðni aukaverkana er skilgreind samkvæmt eftirfarandi:

- Mjög algengar (aukaverkanir koma fyrir hjá fleiri en 1 af hverjum 10 dýrum í hverri meðferð)
- Algengar (koma fyrir hjá fleiri en 1 en færri en 10 af hverjum 100 dýrum)
- Sjaldgæfar (koma fyrir hjá fleiri en 1 en færri en 10 af hverjum 1.000 dýrum)
- Mjög sjaldgæfar (koma fyrir hjá fleiri en 1 en færri en 10 af hverjum 10.000 dýrum)
- Koma örsjaldan fyrir (koma fyrir hjá færri en 1 af hverjum 10.000 dýrum, þ.m.t. einstök tilvik)

4.7 Notkun á meðgöngu, við mjólkurgjöf og varp

Rannsóknir á áhrifum spinosad og milbemýsin oxíms á rottur og kanínur hafa hvorki sýnt fram á vansköpunarvaldandi áhrif né eiturvekanir á fóstur eða móður. Ekki hafa rannsóknir heldur sýnt fram á nein áhrif á æxlun í karl- eða kvendýrum.

Ekki hefur verið sýnt nægilega fram á öryggi dýralyfsins á meðgöngu hjá hundum (tíkum). Spinosad berst út í broddmjólkina/mjólkina hjá tíkum sem eru með hvolpa á spena. Útskilnaður milbemýsin oxíms hjá tíkum með hvolpa á spena hefur ekki verið prófaður og ekki hefur verið sýnt nægilega fram á öryggi þess fyrir heilsu hvolpanna. Á meðgöngu og við mjólkurgjöf skal þess vegna einungis nota dýralyfið að undangengnu ávinnings- og áhættumati dýralæknisins sem ber ábyrgð á meðferðinni.

Öryggi lyfsins hjá karldýrum sem notuð eru til undaneldis hefur ekki verið ákvarðað. Einungis skal nota lyfið að undangengnu ávinnings- og áhættumati dýralæknisins sem ber ábyrgð á meðferðinni.

4.8 Milliverkanir við önnur lyf og aðrar milliverkanir

Spinosad og milbemýsin oxím hafa reynst vera hvarfefni fyrir P-glýkóprótein (P-gp) og gætu þess vegna milliverkað við önnur P-gp-hvarfefni (til dæmis digoxín, doxórúbisín) eða önnur makrócyklísk laktón. Þess vegna gæti meðferð samhliða öðrum P-gp hvarfefnum leitt til aukinna eiturrhifa.

Tilkynningar eftir markaðssetningu, eftir samhliða notkun spinosad með ivermektíni, gefa til kynna að hundar hafi fundið fyrir skjálfta/taugakippum, slefi/mikilli slefmyndun, flogum, ósamhæfni í vöðvum, ljósopsvíkkun, blindu og vistarfirringu (disorientation).

4.9 Skammtar og íkomuleið

Til inntöku.

Skammtar:

Dýrallyfið skal gefa í samræmi við eftirfarandi töflu til að tryggja skammt sem samsvarar 45 - 70 mg/kg spinosad og 0,75 til 1,18 mg/kg af líkamspyngd af milbemýsin oxími.

Líkamspyngd hunds (kg)	Styrkur og fjöldi taflna sem gefa skal:				
	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

Íkomuleið:

Dýrallyfið skal gefa með fæðu eða strax eftir fóðrun dýrsins.

Í samræmi við faraldsfræðilegar aðstæður á hverjum stað, má gefa ráðlagðan skammt af dýrallyfinu samkvæmt því sem skilgreint er hér fyrir neðan, á mánaðarfresti á meðan á faraldurstímabilinu stendur. Þetta samsetta dýrallyf (Trifexis) má samt ekki gefa lengur en í 6 mánuði samfelld á einu ári.

Ef hundurinn vill ekki töflurnar ekki beint í munninn, má blanda þeim við fóður. Verkunartími lyfsins getur minnkað ef lyfið er gefið á tóman maga.

Eftir að taflan hefur verið gefin skal fylgjast vel með hundinum. Ef hundurinn kastar upp innan 1 klst. frá gjöf og taflan er sjáanleg, skal gefa annan heilan skammt.

Ef lyfjagjöf gleymist, skal gefa dýrallyfið í næsta skipti sem fæða er gefin. Síðan skal áfram gefa lyfið á eins mánaðar fresti upp frá því.

Dýrallyfið má gefa sem hluta árstíðabundinna forvarna þegar flær og moskítóflugur eða sniglar eru til staðar.

Hundar sem búa á svæðum þar sem hjartaormur er ekki landlægur:

Hægt er að nota Trifexis sem tímabundna vörn gegn flóm (lyfið kemur þá í staðinn fyrir meðferð með flóalyfi með einu virku efni) í tilfellum þar sem samtímis þráðormasýking í meltingarfærum hefur verið greind. Stök meðferð er skilvirk til meðhöndlunar á þráðormasýkingum í meltingarfærum. Eftir

að þráðormasýking hefur verið meðhöndluð, er hægt að halda áfram að fyrirbyggja frekari flóasýkingar með dýrallyfi sem inniheldur eitt virkt efni.

Hundar sem búa á svæðum þar sem hjartaormur er landlægur:

Áður en meðferð hefst með Trifexis skal taka tillit til ráðlegginga í kafla 4.5.

Til að fyrirbyggja hjartaormaveiki og samtímis meðhöndla og koma í veg fyrir flóasýkingu, verður að gefa dýrallyfið á mánaðarfresti á þeim árstíma sem moskítóflugur og flær eru til staðar í umhverfinu. Gefa verður dýrallyfið einum mánuði áður en reiknað er með að moskítóflugur komi fram. Halda skal áfram meðferð til að fyrirbyggja hjartaormasýkingar í hverjum mánuði og henni skal ljúka a.m.k. einum mánuði eftir að dýrið komst síðast í snertingu við moskítóflugur, en ekki skal gefa Trifexis lengur en í 6 mánuði samfelld á einu ári.

Þegar verið er að skipta út öðru hjartaormalyfi, skal gefa fyrsta skammtinn af Trifexis innan eins mánaðar frá síðasta skammti af fyrra dýrallyfi.

Í tilfellum þar sem hundar ferðast til svæðis þar sem hjartaormaveiki er landlæg, skal hefja inntöku lyfsins innan eins mánaðar frá komu. Meðferðin skal halda áfram mánaðarlega og síðasta skammtinn skal gefa einum mánuði eftir að hundurinn fór af svæðinu, en ekki skal gefa Trifexis lengur en í 6 mánuði samfelld á einu ári.

Til að fyrirbyggja lungnaormasýkingar með því að draga úr sýkingum af völdum óþroska fullvaxinna (L5) *Angiostrongylus vasorum* lifra og samtímis meðhöndla og koma í veg fyrir flóasýkingu, verður að gefa dýrallyfið á mánaðarfresti á þeim árstíma sem sniglar og flær eru til staðar í umhverfinu. Mælt er með að halda fyrirbyggjandi meðferð gegn lungnaormum áfram þar til a.m.k. 1 mánuði eftir síðustu snertingu við snigla, en ekki skal gefa Trifexis lengur en í 6 mánuði samfelld á einu ári.

Leitið aðstoðar dýralæknis varðandi upplýsingar um hvenær best er að hefja meðferð með dýrallyfinu.

4.10 Ofskömmtnun (einkenni, bráðameðferð, móteitur), ef þörf krefur

Lyfjagjöf samsettra tafla spinosad og milbemýsin oxíms til inntöku við meðal uppsafnaða mánaðarskammta allt að 255 mg af spinosad og 4,2 mg af milbemýsin oxím á hvert kg líkamsþyngdar (allt að 3,6 sinnum hámarks meðferðarskammturinn) í sex samfelld skammtatímabil hjá ungum hundum var vel innan þolmarka. Uppköst komu fram með sömu tíðni hjá hundum sem fengu meðferð og þeim hundum sem fengu enga meðferð. Aukaverkanir sem komu fram við þessa rannsókn eru uppköst, niðurgangur, blöðrur á húð, ofurslef, skjálfti, minnkuð virkni, hósti og aukið gelt.

Við bráða ofskömmtnun sem samsvarar 1,5 sinnum hámarks ráðlögðum skammti, varð vart við uppköst hjá 17% hunda og ofslef hjá 8% hunda. Við bráða ofskömmtnun sem samsvarar þrisvar sinnum hámarks ráðlögðum skammti, varð vart við uppköst hjá helmingi hundanna, stundum endurtekin. Við þrisvar sinnum hámarks ráðlagðan skammt komu fram aukaverkanir sem voru hugsanlega taugalífeðlisfræðilegar, t.d. minnkuð virkni (8%), ofslef (17%) og óöryggi í hreyfingum (8%). Minnkuð virkni kom fram með sömu tíðni hjá bæði viðmiðunarhópi og hundum sem fengu þrisvar sinnum hámarks ráðlagðan skammt. Allar aukaverkanir voru tímabundnar og kröfðust ekki meðferðar.

Eftir lyfjagjöf með spinosad eykst tíðni uppkasta á degi lyfjagjafar eða daginn eftir lyfjagjöf í réttu hlutfalli við skammtastærð. Uppköst orsakast líklega af staðbundnum áhrifum á smáþarma. Við skammtastærðir sem eru yfir ráðlögðum skammti, verða uppköst mjög algeng.

Taugaeiturhrif sem einkennast af tímabundnu vægu þunglyndi, ósamhæfni í vöðvum, skjálfta, ljósópsvíkkun og mjög mikilli slefmyndun hafa komið fram hjá hundum sem hafa fengið margfalda skammta af mibemýsin oxím eingöngu (5 til 10 mg/kg).

Ekkert móteitur er til. Ef neikvæð klínísk einkenni koma fram, skal meðhöndla samkvæmt einkennum.

4.11 Biðtími fyrir afurðanýtingu

Á ekki við.

5. LYFJAFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

Flokkun eftir verkun: Sníklalyf, skordýraeitur og skordýrafætur – endektósíð.

ATCvet flokkur: QP54AB51 (milbemýsin í blöndum).

5.1 Lyfhrif

Spinosad samanstendur af spinosyn A og spinosyn D. Skordýraeitursvirkni spinosad einkennist af örvun taugakerfisins sem leiðir til vöðvakrampa og skjálfta, örmögnunar, lömunar og að lokum hraðs dauða flóarinnar. Þessi áhrif má rekja að mestu leyti til örvunar nikótínískra asetýlkólín móttakara (nAChRs). Lyfið hefur ekki áhrif á þekktu bindistaði fyrir önnur skordýraeitur sem byggjast á áhrifum á nikótínviðtaka eða GABA-viðtaka s.s. neonikótíníð (ímíðaklópríð eða mifenpýram), fipról (fiproníl), milbemýsin, avermektín (t.d. selamektín) eða cyklódýen heldur hefur nýja tegund af skordýradrepandi virkni. Spinosad hefur því aðra verkun en önnur lyf við flóm eða öðrum skordýrum. Lyfið byrjar að drepa flær 30 mínútum eftir lyfjagjöf. 100% flóa eru dauðar/deyjandi innan 4 klst. frá því að meðferð hófst.

Milbemýsin oxím er sníkladrepandi endektósíð sem tilheyrir makrócýklískum laktónum. Milbemýsin oxím er einangrað úr gerjun *Streptomyces hygroscopicus* var. *aureolacrimosus*. Efnið er virkt gegn maurum, lirfum og fullvöxnum þráðormum auk þess að vera virkt gegn lirfum *Dirofilaria immitis*. Virkni milbemýsin oxíms tengist virkni efnisins á taugaboð hjá hryggleysingjum. Milbemýsin oxím, eins og avermektín og önnur milbemýsin, eykur gegndreypi glútamat-stýrðra klóríðganga fyrir klóríði hjá þráðormum og skordýrum (skyld GABA-og glýsínviðtökum hjá hryggdýrum). Þetta leiðir til of mikillar skautunar taugavefjahimnunnar og leiðir til kraftlausrar lömunar og dauða sníkjudýrsins.

5.2 Lyfjahvörf

Um það bil 90% af spinosad samanstendur af spinosynum A og D. Af þeim 90% er hlutfall spinosyn A á móti A+D 0,85 þegar hlutfallið er reiknað sem spinosyn A/spinosyn A+D. Stöðugleiki þessarar tölu í rannsóknum á lyfjahvörfum og öðrum rannsóknum gefur til kynna frásog, umbrot og brotthvarf þessara tveggja aðal spinosyna sé sambærilegt.

Þegar hundum sem hafa verið fóðraðir hefur verið gefið 45 mg spinosad og 0,75 mg milbemýsin oxíms/kg líkamsþyngdar til inntöku, frásogast spinosyn A og D hratt og dreifast víða um líkamann. Próteinbinding í plasma er há (>98%). Aðgengi reyndist vera hátt. Meðaltals T_{max} fyrir spinosyn A og D var 4 klst. og meðalhelmingunartími brotthvarfs var 131 til 135 klukkustundir. AUC og C_{max} gildi voru hærri í fóðruðum en fastandi hundum og jukust nánast línulega með stækkandi skömmtum innan meðferðarskammta. Að auki kom fram í rannsóknum á spinosadi einu saman að AUC og C_{max} gildi voru hærri í fóðruðum en fastandi hundum og því er ráðlagt að gefa lyfið með mat þar sem það hámarkar líkurnar á því að flærnar taki inn banvænan skammt af spinosad.

Í rannsóknum sem gerðar voru á spinosad einu sér voru helstu umbrotsefni í galli, saur og þvagi í bæði rottum og hundum demetýleruð spinosyn, glutatíon afleiður af hinu upprunalega efnasambandi og N-demetyleruð spinosyn A og D. Útskilnaður efna á sér fyrst og fremst stað með galli og saur, en í minna mæli með þvagi. Mikill meirihluti umbrotsefna skildist út í saur

Milbemýsin oxím er makrócýklískt laktón til altækrar meðferðar sem inniheldur tvo meginþætti, A_3 og A_4 (hlutfall af $A_3:A_4$ er 20:80). Ólíkt spinosad þá er stöðugu hlutfalli einstakra þátta ekki viðhaldið í rannsóknum á lyfjahvörfum. Milbemýsin A_4 5-oxím hefur tilhneigingu til hægara brotthvarfs sem veldur u.þ.b. 10-sinnum hærri útsetningu fyrir því en fyrir milbemýsin A_3 5-oxím. Styrkleiki milbemýsin oxíms í plasma og sumra færibreyta fyrir lyfjahvörf hækka þegar spinosad er til staðar. Milbemýsin A_3 og A_4 5-oxím frásogast hratt og dreifast víða um líkama hunda eftir inntöku.

Próteinbinding í plasma er há (>96%). Aðgengi reyndist vera hátt. Meðal T_{max} fyrir milbemýsin A_3 og A_4 5-oxím var yfirleitt 4 klst. og meðal helmingunartími útskilnaðar var 33,9 klst. fyrir A_3 5-oxím og 77,2 klst fyrir A_4 5-oxím. AUC gildi jukust nánast línulega en C_{max} aðeins minna en línulega með stækkandi skömmtum á áætluðu skammtatímabili.

Aðal umbrotsefnin í hægðum og þvagi hunda voru glukuroníð samtengingar af milbemýsin A_3 eða A_4 5-oxímum, afalkýlerað milbemýsin A_3 eða A_4 5-oxím, og hýdroxylerað milbemýsin A_4 5-oxím. Hjá rottum sem fengu skammta af milbemýsin A_4 5-oxím, voru aðal umbrotsefnin í hægðum og þvagi mónó-, dí-, og trínhýdroxý milbemýsin A_4 5-oxím. Hjá hundum greindist hýdroxýmilbemýsin A_4 5-oxím einungis í plasma, en ekki í þvagi eða hægðum, sem gefur til kynna að útskilnaður sé fyrst og fremst á formi samtengdra umbrotsefna hjá hundum. Útskilnaður á sér aðallega stað í hægðum, en einnig að minna leyti í þvagi. Útskilnaður efna í saur var aðalfarvegur útskilnaður umbrotsefna í hundum.

Mánaðarleg lyfjagjöf samsettra tafla spinosad og milbemýsin oxíms til inntöku í sex mánuði samfelld, leiddi í ljós vísbendingar um uppsöfnun á spinosad og milbemýsin oxími hjá ungum hundum. Hjá ungum hundum leiddi endurtekin lyfjagjöf með inntöku á spinosad og milbemýsin oxím í sex mánuði samfelld til þess að lágstyrkur spinosad og milbemýsin oxíms jókst í plasma í gegnum rannsóknina. Lágstyrkur spinosad tvöfaldaðist í hverjum mánuði allt að mánuði 5. Þessi aukning í plasmastyrk tengdist greinilega lengingu á helmingunartíma brotthvarfs. Í annari rannsókn, eftir endurtekna gjöf 70 mg spinosads og 1,18 mg milbemýsínnoxíms/kg líkamsþyngdar til inntöku hjá fóðruðum, ungum hundum í tólf mánuði samfelld, náðist jafnvægi í altækri útsetningu (AUC) á 7. mánuði. Á þeim tímapunkti var altæk útsetning (AUC) í ungum hundum sambærileg við fullorðna. C_{max} var sambærilegt á milli ungra og fullorðinna hunda í fyrsta mánuði, sem gefur til kynna að ekki sé augin hættu á bráðaeiturhrifum.

Hjá fullorðnum hundum eftir endurtekna gjöf af spinosad og milbemýsin oxím til inntöku í 6 mánuði samfelld kom fram aukning á helmingunartíma brotthvarfs allt til mánaðar 3. Í annari rannsókn þar sem lyfjagjöf var samfelld í 3 mánuði, kom engin aukning fram á C_{max} , AUC eða helmingunartíma brotthvarfs þegar borin voru saman gildi frá þriðja og fyrsta mánuði. Í annari rannsókn, eftir endurtekna, mánaðarlega inntöku 70 mg spinosads og 1,18 mg milbemýsínnoxíms/kg líkamsþyngdar hjá fóðruðum, fullorðnum hundum í tólf mánuði samfelld, náðist jafnvægi í altækri útsetningu (AUC) á 3. mánuði.

6. LYFJAGERÐARFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

6.1 Hjálparefni

Örkristallaður sellulósi
Hydroxýprópýlsellulósi
Kísilkvoðulausn, vatnsfrí
Croscarmellosa natríum
Magnesíum sterat
Tilbúið nautabragðefni

6.2 Ósamrýmanleiki

Á ekki við.

6.3 Geymsluþol

Geymsluþol dýrallyfsins í söluumbúðum: 3 ár.

6.4 Sérstakar varúðarreglur við geymslu

Engin sérstök fyrirmæli eru um geymsluaðstæður dýrallyfsins.

6.5 Gerð og samsetning innri umbúða

Þynnupakkningar (með 1, 3 eða 6 tuggutöflum) í öskju. Þynnupakkningarnar eru gerðar úr álpynnum, hitainnsigliðum með PVC húð (snertiflötur vörunnar inniheldur PVC).

Askja sem inniheldur 1 þynnupakkningu.

Ekki er víst að allar pakkningastærðir séu markaðssettar.

6.6 Sérstakar varúðarreglur vegna förgunar ónotaðra dýrallyfja eða úrgangs sem til fellur við notkun þeirra

Farga skal ónotuðu dýrallyfi eða úrgangi vegna dýrallyfs í samræmi við gildandi reglur.

7. MARKAÐSLEYFISHAFI

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

8. MARKAÐSLEYFISNÚMER

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

9. DAGSETNING FYRSTU ÚTGÁFU MARKAÐSLEYFIS/ENDURNÝJUNAR MARKAÐSLEYFIS

Dagsetning fyrstu útgáfu markaðsleyfis: 19/09/2013

10. DAGSETNING ENDURSKOÐUNAR TEXTANS

Ítarlegar upplýsingar um þetta dýrallyf eru birtar á heimasíðu Lyfjastofnunar Evrópu
<http://www.emea.europa.eu/>.

Upplýsingar á íslensku eru á <http://www.serlyfjaskra.is>.

11. TAKMARKANIR Á SÖLU, DREIFINGU OG/EÐA NOTKUN

Á ekki við.

Lyfið er ekki lengur með markaðsleyfi

VIÐAUKI II

- A. FRAMLEIÐENDUR SEM ERU ÁBYRGIR FYRIR LOKASAMÞYKKT
- B. FORSENDUR FYRIR, EÐA TAKMARKANIR Á, AFGREIÐSLU OG NOTKUN
- C. UPPLÝSINGAR UM HÁMARK DÝRALYFJALEIFA
- D. AÐRAR FORSENDUR OG SKILYRÐI MARKAÐSLEYFIS

A. FRAMLEIÐENDUR SEM ERU ÁBYRGIR FYRIR LOKASAMÞYKKT

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

B. FORSENDUR FYRIR, EÐA TAKMARKANIR Á, AFGREIÐSLU OG NOTKUN

Dýrallyfið er lyfseðilsskylt.

C. UPPLÝSINGAR UM HÁMARK DÝRALYFJALEIFA

Á ekki við.

D. AÐRAR FORSENDUR OG SKILYRÐI MARKAÐSLEYFIS

VIÐAUKI III

ÁLETRANIR OG FYLGISEDILL

A. ÁLETRANIR

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM

Ytri umbúðir

1. HEITI DÝRALYFS

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

spinosad/milbemýsin oxím

2. VIRKT INNIHALDSEFNI OG ÖNNUR INNIHALDSEFNI

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

3. LYFJAFORM

Tuggutöflur

4. PAKKNINGASTÆRÐ

1 tuggutafla
3 tuggutöflur
6 tuggutöflur

5. DÝRATEGUND(IR)

Hundar

6. ÁBENDING(AR)

Til meðhöndlunar og varnar gegn flóasmiti þegar ábending er fyrir samhliða fyrirbyggjandi meðferð gegn hjartaormaveiki, angiostrongylosis og/eða samhliða meðferð við þráðormasmiti.

7. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Lyfið skal gefa með mat.
Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.

8. BIÐTÍMI TIL AFURÐANÝTINGAR

9. SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF ÞÖRF KREFUR

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.

10. FYRNINGARDAGSETNING

EXP {mánuður/ár}

11. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

12. SÉRSTAKAR VARÚÐARREGLUR VEGNA FÖRGUNAR Á ÓNOTUÐUM LYFJUM EÐA ÚRGANGI, EF VIÐ Á

Förgun: Lesið fylgiseðil.

13. VARNADARORÐIN „DÝRALYF“ OG SKILYRÐI EÐA TAKMARKANIR Á AFGREIÐSLU OG NOTKUN, EF VIÐ Á

Dýralyf. Lyfseðilsskylt.

14. VARNADARORÐIN „GEYMIST ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ“

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

15. HEITI OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

Eli Lilly and Company Ltd
Priestley Road
Basingstoke
Hampshire
RG24 9NL
Bretland

16. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/2/13/155/001 (1 tafla, 270 mg/4,5 mg)
EU/2/13/155/002 (1 x 3 töflur, 270 mg/4,5 mg)
EU/2/13/155/003 (1 x 6 töflur, 270 mg/4,5 mg)
EU/2/13/155/004 (1 tafla, 425 mg/7,1 mg)
EU/2/13/155/005 (1 x 3 töflur, 425 mg/7,1 mg)
EU/2/13/155/006 (1 x 6 töflur, 425 mg/7,1 mg)
EU/2/13/155/007 (1 tafla, 665 mg/11,1 mg)
EU/2/13/155/008 (1 x 3 töflur, 665 mg/11,1 mg)

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

17. LOTUNÚMER FRAMLEIÐANDA

Lot {númer}

Lyfið er ekki lengur með markaðsleyfi

LÁGMARKSUPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á BÓLUPAKKNINGUM**BÓLUPAKKNINGAR****1. HEITI DÝRALYFS**

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

2. HEITI MARKAÐSLEYFISHAFA

Eli Lilly and Company Ltd

3. FYRNINGARDAGSETNING

EXP {mánuður/ár}

4. LOTUNÚMER

Lot {númer}

5. VARNADARORÐIN „DÝRALYF“

Dýralyf.

B. FYLGISEÐILL

FYLGISEÐILL FYRIR:

Trifexis 270mg/4,5 mg tuggutöflur fyrir hunda
Trifexis 425mg/7,1 mg tuggutöflur fyrir hunda
Trifexis 665mg/11,1 mg tuggutöflur fyrir hunda
Trifexis 1040/17,4 mg tuggutöflur fyrir hunda
Trifexis 1620 mg/27 mg tuggutöflur fyrir hunda

1. HEITI OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA OG ÞESS FRAMLEIÐANDA SEM BER ÁBYRGÐ Á LOKASAMÞYKKT, EF ANNAR

Markaðsleyfishafi:

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

Framleiðandi sem ber ábyrgð á lokasamþykkt:

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

2. HEITI DÝRALYFS

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

spinosad/milbemýsin oxím

3. VIRK(T) INNIHALDSEFNI OG ÖNNUR INNIHALDSEFNI

Virk innihaldsefni:

Hver tafla inniheldur:

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

Töflurnar eru brúnleitar til brúnar, kringlóttar tuggutöflur. Eftirfarandi listi sýnir númer og fjölda dælda eftir styrkleika töflunnar:

Trifexis 270 mg/4,5 mg töflur:	4333 og 2 dældir
Trifexis 425 mg/7,1 mg töflur:	4346 og 3 dældir
Trifexis 665 mg/11,1 mg töflur:	4347 og engar dældir
Trifexis 1040 mg/17,4 mg töflur:	4349 og 4 dældir

Trifexis 1620 mg/27 mg töflur:

4336 og 5 dældir

4. ÁBENDING(AR)

Til meðhöndlunar og varnar gegn flóasmiti (*Ctenocephalides felis*) hjá hundum einungis ef ein eða fleiri af eftirfarandi ábendingum er til staðar samtímis:

- forvarnir gegn hjartaormaveiki (L3, L4 *Dirofilaria immitis*),
- forvarnir gegn angiostrongylosis með því að draga úr sýkingum af völdum óþroska fullvaxinna (L5) *Angiostrongylus vasorum*,
- meðferð við þráðormasmiti í meltingarvegi af völdum bitorms (L4, óþroska fullvöxnum L5) og fullvöxnum *Ancylostoma caninum*, spóluorms (óþroska fullvöxnum L5, og fullvöxnum *Toxocara canis* ásamt fullvöxnum *Toxascaris leonina*) og svipuorms (fullvöxnum *Trichuris vulpis*).

Virgni lyfsins kemur í veg fyrir endurteknar flóasýkingar og er vegna þess að lyfið drepur fullvaxta flær og dregur úr myndun eggja. Lyfið virkar í allt að 4 vikur eftir eina lyfjagjöf af dýrallyfinu.

Dýrallyfið má nota sem hluta af meðferðaráætlun til að ná stjórn á húðbólgu vegna flóaofnæmis (FAD).

5. FRÁBENDINGAR

Gefið ekki hundum sem eru yngri en 14 vikna.

Gefið ekki dýrum sem hafa ofnæmi fyrir virka efninu eða einhverju hjálparefnum.

6. AUKAVERKANIR

Algeng aukaverkun er uppköst, sem eiga sér yfirleitt stað innan 48 klst. frá inntöku lyfsins. Í meirihluta tilvika voru uppköst tímabundin, væg og kröfðust ekki meðferðar samkvæmt einkennum.

Við 30 til 60 mg skammta af spinosad og 0.5 til 1 mg af milbemýsin oxím á hvert kg. líkamsþyngdar voru svefnhöfði, lystarleysi / minnkuð matarlyst, niðurgangur, kláði, húðbólga og húð- og eyrnaróði algengar aukaverkanir. Ofurslef, vöðvakippir, ósamhæfni í vöðvum og flog voru sjaldgæfar aukaverkanir.

Tilkynningar um spinosad og sem sendar voru inn eftir markaðssetningu gáfu til kynna að blinda, skert sjón og aðrar sjóntruflanir koma örsjaldan fyrir.

Tíðni aukaverkana er skilgreind samkvæmt eftirfarandi:

- Mjög algengar (aukaverkanir koma fyrir hjá fleiri en 1 af hverjum 10 dýrum í hverri meðferð)
- Algengar (koma fyrir hjá fleiri en 1 en færri en 10 af hverjum 100 dýrum)
- Sjaldgæfar (koma fyrir hjá fleiri en 1 en færri en 10 af hverjum 1.000 dýrum)
- Mjög sjaldgæfar (koma fyrir hjá fleiri en 1 en færri en 10 af hverjum 10.000 dýrum)
- Koma örsjaldan fyrir (koma fyrir hjá færri en 1 af hverjum 10.000 dýrum, þ.m.t. einstök tilvik)>

Gerið dýralækni viðvart ef vart verður alvarlegra aukaverkana eða aukaverkana sem ekki eru tilgreindar í fylgiseðlinum.

7. DÝRATEGUND(IR)

Hundar.

8. SKAMMTAR FYRIR HVERJA DÝRATEGUND, ÍKOMULEIÐ(IR) OG AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF

Til inntöku.

Skammtar:

Dýrallyfið skal gefa í samræmi við eftirfarandi töflu til að tryggja skammt sem samsvarar 45 - 70 mg/kg spinosad og 0,75 til 1,18 mg/kg af líkamsþyngd af milbemýsin oxími.

Líkamsþyngd hunds (kg)	Styrkur og fjöldi taflna sem gefa skal:				
	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

Íkomuleið:

Gefið hundinum Trifexis-töflurnar með fæðu eða strax eftir matargjöf.

Í samræmi við faraldsfræðilega stöðu og ákvörðun dýralæknis, má gefa ráðlagðan skammt af dýrallyfinu á mánaðarfresti á meðan á faraldurstímabilinu stendur eins og skilgreint er hér að neðan. Þetta samsetta dýrallyf (Trifexis) má samt ekki gefa lengur en í 6 mánuði samfelldt á einu ári.

Ef hundurinn vill ekki töflurnar ekki beint í munninn, má blanda þeim við fóður. Verkunartími lyfsins getur minnkað ef lyfið er gefið á tóman maga.

Eftir gjöf töflu/tafla skal fylgjast náið með hundinum. Ef hundurinn kastar upp innan einnar klst. frá gjöf og taflan er sjáanleg skal gefa annan heilan skammt.

Ef lyfjagjöf gleymist, skal gefa dýrallyfið í næsta skipti sem fæða er gefin. Síðan skal áfram gefa lyfið á eins mánaðar fresti upp frá því.

Dýrallyfið má gefa sem hluta árstíðabundinna forvarna þegar flær og moskítóflugur eða sniglar eru til staðar.

Hundar sem búa á svæðum þar sem hjartaormur er ekki landlægur:

Hægt er að nota Trifexis sem tímabundna vörn gegn flóm (lyfið kemur þá í staðinn fyrir meðferð með flóalyfi með einu virku efni) í tilfellum þar sem samtímis þráðormasýking í meltingarfærum hefur verið greind. Stök meðferð er skilvirk til meðhöndlunar á þráðormasýkingum í meltingarfærum. Eftir að þráðormasýking hefur verið meðhöndluð, er hægt að halda áfram að fyrirbyggja frekari flóasýkingar með dýrallyfi sem inniheldur eitt virkt efni.

Hundar sem búa á svæðum þar sem hjartaormur er landlægur:

Áður en meðferð með Trifexis hefst skal skoða ráðleggingar í kafla 12.

Til að fyrirbyggja hjartaormaveiki og samtímis meðhöndla og koma í veg fyrir flóasýkingu, verður að gefa dýrallyfið á mánaðarfresti á þeim árstíma sem moskítóflugur og flær eru til staðar í umhverfinu. Gefa verður dýrallyfið einum mánuði áður en reiknað er með að moskítóflugur komi fram. Halda skal áfram meðferð til að fyrirbyggja hjartaormasýkingar í hverjum mánuði og henni skal ljúka a.m.k.

einum mánuði eftir að dýrið komst síðast í snertingu við moskítóflugur, en ekki skal gefa Trifexis lengur en í 6 mánuði samfelld á einu ári.

Þegar verið er að skipta út öðru hjartaormalyfi, skal gefa fyrsta skammtinn af Trifexis innan eins mánaðar frá síðasta skammti af fyrra dýrallyfi.

Í tilfellum þar sem hundar ferðast til svæðis þar sem hjartaormaveiki er landlæg, skal hefja inntöku lyfsins innan eins mánaðar frá komu. Meðferðin skal halda áfram mánaðarlega og síðasta skammtinn skal gefa einum mánuði eftir að hundurinn fór af svæðinu, en ekki skal gefa Trifexis lengur en í 6 mánuði samfelld á einu ári.

Til að fyrirbyggja lungnaormasýkingar með því að draga úr sýkingum af völdum óþroska fullvaxinna (L5) *Angiostrongylus vasorum* lifra og samtímis meðhöndla og koma í veg fyrir flóasýkingu, verður að gefa dýrallyfið á mánaðarfresti á þeim árstíma sem sniglar og flær eru til staðar í umhverfinu. Mælt er með að halda fyrirbyggjandi meðferð gegn lungnaormum áfram þar til a.m.k. einum mánuði eftir að dýrið komst síðast í snertingu við snigla, en ekki skal gefa Trifexis lengur en í 6 mánuði samfelld á einu ári.

Leitið aðstoðar dýralæknis varðandi upplýsingar um hvenær best er að hefja meðferð með dýrallyfinu.

9. LEIÐBEININGAR UM RÉTTA LYFJAGJÖF

Dýrallyfið skal gefa með fæðu eða strax eftir fóðrun dýrsins. Ef hundurinn vill ekki töflurnar beint í munninn, má blanda þeim við fóður. Verkunartími lyfsins getur minnkað ef lyfið er gefið á tóman maga.

Eftir að taflan hefur verið gefin skal fylgjast vel með hundinum. Ef uppköst eiga sér stað innan 1 klst. og taflan er sjáanleg, skal gefa dýrinu aftur fullan skammt.

Ef lyfjagjöf gleymist skal gefa dýrallyfið í næsta skipti sem fæða er gefinn. Síðan skal áfram gefa lyfið á eins mánaðar fresti upp frá því.

10. BIÐTÍMI TIL AFURÐANÝTINGU

Á ekki við.

11. GEYMSLUSKILYRÐI

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

Ekki skal nota dýrallyfið eftir fyrningardagsetningu sem tilgreind er á umbúðunum á eftir EXP.

Engin sérstök fyrirmæli eru um geymsluaðstæður dýrallyfsins.

12. SÉRSTÖK VARNADARORÐ

Sérstök varnadarorð fyrir hverja dýrategund:

Lyfið skal nota samkvæmt staðfestri sjúkdómsgreiningu á blandaðri sýkingu (eða hættu á sýkingu sem notkun lyfsins getur fyrirbyggt) á sama tíma (sjá einnig kafla 4).

Meðhöndla skal alla hunda á heimilinu. Ketti á heimilinu skal meðhöndla með dýrallyfi sem hefur verið viðurkennt fyrir þá dýrategund.

Flær gæludýra taka sér oft bólfestu í körfu dýrsins, púðum og á hefðbundum hvíldarstöðum eins og í teppum og sófum. Ef um er að ræða umfangsmikla sýkingu skal meðhöndla þessi svæði við upphaf meðferðar með viðeigandi skordýraeitri og ryksuga þau síðan reglulega.

Flær geta verið til staðar í umhverfinu í nokkurn tíma eftir inntöku lyfsins þar sem fullorðnar flær klekjast út úr púpum sem eru þegar til staðar í umhverfinu. Reglubundin mánaðarleg meðferð með skordýraeyðandi efninu spinosad rýfur lífsferil flóarinnar og hægt er að nota hana til að hefta útbreiðslu flóa á sýktum heimilum..

Sníklar geta myndað ónæmi gagnvart tilteknum flokkum ormalyfja við tíða, endurtekna notkun dýrallyfs úr sama flokki. Þess vegna skal notkun dýrallyfsins byggja á mati hvers tilfellis og á faraldsfræðilegum upplýsingum á hverjum stað um líkur á sýkingu til þess að takmarka hættuna á ónæmi fyrir lyfinu í framtíðinni.

Áframhaldandi verkun makrócýklískra laktóna ræður úrslitum um stjórn á útbreiðslu *Dirofilaria immitis*. Til að draga úr hættu á myndun ónæmis, er ráðlagt að hundar séu prófaðir fyrir mótefnavökum og forlifrum (microfilarie) í blóði við upphafið á hverju tímabili áður en mánaðarleg fyrirbyggjandi meðferð hefst.

Sérstakar varúðarreglur við notkun hjá dýrum

Gæta skal varúðar við notkun í hundum sem hafa verið greindir með flogaveiki.

Engar rannsóknir hafa farið fram á sýktum hundum eða hundum á batavegi. Einungis skal nota lyfið að undangengnu ávinnings- og áhættumati dýralæknisins sem sér um meðferðina.

Ekki hefur verið sýnt nægilega fram á öryggi dýrallyfsins hjá hundum sem eru viðkvæmir fyrir avermektíni / hundum með MDR-1 stökkbreytingu. Aukin hættu er á að aukaverkanir komi fram í þessum hundum við meðferð með lyfinu og skal því gæta sérstakrar varúðar við meðferð þeirra.

Nákvæm skammtagjöf er ekki möguleg hjá hundum sem eru léttari en 3,9 kg. Þess vegna er ekki mælt með notkun dýrallyfsins fyrir slíka hunda.

Fylgja skal leiðbeiningum um ráðlagðan skammt og ekki fara yfir þau mörk sem ráðlögð eru.

Sýnt hefur verið fram á öryggi notkunar ráðlags hámarksskammts (70 mg/kg spinosads og 1,18 mg/kg milbemýsín oxíms), gefið í hylkjum í 12 mánuði. Lítilsháttar aukning lifrarensíma í plasma og stærðarbreytileika blóðrauða (HDW) kom fram meðan á rannsókn stóð en engin einkenni með klíniska þýðingu voru rakin til þessara breytinga. Sýnt hefur verið fram á öryggi við ofskömmun sem er allt að 3,6-faldur ráðlagður skammtur gefinn sem 6 mánaðarlegir skammtar.

Fyrir fyrstu lyfjagjöf skal athuga hvort hjartaormasmit er til staðar hjá þeim hundum sem búa á svæðum þar sem hjartaormur er eða sem hafa heimsótt slík svæði. Eftir því sem dýralæknirinn ákveður þarf að meðhöndla smitaða hunda með lyfi sem drepur fullorðna orma til að fjarlægja fullvaxta hjartaorma.

Mælt er með því að fylgjast með hundi sem er í meðferð 24 klst. eftir lyfjagjöf með dýrallyfinu vegna mögulegra aukaverkana (sjá kafla 6). Ef aukaverkanir koma fram skal leita ráða hjá dýralækni.

Sérstakar varúðarreglur fyrir þann sem gefur dýrinu lyfið:

Þvoið hendur eftir notkun.

Inntaka lyfsins fyrir slysi getur valdið aukaverkunum.

Ef dýrallyfið er óvart tekið inn skal tafarlaust leita til læknis og hafa meðferðis fylgiseðil eða umbúðir dýrallyfsins.

Börn mega ekki komast í snertingu við dýrallyfið. Inntaka lyfsins fyrir slysi getur valdið aukaverkunum.

Meðganga og mjólkurgjöf:

Rannsóknir á áhrifum spinosad og milbemýsin oxíms (á rottur og kanínur) hafa hvorki sýnt fram á vansköpunarvaldandi áhrif né eiturverkanir á fóstur eða móður. Ekki hafa rannsóknir heldur sýnt fram á nein áhrif á æxlun í karl- eða kvendýrum.

Ekki hefur verið sýnt nægilega fram á öryggi dýrallyfsins á meðgöngu hjá hundum (tíkum). Spinosad berst út í broddmjólkina/mjólkina hjá tíkum sem eru með hvolpa á spena. Útskilnaður milbemýsin oxíms hjá tíkum með hvolpa á spena hefur ekki verið prófaður og ekki hefur verið sýnt nægilega fram á öryggi þess fyrir heilsu hvolpanna. Á meðgöngu og við mjólkurgjöf skal þess vegna einungis nota dýrallyfið að undangengnu ávinnings- og áhættumati dýralæknisins sem ber ábyrgð á meðferðinni.

Erjósemi:

Öryggi lyfsins hjá karldýrum sem notuð eru til undaneldis hefur ekki verið ákvarðað. Einungis skal nota lyfið að undangengnu ávinnings- og áhættumati dýralæknisins sem ber ábyrgð á meðferðinni.

Milliverkanir við önnur lyf og aðrar milliverkanir

Spinosad og milbemýsin oxím hafa reynst vera hvarfefni fyrir P-glýkóprótein (P-gp) og gætu þess vegna milliverkað við önnur P-gp-hvarfefni (til dæmis digoxín, doxórúbisín) eða önnur makrócyklísk laktón. Þess vegna gæti meðferð samhliða öðrum P-gp hvarfefnum leitt til aukinna eiturhrifa.

Tilkynningar eftir markaðssetningu, eftir samhliða notkun spinosad með ivermektíni, gefa til kynna að hundar hafi fundið fyrir skjálfta/taugakippum, slefi/mikilli slefmyndun, flogum, ósamhæfni í vöðvum, ljósopsvíkkun, blindu og vistarfirringu (disorientation).

Ofskömmtnun (einkenni, bráðameðferð, móteitur):

Lyfjagjöf samsettra tafla spinosad og milbemýsin oxíms til inntöku við meðal uppsafnaða mánaðarskammta allt að 255 mg af spinosad og 4,2 mg af milbemýsin oxím á hvert kg líkamsþyngdar (allt að 3,6 sinnum hámarks meðferðarskammturinn) í sex samfelld skammtatímabil hjá ungum hundum var vel innan þolmarka. Uppköst komu fram með sömu tíðni hjá hundum sem fengu meðferð og þeim hundum sem fengu enga meðferð. Aukaverkanir sem komu fram við þessa rannsókn eru uppköst, niðurgangur, blöðrur á húð, ofurslef, skjálfti, minnkuð virkni, hósti og aukið gelt.

Við bráða ofskömmtnun sem samsvarar 1,5 sinnum hámarks ráðlögðum skammti, varð vart við uppköst hjá 17% hunda og ofslef hjá 8% hunda. Við bráða ofskömmtnun sem samsvarar þrisvar sinnum hámarks ráðlögðum skammti, varð vart við uppköst hjá helmingi hundanna, stundum endurtekin. Við þrisvar sinnum hámarks ráðlagðan skammt komu fram aukaverkanir sem voru hugsanlega taugalífeðlisfræðilegar, t.d. minnkuð virkni (8%), ofslef (17%) og óöryggi í hreyfingum (8%). Minnkuð virkni kom fram með sömu tíðni hjá bæði viðmiðunarhópi og hundum sem fengu þrisvar sinnum hámarks ráðlagðan skammt. Allar aukaverkanir voru tímabundnar og kröfðust ekki meðferðar.

Eftir lyfjagjöf með spinosad eykst tíðni uppkasta á degi lyfjagjafar eða daginn eftir lyfjagjöf í réttu hlutfalli við skammtastærð. Uppköst orsakast líklega af staðbundnum áhrifum á smáþarma. Við skammtastærðir sem eru yfir ráðlögðum skammti, verða uppköst mjög algeng.

Taugaeiturhrif sem einkennast af tímabundnu vægu þunglyndi, ósamhæfni í vöðvum, skjálfta, ljósopsvíkkun og mjög mikilli slefmyndun hafa komið fram hjá hundum sem hafa fengið margfalda skammta af milbemýsin oxím eingöngu (5 til 10 mg/kg).

Ekkert móteitur er til. Ef neikvæð klínísk einkenni koma fram, skal meðhöndla samkvæmt einkennum.

13. SERSTAKAR VARÚÐARREGLUR VEGNA FÖRGUNAR ÓNOTAÐRA LYFJA EÐA ÚRGANGS, EF VIÐ Á

Ekki má skola lyfjum niður í frárennslislagnir eða fleygja þeim með heimilissorpi.

Leitið ráða hjá dýralækni um hvernig heppilegast er að farga lyfjum sem hætt er að nota. Markmiðið er að vernda umhverfið.

14. DAGSETNING SÍÐUSTU SAMÞYKKTAR FYLGISEÐILSINS

Ítarlegar upplýsingar um þetta dýralyf eru birtar á heimasíðu Lyfjastofnunar Evrópu (EMA) (<http://www.ema.europa.eu/>).

Upplýsingar á íslensku eru á <http://www.serlyfjaskra.is>.

15. AÐRAR UPPLÝSINGAR

Frekari upplýsingar fyrir dýralækni sem ávísar lyfinu:

Spinosad samanstendur af spinosyn A og spinosyn D. Skordýraeitursvirkni spinosad einkennist af örvun taugakerfisins sem leiðir til vöðvakrampa og skjálfta, örmögnunar, lömunar og að lokum hraðs dauða flóarinnar. Þessi áhrif má rekja að mestu leyti til örvunar nikótínískra asetýlkólín móttakara (nAChRs). Lyfið hefur ekki áhrif á þekktu bindistaði fyrir önnur skordýraeitur sem byggjast á áhrifum á nikótínviðtaka eða GABA-viðtaka s.s. neonikótíníð (ímíðaklópríð eða níténpýram), fipról (fiproníl), milbemýsin, avermektín (t.d. selamektín) eða cyklódýen heldur hefur nýja tegund af skordýradrepandi virkni. Spinosad hefur því aðra verkun en önnur lyf við flóm eða öðrum skordýrum. Lyfið byrjar að drepa flær 30 mínútum eftir lyfjagjöf. 100% flóa eru dauðar/deyjandi innan 4 klst. frá því að meðferð hófst.

Milbemýsin oxím er sníkladrepandi endektósíð sem tilheyrir makrócýklískum laktónum. Milbemýsin oxím er einangrað úr gerjun *Streptomyces hygroscopicus* var. *aureolacrimosus*. Efnið er virkt gegn maurum, lirfum og fullvöxnum þráðormum auk þess að vera virkt gegn lirfum *Dirofilaria immitis*. Virkni milbemýsin oxíms tengist virkni efnisins á taugaboð hjá hryggleysingjum. Milbemýsin oxím, eins og avermektín og önnur milbemýsin, eykur gegndreyppi glútamat-stýrðra klóríðganga fyrir klóríði hjá þráðormum og skordýrum (skyld GABA- og glýsínviðtökum hjá hryggdýrum). Þetta leiðir til of mikillar skautunar taugavefjahimnunnar og leiðir til kraftlausrar lömunar og dauða sníkjudýrsins.

Um það bil 90% af spinosad samanstendur af spinosynum A og D. Af þeim 90% er hlutfall spinosyn A á móti A+D 0,85 þegar hlutfallið er reiknað sem spinosyn A/spinosyn A+D. Stöðugleiki þessarar tölu í rannsóknum á lyfjahvörfum og öðrum rannsóknum gefur til kynna frásog, umbrot og brotthvarf þessara tveggja aðal spinosyna sé sambærilegt.

Þegar hundum sem hafa verið fóðraðir hefur verið gefið 45 mg spinosad og 0,75 mg milbemýsin oxíms/kg líkamsþyngdar til inntöku, frásogast spinosyn A og D hratt og dreifast víða um líkamann. Próteinbinding í plasma er há (>98%). Aðgengi reyndist vera hátt. Meðaltals T_{max} fyrir spinosyn A og D var 4 klst. og meðalhelmingunartími brotthvarfs var 131 til 135 klukkustundir. AUC og C_{max} gildi voru hærri í fóðruðum en fastandi hundum og jukust nánast línulega með stækkandi skömmtum innan meðferðarskammta. Að auki kom fram í rannsóknum á spinosadi einu saman að AUC og C_{max} gildi voru hærri í fóðruðum en fastandi hundum og því er ráðlagt að gefa lyfið með mat þar sem það hámarkar líkurnar á því að flærnar taki inn banvænan skammt af spinosad.

Í rannsóknum sem gerðar voru á spinosad einu sér voru helstu umbrotsefni í galli, saur og þvagi í bæði rottum og hundum demetýleruð spinosyn, glutatíon afleiður af hinu upprunalega efnasambandi og N-demetýleruð spinosyn A og D. Útskilnaður efna á sér fyrst og fremst stað með galli og saur, en í minna mæli með þvagi. Mikill meirihluti umbrotsefna skildist út í saur.

Milbemýsin oxím er makrócýklískt laktón til altækrar meðferðar sem inniheldur tvo meginþætti, A_3 og A_4 (hlutfall af $A_3:A_4$ er 20:80). Ólíkt spinosad þá er stöðugu hlutfalli einstakra þátta ekki viðhaldið í rannsóknum á lyfjahvörfum. Milbemýsin A_4 5-oxím hefur tilhneigingu til hægara brotthvarfs sem veldur u.þ.b. 10-sinnum hærri útsetningu fyrir því en fyrir milbemýsin A_3 5-oxím. Styrkleiki milbemýsin oxíms í plasma og sumra færibreyta fyrir lyfjahvörf hækka þegar spinosad er til staðar. Milbemýsin A_3 og A_4 5-oxím frásogast hratt og dreifast víða um líkama hunda eftir inntöku.

Próteinbinding í plasma er há (>96%). Aðgengi reyndist vera hátt. Meðal T_{max} fyrir milbemýsin A_3 og A_4 5-oxím var yfirleitt 4 klst. og meðal helmingunartími útskilnaðar var 33,9 klst. fyrir A_3 5-oxím og 77,2 klst fyrir A_4 5-oxím. AUC gildi jukust nánast línulega en C_{max} aðeins minna en línulega með stækkandi skömmtum á áætluðu skammtatímabili.

Aðal umbrotsefnin í hægðum og þvagi hunda voru glukuroníð samtengingar af milbemýsin A_3 eða A_4 5-oxímum, afalkýlerað milbemýsin A_3 eða A_4 5-oxím, og hýdroxylerað milbemýsin A_4 5-oxím. Hjá rottum sem fengu skammta af milbemýsin A_4 5-oxím, voru aðal umbrotsefnin í hægðum og þvagi mónó-, dí-, og trínhýdroxý milbemýsin A_4 5-oxím. Hjá hundum greindist hýdroxýmilbemýsin A_4 5-oxím einungis í plasma, en ekki í þvagi eða hægðum, sem gefur til kynna að útskilnaður sé fyrst og fremst á formi samtengdra umbrotsefna hjá hundum. Útskilnaður á sér aðallega stað í hægðum, en einnig að minna leyti í þvagi. Útskilnaður efna í saur var aðalfarvegur útskilnaður umbrotsefna í hundum.

Mánaðarleg lyfjagjöf samsettra tafla spinosad og milbemýsin oxíms til inntöku í sex mánuði samfelld, leiddi í ljós vísbendingar um uppsöfnun á spinosad og milbemýsin oxími hjá ungum hundum.

Hjá ungum hundum leiddi endurtekin lyfjagjöf með inntöku á spinosad og milbemýsin oxím í sex mánuði samfelld til þess að lágstyrkur spinosad og milbemýsin oxíms jókst í plasma í gegnum rannsóknina. Lágstyrkur spinosad tvöfaldaðist í hverjum mánuði allt að mánuði 5. Þessi aukning í plasma tengdist greinilega lengingu á endanlegum helmingunartíma brotthvarfs. Í annarri rannsókn, eftir endurtekna gjöf 70 mg spinosads og 1,18 mg milbemýsínóxíms/kg líkamsþyngdar til inntöku hjá fóðruðum, ungum hundum í tólf mánuði samfelld, náðist jafnvægi í altækri útsetningu (AUC) á 7. mánuði. Á þeim tímapunkti var altæk útsetning (AUC) í ungum hundum sambærileg við fullorðna. C_{max} var sambærilegt á milli ungra og fullorðinna hunda í 1. mánuði, sem gefur til kynna að ekki sé aukin hætta væri á bráðaeiturhrifum.

Hjá fullorðnum hundum eftir endurtekna gjöf af spinosad og milbemýsin oxím til inntöku í 6 mánuði samfelld kom fram aukning á helmingunartíma brotthvarfs allt til mánaðar 3. Í annarri rannsókn þar sem lyfjagjöf var samfelld í 3 mánuði, kom engin aukning fram á C_{max} , AUC eða helmingunartíma brotthvarfs þegar borin voru saman gildi frá þriðja og fyrsta mánuði. Í annarri rannsókn, eftir endurtekna, mánaðarlega inntöku á 70 mg spinosads og 1,18 mg milbemýsínóxíms/kg líkamsþyngdar hjá fóðruðum, fullorðnum hundum í tólf mánuði samfelld, náðist jafnvægi í altækri útsetningu (AUC) á 3. mánuði.

Öskjur sem innihalda þynnupakkningu með einni, þremur eða sex tuggutöflum. Ekki er víst að allar pakkningastærðir séu markaðssettar.

Hafið samband við fulltrúa markaðsleyfishafa á hverjum stað ef óskað er upplýsinga um lyfið.