

ALLEGATO I

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE VETERINARIO

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

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Principi attivi:

Ogni compressa contiene:

	Spinosad	Milbemicina ossima
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

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Compresse masticabili.

Compresse di colore screziato da marrone chiaro a marrone, rotonde, biconvesse, con un codice impresso su un lato e incavi sul lato opposto.

Il seguente elenco mostra il codice e il numero di incavi presenti su ogni concentrazione della compressa:

Trifexis compresse da 270 mg/4,5 mg:	4333 e 2 incavi
Trifexis compresse da 425 mg/7,1 mg:	4346 e 3 incavi
Trifexis compresse da 665 mg/11,1 mg:	4347 e nessun incavo
Trifexis compresse da 1040 mg/17,4 mg:	4349 e 4 incavi
Trifexis compresse da 1620 mg/27 mg:	4336 e 5 incavi

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Specie di destinazione

Cani.

4.2 Indicazioni per l'utilizzazione, specificando le specie di destinazione

Per il trattamento e la prevenzione delle infestazioni da pulci (*Ctenocephalides felis*) nei cani quando una o più delle seguenti indicazioni sono necessarie in concomitanza:

- prevenzione della filariosi cardiopolmonare (L3, L4 *Dirofilaria immitis*),
- prevenzione dell'angiostrongilosi attraverso la riduzione del livello di infezione di adulti immaturi (L5) di *Angiostrongylus vasorum*,

- trattamento delle infestazioni da nematodi gastrointestinali causate da anchilostomi (L4, adulti immaturi (L5) e adulti di *Ancylostoma caninum*), ascaridi (adulti immaturi L5 e adulti di *Toxocara canis* e adulti di *Toxascaris leonina*) e tricocefali (adulti di *Trichuris vulpis*).

L'effetto di prevenzione delle nuove infestazioni da pulci è il risultato dell'attività adulticida e della riduzione nella produzione di uova; persiste fino a quattro settimane dopo una singola somministrazione del medicinale veterinario.

Il medicinale veterinario può essere utilizzato come parte di una strategia per il trattamento della dermatite allergica da pulce (DAP).

4.3 Controindicazioni

Non usare in cani di età inferiore alle 14 settimane.

Non usare in caso di ipersensibilità ai principi attivi o ad uno degli eccipienti.

4.4 Avvertenze speciali per ciascuna specie di destinazione

L'uso del prodotto deve essere basato sulla diagnosi confermata di infestazione mista (o rischio di infestazione, ove sia necessaria la prevenzione) contemporanea (vedere anche paragrafo 4.2).

Devono essere trattati tutti i cani nella dimora. I gatti nella dimora devono essere trattati con un medicinale veterinario autorizzato per l'uso in tale specie.

Le pulci presenti sugli animali spesso infestano la cesta, le coperte e gli ambienti in cui solitamente l'animale riposa, quali tappeti e divani. In caso di infestazione massiva da pulci e all'inizio delle misure di controllo, tali aree vanno trattate con un insetticida apposito e regolarmente pulite con un aspirapolvere.

Le pulci possono essere osservate per un certo periodo di tempo dopo la somministrazione del medicinale veterinario, a causa della comparsa di pulci adulte da pupe già presenti nell'ambiente. I trattamenti regolari a cadenza mensile con il principio attivo insetticida, spinosad, interrompono il ciclo vitale delle pulci e possono essere utilizzati per tenere sotto controllo la popolazione di pulci nelle dimore contaminate.

In seguito all'uso frequente e ripetuto di un antelmintico di una particolare classe, può svilupparsi la resistenza dei parassiti nei confronti di un antelmintico appartenente a quella stessa classe. Pertanto, l'uso di questo prodotto deve essere basato sulla valutazione di ogni singolo caso e sulle informazioni epidemiologiche locali riguardanti l'attuale suscettibilità delle specie di destinazione in modo da limitare la possibilità di una futura selezione per resistenza.

Mantenere l'efficacia dei lattoni macrociclici è essenziale per il controllo della *Dirofilaria immitis*, pertanto, per minimizzare il rischio di selezione per resistenza, si raccomanda che i cani siano controllati per entrambi gli antigeni circolanti e le microfilarie ematiche all'inizio di ogni stagione prima di iniziare la profilassi mensile.

4.5 Precauzioni speciali per l'impiego

Precauzioni speciali per l'impiego negli animali

Usare con cautela in cani con epilessia preesistente.

Non sono stati condotti studi su cani malati o convalescenti, pertanto il prodotto deve essere utilizzato solo in base alla valutazione del rapporto rischio-beneficio da parte del veterinario responsabile.

La sicurezza di questo prodotto nei cani sensibili alle avermectine/nei cani con una mutazione MDR-1 non è stata sufficientemente dimostrata. Questi cani potrebbero essere esposti ad un rischio più elevato

di effetti avversi durante il trattamento con questo prodotto, per cui dovrebbero essere trattati con particolare cautela.

Non è possibile un dosaggio accurato in cani di peso inferiore a 3,9 kg. Pertanto, l'uso del medicinale veterinario in tali cani non è raccomandato.

Attenersi alla posologia raccomandata senza superarla (vedere paragrafo 4.10).

L'uso sicuro, della dose massima raccomandata (70 mg/kg di spinosad e 1,18 mg/kg di milbemicina ossima) somministrata in capsule, è stato dimostrato nell'arco di 12 mesi. Durante lo studio, è stato osservato un lieve aumento degli enzimi epatici nel plasma e dell'ampiezza di distribuzione dell'emoglobina (HDW), ma nessun segno clinicamente rilevante è stato attribuito a questi cambiamenti. L'uso sicuro in situazioni di sovradosaggio fino a 3,6 volte la dose raccomandata è stato dimostrato dopo 6 somministrazioni mensili.

Prima della prima somministrazione, i cani, che si trovano o sono stati in aree in cui la dirofilariosi è endemica, devono essere esaminati per la presenza di infestazioni da *Dirofilaria*. A discrezione del veterinario, i cani infetti devono essere trattati con un adulticida per rimuovere le dirofilarie adulte.

Si raccomanda di osservare il cane trattato fino a 24 ore dopo la somministrazione del prodotto per le possibili reazioni avverse (vedere paragrafo 4.6). In caso di reazioni avverse consultare il veterinario.

Precauzioni speciali che devono essere adottate dalla persona che somministra il medicinale veterinario agli animali

L'ingestione accidentale può causare reazioni avverse.

In caso di ingestione accidentale, rivolgersi immediatamente ad un medico mostrandogli il foglietto illustrativo o l'etichetta.

Lavarsi le mani dopo l'uso.

I bambini non devono venire a contatto con il medicinale veterinario. L'ingestione accidentale può causare reazioni avverse.

4.6 Reazioni avverse (frequenza e gravità)

Una reazione avversa comunemente osservata è il vomito, che si verifica solitamente nelle prime 48 ore dopo l'assunzione. Nella maggioranza dei casi il vomito è risultato di natura transitoria e lieve e non ha richiesto alcun trattamento sintomatico.

Letargia, anoressia/inappetenza, diarrea, prurito, dermatite e arrossamento della cute e del padiglione auricolare sono stati comunemente osservati a dosi di 30-60 mg di spinosad e 0,5-1 mg di milbemicina ossima per kg di peso corporeo. Ipsalivazione, tremori muscolari, atassia e convulsioni sono risultati non comuni. Le segnalazioni successive all'immissione in commercio di spinosad indicano che in casi molto rari, sono stati osservati cecità, disturbi della vista e altri disturbi oculari.

La frequenza delle reazioni avverse viene definita utilizzando le seguenti convenzioni:

- molto comuni (più di 1 animale su 10 mostra reazioni avverse durante il corso di un trattamento)
- comuni (più di 1 ma meno di 10 animali su 100 animali)
- non comuni (più di 1 ma meno di 10 animali su 1.000 animali)
- rare (più di 1 ma meno di 10 animali su 10.000 animali)
- molto rare (meno di 1 animale su 10.000 animali, incluse le segnalazioni isolate).

4.7 Impiego durante la gravidanza, l'allattamento o l'ovodeposizione

Studi di laboratorio sugli effetti di spinosad e milbemicina ossima su ratti e conigli non hanno evidenziato l'esistenza di effetti teratogeni, fetotossici o maternotossici, né di effetti sulla capacità riproduttiva di ambo i sessi.

Nelle cagne in stato di gravidanza e in allattamento, la sicurezza di questo medicinale veterinario non è stata sufficientemente stabilita. Lo spinosad viene escreto nel colostro e nel latte delle cagne che allattano. L'escrezione di milbemicina ossima nelle cagne in allattamento non è stata valutata e la sicurezza per i cuccioli allattati non è stata stabilita. Durante la gravidanza e l'allattamento, questo prodotto deve essere usato solo conformemente alla valutazione del rapporto rischio-beneficio da parte del veterinario responsabile.

Poiché la sicurezza del medicinale veterinario in cani maschi utilizzati per la riproduzione non è stata stabilita, questo deve essere usato solo conformemente alla valutazione del rapporto rischio-beneficio da parte del veterinario responsabile.

4.8 Interazione con altri medicinali veterinari ed altre forme d'interazione

È stato dimostrato che spinosad e milbemicina ossima sono substrati per la glicoproteina-P (P-gp) e pertanto potrebbero interagire con altri substrati per la P-gp (ad esempio, digossina, doxorubicina) o altri lattoni macrociclici. Pertanto, il trattamento concomitante con altri substrati della P-gp potrebbe determinarne una maggiore tossicità.

Segnalazioni post-marketing dopo l'uso concomitante di spinosad e di ivermectina indicano che i cani hanno mostrato tremori/spasmi, salivazione/sbavamento, convulsioni, atassia, midriasi, cecità e disorientamento.

4.9 Posologia e via di somministrazione

Per uso orale.

Dosaggio:

Il medicinale veterinario deve essere somministrato secondo la tabella seguente, allo scopo di garantire una dose di 45-70 mg di spinosad e 0,75-1,18 mg di milbemicina ossima per kg di peso corporeo.

Peso corporeo (kg) del cane	Dosaggio e numero delle compresse da somministrare:				
	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

Metodo di somministrazione:

Il medicinale veterinario deve essere somministrato con cibo o immediatamente dopo il pasto.

Sulla base della situazione epidemiologica locale, il medicinale veterinario può essere somministrato a intervalli mensili per tutta la stagione alla dose raccomandata come indicato di seguito. Tuttavia, tale prodotto di combinazione (Trifexis) non deve essere somministrato per oltre 6 mesi consecutivi nel corso dell'anno.

Se il cane non accetta la(e) compressa(e) direttamente in bocca, è possibile mescolarla(e) con il cibo. La durata dell'efficacia può risultare ridotta se la dose viene somministrata a stomaco vuoto.

Dopo la somministrazione della compressa, tenere il cane sotto osservazione. In caso di vomito entro un'ora dalla somministrazione e se la compressa è visibile, somministrare nuovamente un'altra dose completa.

Se si salta una dose, somministrare il medicinale veterinario con il pasto successivo. Iniziare, quindi, una nuova posologia mensile a partire da quel giorno.

Il prodotto può essere somministrato come parte di una strategia di prevenzione stagionale nel periodo in cui sono presenti le pulci e le zanzare o le chioccioline/lumache.

Cani che vivono in aree in cui la filariosi cardiopolmonare non è endemica:

Trifexis può essere usato nell'ambito della prevenzione stagionale delle pulci (sostituendo il trattamento con un prodotto antipulci monovalente) nei casi in cui sono diagnosticate infestazioni concomitanti da nematodi gastrointestinali. Un singolo trattamento è efficace per il trattamento dei nematodi gastrointestinali. Una volta trattata l'infestazione da nematodi, l'ulteriore prevenzione delle infestazioni da pulci dovrebbe essere continuata con un prodotto monovalente.

Cani che vivono in aree in cui la filariosi cardiopolmonare è endemica:

Prima del trattamento con Trifexis leggere le avvertenze al paragrafo 4.5.

Per la prevenzione della dirofilariosi e il trattamento e la prevenzione concomitanti delle infestazioni da pulci, il medicinale veterinario deve essere somministrato ad intervalli mensili regolari durante il periodo dell'anno in cui zanzare e pulci sono presenti. Il medicinale veterinario deve essere somministrato 1 mese prima della comparsa prevista delle zanzare. Si raccomanda che il trattamento per la prevenzione della filariosi cardiopolmonare venga continuato a intervalli mensili regolari fino ad almeno 1 mese dopo l'ultima esposizione alle zanzare e tuttavia, utilizzando Trifexis, per non oltre 6 mesi consecutivi nel corso dell'anno..

Se utilizzato per sostituire un altro prodotto per la prevenzione della dirofilariosi, somministrare la prima dose di Trifexis entro un mese dall'ultima dose del medicinale precedente.

I cani in viaggio in una regione a rischio di filariosi cardiopolmonare dovrebbero iniziare l'assunzione del medicinale entro un mese dall'arrivo in tale area. Il trattamento di prevenzione della dirofilariosi deve essere continuato con cadenza mensile, somministrando l'ultima dose un mese dopo che il cane ha lasciato la regione e tuttavia, utilizzando Trifexis, per non oltre 6 mesi consecutivi nel corso dell'anno..

Per la prevenzione della filariosi polmonare riducendo il livello di infezione da larve di adulti immaturi (L5) di *Angiostrongylus vasorum* e il trattamento e la prevenzione concomitanti delle infestazioni da pulci, il medicinale veterinario deve essere somministrato ad intervalli mensili regolari durante il periodo dell'anno in cui le chioccioline/lumache e le pulci sono presenti. Si raccomanda che la prevenzione della filariosi polmonare venga continuata fino ad almeno 1 mese dopo l'ultima esposizione alle chioccioline e alle lumache, ma per non più di 6 mesi consecutivi di Trifexis per ogni singolo anno.

Per informazioni sul momento migliore per iniziare il trattamento con questo medicinale veterinario, consultare un veterinario.

4.10 Sovradosaggio (sintomi, procedure d'emergenza, antidoti) se necessario

La somministrazione orale della combinazione in compresse di spinosad e milbemicina ossima a dosi cumulative medie mensili fino a 255 mg di spinosad e 4,2 mg di milbemicina ossima per kg di peso corporeo (fino a 3,6 volte la dose massima raccomandata) per 6 periodi consecutivi di dosaggio si è dimostrata ben tollerata nei cani giovani. Il vomito è stato osservato sia in cani trattati che di controllo

con frequenze simili. Le reazioni avverse osservate nel corso del presente studio hanno incluso vomito, diarrea, lesioni cutanee, salivazione, tremori, ridotta attività, tosse e vocalizzazione.

A sovradosaggi acuti corrispondenti a 1,5 volte la dose massima raccomandata, il vomito si è verificato nel 17% dei cani, mentre l'ipersalivazione nell'8% dei cani. A sovradosaggi acuti corrispondenti a 3 volte la dose massima raccomandata, il vomito si è verificato nella metà degli animali, a volte ripetutamente. A tre volte la dose massima raccomandata, sono stati osservati eventi avversi di origine potenzialmente neurologica ad es. diminuita attività (8%), ipersalivazione (17%) o andamento incerto (8%). La diminuzione dell'attività è stata osservata con la stessa frequenza sia nei controlli che nei cani trattati con tre volte la dose massima raccomandata. Tutti gli eventi avversi erano transitori e non hanno richiesto trattamento.

È stato osservato che l'incidenza di vomito il giorno stesso o il giorno successivo alla somministrazione di spinosad aumenta in funzione della dose. Il vomito è molto probabilmente causato da un effetto locale sull'intestino tenue. A dosi eccessive rispetto alla dose consigliata il vomito diventa un evento molto comune.

La neurotossicità caratterizzata da lieve depressione transitoria, atassia, tremori, midriasi e salivazione eccessiva è stata osservata in cani trattati con dosi multiple più elevate di milbemicina ossima in monoterapia (5-10 mg/kg).

Non sono disponibili antidoti. In caso di segni clinici avversi, trattare sintomaticamente.

4.11 Tempo(i) di attesa

Non pertinente.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

Gruppo farmacoterapeutico: prodotti antiparassitari, insetticidi e repellenti – endectocidi.
Codice ATCvet: QP54AB51 (combinazioni di milbemicina).

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Lo spinosad contiene spinosina A e spinosina D. L'attività insetticida di spinosad è caratterizzata da eccitazione nervosa che determina contrazioni muscolari e tremori, prostrazione, paralisi e rapida morte della pulce. Questi effetti sono provocati principalmente mediante attivazione dei recettori nicotinici dell'acetilcolina (nAChRs). Non interagisce con i siti di legame noti di altri insetticidi nicotinici o GABAergici, quali neonicotinoidi (imidacloprid o nitenpyram), fipproli (fipronil), milbemicine, avermectine (ad es. selamectina) o ciclodieni, bensì mediante un nuovo meccanismo insetticida. Lo spinosad possiede pertanto una modalità di azione diversa da altri prodotti per il controllo delle pulci o degli insetti. Lo spinosad inizia a uccidere le pulci 30 minuti dopo la somministrazione; il 100% delle pulci sono morte/moribonde entro 4 ore dal trattamento.

La milbemicina ossima è un antiparassitario endectocida appartenente ai lattoni macrociclici. La milbemicina ossima viene isolata dai prodotti di fermentazione di *Streptomyces hygroscopicus* var. *aureolacrimosus*. È attivo contro gli acari, gli stadi larvali e adulti dei nematodi, nonché contro le larve di *Dirofilaria immitis*. L'attività di milbemicina ossima è legata alla sua azione sulla neurotrasmissione negli invertebrati. La milbemicina ossima, come le avermectine e le altre milbemicine, aumenta la permeabilità della membrana dei nematodi e degli insetti agli ioni cloruro attraverso i canali ionici del cloro glutammato-dipendenti (correlati ai recettori del GABA e della glicina nei vertebrati). Ciò conduce all'iperpolarizzazione della membrana neuromuscolare e a paralisi flaccida e morte del parassita.

5.2 Informazioni farmacocinetiche

Lo spinosad è composto per circa il 90% da spinosine A e D. In detto 90% di prodotto, il rapporto tra spinosina A e spinosina A + D è pari a 0,85, calcolato come spinosina A/spinosina A + D. La costanza di questo valore in studi farmacocinetici e di altro tipo indica comparabilità in termini di assorbimento, metabolismo ed eliminazione delle due spinosine principali.

Entrambe le spinosine A e D sono assorbite rapidamente ed ampiamente distribuite, dopo la somministrazione orale di 45 mg di spinosad e 0,75 mg di milbemicina ossima/kg di peso corporeo a cani alimentati. Il legame alle proteine plasmatiche risulta elevato (> 98%). La biodisponibilità è risultata elevata. La T_{max} media per le spinosine A e D è pari a 4 ore e l'emivita di eliminazione media varia tra 131 e 135 ore. I valori di AUC aumentavano in modo approssimativamente lineare mentre quelli di C_{max} aumentavano lievemente meno che linearmente all'aumentare dei tassi di dose nell'intervallo terapeutico previsto. Inoltre, negli studi su spinosad in monoterapia, i valori di AUC e C_{max} sono risultati maggiori nei cani alimentati rispetto a quelli a digiuno, pertanto si raccomanda di alimentare gli animali, dato che ciò massimizza la possibilità che le pulci ingeriscano quantità letali di spinosad.

Negli studi effettuati su spinosad in monoterapia, i principali metaboliti biliari, fecali e urinari identificati sia nel ratto che nel cane sono spinosine demetilate, coniugati con il glutatione dei composti precursori e spinosine A e D N-demetilate. L'escrezione avviene principalmente attraverso la bile e le feci e, in misura minore, nell'urina. L'escrezione fecale rappresenta la vasta maggioranza dei metaboliti nel cane.

La milbemicina ossima è un lattone macrociclico sistemico contenente due fattori principali, A_3 e A_4 (il rapporto $A_3:A_4$ è pari a 20:80). Diversamente da spinosad, il rapporto costante dei singoli fattori non è mantenuto negli studi farmacocinetici. Milbemicina A_4 5-ossima tende ad essere eliminata più lentamente determinando un'esposizione all'incirca 10 volte superiore rispetto a Milbemicina A_3 5-ossima. Le concentrazioni plasmatiche di milbemicina ossima e alcuni parametri farmacocinetici risultano aumentati in presenza di spinosad. Milbemicina A_3 e A_4 5-ossime sono assorbite rapidamente ed ampiamente distribuite nei cani dopo somministrazione orale. Il legame alle proteine plasmatiche risulta elevato (> 96%). La biodisponibilità è risultata elevata. La T_{max} media per milbemicina A_3 e A_4 5-ossime era tipicamente pari a 4 ore e le emivite medie di eliminazione variavano tra 33,9 e 77,2 ore. I valori di AUC aumentavano in modo approssimativamente lineare mentre quelli di C_{max} aumentavano lievemente meno che linearmente all'aumentare dei tassi di dose nell'intervallo terapeutico previsto.

I principali metaboliti fecali e urinari identificati nei cani sono coniugati glucuronidi di milbemicina A_3 o A_4 5-ossime, milbemicina A_3 o A_4 5-ossime dealchilata e milbemicina A_4 5-ossima idrossilata. Nei ratti trattati con milbemicina A_4 5-ossima, i principali metaboliti identificati nelle urine e nelle feci erano mono-, di- e triidrossi milbemicina A_4 5-ossime. Nei cani, l'idrossimilbemicina A_4 5-ossima è stata rilevata solo nel plasma, ma non nelle urine o nelle feci, suggerendo l'escrezione predominante di metaboliti coniugati nel cane. L'escrezione avviene principalmente attraverso le feci e, in misura minore, nell'urina. L'escrezione fecale rappresenta la vasta maggioranza dei metaboliti nel cane.

La somministrazione orale ripetuta con cadenza mensile di spinosad e milbemicina ossima per sei mesi ha evidenziato l'accumulo di spinosad e milbemicina ossima nei cani giovani. Nei cani giovani, la somministrazione orale ripetuta di spinosad e milbemicina ossima per sei mesi ha determinato concentrazioni plasmatiche minime di spinosad e milbemicina ossima in aumento nel corso dello studio. Le concentrazioni minime di spinosad raddoppiavano su base mensile fino al quinto mese. L'aumento nelle concentrazioni plasmatiche è stato fortemente correlato a un aumento delle emivite terminali di eliminazione. In un altro studio, dopo la somministrazione orale ripetuta di 70 mg di spinosad e 1,18 mg di milbemicina ossima/kg di peso corporeo in cani giovani alimentati per dodici mesi consecutivi, lo stato stazionario per l'esposizione sistemica (AUC) veniva raggiunto entro il 7° mese. In questo periodo, l'esposizione sistemica (AUC) nei giovani era simile agli adulti. La C_{max} era simile tra giovani e adulti a partire dal 1° mese, non indicando alcun rischio accresciuto di tossicità acuta.

Nei cani adulti, dopo somministrazione orale ripetuta di spinosad e milbemicina ossima per sei mesi consecutivi, sono stati osservati aumenti delle emivite di eliminazione fino al terzo mese. In uno studio separato con tre somministrazioni mensili consecutive, non sono stati notati aumenti di C_{max} , AUC o emivite di eliminazione quando i valori del terzo e del primo mese sono stati messi a confronto. In un altro studio, dopo la somministrazione orale ripetuta mensile di 70 mg di spinosad e 1,18 mg di milbemicina ossima/kg di peso corporeo in cani adulti alimentati per dodici mesi consecutivi, lo stato stazionario per l'esposizione sistemica (AUC) veniva raggiunto nel 3° mese.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Cellulosa microcristallina
Idrossipropilcellulosa
Silice, colloidale anidra
Sodio croscarmellosso
Magnesio stearato
Aroma artificiale di manzo

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

Periodo di validità del medicinale veterinario confezionato per la vendita: 3 anni.

6.4 Speciali precauzioni per la conservazione

Questo medicinale veterinario non richiede alcuna condizione particolare di conservazione.

6.5 Natura e composizione del confezionamento primario

Confezioni in blister (da 1, 3 o 6 compresse masticabili) all'interno di una scatola di cartone. Le confezioni in blister sono formate da laminati in alluminio, termosigillati con un rivestimento a base di PVC (la superficie a contatto con il prodotto è in PVC).

Scatola contenente 1 confezione in blister.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari da prendere per lo smaltimento del medicinale veterinario non utilizzato e dei rifiuti derivanti dal suo utilizzo

Il medicinale veterinario non utilizzato o i rifiuti derivati da tale medicinale veterinario devono essere smaltiti in conformità alle disposizioni di legge locali.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Eli Lilly and Company Ltd
Elanco Animal Health
Priestley Road
Basingstoke
Hampshire

8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 19/09/2013

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Tutte le informazioni su questo medicinale veterinario si trovano sul sito Web dell'Agenzia Europea per i Medicinali <http://www.ema.europa.eu/>.

11. DIVIETO DI VENDITA, FORNITURA E/O IMPIEGO

Non pertinente.

ALLEGATO II

- A. PRODUTTORE RESPONSABILE DEL RILASCIO DEI LOTTI**
- B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E DI IMPIEGO**
- C. INDICAZIONE DEGLI LMR**
- D. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE
ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

A. PRODUTTORE RESPONSABILE DEL RILASCIO DEI LOTTI

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

B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E DI IMPIEGO

Medicinale veterinario soggetto a prescrizione.

C. INDICAZIONE DEGLI LMR

Non pertinente.

**D. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE
IN COMMERCIO**

ALLEGATO III

ETICHETTATURA E FOGLIETTO ILLUSTRATIVO

Medicinale non più autorizzato

Medicinale non più autorizzato

A. ETICHETTATURA

INFORMAZIONI DA APPORRE SULL'IMBALLAGGIO ESTERNO

Confezionamento esterno

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE VETERINARIO

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

spinosad/milbemicina ossima

2. INDICAZIONE DEI PRINCIPI ATTIVI E DI ALTRE SOSTANZE

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

3. FORMA FARMACEUTICA

Compresse masticabili

4. CONFEZIONI

1 compressa masticabile
3 compresse masticabili
6 compresse masticabili

5. SPECIE DI DESTINAZIONE

Cani

6. INDICAZIONE(I)

Trattamento e prevenzione delle infestazioni da pulci quando è indicata in concomitanza la prevenzione della filariosi cardiopolmonare, angiostrongilosi e/o il trattamento concomitante delle infestazioni da nematodi gastrointestinali

7. MODALITÀ E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Somministrare con cibo.
Prima dell'uso leggere il foglio illustrativo.

8. TEMPO DI ATTESA

9. SE NECESSARIO, AVVERTENZA(E) SPECIALE(I)

Prima dell'uso leggere il foglietto illustrativo.

10. DATA DI SCADENZA

SCAD {mese/anno}

11. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

12. OVE NECESSARIO, PRECAUZIONI PARTICOLARI DA PRENDERE PER LO SMALTIMENTO DEI MEDICINALI NON UTILIZZATI O DEI RIFIUTI

Smaltimento: leggere il foglietto illustrativo.

13. LA SCRITTA "SOLO PER USO VETERINARIO" E CONDIZIONI O LIMITAZIONI RELATIVE A FORNITURA ED IMPIEGO, SE PERTINENTE

Solo per uso veterinario. Da vendere solo su prescrizione medico veterinaria.

14. LA SCRITTA "TENERE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI"

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

15. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

16. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

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

17. NUMERO DEL LOTTO DI FABBRICAZIONE
--

Lotto {numero}

INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SUI BLISTER**BLISTER****1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE VETERINARIO**

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

2. NOME DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Eli Lilly and Company Ltd

3. DATA DI SCADENZA

EXP {mese/anno}

4. NUMERO DI LOTTO

Lot {numero}

5. LA SCRITTA "SOLO PER USO VETERINARIO"

Solo per uso veterinario.

B. FOGLIETTO ILLUSTRATIVO

FOGLIETTO ILLUSTRATIVO PER:
Trifexis 270 mg/4,5 mg compresse masticabili per cani
Trifexis 425 mg/7,1 mg compresse masticabili per cani
Trifexis 665 mg/11,1 mg compresse masticabili per cani
Trifexis 1040 mg/17,4 mg compresse masticabili per cani
Trifexis 1620 mg/27 mg compresse masticabili per cani

1. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO E DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALLA PRODUZIONE RESPONSABILE DEL RILASCIO DEI LOTTI DI FABBRICAZIONE, SE DIVERSI

Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio:

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

Produttore responsabile del rilascio dei lotti di fabbricazione:

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

2. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE VETERINARIO

Trifexis 270 mg/4,5 mg compresse masticabili per cani (3,9 – 6,0 kg)
Trifexis 425 mg/7,1 mg compresse masticabili per cani (6,1 – 9,4 kg)
Trifexis 665 mg/11,1 mg compresse masticabili per cani (9,5 – 14,7 kg)
Trifexis 1040 mg/17,4 mg compresse masticabili per cani (14,8 – 23,1 kg)
Trifexis 1620 mg/27 mg compresse masticabili per cani (23,2 – 26,0 kg)

spinosad/milbemicina ossima

3. INDICAZIONE DEL(I) PRINCIPIO(I) ATTIVO(I) E DEGLI ALTRI INGREDIENTI

Principi attivi:

Ogni compressa contiene:

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

Le compresse sono di colore screziato da marrone chiaro a marrone, rotonde e masticabili. Il seguente elenco mostra il codice e il numero di incavi presenti su ogni concentrazione della compressa:

Trifexis compresse da 270 mg/4,5 mg:	4333 e 2 incavi
Trifexis compresse da 425 mg/7,1 mg:	4346 e 3 incavi

Trifexis compresse da 665 mg/11,1 mg:	4347 e nessun incavo
Trifexis compresse da 1040 mg/17,4 mg:	4349 e 4 incavi
Trifexis compresse da 1620 mg/27 mg:	4336 e 5 incavi

4. INDICAZIONE(I)

Per il trattamento e la prevenzione delle infestazioni da pulci (*Ctenocephalides felis*) nei cani quando una o più delle seguenti indicazioni sono necessarie in concomitanza:

- prevenzione della filariosi cardiopolmonare (L3, L4 *Dirofilaria immitis*),
- prevenzione dell'angiostrongilosi attraverso la riduzione del livello di infezione di adulti immaturi (L5) di *Angiostrongylus vasorum*,
- trattamento delle infestazioni da nematodi gastrointestinali causate da anchilostomi (L4, adulti immaturi (L5) e adulti di *Ancylostoma caninum*), ascaridi (adulti immaturi L5 e adulti di *Toxocara canis* e adulti di *Toxascaris leonina*) e tricocefali (adulti di *Trichuris vulpis*).

L'effetto di prevenzione delle nuove infestazioni da pulci è il risultato dell'attività adulicida e della riduzione nella produzione di uova e persiste fino a quattro settimane dopo una singola somministrazione di questo prodotto.

Il medicinale veterinario può essere utilizzato come parte di una strategia per il trattamento della dermatite allergica da pulce (DAP).

5. CONTROINDICAZIONI

Non usare nei cani di età inferiore alle 14 settimane.

Non usare in caso di ipersensibilità al principio attivo o ad uno degli eccipienti.

6. REAZIONI AVVERSE

Una reazione avversa comunemente osservata è il vomito, che si verifica solitamente nelle prime 48 ore dopo l'assunzione. Nella maggioranza dei casi il vomito è risultato di natura transitoria e lieve e non ha richiesto alcun trattamento sintomatico.

Letargia, anoressia/inappetenza, diarrea, prurito, dermatite e arrossamento della cute e del padiglione auricolare sono stati comunemente osservati a dosi di 30-60 mg di spinosad e 0,5-1 mg di milbemicina ossima per kg di peso corporeo. Ipersalivazione, tremori muscolari, atassia e convulsioni sono risultati non comuni. Le segnalazioni successive all'immissione in commercio di spinosad indicano che, in casi molto rari, sono stati osservati cecità, disturbi della vista e altri disturbi oculari.

La frequenza delle reazioni avverse è definita usando le seguenti convenzioni:

- molto comuni (più di 1 animale su 10 mostra reazioni avverse durante il corso di un trattamento)
- comuni (più di 1 ma meno di 10 animali su 100 animali)
- non comuni (più di 1 ma meno di 10 animali su 1.000 animali)
- rare (più di 1 ma meno di 10 animali su 10.000 animali)
- molto rare (meno di 1 animale su 10.000 animali, incluse le segnalazioni isolate).

Se dovessero manifestarsi reazioni avverse gravi o altre reazioni non menzionate in questo foglietto illustrativo, si prega di informarne il medico veterinario.

7. SPECIE DI DESTINAZIONE

Cani.

8. POSOLOGIA PER CIASCUNA SPECIE, VIA(E) E MODALITÀ DI SOMMINISTRAZIONE

Per uso orale.

Dosaggio:

Il medicinale veterinario deve essere somministrato secondo la tabella seguente, allo scopo di garantire una dose di 45-70 mg di spinosad e 0,75-1,18 mg di milbemicina ossima per kg di peso corporeo.

Peso corporeo (kg) del cane	Dosaggio e numero delle compresse da somministrare:				
	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

Metodo di somministrazione:

Le compresse di Trifexis vanno somministrate al cane con il cibo o immediatamente dopo il pasto.

Sulla base della situazione epidemiologica locale e il parere del veterinario che lo ha prescritto, il medicinale veterinario può essere somministrato a intervalli mensili per tutta la stagione alla dose raccomandata come indicato di seguito. Tuttavia, tale prodotto di combinazione (Trifexis) non deve essere somministrato per oltre 6 mesi consecutivi nel corso dell'anno.

Se il cane non accetta la(e) compressa(e) direttamente in bocca, è possibile somministrarla(e) insieme al suo cibo. La durata dell'efficacia potrebbe risultare ridotta se la dose viene somministrata a stomaco vuoto.

Dopo la somministrazione della compressa, tenere il cane sotto osservazione. In caso di vomito entro un'ora dalla somministrazione e se la compressa è visibile, somministrare nuovamente un'altra dose completa.

Se si salta una dose, somministrare il medicinale veterinario con il pasto successivo. Iniziare, quindi, una nuova posologia mensile a partire da quel giorno.

Il prodotto può essere somministrato come parte di una strategia di prevenzione stagionale nel periodo in cui sono presenti le pulci e le zanzare o le chioccioline/lumache.

Canì che vivono in aree in cui la filariosi cardiopolmonare non è endemica:

Trifexis può essere usato nell'ambito della prevenzione stagionale delle pulci (sostituendo il trattamento con un prodotto antipulci monovalente nei casi in cui sono diagnosticate infestazioni concomitanti da nematodi gastrointestinali. Un singolo trattamento è efficace per il trattamento dei nematodi gastrointestinali. Una volta trattata l'infestazione da nematodi, l'ulteriore prevenzione delle infestazioni da pulci dovrebbe essere continuata con un prodotto monovalente.

Canì che vivono in aree in cui la filariosi cardiopolmonare è endemica:

Prima del trattamento con Trifexis leggere le avvertenze al paragrafo 12.

Per la prevenzione della dirofilariosi e il trattamento e la prevenzione concomitanti delle infestazioni da pulci, il medicinale veterinario deve essere somministrato ad intervalli mensili regolari durante il periodo dell'anno in cui zanzare e pulci sono presenti. Il medicinale veterinario deve essere somministrato 1 mese prima della comparsa prevista delle zanzare. Si raccomanda che il trattamento per la prevenzione della filariosi cardiopolmonare venga continuato a intervalli mensili regolari fino ad almeno 1 mese dopo l'ultima esposizione alle zanzare e tuttavia, usando Trifexis per non più di 6 mesi consecutivi nel corso dell'anno..

Se utilizzato per sostituire un altro prodotto per la prevenzione della dirofilariosi, somministrare la prima dose di Trifexis entro un mese dall'ultima dose del medicinale precedente.

I cani in viaggio in una regione a rischio di filariosi cardiopolmonare dovrebbero iniziare l'assunzione del medicinale entro un mese dall'arrivo in tale area. Il trattamento di prevenzione della dirofilariosi deve essere continuato con cadenza mensile, somministrando l'ultima dose un mese dopo che il cane ha lasciato la regione e tuttavia, usando Trifexis per non più di 6 mesi consecutivi nel corso dell'anno..

Per la prevenzione della filariosi polmonare riducendo il livello di infezione da larve di adulti immaturi (L5) di *Angiostrongylus vasorum* e il trattamento e la prevenzione concomitanti delle infestazioni da pulci, il medicinale veterinario deve essere somministrato ad intervalli mensili regolari durante il periodo dell'anno in cui le chioccioline/lumache e le pulci sono presenti. Si raccomanda che la prevenzione della filariosi polmonare venga continuata fino ad almeno 1 mese dopo l'ultima esposizione alle chioccioline e alle lumache, ma per non più di 6 mesi consecutivi di Trifexis per ogni singolo anno.

Per informazioni sul momento migliore per iniziare il trattamento con questo medicinale veterinario, consultare un veterinario.

9. AVVERTENZE PER UNA CORRETTA SOMMINISTRAZIONE

Il medicinale veterinario deve essere somministrato con cibo o immediatamente dopo il pasto. Se il cane non accetta la(e) compressa(e) direttamente in bocca, allora è possibile mescolarla(e) con del cibo. La durata dell'efficacia può risultare ridotta se la dose viene somministrata a stomaco vuoto.

Dopo la somministrazione della compressa, tenere il cane sotto osservazione. In caso di vomito entro un'ora dalla somministrazione e se la compressa è visibile, somministrare nuovamente un'altra dose completa.

Se si salta una dose, somministrare il prodotto con il pasto successivo. Iniziare, quindi, una nuova posologia mensile a partire da quel giorno.

10. TEMPO DI ATTESA

Non pertinente.

11. PARTICOLARI PRECAUZIONI PER LA CONSERVAZIONE

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

Non usare questo medicinale veterinario dopo la data di scadenza riportata sul blister dopo EXP. Questo medicinale veterinario non richiede alcuna condizione particolare di conservazione.

12. AVVERTENZA(E) SPECIALE(I)

Precauzioni speciali per ciascuna specie di destinazione:

Le compresse di Trifexis devono essere usate solo una volta che il veterinario ha confermato la diagnosi di infestazione mista (o rischio di infestazione, ove si applichi la prevenzione) contemporanea (vedere paragrafo 4).

Devono essere trattati tutti i cani presenti nella dimora. I gatti della dimora vanno trattati con un prodotto autorizzato per l'uso in tale specie.

Le pulci presenti sugli animali domestici spesso infestano la cesta, le coperte e gli ambienti in cui solitamente l'animale riposa, quali tappeti divani. In caso di infestazione massiva da pulci e all'inizio delle misure di controllo, tali aree vanno trattate con un insetticida apposito e regolarmente pulite con un aspirapolvere.

E' possibile vedere le pulci per un certo periodo di tempo dopo la somministrazione del prodotto medicinale, a causa della comparsa di pulci adulte da pupe già presenti nell'ambiente. I trattamenti regolari a cadenza mensile con il principio attivo ad azione insetticida presente in questo prodotto (spinosad) interrompono il ciclo vitale delle pulci e possono essere utilizzati per tenere sotto controllo la popolazione di pulci nelle dimore contaminate.

In seguito all'uso frequente e ripetuto di un antelmintico di una particolare classe, può svilupparsi la resistenza dei parassiti nei confronti di un antelmintico appartenente a quella stessa classe. Pertanto, l'uso di questo prodotto deve essere basato sulla valutazione di ogni singolo caso e sulle informazioni epidemiologiche locali riguardanti l'attuale suscettibilità delle specie di destinazione in modo da limitare la possibilità di una futura selezione per resistenza.

Il mantenimento dell'efficacia dei lattoni macrociclici è essenziale per il controllo della *Dirofilaria immitis*, pertanto, per minimizzare il rischio di selezione per resistenza, si raccomanda che i cani siano controllati per entrambi gli antigeni circolanti e le microfilarie ematiche all'inizio di ogni stagione prima di iniziare la profilassi mensile.

Precauzioni speciali per l'impiego negli animali:

Usare con cautela in cani con epilessia preesistente.

Non sono stati condotti studi su cani malati o convalescenti, pertanto il prodotto deve essere utilizzato solo sulla base di una valutazione del rapporto rischio-beneficio da parte del veterinario responsabile.

La sicurezza di questo prodotto nei cani sensibili alle ivermectine/nei cani con una mutazione MDR-1 non è stata sufficientemente dimostrata. Questi cani potrebbero essere esposti a un rischio più elevato di effetti avversi durante il trattamento con il prodotto, per cui dovrebbero essere trattati con particolare cautela.

Non è possibile dosare accuratamente in cani di peso inferiore a 3,9 kg. Pertanto, l'uso del prodotto in tali cani non è raccomandato.

Attenersi alla posologia raccomandata senza superarla.

L'uso sicuro, della dose massima raccomandata (70 mg/kg di spinosad e 1,18 mg/kg di milbemicina ossima) somministrata in capsule, è stato dimostrato nell'arco di 12 mesi. Durante lo studio, è stato osservato un lieve aumento degli enzimi epatici nel plasma e dell'ampiezza di distribuzione dell'emoglobina (HDW), ma nessun segno clinicamente rilevante è stato attribuito a questi cambiamenti. L'uso sicuro in situazioni di sovradosaggio fino a 3,6 volte la dose raccomandata è stato dimostrato dopo 6 somministrazioni mensili.

Prima del primo utilizzo di questo prodotto, i cani che si trovano o sono stati in aree in cui la dirofilariosi è endemica devono essere esaminati per escludere la presenza di infestazione da

Dirofilaria. A discrezione del veterinario, i cani infestati devono essere trattati con un adulticida per rimuovere le dirofilarie adulte.

Si raccomanda di osservare il cane trattato fino a 24 ore dopo la somministrazione del prodotto per l'eventuale insorgenza di reazioni avverse (vedere paragrafo 6). In caso di reazioni avverse consultare il veterinario.

Precauzioni speciali che devono essere adottate dalla persona che somministra il medicinale veterinario agli animali:

Lavarsi le mani dopo l'uso.

L'ingestione accidentale può causare reazioni avverse.

In caso di ingestione accidentale, rivolgersi immediatamente ad un medico mostrandogli il foglietto illustrativo o l'etichetta.

I bambini non devono venire a contatto con il medicinale. L'ingestione accidentale può causare reazioni avverse.

Gravidanza e allattamento:

Studi di laboratorio (su ratti e conigli) sugli effetti di spinosad e milbemicina ossima non hanno evidenziato la presenza di effetti teratogeni, fetotossici o maternotossici, né di effetti sulla capacità riproduttiva di ambo i sessi.

Nelle cagne in stato di gravidanza e in allattamento, la sicurezza di questo medicinale veterinario non è stata sufficientemente stabilita. Spinosad viene escreto nel colostro e nel latte delle cagne che allattano. L'escrezione di milbemicina ossima nelle cagne in allattamento non è stata valutata e la sicurezza per i cuccioli allattati non è stata stabilita. Durante la gravidanza e l'allattamento, questo prodotto deve essere usato solo conformemente alla valutazione del rapporto rischio-beneficio da parte del veterinario responsabile.

Fertilità:

Poiché la sicurezza di questo medicinale veterinario in cani maschi utilizzati per la riproduzione non è stata stabilita, questo deve essere usato solo conformemente alla valutazione del rapporto rischio-beneficio da parte del veterinario responsabile.

Interazione con altri medicinali veterinari ed altre forme d'interazione:

È stato dimostrato che spinosad e milbemicina ossima sono substrati per la glicoproteina-P (P-gp) e pertanto potrebbero interagire con altri substrati per la P-gp (ad esempio, digossina, doxorubicina) o altri lattoni macrociclici. Pertanto, il trattamento concomitante con altri substrati della P-gp potrebbe determinarne una maggiore tossicità.

Segnalazioni post-marketing dopo l'uso concomitante di spinosad e di ivermectina indicano che i cani hanno sperimentato tremori/spasmi, salivazione/sbavamento, convulsioni, atassia, midriasi, cecità e disorientamento.

Sovradosaggio (sintomi, procedure d'emergenza, antidoti):

La somministrazione orale della combinazione in compresse di spinosad e milbemicina ossima a dosi cumulative medie mensili fino a 255 mg di spinosad e 4,2 mg di milbemicina ossima per kg di peso corporeo (fino a 3,6 volte la dose di trattamento raccomandata) per 6 periodi consecutivi di dosaggio si è dimostrata ben tollerata nei cani giovani. Il vomito è stato osservato sia in cani trattati che di controllo con frequenze simili. Le reazioni avverse osservate nel corso del presente studio comprendevano vomito, diarrea, lesioni cutanee, salivazione, tremori, ridotta attività, tosse e vocalizzazione.

A sovradosaggi acuti corrispondenti a 1,5 volte la dose massima raccomandata, il vomito si è verificato nel 17% dei cani, mentre l'ipersalivazione nell'8% dei cani. A sovradosaggi acuti corrispondenti a 3 volte la dose massima raccomandata, il vomito si è verificato nella metà degli animali, a volte ripetutamente. A tre volte la dose massima raccomandata, sono stati osservati eventi di origine potenzialmente neurologica ad es. diminuita attività (8%), ipersalivazione (17%) o

andamento incerto (8%). La diminuzione dell'attività è stata osservata con la stessa frequenza sia nei controlli che nei cani trattati con tre volte la dose massima raccomandata. Tutti gli eventi avversi erano transitori e non hanno richiesto trattamento.

È stato osservato che l'incidenza di vomito il giorno stesso o il giorno successivo alla somministrazione di spinosad aumenta in funzione della dose. Il vomito è molto probabilmente causato da un effetto locale sull'intestino tenue. A dosi eccessive rispetto alla dose consigliata il vomito diventa un evento molto comune.

La neurotossicità caratterizzata da lieve depressione transitoria, atassia, tremori, midriasi e salivazione eccessiva è stata osservata in cani trattati con dosi multiple più elevate di milbemicina ossima da sola (5-10 mg/kg).

Non sono disponibili antidoti. In caso di segni clinici avversi, trattare sintomaticamente.

13. PRECAUZIONI PARTICOLARI DA PRENDERE PER LO SMALTIMENTO DEL PRODOTTO NON UTILIZZATO O DEGLI EVENTUALI RIFIUTI

I medicinali non devono essere smaltiti nelle acque di scarico o nei rifiuti domestici. Chiedere al tuo medico veterinario come fare per smaltire i medicinali di cui non si ha più bisogno. Queste misure servono a proteggere l'ambiente.

14. DATA DELL'ULTIMA REVISIONE DEL FOGLIETTO ILLUSTRATIVO

Tutte le informazioni su questo prodotto si trovano sul sito Web dell'Agenzia Europea per i Medicinali <http://www.ema.europa.eu/>.

15. ALTRE INFORMAZIONI

Ulteriori informazioni per il veterinario:

Lo spinosad contiene spinosina A e spinosina D. L'attività insetticida di spinosad è caratterizzata da eccitazione nervosa che determina contrazioni muscolari e tremori, prostrazione, paralisi e rapida morte della pulce. Questi effetti sono provocati principalmente dall'attivazione dei recettori nicotinici dell'acetilcolina (nAChRs). Non interagisce con i siti di legame noti di altri insetticidi nicotinici o GABAergici, quali neonicotinoidi (imidacloprid o nitenpyram), fipproli (fipronil), milbemicine, avermectine (ad es. selamectina) o ciclodieni, bensì mediante un nuovo meccanismo insetticida. Lo spinosad possiede pertanto una modalità di azione diversa da altri prodotti per il controllo delle pulci o degli insetti. Lo spinosad inizia a uccidere le pulci 30 minuti dopo la somministrazione; il 100% delle pulci sono morte/moribonde entro 4 ore dal trattamento.

La milbemicina ossima è un antiparassitario endectocida appartenente ai lattoni macrociclici. La milbemicina ossima viene isolata dai prodotti di fermentazione di *Streptomyces hygroscopicus* var. *aureolacrimosus*. È attivo contro gli acari, gli stadi larvali e adulti dei nematodi, nonché contro le larve di *Dirofilaria immitis*. L'attività di milbemicina ossima è legata alla sua azione sulla neurotrasmissione negli invertebrati. La milbemicina ossima, come le avermectine e le altre milbemicine, aumenta la permeabilità della membrana dei nematodi e degli insetti agli ioni cloruro attraverso i canali ionici del cloro glutammato-dipendenti (correlati ai recettori del GABA e della glicina nei vertebrati). Ciò conduce all'iperpolarizzazione della membrana neuromuscolare e a paralisi flaccida e morte del parassita.

Lo spinosad è composto per circa il 90% da spinosine A e D. In detto 90% di prodotto, il rapporto tra spinosina A e spinosina A + D è pari a 0,85, calcolato come spinosina A/spinosina A + D. La costanza

di questo valore in studi farmacocinetici e di altro tipo indica comparabilità in termini di assorbimento, metabolismo ed eliminazione delle due spinosine principali.

Le spinosine A e D sono assorbite rapidamente ed ampiamente distribuite, dopo la somministrazione orale di 45 mg di spinosad e 0,75 mg di milbemicina ossima/kg di peso corporeo a cani alimentati. Il legame alle proteine plasmatiche risulta elevato ($> 98\%$). La biodisponibilità è risultata elevata. La T_{max} media per le spinosine A e D era pari a 4 ore e l'emivita di eliminazione media variava da 131 e 135 ore. I valori di AUC aumentavano in modo approssimativamente lineare mentre quelli di C_{max} aumentavano lievemente meno che linearmente all'aumentare dei tassi di dose nell'intervallo terapeutico previsto. Inoltre, negli studi su spinosad in monoterapia, i valori di AUC e C_{max} sono risultati maggiori nei cani alimentati rispetto a quelli a digiuno, pertanto si raccomanda di alimentare gli animali, dato che ciò massimizza la possibilità che le pulci ingeriscano quantità letali di spinosad.

Negli studi effettuati su spinosad in monoterapia, i principali metaboliti biliari, fecali ed urinari identificati sia nel ratto che nel cane sono spinosine demetilate, coniugati con il glutatione dei composti precursori e spinosine A e D N-demetilate. L'escrezione avviene principalmente attraverso la bile e le feci e, in misura minore, nell'urina. L'escrezione fecale rappresenta la vasta maggioranza dei metaboliti nel cane.

La milbemicina ossima è un lattone macrociclico sistemico contenente due fattori principali, A_3 e A_4 (il rapporto $A_3:A_4$ è pari a 20:80). Diversamente da spinosad, il rapporto costante dei singoli fattori non è mantenuto negli studi farmacocinetici. La milbemicina A_4 5-ossima tende ad essere eliminata più lentamente determinando un'esposizione all'incirca 10 volte superiore rispetto a Milbemicina A_3 5-ossima. Le concentrazioni plasmatiche di milbemicina ossima e alcuni parametri farmacocinetici risultano aumentati in presenza di spinosad. Le milbemicine A_3 e A_4 5-ossime sono assorbite rapidamente ed ampiamente distribuite nei cani dopo somministrazione orale. Il legame alle proteine plasmatiche risulta elevato ($> 96\%$). La T_{max} media per le milbemicine A_3 e A_4 5-ossime era tipicamente pari a 4 ore e le emivite medie di eliminazione erano 33,9 e 77,2 ore. I valori di AUC aumentavano in modo approssimativamente lineare mentre quelli di C_{max} aumentavano lievemente meno che linearmente all'aumentare dei tassi di dose nell'intervallo terapeutico previsto.

I principali metaboliti fecali e urinari identificati nei cani sono coniugati glucuronidi di milbemicina A_3 o A_4 5-ossime, milbemicina A_3 o A_4 5-ossime dealchilata e milbemicina A_4 5-ossima idrossilata. Nei ratti trattati con milbemicina A_4 5-ossima, i principali metaboliti identificati nelle urine e nelle feci erano mono-, di- e triidrossi milbemicina A_4 5-ossime. Nei cani, l'idrossimilbemicina A_4 5-ossima è stata rilevata solo nel plasma, ma non nelle urine o nelle feci, suggerendo l'escrezione predominante di metaboliti coniugati nel cane. L'escrezione avviene principalmente attraverso le feci e, in misura minore, nell'urina. L'escrezione fecale rappresenta la vasta maggioranza dei metaboliti nel cane.

La somministrazione orale ripetuta con cadenza mensile di spinosad e milbemicina ossima per sei mesi hanno evidenziato l'accumulo di spinosad e milbemicina ossima nei cani giovani.

Nei cani giovani, la somministrazione orale ripetuta di spinosad e milbemicina ossima per sei mesi ha determinato concentrazioni plasmatiche minime di spinosad e milbemicina ossima in aumento nel corso dello studio. Le concentrazioni minime di spinosad raddoppiavano su base mensile fino al quinto mese. L'aumento nelle concentrazioni plasmatiche è stato fortemente correlato a un aumento delle emivite terminali di eliminazione. In un altro studio, dopo la somministrazione orale ripetuta mensile di 70 mg di spinosad e 1,18 mg di milbemicina ossima/kg di peso corporeo in cani giovani alimentati per dodici mesi consecutivi, lo stato stazionario per l'esposizione sistemica (AUC) veniva raggiunto entro il 7° mese. In questo periodo, l'esposizione sistemica (AUC) nei giovani era simile agli adulti. La C_{max} era simile tra giovani e adulti a partire dal 1° mese, non indicando alcun rischio accresciuto di tossicità acuta.

Nei cani adulti, dopo somministrazione orale ripetuta di spinosad e milbemicina ossima per sei mesi consecutivi, sono stati osservati aumenti delle emivite di eliminazione fino al terzo mese. In uno studio separato con tre somministrazioni mensili consecutive, non sono stati notati aumenti di C_{max} ,

AUC o emivite di eliminazione quando i valori del terzo e del primo mese sono stati messi a confronto. In un altro studio, dopo la somministrazione orale mensile ripetuta di 70 mg di spinosad e 1,18 mg di milbemicina ossima/kg di peso corporeo in cani adulti alimentati per dodici mesi, lo stato stazionario per l'esposizione sistemica (AUC) veniva raggiunto nel 3° mese.

Confezioni di cartone contenenti una confezione in blister da 1, 3 o 6 compresse masticabili. È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

Per ulteriori informazioni sul medicinale veterinario, si prega di contattare il rappresentante locale del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio.

Medicinale non più autorizzato