

BIJLAGE 1

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET DIERGENEESMIDDEL

TRIFEXIS 270 mg/4,5 mg kauwtabletten voor honden (3.9 – 6.0 kg)
TRIFEXIS 425 mg/7,1 mg kauwtabletten voor honden (6.1 – 9.4 kg)
TRIFEXIS 665 mg/11,1 mg kauwtabletten voor honden (9.5 – 14.7 kg)
TRIFEXIS 1040 mg/17,4 mg kauwtabletten voor honden (14.8 – 23.1 kg)
TRIFEXIS 1620 mg/27 mg kauwtabletten voor honden (23.2 – 36.0 kg)

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Werkzame bestanddelen:

Per tablet:

	Spinosad	Milbemycine oxime
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

Zie rubriek 6.1 voor de volledige lijst van hulpstoffen.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Kauwtabletten.

Gespikkelde geelbruine tot bruine, ronde, biconvexe tabletten met een code in verzonken reliëf aan een kant en kuultjes aan de andere kant.

Onderstaande lijst toont de code en het aantal kuultjes dat op elke verschillende tabletsterkte is gemarkeerd:

Trifexis 270 mg/4,5 mg tabletten:	4333 en 2 kuultjes
Trifexis 425 mg/7,1 mg tabletten:	4346 en 3 kuultjes
Trifexis 665 mg/11,1 mg tabletten:	4347 en geen kuultjes
Trifexis 1040 mg/17,4 mg tabletten:	4349 en 4 kuultjes
Trifexis 1620 mg/27 mg tabletten:	4336 en 5 kuultjes

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Doeldiersoort

Hond.

4.2 Indicaties voor gebruik met specificatie van de doeldiersoort(en):

Voor de behandeling en preventie van vlooiënbesmetting (*Ctenocephalides felis*) bij honden waarbij een of meerdere van de volgende indicaties gelijktijdig nodig zijn:

- preventie van hartworminfecties (L3, L4 *Dirofilaria immitis*)
- preventie van angiostrongylosis door het infectieniveau te verminderen met onvolgroeide volwassen (L5) *Angiostrongylus vasorum*,

- behandeling van infecties van het maagdarmkanaal met nematoden veroorzaakt door de mijnworm (L4, onvolgroeide volwassen, (L5) en volwassen *Ancylostoma caninum*), rondwormen (onvolgroeide volwassen L5, en volwassen *Toxocara canis* en volwassen *Toxascaris leonina*) en zweepworm (volwassen *Trichuris vulpis*).

De preventieve werking tegen herinfectie met vlooiën is het resultaat van de adulticide werking en het terugdringen van de eierproductie en blijft tot maximaal 4 weken actief na één enkele toediening van het diergeneesmiddel.

Het diergeneesmiddel kan gebruikt worden als onderdeel van een behandelingsstrategie tegen Vlooiënallergie Dermatitis (VAD).

4.3 Contra-indicaties

Niet gebruiken bij honden jonger dan 14 weken.

Niet gebruiken bij overgevoeligheid voor de werkzame bestanddelen of één van de hulpstoffen.

4.4 Speciale waarschuwingen voor elke diersoort waarvoor het diergeneesmiddel bestemd is

Het gebruik van het product moet gebaseerd zijn op de bevestigde diagnose van een gelijktijdige gemengde infectie (of risico op infectie, indien ter preventie) (zie ook rubriek 4.2).

Alle honden in het huishouden moeten behandeld worden. Katten in het huishouden moeten behandeld worden met een diergeneesmiddel dat geschikt is voor deze diersoort.

Vlooiën van huisdieren besmetten vaak de mand van het dier, beddengoed en door het dier gebruikte rustplaatsen, zoals tapijten en zachte bekleding. In geval van een massale vlooiënbesmetting en aan het begin van de behandeling moeten deze plaatsen met een passend insecticide behandeld worden en hierna regelmatig gestofzuigd worden.

Vlooiën kunnen na toediening van het diergeneesmiddel nog gedurende enige tijd aanwezig zijn doordat er volwassen vlooiën uit de al aanwezige poppen ontstaan. Door geregelde maandelijkse behandelingen met het actieve bestanddeel van het insecticide, spinosad, wordt de levenscyclus van de vlooiën onderbroken en kunnen deze gebruikt worden om de vlooiënpopulatie in besmette woningen te bestrijden.

Na frequent en herhaald gebruik van een anthelminticum uit een bepaalde klasse, kan er resistentie optreden van de parasiet tegen het betreffende anthelminticum. Het gebruik van dit diergeneesmiddel moet daarom gebaseerd zijn op een beoordeling van iedere individuele situatie en op de lokale epidemiologische informatie over de huidige gevoeligheid van de diersoort waarvoor het diergeneesmiddel bestemd is, om de mogelijkheid van een toekomstige selectie op resistentie te beperken.

Het behouden van de werkzaamheid van macrocyclische lactonen is cruciaal voor de bestrijding van *Dirofilaria immitis*. Om het risico op selectie voor resistentie tot een minimum te beperken, is het daarom aan te bevelen bij het begin van ieder seizoen vóór het starten van de maandelijkse preventieve behandelingen, de honden te controleren op circulerende antigenen en op microfilariae in het bloed.

4.5 Speciale voorzorgsmaatregelen bij gebruik

Speciale voorzorgsmaatregelen voor gebruik bij dieren

Gebruiken met de nodige voorzichtigheid bij honden met reeds bestaande epilepsie.

Er zijn geen studies gedaan bij zieke of zich herstellende honden. Het diergeneesmiddel dient daarom alleen te worden gebruikt na een baten/risicobeoordeling door de behandelend dierenarts.

De veiligheid van dit diergeneesmiddel is onvoldoende aangetoond bij honden die gevoelig zijn voor avermectine / honden met een MDR-1 mutatie. Deze honden lopen mogelijk een hoger risico op bijwerkingen wanneer ze met dit diergeneesmiddel worden behandeld en extra voorzichtigheid bij de behandeling is derhalve aangewezen.

Bij honden die minder wegen dan 3,9 kg is nauwkeurige dosering niet mogelijk. Het gebruik van het diergeneesmiddel bij deze honden wordt daarom niet aanbevolen.

Het aanbevolen doseringsschema moet gevolgd worden, maar mag niet overschreden worden (zie rubriek 4.10).

Het veilige gebruik van de maximaal aanbevolen dosis (70 mg/kg spinosad en 1,18 mg/kg milbemycine oxime) gegeven als capsules is aangetoond gedurende 12 maanden. Er werd een lichte toename waargenomen van de plasma leverenzymen en het hemoglobinedistributiebereik tijdens het onderzoek maar er werden geen klinisch relevante verschijnselen toegeschreven aan deze veranderingen. Er is een veilig gebruik in overdosis-situaties tot 3,6 keer de aanbevolen dosis aangetoond na 6-maandelijke toedieningen.

Vóór de eerste toediening moeten honden in voor hartworm endemische gebieden of honden die dergelijke gebieden hebben bezocht, worden onderzocht op een bestaande infectie met hartwormen. Naar het oordeel van de dierenarts moeten geïnfecteerde honden behandeld worden met een adulticide om volwassen hartwormen te verwijderen.

Het wordt aanbevolen de behandelde hond tot 24 uur na toediening van het diergeneesmiddel te observeren voor mogelijke bijwerkingen (zie rubriek 4.6). Raadpleeg in geval van bijwerkingen uw dierenarts.

Speciale voorzorgsmaatregelen, te nemen door degene die het diergeneesmiddel aan de dieren toedient

Accidentele inname kan bijwerkingen veroorzaken.

In geval van accidentele inname, dient onmiddellijk een arts te worden geraadpleegd en de bijsluiter of het etiket te worden getoond.

Handen wassen na gebruik.

Kinderen mogen niet met het diergeneesmiddel in contact komen. Accidentele inname kan bijwerkingen veroorzaken.

4.6 Bijwerkingen (frequentie en ernst)

Een vaak waargenomen bijwerking is braken, dit treedt meestal op in de eerste 48 uur na dosering. In de meeste gevallen was het braken van voorbijgaande aard, mild en vereiste geen symptomatische behandeling.

Bij doses van 30 tot 60 mg spinosad en 0,5 tot 1 mg milbemycine oxime per kg lichaamsgewicht, werden lethargie, anorexie/verminderde eetlust, diarree, pruritus, dermatitis en roodheid van de huid en oorschelp vaak waargenomen. Overvloedig speeksel, spiertrillingen, ataxie en epileptische aanvallen kwamen soms voor. Postmarketing rapporten voor spinosad geven aan dat zeer zelden blindheid, verminderd gezichtsvermogen en andere oogaandoeningen werden waargenomen.

Alle bijwerkingen dienen te zijn gerangschikt op “frequentie” aan de hand van de volgende indeling:

- zeer vaak bij (meer dan 1 op de 10 dieren vertonen bijwerking(en) gedurende de duur van één behandeling)
- vaak (meer dan 1 maar minder dan 10 van de 100 dieren)
- soms (meer dan 1 maar minder dan 10 van de 1.000 dieren)

- zelden (meer dan 1 maar minder dan 10 van de 10.000 dieren)
- zeer zelden (minder dan 1 van de 10.000 dieren, inclusief geïsoleerde rapporten).

4.7 Gebruik tijdens dracht, lactatie of leg

Uit laboratoriumonderzoek naar het effect van spinosad en milbemycine oxime bij ratten en konijnen zijn geen gegevens naar voren gekomen die wijzen op teratogene, foetotoxische of maternotoxische effecten noch op enig effect op het reproductieve vermogen van mannelijke en vrouwelijke dieren.

De veiligheid van dit diergeneesmiddel is onvoldoende vastgesteld tijdens dracht en lactatie bij honden (teven). Spinosad wordt uitgescheiden in het colostrum en de melk van zogende teven. De uitscheiding van milbemycine oxime in zogende honden (teven) werd niet onderzocht en de veiligheid voor pups die gezoogd worden, is niet bewezen. Daarom mag dit diergeneesmiddel alleen tijdens de dracht en lactatie gebruikt worden na een baten/risicobeoordeling door de behandelend dierenarts.

Daar de veiligheid van het diergeneesmiddel niet bewezen is bij fokreuen, mag het alleen gebruikt worden na een baten/risicobeoordeling door de behandelend dierenarts.

4.8 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Van spinosad en milbemycine oxime is aangetoond dat het substraten zijn van P-glycoproteïne (P-gp) en dus een interactie kunnen vertonen met andere substraten van P-gp (bijv. digoxine, doxorubicine) of andere macrocyclische lactonen. Daarom kan gelijktijdige behandeling met andere substraten van P-gp leiden tot een hogere toxiciteit.

Postmarketing rapporten na gelijktijdig gebruik van spinosad met ivermectine, geven aan dat honden last hebben van trillen/zenuwachtig bewegen, speeksel/kwijlen, epileptische aanvallen, ataxie, pupilverwijding, blindheid en desoriëntatie.

4.9 Dosering en toedieningsweg

Voor oraal gebruik.

Dosering:

Het diergeneesmiddel moet worden toegediend in overeenstemming met onderstaande tabel om zeker te zijn van een dosis van 45 tot 70 mg spinosad en 0,75 tot 1,18 mg milbemycine oxime/kg lichaamsgewicht.

Lichaamsgewicht van de hond (kg)	Sterkte en aantal toe te dienen tabletten:				
	Trifexis 270 mg/4,5 mg	Trifexis 425 mg/7,1 mg	Trifexis 665 mg/11,1 mg	Trifexis 1040 mg/17,4 mg	Trifexis 1620 mg/27 mg
3,9–6,0	1				
6,1–9,4		1			
9,5–14,7			1		
14,8–23,1				1	
23,2–36,0					1
36,1–50,7			1		1
50,8–72,0					2

Wijze van toediening:

Het diergeneesmiddel dient met voedsel of onmiddellijk na het voeren te worden toegediend. Op basis van de lokale epidemiologische situatie, kan het diergeneesmiddel tijdens het seizoen maandelijks worden toegediend aan de aanbevolen dosis zoals hieronder beschreven. Dit combinatieproduct (Trifexis) dient echter niet langer dan 6 opeenvolgende maanden per jaar te worden gegeven.

Als de hond de tablet(ten) niet rechtstreeks in de bek accepteert, dan kan (kunnen) de tablet(ten) met voedsel worden vermengd. De werkingsduur kan korter zijn wanneer de dosis op een lege maag wordt toegediend.

Observeer de hond nauwkeurig na toediening van de tablet. Indien binnen een uur na toediening braken optreedt en de tablet zichtbaar is, opnieuw een volledige dosis geven.

Als een dosis vergeten is, het diergeneesmiddel met de volgende portie voedsel toedienen. Begin dan een nieuw maandelijks doseringsschema vanaf die dag.

Het diergeneesmiddel kan toegediend worden als onderdeel van een seizoenspreventiestrategie wanneer er vlooien en muggen of huisjesslakken/naaktslakken aanwezig zijn.

Honden in gebieden waar de hartworm niet endemisch is:

Trifexis kan worden gebruikt als onderdeel van de seizoenspreventie van vlooienbesmetting (ter vervanging van behandeling met een monovalent vlooienmiddel) bij honden met de diagnose van gelijktijdige infectie van het maagdarmkanaal met nematoden. Een enkele behandeling is werkzaam voor het behandelen van infectie van het maagdarmkanaal met nematoden. Na behandeling van de nematodeninfectie dient de vlooienpreventie te worden voortgezet met een monovalent middel.

Honden in gebieden waar de hartworm endemisch is:

Voorafgaand aan de behandeling met Trifexis moet het advies van rubriek 4.5 in overweging worden genomen.

Voor de preventie van hartworminfecties en de gelijktijdige behandeling en preventie van vlooienbesmetting, moet het diergeneesmiddel maandelijks worden toegediend gedurende de periode dat er muggen en vlooien zijn. Het diergeneesmiddel moet 1 maand vóór de verwachte verschijning van de muggen worden toegediend. Het wordt aanbevolen om de preventieve behandeling tegen hartworm maandelijks te herhalen tot ten minste 1 maand na de laatste blootstelling aan muggen, maar Trifexis moet echter niet langer dan 6 opeenvolgende maanden per jaar worden gegeven.

Wanneer Trifexis ter vervanging van een ander preventief middel tegen hartwormen wordt gegeven, moet de eerste dosis Trifexis binnen de maand na de laatste dosis van het vorige middel worden toegediend.

Honden die naar een gebied met hartworm reizen, dienen de medicatie binnen een maand na aankomst te starten. De preventieve behandeling tegen hartworm moet maandelijks worden herhaald en de laatste dosis wordt één maand nadat de hond het gebied heeft verlaten gegeven, maar Trifexis moet echter niet langer dan 6 opeenvolgende maanden per jaar worden gegeven.

Voor de preventie van longworminfectie door vermindering van het infectieniveau met onvolgroeide volwassen (L5) *Angiostrongylus vasorum* larven en de gelijktijdige behandeling en preventie van vlooienbesmetting, moet het diergeneesmiddel op regelmatige maandelijkse tijdstippen gegeven worden in de tijd van het jaar dat er huisjesslakken/naaktslakken en vlooien zijn. Het wordt aanbevolen de preventie van longwormen voort te zetten tot minstens 1 maand na blootstelling aan huisjesslakken en naaktslakken, maar Trifexis mag in een jaar niet langer dan 6 opeenvolgende maanden gebruikt worden.

Raadpleeg een dierenarts voor informatie over het optimale tijdstip om de behandeling met dit diergeneesmiddel te starten.

4.10 Overdosering (symptomen, procedures in noodgevallen, antidota), indien noodzakelijk

De orale toediening van tabletten met een combinatie van spinosad en milbemycine oxime in een gemiddelde maandelijks cumulatieve dosis tot 255 mg spinosad en 4,2 mg milbemycine oxime per kg

lichaamsgewicht (tot 3,6 maal de maximale aanbevolen behandelingsdosis) gedurende 6 opeenvolgende doses werd goed verdragen door jonge honden. Bij de behandelde honden en de honden in een controlegroep was de frequentie van braken gelijk. De bijwerkingen die in deze studie werden waargenomen waren braken, diarree, huidlaesies, speekselen, tremoren, verminderde activiteit, hoesten en vocalisatie.

Bij acute overdoses van 1,5 keer de maximaal aanbevolen dosis, trad braken op bij 17% van de honden en overvloedig speekselen bij 8% van de honden. Bij acute overdoses van 3 keer de maximaal aanbevolen dosis, trad braken op bij de helft van de dieren, soms meermaals. Bij 3 keer de maximaal aanbevolen dosis werden bijwerkingen van mogelijk neurologische oorsprong (zijnde verminderde activiteit (8%), overvloedig speekselen (17%) of struikelen (8%)) waargenomen. Verminderde activiteit werd met dezelfde frequentie waargenomen bij de controlegroep als bij honden die werden behandeld met 3 keer de maximaal aanbevolen dosis. Alle bijwerkingen waren van voorbijgaande aard en vereisten geen behandeling.

Na toediening van spinosad werd vastgesteld dat de incidentie van braken op de dag van toediening of de dag na toediening steeg afhankelijk van de dosis. Het braken wordt waarschijnlijk veroorzaakt door een plaatselijk effect op de dunne darm. Bij doses hoger dan de aanbevolen dosis, komt braken heel vaak voor.

Neurotoxiciteit, gekenmerkt door voorbijgaande lichte depressie, ataxie, beven, pupilverwijding en overmatige speekselen werd waargenomen bij honden die hogere doses kregen van enkel milbemycine oxime (5 tot 10 mg/kg).

Er is geen antidotum beschikbaar. In het geval van ongewenste klinische verschijnselen, symptomatisch behandelen.

4.11 Wachtijd(en)

Niet van toepassing.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

Farmacotherapeutische groep: Milbemycines
ATCvet-code: QP54AB51 (milbemycine combinaties).

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Spinosad bestaat uit spinosyne A en spinosyne D. De insectendodende werking van spinosad wordt gekenmerkt door prikkeling van de zenuwen die leidt tot spiercontracties en tremoren, uitputting, verlamming en snelle dood van de vlo. Deze effecten worden voornamelijk veroorzaakt door de activering van nicotine acetylcholine receptoren (nAChR's). Het heeft geen wisselwerking met bekende bindingsplaatsen van andere nicotine- of GABA-erge-insecticiden zoals neonicotinoïden (imidacloprid of nitenpyram), fiprolen (fipronil), milbemycines, avermectines (bv. selamectine) of cyclodiënen, maar door middel van een nieuw insectendodend mechanisme. Spinosad heeft dus een ander werkingsmechanisme dan andere producten voor vlooiën- of insectenbestrijding. Spinosad begint de vlooiën 30 minuten na toediening te doden; binnen 4 uur na behandeling zijn 100% van de vlooiën dood of stervend.

Milbemycine oxime is een antiparasitair endectocide behorend tot de macrocyclische lactonen. Milbemycine oxime is geïsoleerd uit de fermentatie van *Streptomyces hygroscopicus* var. aureolacrimosus. Het is werkzaam tegen mijten, volwassen en larvale stadia van nematoden, en larven van *Dirofilaria immitis*. De werking van milbemycine oxime houdt verband met de actie ervan op de neurotransmissie bij invertebraten. Milbemycine oxime, zoals avermectines en andere milbemycines, verhoogt bij nematoden en insecten de membraanpermeabiliteit voor chloride-ionen via chloride-ionenkanalen die door glutamaat worden geopend (verwant aan GABA en glycinereceptoren).

bij gewervelden). Dit leidt tot hyperpolarisatie van het neuromusculair membraan en verlamming en de dood van de parasiet.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Ongeveer 90% van spinosad bestaat uit spinosynen A en D. Van deze 90% is de verhouding spinosyn A tot A+D 0,85, berekend als spinosyn A/spinosyn A +D. De consistentie van deze waarden in farmacokinetische en andere onderzoeken wijst op vergelijkbaarheid wat betreft opname, stofwisseling en uitscheiding van de twee voornaamste spinosynen.

Na orale toediening van 45 mg spinosad en 0,75 mg milbemycine oxime per kg lichaamsgewicht aan gevoerde honden, worden de spinosynen A en D snel opgenomen en uitgebreid gedistribueerd. De plasmaproteïnebinding is hoog (> 98%). Er werd een hoge biologische beschikbaarheid aangetoond. De gemiddelde T_{max} voor spinosynen A en D was 4 uur en de gemiddelde eliminatiehalfwaardetijden lagen tussen 131 en 135 uur. De AUC-waarden stegen ongeveer lineair terwijl de C_{max} -waarden iets minder dan lineair stegen bij toenemende doseringen hoger dan het bedoelde therapeutische dosisbereik. Daarnaast waren in onderzoeken waarbij enkel spinosad werd gebruikt, de AUC- en C_{max} -waarden hoger bij gevoederde honden dan bij nuchtere honden en daarom wordt aanbevolen om honden de behandeling met voeding toe te dienen, omdat dit de kans dat vlooien dodelijke hoeveelheden spinosad opnemen, optimaliseert.

In onderzoeken met enkel spinosad, werden de primaire metabolieten in de gal, feces en urine bij zowel ratten als honden geïdentificeerd als gedemethyleerde spinosynen, glutathion-conjugaten van de uitgangsverbindingen en N-gedemethyleerde spinosynen A en D. De uitscheiding gebeurt voornamelijk via de gal en de feces, en in mindere mate via de urine. De overgrote meerderheid van metabolieten in honden werd met de feces uitgescheiden.

Milbemycine oxime is een systemisch macrocyclisch lacton met twee hoofdfactoren, A_3 en A_4 (verhouding van $A_3:A_4$ is 20:80). In tegenstelling tot spinosad blijft de consistente verhouding van de afzonderlijke factoren niet behouden in farmacokinetisch onderzoek. Milbemycine A_4 5-oxime heeft de neiging trager te elimineren wat resulteert in een ongeveer 10 keer hogere blootstelling dan milbemycine A_3 5-oxime. De plasmaconcentraties en een aantal farmacokinetische parameters van milbemycine oxime zijn hoger in de aanwezigheid van spinosad. Milbemycine A_3 en A_4 5-oximes worden snel geabsorbeerd en uitgebreid gedistribueerd na orale toediening bij honden. De plasmaproteïnebinding is hoog (> 96%). Er werd een hoge biologische beschikbaarheid aangetoond. De gemiddelde T_{max} voor milbemycine A_3 en A_4 5-oximes was doorgaans 4 uur en de gemiddelde eliminatiehalfwaardetijden waren 33,9 en 77,2 uur. De AUC-waarden stegen ongeveer lineair terwijl de C_{max} -waarden iets minder dan lineair stegen bij toenemende dosiswaarden hoger dan het bedoelde therapeutische dosisbereik.

De primaire fecale en urinaire metabolieten bij honden werden geïdentificeerd als glucuronideconjugaten van milbemycine A_3 of A_4 5-oximes, gedealkyleerd milbemycine A_3 of A_4 5-oximes, en gehydroxyleerde milbemycine A_4 5-oxime. Bij ratten die milbemycine A_4 5-oxime kregen toegediend, waren de belangrijkste metabolieten die werden geïdentificeerd in de urine en feces mono-, di-, en trihydroxy milbemycine A_4 5-oximes. Bij honden werd hydroxymilbemycine A_4 5-oxime alleen gedetecteerd in plasma en niet in de urine of feces, wat voornamelijk excretie van de geconjugeerde metabolieten suggereert bij honden. De excretie gebeurt voornamelijk via de feces, en ook in mindere mate via de urine. De overgrote meerderheid van metabolieten in honden werd met de feces uitgescheiden.

Maandelijks herhaalde orale toediening van spinosad en milbemycine oxime gedurende zes maanden toonde accumulatie van spinosad en milbemycine oxime aan bij jonge honden. Bij jonge honden resulteerde herhaalde orale toediening van spinosad en milbemycine oxime gedurende zes maanden in het toenemen van de dalplasmaconcentraties van spinosad en milbemycine oxime tijdens de studie. De dalconcentraties van spinosad verdubbelden maandelijks tot aan de vijfde maand. De toename in plasmaconcentraties hing nauw samen met een toename van de terminale eliminatiehalfwaardetijd. In een ander onderzoek, na herhaalde orale toediening van 70 mg spinosad en 1,18 mg milbemycine

oxime/kg lichaamsgewicht aan gevoerde jonge honden gedurende twaalf opeenvolgende maanden, werd stabiele toestand voor systemische blootstelling (AUC) in maand 7 bereikt. Op dat moment was de systemische blootstelling (AUC) in jonge honden vergelijkbaar met volwassen honden. C_{max} was vergelijkbaar tussen jonge en volwassen honden vanaf maand 1, dit geeft aan dat er geen verhoogd risico op acute toxiciteit is.

Bij volwassen honden werd na herhaalde orale toediening van spinosad en milbemycine oxime gedurende zes opeenvolgende maanden een toename van de eliminatiehalfwaardetijden waargenomen tot aan maand 3. In een afzonderlijke studie met drie opeenvolgende maandelijkse toedieningen, werd geen toename van de C_{max} , AUC, of eliminatiehalfwaardetijden geconstateerd bij vergelijking van de waarden van de derde en de eerste maand. In een ander onderzoek werd een stabiele systemische blootstelling (AUC) bereikt in maand 3 na herhaalde maandelijkse orale toediening van 70 mg spinosad en 1,18 mg milbemycine oxime/kg lichaamsgewicht aan gevoerde volwassen honden gedurende twaalf opeenvolgende maanden.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Microkristallijne cellulose
Hydroxypropylcellulose
Watervrij colloïdaal siliciumdioxide
Croscarmellose natrium
Magnesiumstearaat
Kunstmatige rundersmaakstof

6.2 Onverenigbaarheden

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheidstermijn

Houdbaarheid van het diergeneesmiddel in de verkoopverpakking: 3 jaar.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Dit diergeneesmiddel vereist geen speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaring.

6.5 Aard en samenstelling van de primaire verpakking

Blisterverpakkingen (van 1, 3 of 6 kauwtabletten) in een kartonnen doosje. De blisterverpakkingen zijn vervaardigd uit aluminiumlaminaat, dichtgesmolten met een coating op pvc-basis (het contactoppervlak van het product is van pvc).

Kartonnen doosje met 1 blisterverpakking.

Het kan voorkomen dat niet alle verpakkingsgrootten in de handel worden gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor de verwijdering van het ongebruikte diergeneesmiddel of eventueel uit het gebruik van een dergelijk middel voortvloeiend afvalmateriaal

Ongebruikte diergeneesmiddelen of restanten hiervan dienen in overeenstemming met de nationale vereisten te worden verwijderd.

7. NAAM VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

8. NUMMER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

9. DATUM EERSTE VERGUNNINGVERLENING

Datum eerste verlening van de vergunning:

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Zie voor nadere bijzonderheden over dit diergeneesmiddel de website van het Europees Geneesmiddelenbureau: <http://www.ema.europa.eu/>.

11. VERBODSMAATREGELEN TEN AANZIEN VAN DE VERKOOP, DE LEVERING EN/OF HET GEBRUIK

Niet van toepassing.

BIJLAGE II

- A. FABRIKANT(EN) VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE**
- B. VOORWAARDEN EN BEPERKINGEN TEN AANZIEN VAN LEVERING EN HET GEBRUIK**
- C. VERMELDING VAN DE MAXIMUMWAARDEN VOOR RESIDUEN (MRL's)**
- D. OVERIGE VOORWAARDEN EN VEREISTEN TEN AANZIEN VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

A. FABRIKANT(EN) VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE

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

B. VOORWAARDEN EN VEREISTEN TEN AANZIEN VAN LEVERING EN HET GEBRUIK

Uitsluitend op voorschrift verkrijgbaar.

C. VERMELDING VAN DE MAXIMUMWAARDEN VOOR RESIDUEN (MRL's)

Niet van toepassing.

D. OVERIGE VOORWAARDEN EN VEREISTEN TEN AANZIEN VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Geneesmiddel niet langer geregistreerd

BIJLAGE III
ETIKETTERING EN BIJSLUITER

Geneesmiddel niet langer geregistreerd

A. ETIKETTERING

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD

Buitenverpakking

1. BENAMING VAN HET DIERGENEESMIDDEL

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

spinosad/milbemycine oxime

2. GEHALTE AAN WERKZA(A)M(E) EN OVERIGE BESTANDDE(E)L(EN)

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

3. FARMACEUTISCHE VORM

Kauwtabletten

4. VERPAKKINGSGROOTTE

1 kauwtablet
3 kauwtabletten
6 kauwtabletten

5. DIERSOORT(EN) WAARVOOR HET DIERGENEESMIDDEL BESTEMD IS

Hond

6. INDICATIE(S)

Behandeling en preventie van vlooienbesmetting wanneer gelijktijdige preventie van hartworminfecties, angiostrongylus en/of gelijktijdige behandeling van nematoden infecties is geïndiceerd.

7. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Toedienen met voedsel.
Lees vóór gebruik de bijsluiter.

8. WACHTTERMIJN

9. SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NOODZAKELIJK

Lees vóór gebruik de bijsluiter.

10. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP {maand/jaar}

11. SPECIALE VOORZORGSMATREGELEN BIJ BEWAREN

**12. SPECIALE VOORZORGSMATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-
GEBRUIKTE DIERGENEESMIDDELEN OF EVENTUELE RESTANTEN HIERVAN**

Verwijdering: lees de bijsluiter.

**13. VERMELDING “UITSLUITEND VOOR DIERGENEESKUNDIG GEBRUIK” EN
VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN VAN DE LEVERING EN HET
GEBRUIK, INDIEN VAN TOEPASSING**

Uitsluitend voor diergeneeskundig gebruik. Uitsluitend op diergeneeskundig voorschrift verkrijgbaar .

14. VERMELDING “BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN BEWAREN”

Buiten het zicht en bereik van kinderen bewaren.

**15. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE
HANDEL BRENGEN**

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

16. NUMMER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

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

17. PARTIJNUMMER FABRIKANT

Lot {nummer}

GEGEVENS DIE TEN MINSTE OP DE BLISTERVERPAKKING OF STRIPS MOETEN WORDEN VERMELD

BLISTERVERPAKKING

1. BENAMING VAN HET DIERGENEESMIDDEL

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

2. NAAM VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Eli Lilly and Company Ltd

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP {maand/jaar}

4. PARTIJNUMMER

Lot {nummer}

5. VERMELDING “UITSLUITEND VOOR DIERGENEESKUNDIG GEBRUIK”

Uitsluitend voor diergeneeskundig gebruik.

Geneesmiddel niet langer geregistreerd

B. BIJSLUITER

BIJSLUITER

Trifexis 270 mg/4,5 mg kauwtabletten voor honden
Trifexis 425 mg/7,1 mg kauwtabletten voor honden
Trifexis 665 mg/11,1 mg kauwtabletten voor honden
Trifexis 1040 mg/17,4 mg kauwtabletten voor honden
Trifexis 1620 mg/27 mg kauwtabletten voor honden

1. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN EN DE FABRIKANT VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE, INDIEN VERSCHILLEND

Registratiehouder:

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

Fabrikant verantwoordelijk voor vrijgifte:

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

2. BENAMING VAN HET DIERGENEESMIDDEL

Trifexis 270 mg/4,5 mg kauwtabletten voor honden (3.9 – 6.0 kg)
Trifexis 425 mg/7,1 mg kauwtabletten voor honden (6.1 – 9.4 kg)
Trifexis 665 mg/11,1 mg kauwtabletten voor honden (9.5 – 14.7 kg)
Trifexis 1040 mg/17,4 mg kauwtabletten voor honden (14.8 – 23.1 kg)
Trifexis 1620 mg/27 mg kauwtabletten voor honden (23.2 – 36.0 kg)

spinosad/milbemycine oxime

3. GEHALTE AAN WERKZA(A)M(E) EN OVERIGE BESTANDD(E)L(EN)

Werkzame bestanddelen:

Elke tablet bevat:

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

De tabletten zijn gespikkeld geelbruin tot bruin van kleur en zijn rond en kauwbaar. Onderstaande lijst toont de code en het aantal kuiltjes dat op elke verschillende tabletsterkte is gemarkeerd:

Trifexis 270 mg/4,5 mg tabletten:	4333 en 2 kuiltjes
Trifexis 425 mg/7,1 mg tabletten:	4346 en 3 kuiltjes
Trifexis 665 mg/11,1 mg tabletten:	4347 en geen kuiltjes

Trifexis 1040 mg/17,4 mg tabletten: 4349 en 4 kuiltjes
Trifexis 1620 mg/27 mg tabletten: 4336 en 5 kuiltjes

4. INDICATIE(S)

Voor de behandeling en preventie van vlooiënbesmetting (*Ctenocephalides felis*) bij honden waarbij een of meerdere van de volgende indicaties gelijktijdig nodig zijn:

- preventie van hartworminfecties (L3, L4 *Dirofilaria immitis*)
- preventie van angiostrongylosis door het infectieniveau te verminderen met onvolgroeide volwassen (L5) *Angiostrongylus vasorum*,
- behandeling van infecties van het maagdarmkanaal met nematoden veroorzaakt door de mijnworm (L4, onvolgroeide volwassen (L5) en volwassen *Ancylostoma caninum*), rondwormen (onvolgroeide volwassen L5, en volwassen *Toxocara canis* en volwassen *Toxascaris leonina*) en zweepworm (volwassen *Trichuris vulpis*).

De preventieve werking tegen herinfectie met vlooiën is het resultaat van de adulticide werking en het terugdringen van de eierproductie en blijft tot maximaal 4 weken actief na één enkele toediening van dit diergeneesmiddel.

Het diergeneesmiddel kan gebruikt worden als onderdeel van een behandelingsstrategie tegen Vlooiënallergie Dermatitis (VAD).

5. CONTRA-INDICATIES

Niet gebruiken bij honden jonger dan 14 weken.

Niet gebruiken bij overgevoeligheid voor het werkzame bestanddeel of één van de hulpstoffen.

6. BIJWERKINGEN

Een vaak waargenomen bijwerking is braken, dit treedt meestal op in de eerste 48 uur na toediening. In de meeste gevallen was het braken van voorbijgaande aard, mild en vereiste geen symptomatische behandeling.

Bij doses van 30 tot 60 mg spinosad en 0,5 tot 1 mg milbemycine oxime per kg lichaamsgewicht, werden lethargie, anorexie/verminderde eetlust, diarree, pruritus, dermatitis en roodheid van de huid en oorschelp vaak waargenomen. Overvloedig speekselen, spiertrillingen, ataxie en epileptische aanvallen kwamen soms voor. Postmarketing rapporten voor spinosad geven aan dat zeer zelden blindheid, verminderd gezichtsvermogen en andere oogaandoeningen werden waargenomen.

Alle bijwerkingen dienen te zijn gerangschikt op “frequentie” aan de hand van de volgende indeling:

- zeer vaak (meer dan 1 op de 10 dieren vertonen bijwerking(en) gedurende de duur van één behandeling)
- vaak (meer dan 1 maar minder dan 10 van de 100 dieren)
- soms (meer dan 1 maar minder dan 10 van de 1.000 dieren)
- zelden (meer dan 1 maar minder dan 10 van de 10.000 dieren)
- zeer zelden (minder dan 1 van de 10.000 dieren, inclusief geïsoleerde rapporten).

Indien u ernstige bijwerkingen of andersoortige reacties vaststelt die niet in deze bijsluiter worden vermeld, wordt u verzocht uw dierenarts hiervan in kennis te stellen.

7. DIERSOORT(EN) WAARVOOR HET DIERGENEESMIDDEL BESTEMD IS

Hond.

8. DOSERING VOOR ELKE DOELDIERSOORT, WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Voor oraal gebruik.

Dosering:

Het diergeneesmiddel moet worden toegediend in overeenstemming met onderstaande tabel om zeker te zijn van een dosis van 45 tot 70 mg spinosad en 0,75 tot 1,18 mg milbemycine oxime/kg lichaamsgewicht.

Lichaamsgewicht van de hond (kg)	Sterkte en aantal toe te dienen tabletten:				
	Trifexis 270 mg/4,5 mg	Trifexis 425 mg/7,1 mg	Trifexis 665 mg/11,1 mg	Trifexis 1040 mg/17,4 mg	Trifexis 1620 mg/27 mg
3,9–6,0	1				
6,1–9,4		1			
9,5–14,7			1		
14,8–23,1				1	
23,2–36,0					1
36,1–50,7			1		1
50,8–72,0					2

Wijze van toediening:

Trifexis-tabletten moeten aan de hond worden toegediend met voedsel of onmiddellijk na het voeren.

Op basis van de lokale epidemiologische situatie en de beslissing van de voorschrijvende dierenarts, kan het diergeneesmiddel gedurende het seizoen maandelijks worden toegediend aan de aanbevolen dosis zoals hieronder beschreven. Dit combinatieproduct (Trifexis) dient echter niet langer dan 6 opeenvolgende maanden per jaar te worden gegeven.

Als de hond de tablet(ten) niet rechtstreeks in de bek accepteert, dan kan (kunnen) de tablet(ten) met het voedsel van de hond worden vermengd. De werkingsduur kan korter zijn wanneer de dosis op een lege maag wordt toegediend.

Observeer de hond nauwkeurig na toediening van de tablet. Indien binnen een uur na toediening braken optreedt en de tablet zichtbaar is, opnieuw een volledige dosis geven.

Als een dosis vergeten is, het diergeneesmiddel met de volgende portie voedsel toedienen. Begin dan een nieuw maandelijks doseringsschema vanaf die dag.

Het diergeneesmiddel kan toegediend worden als onderdeel van een seizoenspreventiestrategie wanneer er vlooien en muggen of huisjesslakken/naaktslakken aanwezig zijn.

Honden in gebieden waar de hartworm niet endemisch is:

Trifexis kan worden gebruikt als onderdeel van de seizoenspreventie van vlooienbesmetting (ter vervanging van behandeling met een monovalent vlooienmiddel) bij honden met de diagnose van gelijktijdige infectie van het maagdarmkanaal met nematoden. Een enkele behandeling is werkzaam voor het behandelen van infectie van het maagdarmkanaal met nematoden. Na behandeling van de nematodeninfectie dient de vlooienpreventie te worden voortgezet met een monovalent middel.

Honden in gebieden waar de hartworm endemisch is:

Voorafgaand aan de behandeling met Trifexis moet het advies van rubriek 12 in overweging worden genomen.

Voor de preventie van hartworminfecties en de gelijktijdige behandeling en preventie van vlooienbesmetting, moet het diergeneesmiddel maandelijks worden toegediend gedurende de periode dat er muggen en vlooiën zijn. Het diergeneesmiddel moet 1 maand vóór de verwachte verschijning van de muggen worden toegediend. Het wordt aanbevolen om de preventieve behandeling tegen hartworm maandelijks te herhalen tot ten minste 1 maand na de laatste blootstelling aan muggen, maar Trifexis moet echter niet langer dan 6 opeenvolgende maanden per jaar worden gegeven. Wanneer Trifexis ter vervanging van een ander preventief middel voor hartwormen wordt gegeven, moet de eerste dosis Trifexis binnen de maand na de laatste dosis van het vorige middel worden toegediend.

Honden die naar een gebied met hartworm reizen, dienen de medicatie binnen een maand na aankomst te starten. De preventieve behandeling tegen hartworm moet maandelijks worden herhaald en de laatste dosis wordt één maand nadat de hond het gebied heeft verlaten gegeven, maar Trifexis moet echter niet langer dan 6 opeenvolgende maanden per jaar worden gegeven.

Voor de preventie van longworminfectie door vermindering van het infectieniveau met onvolgroeide volwassen (L5) *Angiostrongylus vasorum* larven en de gelijktijdige behandeling en preventie van vlooienbesmetting, moet het diergeneesmiddel op regelmatige maandelijks tijdstippen gegeven worden in de tijd van het jaar dat er huisjesslakken/naaktslakken en vlooiën zijn. Het wordt aanbevolen de preventie van longwormen voort te zetten tot minstens 1 maand na blootstelling aan huisjesslakken en naaktslakken, maar Trifexis mag in een jaar niet langer dan 6 opeenvolgende maanden gebruikt worden.

Raadpleeg een dierenarts voor informatie over het optimale tijdstip om de behandeling met dit diergeneesmiddel te starten.

9. AANWIJZINGEN VOOR EEN JUISTE TOEDIENING

Het diergeneesmiddel dient met voedsel of onmiddellijk na het voederen te worden toegediend. Als de hond de tablet(ten) niet rechtstreeks in de bek aanvaardt, dan kan (kunnen) de tablet(ten) met voedsel worden vermengd. De werkingsduur kan korter zijn wanneer de dosis op een lege maag wordt toegediend.

Observeer de hond nauwkeurig na toediening van de tablet. Als binnen een uur na toediening braken optreedt en de tablet zichtbaar is, opnieuw een volledige dosis geven.

Als een dosis vergeten is, het diergeneesmiddel met de volgende portie voedsel toedienen. Begin dan vanaf die dag een nieuw maandelijks doseringsschema.

10. WACHTTERMIJN

Niet van toepassing.

11. SPECIALE VOORZORGSMAATREGELEN BIJ BEWAREN

Buiten het zicht en bereik van kinderen bewaren.

Niet te gebruiken na de vervaldatum vermeld op de blisterverpakking na EXP.

Dit diergeneesmiddel vereist geen speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaring.

12. SPECIALE WAARSCHUWING(EN)

Speciale waarschuwingen voor elke diersoort waarvoor het diergeneesmiddel bestemd is:

Trifexis-tabletten dienen enkel gebruikt te worden wanneer de dierenarts de diagnose heeft bevestigd van gemengde infectie (of risico op infectie, indien ter preventie) op hetzelfde moment (zie rubriek 4).

Alle honden in het huishouden moeten behandeld worden. Katten in het huishouden moeten behandeld worden met een diergeneesmiddel dat geschikt is voor deze diersoort.

Vlooien van huisdieren besmetten vaak de mand van het dier, beddengoed en door het dier gebruikte rustplaatsen zoals tapijten en zachte bekleding. In geval van massale vlooienbesmetting en aan het begin van de behandeling moeten deze plaatsen met een passend insecticide behandeld worden en hierna regelmatig gestofzuigd worden.

Vlooien kunnen na toediening van het diergeneesmiddel nog gedurende enige tijd aanwezig zijn doordat er volwassen vlooien uit de al aanwezige poppen ontstaan. Door geregelde maandelijkse behandelingen met het actieve bestanddeel van het insecticide, spinosad, wordt de levenscyclus van de vlooien onderbroken en kunnen deze gebruikt worden om de vlooienpopulatie in besmette woningen te bestrijden.

Na frequent en herhaald gebruik van een anthelminthicum uit een bepaalde klasse, kan er resistentie optreden van de parasiet tegen het betreffende anthelminthicum. Het gebruik van dit diergeneesmiddel moet daarom gebaseerd zijn op een beoordeling van iedere individuele situatie en op de lokale epidemiologische informatie over de huidige gevoeligheid van de diersoort waarvoor het diergeneesmiddel bestemd is, om de mogelijkheid van een toekomstige selectie op resistentie te beperken.

Het behouden van de werkzaamheid van macrocyclische lactonen is cruciaal voor de bestrijding van *Dirofilaria immitis*. Om het risico op selectie voor resistentie tot een minimum te beperken, is het daarom aan te bevelen bij het begin van ieder seizoen vóór het starten van de maandelijkse preventieve behandelingen, de honden te controleren op circulerende antigenen en op microfilariae in het bloed.

Speciale voorzorgsmaatregelen voor gebruik:

Gebruiken met de nodige voorzichtigheid bij honden met reeds bestaande epilepsie.

Er zijn geen studies gedaan bij zieke of zich herstellende honden. Het diergeneesmiddel dient daarom alleen te worden gebruikt na een baten/risicobeoordeling door de behandelend dierenarts.

De veiligheid van dit diergeneesmiddel is onvoldoende aangetoond bij honden die gevoelig zijn voor avermectine / honden met een MDR-1 mutatie. Deze honden lopen mogelijk een hoger risico op bijwerkingen wanneer ze met dit diergeneesmiddel worden behandeld en extra voorzichtigheid bij de behandeling is daarom aangewezen.

Bij honden die minder wegen dan 3,9 kg is nauwkeurige dosering niet mogelijk. Het gebruik van het diergeneesmiddel bij deze honden wordt daarom niet aanbevolen.

Het aanbevolen doseringsschema moet gevolgd worden, maar mag niet overschreden worden.

Het veilige gebruik van de maximaal aanbevolen dosis (70 mg/kg spinosad en 1,18 mg/kg milbemycine oxime) gegeven als capsules is aangetoond gedurende 12 maanden. Er werd een lichte toename waargenomen van de plasma leverenzymen en het hemoglobinedistributiebereik tijdens het onderzoek maar er werden geen klinisch relevante verschijnselen toegeschreven aan deze veranderingen. Er is een veilig gebruik in overdosis-situaties tot 3,6 keer de aanbevolen dosis aangetoond na 6-maandelijkse toedieningen.

Vóór het eerste gebruik van dit diergeneesmiddel, moeten honden in voor hartworm endemische gebieden of honden die dergelijke gebieden hebben bezocht, worden onderzocht op een bestaande infectie met hartwormen. Naar het oordeel van de dierenarts moeten geïnfecteerde honden behandeld worden met een adulticide om volwassen hartwormen te verwijderen.

Het wordt aanbevolen de behandelde hond tot 24 uur na toediening van het diergeneesmiddel te observeren voor mogelijke bijwerkingen (zie rubriek 6). Raadpleeg in geval van bijwerkingen uw dierenarts.

Speciale voorzorgsmaatregelen, te nemen door degene die het diergeneesmiddel aan de dieren toedient:

Handen wassen na gebruik.

Accidentele inname kan bijwerkingen veroorzaken.

In geval van accidentele inname, dient onmiddellijk een arts te worden geraadpleegd en hem de bijsluiter of het etiket te worden getoond.

Kinderen mogen niet met het diergeneesmiddel in contact komen. Accidentele inname kan bijwerkingen veroorzaken.

Dracht en lactatie:

Uit laboratoriumonderzoek (bij ratten en konijnen) naar het effect van spinosad en milbemycine oxime zijn geen gegevens naar voren gekomen die wijzen op teratogene, foetotoxische of maternotoxische effecten noch op enig effect op het reproductieve vermogen van mannelijke en vrouwelijke dieren.

De veiligheid van dit diergeneesmiddel is onvoldoende vastgesteld tijdens dracht en lactatie bij honden (teven). Spinosad wordt uitgescheiden in het colostrum en de melk van zogende teven. De uitscheiding van milbemycine oxime in zogende honden (teven) werd niet onderzocht en de veiligheid voor pups die gezoogd worden, is niet bewezen. Daarom mag dit diergeneesmiddel alleen tijdens de dracht en lactatie gebruikt worden na een risico/batenbeoordeling door de behandelend dierenarts.

Vruchtbaarheid:

Daar de veiligheid van dit diergeneesmiddel niet bewezen is bij fokreuen, mag het alleen gebruikt worden na een risico/batenbeoordeling door de behandelend dierenarts.

Interactie(s) met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie:

Van spinosad en milbemycine oxime is aangetoond dat het substraten zijn van P-glycoproteïne (P-gp) en dus een interactie kunnen vertonen met andere substraten van P-gp (bijv. digoxine, doxorubicine) of andere macrocyclische lactonen. Daarom kan gelijktijdige behandeling met andere substraten van P-gp leiden tot een hogere toxiciteit.

Postmarketing rapporten: na gelijktijdig gebruik van spinosad met ivermectine, werd gemeld dat honden last kunnen hebben van trillen/zenuwachtig bewegen, kwijlen/speekselaafscheiding, epileptische aanvallen, ataxie, pupilverwijding, blindheid en desoriëntatie.

Overdosering (symptomen, procedures in noodgevallen, antidota):

De orale toediening van tabletten met een combinatie van spinosad en milbemycine oxime in een gemiddelde maandelijks cumulatieve dosis tot 255 mg spinosad en 4,2 mg milbemycine oxime per kg lichaamsgewicht (tot 3,6 maal de aanbevolen behandelingsdosis) gedurende 6 opeenvolgende doses werd goed verdragen door jonge honden. Bij de behandelde honden en de honden in een controlegroep was de frequentie van braken gelijk. De bijwerkingen die in deze studie werden waargenomen waren braken, diarree, huidlaesies, speekselen, tremoren, verminderde activiteit, hoesten en vocalisatie.

Bij acute overdoses van 1,5 keer de maximaal aanbevolen dosis, trad braken op bij 17% van de honden en overvloedig speekselen bij 8% van de honden. Bij acute overdoses van 3 keer de maximaal aanbevolen dosis trad braken op bij de helft van de dieren, soms meermaals. Bij 3 keer de maximaal aanbevolen dosis werden bijwerkingen van mogelijk neurologische oorsprong (zijnde verminderde activiteit (8%), overvloedig speekselen (17%) of struikelen (8%)) waargenomen. Verminderde activiteit werd met dezelfde frequentie waargenomen bij de controlegroep als bij honden die werden

behandeld met 3 keer de maximaal aanbevolen dosis. Alle bijwerkingen waren van voorbijgaande aard en vereisten geen behandeling.

Na toediening van spinosad werd vastgesteld dat de incidentie van braken op de dag van toediening of de dag na toediening steeg afhankelijk van de dosis. Het braken wordt waarschijnlijk veroorzaakt door een plaatselijk effect op de dunne darm. Bij doses hoger dan de aanbevolen dosis, komt braken heel vaak voor.

Neurotoxiciteit, gekenmerkt door voorbijgaande lichte depressie, ataxie, beven, pupilverwijding en overmatige speekselen werd waargenomen bij honden die hogere doses kregen van enkel milbemycine oxime (5 tot 10 mg/kg).

Er is geen antidotum beschikbaar. In het geval van ongewenste klinische verschijnselen, symptomatisch behandelen.

13. SPECIALE VOORZORGSMATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET- GEBRUIKTE DIERGENEESMIDDELEN OF EVENTUELE RESTANTEN HIERVAN

Geneesmiddelen mogen niet worden verwijderd via afvalwater of huishoudelijk afval. Vraag aan uw dierenarts hoe u overtollige geneesmiddelen verwijdert. Deze maatregelen dragen bij aan de bescherming van het milieu.

14. DE DATUM WAAROP DE BIJSLUITER VOOR HET LAATST IS HERZIEN

Zie voor nadere bijzonderheden over dit diergeneesmiddel de website van het Europees Geneesmiddelenbureau: <http://www.ema.europa.eu>

15. OVERIGE INFORMATIE

Nadere informatie voor de voorschrijvende dierenarts:

Spinosad bestaat uit spinosyne A en spinosyne D. De insectendodende werking van spinosad wordt gekenmerkt door prikkeling van de zenuwen die leidt tot spiercontracties en tremoren, uitputting, verlamming en snelle dood van de vlo. Deze effecten worden voornamelijk veroorzaakt door de activering van nicotine acetylcholine receptoren (nAChR's). Het heeft geen wisselwerking met bekende bindingsplaatsen van andere nicotine- of GABA-erge-insecticiden zoals neonicotinoïden (imidacloprid of nitenpyram), fiprolen (fipronil), milbemycines, avermectines (bv. selamectine) of cyclodiënen, maar door middel van een nieuw insectendodend mechanisme. Spinosad heeft dus een ander werkingsmechanisme dan andere producten voor vlooiën- of insectenbestrijding. Spinosad begint de vlooiën 30 minuten na toediening te doden; binnen 4 uur na behandeling zijn 100% van de vlooiën dood of stervend.

Milbemycine oxime is een antiparasitair endectocide behorend tot de macrocyclische lactonen. Milbemycine oxime is geïsoleerd uit de fermentatie van *Streptomyces hygroscopicus* var. *aureolacrimosus*. Het is werkzaam tegen mijten, volwassen en larvale stadia van nematoden, en larven van *Dirofilaria immitis*. De werking van milbemycine oxime houdt verband met de actie ervan op de neurotransmissie bij invertebraten. Milbemycine oxime, zoals avermectines en andere milbemycines, verhoogt bij nematoden en insecten de membraanpermeabiliteit voor chloride-ionen via chloride-ionenkanalen die door glutamaat worden geopend (verwant aan GABA en glycinereceptoren bij gewervelden). Dit leidt tot hyperpolarisatie van het neuromusculair membraan en verlamming en de dood van de parasiet.

Ongeveer 90% van spinosad bestaat uit spinosynen A en D. Van deze 90% is de verhouding spinosyn A tot A+D 0,85, berekend als spinosyn A/spinosyn A +D. De consistentie van deze waarden in

farmacokinetische en andere onderzoeken wijst op vergelijkbaarheid wat betreft opname, stofwisseling en uitscheiding van de twee voornaamste spinosynen.

Na orale toediening van 45 mg spinosad en 0,75 mg milbemycine oxime per kg lichaamsgewicht aan gevoederde honden, worden de spinosynen A en D snel opgenomen en uitgebreid gedistribueerd. De plasmaproteïnebinding is hoog (> 98%). Er werd een hoge biologische beschikbaarheid aangetoond. De gemiddelde T_{max} voor spinosynen A en D was 4 uur en de gemiddelde eliminatiehalfwaardetijden lagen tussen 131 en 135 uur. De AUC-waarden stegen ongeveer lineair terwijl de C_{max} -waarden iets minder dan lineair stegen bij toenemende doseringen hoger dan het bedoelde therapeutische dosisbereik. Daarnaast waren in onderzoeken waarbij enkel spinosad werd gebruikt, de AUC- en C_{max} -waarden hoger bij gevoederde honden dan bij nuchtere honden en daarom wordt aanbevolen om honden de behandeling met voeding toe te dienen, omdat dit de kans dat vlooien dodelijke hoeveelheden spinosad opnemen, optimaliseert.

In onderzoeken met enkel spinosad, werden de primaire metabolieten in de gal, feces en urine bij zowel ratten als honden geïdentificeerd als gedemethyleerde spinosynen, glutathion-conjugaten van de uitgangsverbindingen en N-gedemethyleerde spinosynen A en D. De uitscheiding gebeurt voornamelijk via de gal en de feces, en in mindere mate via de urine. De overgrote meerderheid van metabolieten in honden werd met de feces uitgescheiden.

Milbemycine oxime is een systemisch macrocyclisch lacton met twee hoofdfactoren, A_3 en A_4 (verhouding van $A_3:A_4$ is 20:80). In tegenstelling tot spinosad blijft de consistente verhouding van de afzonderlijke factoren niet behouden in farmacokinetisch onderzoek. Milbemycine A_4 5-oxime heeft de neiging trager te elimineren wat resulteert in een ongeveer 10 keer hogere blootstelling dan milbemycine A_3 5-oxime. De plasmaconcentraties en een aantal farmacokinetische parameters van milbemycine oxime zijn hoger in de aanwezigheid van spinosad. Milbemycine A_3 en A_4 5-oximes worden snel geabsorbeerd en uitgebreid gedistribueerd na orale toediening bij honden. De plasmaproteïnebinding is hoog (> 96%). Er werd een hoge biologische beschikbaarheid aangetoond. De gemiddelde T_{max} voor milbemycine A_3 en A_4 5-oximes was doorgaans 4 uur en de gemiddelde eliminatiehalfwaardetijden waren 33,9 en 77,2 uur. De AUC-waarden stegen ongeveer lineair terwijl de C_{max} -waarden iets minder dan lineair stegen bij toenemende dosiswaarden hoger dan het bedoelde therapeutische dosisbereik.

De primaire fecale en urinaire metabolieten bij honden werden geïdentificeerd als glucuronideconjugaten van milbemycine A_3 of A_4 5-oximes, gedealkyleerd milbemycine A_3 of A_4 5-oximes, en gehydroxyleerde milbemycine A_4 5-oxime. Bij ratten die milbemycine A_4 5-oxime kregen toegediend, waren de belangrijkste metabolieten die werden geïdentificeerd in de urine en feces mono-, di-, en trihydroxy milbemycine A_4 5-oximes. Bij honden werd hydroxymilbemycine A_4 5-oxime alleen gedetecteerd in plasma en niet in de urine of feces, wat voornamelijk excretie van de geconjugeerde metabolieten suggereert bij honden. De excretie gebeurt voornamelijk via de feces, en ook in mindere mate via de urine. De overgrote meerderheid van metabolieten in honden werd met de feces uitgescheiden.

Maandelijks herhaalde orale toediening van spinosad en milbemycine oxime gedurende zes maanden toonde accumulatie van spinosad en milbemycine oxime aan bij jonge honden.

Bij jonge honden resulteerde herhaalde orale toediening van spinosad en milbemycine oxime gedurende zes maanden in het toenemen van de dalplasmaconcentraties van spinosad en milbemycine oxime tijdens de studie. De dalconcentraties van spinosad verdubbelden maandelijks tot aan de vijfde maand. De toename in plasmaconcentraties hing nauw samen met een toename van de terminale eliminatiehalfwaardetijd. In een ander onderzoek, na herhaalde orale toediening van 70 mg spinosad en 1,18 mg milbemycine oxime/kg lichaamsgewicht aan gevoerde jonge honden gedurende twaalf opeenvolgendemaanden, werd stabiele toestand voor systemische blootstelling (AUC) in maand 7 bereikt. Op dat moment was de systemische blootstelling (AUC) in jonge honden vergelijkbaar met volwassen honden. C_{max} was vergelijkbaar tussen jonge en volwassen honden vanaf maand 1, dit geeft aan dat er geen verhoogd risico op acute toxiciteit is.

Bij volwassen honden werd na herhaalde orale toediening van spinosad en milbemycine oxime gedurende zes opeenvolgende maanden een toename van de eliminatiehalfwaardetijden waargenomen tot aan maand 3. In een afzonderlijke studie met drie opeenvolgende maandelijkse toedieningen, werd geen toename van de C_{max} , AUC, of eliminatiehalfwaardetijden geconstateerd bij vergelijking van de waarden van de derde en de eerste maand. In een ander onderzoek werd een stabiele systemische blootstelling (AUC) bereikt in maand 3 na herhaalde maandelijkse orale toediening van 70 mg spinosad en 1,18 mg milbemycine oxime/kg lichaamsgewicht aan gevoerde volwassen honden gedurende twaalf opeenvolgende maanden.

Kartonnen doosje met een blisterverpakking met 1, 3 of 6 kauwtabletten. Het kan voorkomen dat niet alle verpakkingsgrootten in de handel worden gebracht.

Gelieve voor alle informatie over dit diergeneesmiddel contact op te nemen met de lokale vertegenwoordiger van de houder van de vergunning voor het in de handel brengen.

Geneesmiddel niet langer geregistreerd