

Produsul medicinal numai este autorizat

ANEXA I

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA PRODUSULUI MEDICINAL VETERINAR

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

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Substanțe active:

Fiecare comprimat conține:

	Spinosad	Milbemicin oximă
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

Pentru lista completă a excipienților, vezi secțiunea 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Comprimate masticabile.

Comprimate marmorate de culoare cafenie până la maro, rotunde, biconvexe, cu un cod inscripționat pe o parte și linii de divizare pe cealaltă parte.

Următoarea listă prezintă codul și numărul de linii de divizare marcate pe fiecare comprimat, în funcție de concentrație:

Trifexis 270 mg/4,5 mg comprimate:	4333 și 2 linii de divizare
Trifexis 425 mg/7,1 mg comprimate:	4346 și 3 linii de divizare
Trifexis 665 mg/11,1 mg comprimate:	4347 și fără linii de divizare
Trifexis 1040 mg/17,4 mg comprimate:	4349 și 4 linii de divizare
Trifexis 1620 mg/27 mg comprimate:	4336 și 5 linii de divizare

4. PARTICULARITĂȚI CLINICE

4.1 Specii țintă

Câini.

4.2 Indicații pentru utilizare, cu specificarea speciilor țintă

Pentru tratamentul și prevenirea infestațiilor cu purici (*Ctenocephalides felis*) la câini, atunci când sunt prezente concomitent una sau mai multe dintre indicațiile următoare:

- prevenirea dirofilariozei cardiace (*Dirofilaria immitis* L3, L4),
- prevenirea angiostrongiloziei prin reducerea nivelului de infectare cu *Angiostrongylus vasorum* în stadii adulte imature (L5)

- tratamentul infestațiilor gastrointestinale cu nematode: viermi cârlig (*Ancylostoma caninum*, larve L4, adult imatur L5), viermi cilindrici (*Toxocara canis*, adult imatur L5 și *Toxascaris leonina* adult) și viermi bici (*Trichuris vulpis* adult).

Efectul preventiv împotriva reinfestării cu purici este rezultatul activității adulticide și al reducerii producției de ouă și persistă până la 4 săptămâni după o singură administrare de produs medicinal veterinar.

Produsul medicinal veterinar poate fi folosit în cadrul unei strategii de tratament pentru controlul dermatitei alergice la purici (DAP).

4.3 Contraindicații

Nu se utilizează pentru câini sub vârsta de 14 săptămâni.

Nu se utilizează în caz de hipersensibilitate la substanțele active sau la oricare dintre excipienți.

4.4 Atenționări speciale pentru fiecare specie țintă

Produsul trebuie utilizat pe baza diagnosticului confirmat al infestației mixte (sau riscul de infestație, acolo unde se aplică prevenția) în același timp (vezi și pct. 4.2).

Trebuie tratați toți câinii dintr-o gospodărie. Pisicile din gospodărie trebuie tratate cu un produs medicinal veterinar autorizat pentru utilizarea în cazul speciei respective.

Puricii de la animalele de companie infestază frecvent coșul, culcușul și zonele lor obișnuite de odihnă, precum covoarele și tapiteriile. În cazul unei infestații masive cu purici și la începutul măsurilor de control, aceste zone trebuie tratate cu un insecticid adecvat și apoi aspirate în mod regulat.

Puricii pot persista o perioadă de timp după administrarea produsului medicinal veterinar, ca urmare a apariției puricilor adulți din pupele care se află deja în mediul ambiant. Tratamentele lunare regulate cu substanța activă insecticidă, spinosad, întrerup ciclul de viață al puricilor și pot fi utilizate pentru controlul populației de purici din gospodăriile contaminate.

Rezistența paraziților la oricare clasă specifică de antihelmintice poate apărea după utilizarea frecventă, repetată a unui antihelmintic din acea clasă. Prin urmare, acest produs trebuie utilizat pe baza evaluării fiecărui caz individual și a informațiilor epidemiologice locale cu privire la susceptibilitatea prezentă a speciilor țintă pentru a limita posibilitatea unei selecții viitoare a rezistenței.

Menținerea eficacității lactonelor macrociclice este esențială pentru controlul *Dirofilaria immitis*, prin urmare, pentru a minimiza riscul de selecție a rezistenței, este recomandată verificarea câinilor atât privind antigenii circulanți, cât și microfiliariile din sânge la începutul fiecărui anotimp, înainte de începerea tratamentelor preventive lunare.

4.5 Precauții speciale pentru utilizare

Precauții speciale pentru utilizare la animale

Se utilizează cu atenție în cazul câinilor cu epilepsie preexistentă.

Nu s-au efectuat studii pe câini bolnavi sau convalescenți; prin urmare, produsul medicinal veterinar trebuie utilizat doar conform evaluării beneficiu-risc efectuată de medicul veterinar responsabil.

Siguranța acestui produs la câinii sensibili la avermectine/la câinii cu o mutație MDR-1 nu a fost demonstrată suficient. Acești câini pot prezenta un risc mai ridicat de reacții adverse atunci când sunt tratați cu acest produs și, prin urmare, tratamentul trebuie aplicat cu o atenție deosebită.

Dozarea corectă nu este posibilă în cazul câinilor care cântăresc mai puțin de 3,9 kg. Prin urmare, nu se recomandă utilizarea produsului medicinal veterinar pentru astfel de câini.

Regimul de dozare recomandat trebuie urmat, dar nu depășit (vezi pct. 4.10).

Utilizarea sigură a dozei maxime recomandate (70 mg/kg spinosad și 1,18 mg/kg milbemicin oximă) administrate sub formă de capsule a fost demonstrată pentru o perioadă de 12 luni. În timpul studiului s-a observat o creștere ușoară a concentrațiilor plasmatice ale enzimelor hepatice și a lățimii distribuției hemoglobinei (*haemoglobin distribution width*, HDW), însă acestor modificări nu li s-au atribuit semne relevante clinic. S-a demonstrat utilizarea sigură în cazuri de supradozare de până la 3,6 ori doza recomandată, în urma administrărilor pe durate de 6 luni.

Înainte de prima administrare, câinii din zonele endemice de dirofilarioza cardiaca sau care au vizitat zone endemice de dirofilarioza cardiaca trebuie testați pentru infestatia existentă cu dirofilarioza cardiaca. La decizia veterinarului, câinii infestați trebuie tratați cu un adulticid pentru a îndepărta viermii *Dirofilaria immitis* adulți.

Se recomandă monitorizarea câinelui tratat timp de până la 24 de ore după administrarea produsului, pentru observarea posibilelor reacții adverse (vezi pct. 4.6). În caz de reacții adverse, consultați medicul veterinar.

Precauții speciale care trebuie luate de persoana care administrează produsul medicinal veterinar la animale

Ingestia accidentală poate provoca reacții adverse.

În caz de ingestie accidentală, solicitați imediat sfatul medicului și prezentați medicului prospectul produsului sau eticheta.

Spălați-vă pe mâini după utilizare.

Copiii nu trebuie să intre în contact cu produsul medicinal veterinar. Ingestia accidentală poate provoca reacții adverse.

4.6 Reacții adverse (frecvență și gravitate)

O reacție adversă observată frecvent este voma, care apare în primele 48 de ore de la administrare. În majoritatea cazurilor, voma a fost trecătoare, ușoară și nu a necesitat tratament simptomatic.

La doze între 30 și 60 mg de spinosad și între 0,5 și 1 mg de milbemicin oximă/ kg greutate corporală, s-au observat frecvent letargie, anorexie/apetit scăzut, diaree, prurit, dermatită și înroșirea pielii și a urechii. Hipersalivatie, tremurul mușchilor, ataxia și convulsiile au fost mai puțin frecvente. Rapoartele post-vânzare pentru spinosad arată că, în cazuri foarte rare, s-au observat orbire, dificultăți de vedere și alte tulburări oculare.

Frecvența reacțiilor adverse este definită utilizând următoarea convenție:

- Foarte frecvente (mai mult de 1 din 10 animale care prezintă reacții adverse în timpul unui tratament)
- Frecvente (mai mult de 1 dar mai puțin de 10 animale din 100 animale)
- Mai puțin frecvente (mai mult de 1 dar mai puțin de 10 animale din 1000 animale)
- Rare (mai mult de 1 dar mai puțin de 10 animale din 10 000 animale)
- Foarte rare (mai puțin de 1 animal din 10 000 animale, inclusiv raportările izolate).

4.7 Utilizare în perioada de gestație, lactație sau în perioada de ouat

Studiile de laborator cu privire la efectul spinosad și al milbemicin oximei efectuate pe șoareci și iepuri nu au demonstrat efecte teratogene, feto-toxice, materno-toxice sau efecte asupra capacității de reproducere a masculilor și femelelor.

La cățelele gestante și care alăptează siguranța acestui produs medicinal veterinar nu a fost stabilită suficient. Spinosadul se excretă în colostru și în laptele cățelelor care alăptează. Nu a fost testată excreția milbemicin oximei la cățelele gestante și care alăptează și nu a fost stabilită siguranța pentru cățelei sugari. Prin urmare, acest produs trebuie utilizat în timpul perioadei de gestație și de lactație doar conform evaluării beneficiu-risc efectuată de medicul veterinar responsabil.

Întrucât siguranța produsului medicinal veterinar la câinii masculi de reproducție nu a fost determinată, acesta trebuie utilizat doar conform evaluării beneficiu-risc efectuată de medicul veterinar responsabil.

4.8 Interacțiuni cu alte produse medicinale sau alte forme de interacțiune

S-a demonstrat că spinosadul și milbemicin oxima sunt substraturi pentru P-glicoproteină (P-gp) și, prin urmare, ar putea interacționa cu alte substraturi P-gp (de exemplu, digoxina, doxorubicina) sau alte lactone macrociclice. Prin urmare, tratamentul concomitent cu alte substraturi P-gp ar putea duce la toxicitate sporită.

Potrivit rapoartelor post-vânzare, în urma utilizării concomitente de spinosad și ivermectină, câinii au prezentat tremurături/spasme, salivatie abundentă, convulsii, ataxie, midriază, orbire și dezorientare.

4.9 Cantități de administrat și calea de administrare

Pentru administrare orală.

Dozaj:

Produsul medicinal veterinar trebuie administrat în conformitate cu următorul tabel, pentru a asigura o doză de 45-70 mg spinosad și de 0,75-1,18 mg milbemicin oximă/kg greutate corporală.

Greutatea corporală (kg) a câinelui	Concentrația și numărul de comprimate de administrat:				
	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

Metodă de administrare:

Produsul medicinal veterinar trebuie administrat împreună cu hrana sau imediat după administrarea acesteia.

Pe baza situației epidemiologice locale, produsul medicinal veterinar poate fi administrat la intervale lunare pe parcursul sezonului la doza recomandată, așa cum este prezentată mai jos. Totuși, acest produs de combinație (Trifexis) nu trebuie administrat timp de mai mult de 6 luni consecutive în decursul unui singur an.

În cazul în care câinele nu acceptă comprimatul(ele) direct, atunci comprimatul(ele) poate (pot) fi amestecat(e) cu hrana. Durata eficacității poate scădea dacă doza se administrează pe stomacul gol.

După administrarea comprimatului, monitorizați câinele îndeaproape. În cazul în care câinele vomită în decurs de o oră de la administrare, iar comprimatul este vizibil, se va administra o nouă doză întreagă.

Dacă uitați o doză, administrați produsul medicinal veterinar împreună cu următoarea porție de hrană. Apoi, începeți un nou program de dozare lunar din ziua respectivă.

Produsul poate fi administrat ca parte a unei strategii de prevenție sezonieră, atunci când sunt prezenți puricii și țânțarii sau melcii/limacșii.

Câini care trăiesc în zone endemice fără dirofilarioza cardiacă:

Trifexis poate fi utilizat ca parte a prevenirii periodice a puricilor (înlocuind tratamentul cu produs monovalent pentru purici) la câini cu infestații cu nematode gastrointestinale simultan diagnosticate. Un singur tratament este eficient pentru tratarea nematodelor gastrointestinale. După tratamentul infestației cu nematode, trebuie să fie continuată prevenirea suplimentară a puricilor cu un produs monovalent.

Câini care locuiesc în zone endemice cu dirofilarioza cardiacă:

Înainte de tratamentul cu Trifexis, trebuie luate în considerare sfaturile de la pct. 4.5.

Pentru prevenirea dirofilariozei cardiace și tratamentul concomitent și prevenirea infestațiilor cu purici, produsul medicinal veterinar trebuie administrat la intervale lunare regulate în timpul perioadei din an în care sunt prezenți țânțarii și puricii. Produsul medicinal veterinar trebuie administrat cu 1 lună înaintea apariției preconizate a țânțarilor. Se recomandă ca tratamentul de prevenire a dirofilariozei cardiace să fie continuat la intervale lunare regulate timp de cel puțin 1 lună după ultima expunere la țânțari, dar să nu se utilizeze Trifexis timp de mai mult de 6 luni consecutive în decursul unui singur an.

Atunci când Trifexis se utilizează pentru a înlocui un alt produs pentru prevenirea dirofilariozei cardiace, prima doză de Trifexis trebuie administrată în decurs de o lună de la ultima doză a medicației anterioare.

Câinii care călătoresc într-o regiune cu dirofilarioza cardiacă trebuie să înceapă medicația în decurs de o lună după sosirea în regiune. Tratamentul de prevenire a dirofilariozei cardiace trebuie să fie continuat lunar, cu ultima administrare efectuată la o lună după ce câinele a părăsit regiunea, dar să nu se utilizeze Trifexis timp de mai mult de 6 luni consecutive în decursul unui singur an.

Pentru prevenirea bolii provocate de viermi pulmonari prin reducerea nivelului de infectare cu larve de *Angiostrongylus vasorum* în stadiul adult imatur (L5) și tratamentul și prevenirea concomitente a infestațiilor cu purici, produsul medicinal veterinar trebuie administrat la intervale lunare regulate în timpul anului, atunci când sunt prezenți melcii/limacșii și puricii. Se recomandă ca prevenția infestației cu viermi pulmonari să fie continuată timp de cel puțin 1 lună după ultima expunere la limacși și melci, dar nu pentru mai mult de 6 luni consecutive de utilizare a Trifexis în decursul unui an.

Solicitați sfatul medicului veterinar privind momentul optim de începere a tratamentului cu acest produs medicinal veterinar.

4.10 Supradozare (simptome, proceduri de urgență, antidoturi), după caz

Administrarea orală a comprimatelor conținând o combinație de spinosad și milbemicin oximă în doze lunare medii cumulative de până la 255 mg spinosad și 4,2 mg milbemicin oximă / kg greutate corporală (până la de 3,6 ori doza maximă recomandată) în cadrul a 6 perioade de dozare consecutive la câinii tineri a fost bine tolerată. Voma a fost observată atât la câinii tratați, cât și la câinii de control cu aceeași frecvență. Reacțiile adverse observate pe parcursul acestui studiu au inclus vomă, diaree, leziuni ale pielii, salivatie, tremur, apatie, tuse și vocalizare.

La supradoze acute corespunzând cu de 1,5 ori doza maximă recomandată, voma a apărut la 17% din câini, iar hipersalivatie a apărut la 8% din câini. La supradoze acute corespunzând cu de 3 ori doza maximă recomandată, voma a apărut la jumătate dintre animale, uneori în mod repetat. La de trei ori doza maximă recomandată, au fost observate evenimente adverse cu o potențială origine neurologică, de ex. activitate scăzută (8%), hipersalivatie (17%) sau mers dificil (8%). Scaderea activității a fost observată cu aceeași frecvență atât la câinii de control, cât și la cei tratați cu de 3 ori doza maximă recomandată. Toate reacțiile adverse au fost trecătoare și nu au necesitat tratament.

După administrarea de spinosad, s-a observat creșterea incidenței vomei în ziua respectivă sau în ziua de după administrarea dozei, în funcție de doză. Cel mai probabil, voma este provocată de un efect local asupra intestinului subțire. La doze mai mari decât doză recomandată, voma devine foarte frecventă.

La câinii cărora li s-au administrat doze multiple mai mari doar de milbemicin oximă (5-10 mg/kg), s-a observat neurotoxicitate caracterizată prin depresie, ataxie, tremurături, midriază și salivatie în exces, care au fost trecătoare și ușoare.

Nu există niciun antidot. În cazul reacțiilor clinice adverse, efectuați tratament simptomatic.

4.11 Timp de așteptare

Nu este cazul.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

Grupa farmacoterapeutică: Produse antiparazitare, insecticide și repelente – endectocide.
Codul veterinar ATC: QP54AB51 (combinații de milbemicin).

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Spinosad conține spinosin A și spinosin D. Activitatea insecticidă a spinosadului este caracterizată de o excitație nervoasă, care produce contracții musculare și tremur, prostrație, paralizie și moartea rapidă a puricilor. Aceste efecte sunt provocate în principal de activarea receptorilor nicotinici de acetilcolină (nAChR). Nu interacționează cu locurile de legare cunoscute ale altor insecticide nicotinice sau GABAergice, precum neonicotinoidele (imidacloprid sau nitenpiram), fipronil, milbemicinele, avermectinele (de ex., selamectina) sau ciclodienele, ci printr-un mecanism insecticid inovator. Prin urmare, spinosad are un mod de acțiune diferit față de alte produse pentru controlul insectelor sau al puricilor. Spinosad începe să omoare puricii după 30 de minute de la administrare; 100% dintre purici sunt morți/muribunzi în decurs de 4 ore de la tratament.

Milbemicin oxima este un endectocid antiparazitar care aparține lactonelor macrociclice. Milbemicin oxima este izolată din fermentarea *Streptomyces hygroscopicus* var. *aureolacrimosus*. Este activă împotriva acarienilor, a formelor larvale și adulte ale nematodelor, precum și a larvelor de *Dirofilaria immitis*. Activitatea milbemicin oximei este legată de acțiunea sa asupra neurotransmisiei la nevertebrate. Milbemicin oxima, precum avermectinele și alte milbemicine, crește permeabilitatea membranelor a nematodelor și insectelor la ioni de clor prin canalele ionilor de clor, controlate de glutamat (legate de receptorii GABA și ai glicinei la vertebrate). Acest lucru duce la hiperpolarizarea membranei neuromusculare și la paralizia flască și moartea paraziților.

5.2 Particularități farmacocinetice

Aproximativ 90% din spinosad constă din spinosinele A și D. Din această proporție de 90%, raportul dintre spinosin A și A+D este 0,85, dacă se calculează ca spinosin A/spinosin A+D. Consistența acestei cifre în studiile farmacocinetice și de altă natură arată comparabilitatea în ceea ce privește absorbția, metabolismul și eliminarea principalelor două tipuri de spinosine.

După administrarea orală a 45 mg spinosad și 0,75 mg milbemicin oximă/kg greutate corporală la câinii hrăniți, spinosinele A și D sunt absorbite rapid și se distribuie considerabil. Capacitatea de legare a proteinelor plasmatică este ridicată (>98%). S-a demonstrat că biodisponibilitatea este ridicată. T_{max} mediu pentru spinosinele A și D a fost de 4 ore și timpul mediu de înjumătățire pentru eliminare a variat între 131 și 135 ore. Valorile ASC au crescut aproximativ liniar, în timp ce C_{max} a prezentat o creștere ușor mai mică decât cea liniară cu creșterea dozelor, în intervalul terapeutic de dozare propus. În plus, în studiile care conțin doar spinosad, valorile ASC și C_{max} au fost mai ridicate la câinii hrăniți decât la cei care nu primiseră hrană și, prin urmare, se recomandă administrarea împreună cu hrana la câini, aceasta maximizând șansele ca puricii să ingereze cantități letale de spinosad.

În studiile efectuate doar cu spinosad, metaboliții biliari, fecali și urinari primari, atât la șoareci, cât și la câini, au fost identificați ca spinosine demetilate, conjugate cu glutatona ale compușilor principali și spinosinelor N-demetilate A și D. Excreția se realizează în principal prin bilă și fecale și prin urină, într-o proporție mai redusă. Excreția fecală a reprezentat marea majoritate a metaboliților, în cazul câinilor.

Milbemicin oxima este o lactonă macrocyclică sistemică care conține doi factori majori, A_3 și A_4 (raportul $A_3:A_4$ este 20:80). Spre deosebire de spinosad, nu se menține un raport constant al factorilor individuali în studiile farmacocinetice. Milbemicin A_4 5-oxima are tendința de a se elimina mai lent, având ca rezultat o expunere de aproximativ 10 ori mai mare decât milbemicin A_3 5-oxima. Concentrațiile plasmatică de milbemicin oximă și unii parametri farmacocinetici au valori crescute în prezența spinosad. Milbemicin A_3 și A_4 5-oxima sunt absorbite rapid și se distribuie considerabil la câini, după administrarea orală. Capacitatea de legare a proteinelor plasmatică este ridicată (>96%). S-a demonstrat că biodisponibilitatea este ridicată. T_{max} mediu pentru milbemicin A_3 și A_4 5-oximă a fost, de obicei, de 4 ore și timpul mediu de înjumătățire pentru eliminare a fost de 33,9 și 77,2 ore. Valorile ASC au crescut aproximativ liniar, în timp ce C_{max} a prezentat o creștere ușor mai mică decât cea liniară cu creșterea dozelor, în intervalul terapeutic de dozare propus.

Metaboliții fecali și urinari primari au fost identificați la câini sub formă de conjugate de glucuronide ale milbemicin A_3 sau A_4 5-oximei, milbemicin A_3 sau A_4 5-oximei dealchilate și milbemicin A_4 5-oximei hidroxlitate. La șoarecii care au primit doze de milbemicin A_4 5-oximă, principalii metaboliți identificați în urină și fecale au fost mono-, di- și trihidroxi milbemicin A_4 5-oximă. La câini, hidroximilbemicin A_4 5-oxima a fost detectată doar în plasmă, dar nu și în urină sau fecale, sugerând excreția predominantă de metaboliți conjugați la câine. Excreția se realizează în principal prin fecale, dar și prin urină, într-o proporție mai redusă. Excreția fecală a reprezentat marea majoritate a metaboliților, în cazul câinilor.

Administrarea orală lunară repetată de spinosad și milbemicin oximă în decurs de șase luni a relevat semne ale acumulării de spinosad și milbemicin oximă la câinii tineri. La câinii tineri, administrarea orală repetată de spinosad și milbemicin oximă în decurs de șase luni a dus la creșterea concentrațiilor plasmatică minime de spinosad și milbemicin oximă pe durata studiului. Concentrațiile minime de spinosad s-au dublat lunar până în luna 5. Creșterea concentrațiilor plasmatică a fost puternic corelată cu o creștere a timpului de înjumătățire pentru eliminare terminal. Într-un alt studiu, în urma administrării orale repetate a 70 mg de spinosad și 1,18 mg de milbemicin oximă/kg de greutate corporală la câinii tineri hrăniți, timp de douăsprezece luni consecutive, starea de echilibru pentru expunerea sistemică (ASC) a fost atinsă până la luna 7. La momentul respectiv, expunerea sistemică (ASC) la animalele tinere a fost comparabilă cu cea de la animalele adulte. C_{max} a fost comparabilă la animalele tinere și adulte începând cu luna 1, indicând absența riscului de toxicitate acută. La câinii adulți, după administrarea orală repetată de spinosad și milbemicin oximă timp de șase luni consecutive, creșterile timpului de înjumătățire pentru eliminare au fost observate timp de până la 3 luni. Într-un studiu separat, cu trei administrări lunare consecutive, nu s-au observat creșteri ale C_{max} , ASC sau timpului de înjumătățire pentru eliminare atunci când au fost comparate valorile din luna a treia și din prima lună. Într-un alt studiu, după administrarea orală repetată a 70 mg de spinosad și 1,18 mg de milbemicin oximă/kg de greutate corporală la câinii adulți hrăniți, timp de treisprezece luni, starea de echilibru pentru expunerea sistemică (ASC) a fost atinsă la luna 1 pentru milbemicin oximă

și la luna 3 pentru spinosad. Într-un alt studiu, după administrarea lunară repetată pe cale orală a 70 mg spinosad și 1,18 mg milbemicin oximă/kg de greutate corporală la câini adulți hrăniți timp de douăsprezece luni consecutive, starea de echilibru pentru expunerea sistemică (ASC) a fost atinsă la luna 3.

6. PARTICULARITĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Celuloză microcristalină
Hidroxipropilceluloză
Silice coloidală anhidră
Croscarmeloză sodică
Stearat de magneziu
Aromă artificială de vită

6.2 Incompatibilități

Nu este cazul.

6.3 Perioadă de valabilitate

Perioada de valabilitate a produsului medicinal veterinar așa cum este ambalat pentru vânzare: 3 ani.

6.4 Precauții speciale pentru depozitare

Acest produs medicinal veterinar nu necesită condiții speciale de depozitare.

6.5 Natura și compoziția ambalajului primar

Pachete cu blistere (a câte 1, 3 sau 6 comprimate masticabile) în cutie de carton. Pachetele cu blistere sunt alcătuite din folii de aluminiu, sigilate la cald cu un strat pe bază de PVC (suprafața de contact a produsului este PVC).

Cutie de carton care conține 1 pachet cu blistere.

Nu toate dimensiunile de ambalaj pot fi comercializate.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea produselor medicinale veterinare neutilizate sau a deșeurilor provenite din utilizarea unor astfel de produse

Orice produs medicinal veterinar neutilizat sau deșeu provenit din utilizarea unor astfel de produse trebuie eliminat în conformitate cu cerințele locale.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

8. NUMĂRUL (NUMERELE) AUTORIZAȚIEI DE COMERCIALIZARE

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

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI/REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări: 19/09/2013

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Informații detaliate referitoare la acest produs medicinal veterinar sunt disponibile pe website-ul Agenției Europene a Medicamentelor: <http://www.ema.europa.eu/>.

11. INTERDICȚII PENTRU VÂNZARE, ELIBERARE ȘI/SAU UTILIZARE

Nu este cazul.

ANEXA II

- A. PRODUCĂTORUL RESPONSABIL PENTRU ELIBERAREA SERIILOR DE PRODUS**
- B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND ELIBERAREA SAU UTILIZAREA**
- C. DECLARAȚIE REFERITOARE LA LIMITELE MAXIME DE REZIDUURI**
- D. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE COMERCIALIZARE**

A. PRODUCĂTORUL RESPONSABIL PENTRU ELIBERAREA SERIILOR DE PRODUS

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

B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII \ PRIVIND ELIBERAREA SAU UTILIZAREA

Produs medicinal veterinar supus eliberării cu rețetă veterinară.

C. DECLARAȚIE REFERITOARE LA LIMITELE MAXIME DE REZIDUURI

Nu este cazul.

D. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE COMERCIALIZARE

Produsul medicinal numai este autorizat

ANEXA III
ETICHETARE ȘI PROSPECT

Produsul medicinal nu mai este autorizat

A. ETICHETARE

INFORMAȚII CARE TREBUIE ÎNSCRISE PE AMBALAJUL SECUNDAR

Cutie de carton

1. DENUMIREA PRODUSULUI MEDICINAL VETERINAR

Trifexis 270 mg/4,5 mg comprimate masticabile pentru câini (3.9 –6.0 kg)

Trifexis 425 mg/7,1 mg comprimate masticabile pentru câini (6.1-9.4 kg)

Trifexis 665 mg/11,1 mg comprimate masticabile pentru câini (9.5-14.7 kg)

Trifexis 1040 mg/17,4 mg comprimate masticabile pentru câini (14.8-23.1 kg)

Trifexis 1620 mg/27 mg comprimate masticabile pentru câini (23.2-36.0 kg)

spinosad/milbemicin oximă

2. DECLARAREA SUBSTANȚELOR ACTIVE ȘI A ALTOR SUBSTANȚE

spinosad 270 mg/milbemicin oximă 4,5 mg

spinosad 425 mg/milbemicin oximă 7,1 mg

spinosad 665 mg/milbemicin oximă 11,1 mg

spinosad 1040 mg/milbemicin oximă 17,4 mg

spinosad 1620 mg/milbemicin oximă 27 mg

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Comprimate masticabile

4. DIMENSIUNEA AMBALAJULUI

1 comprimat masticabil

3 comprimate masticabile

6 comprimate masticabile

5. SPECII ȚINTĂ

Câini

6. INDICAȚIE (INDICAȚII)

Pentru tratamentul și prevenirea infestațiilor cu purici, atunci când este indicată prevenirea concomitentă a dirofilariozei cardiace, angiostrongilozei și/sau în tratamentul concomitent al infestațiilor gastrointestinale cu nematode.

7. MOD ȘI CALE DE ADMINISTRARE

A se administra împreună cu hrana.

Citiți prospectul înainte de utilizare.

8. TIMP DE AȘTEPTARE

9. ATENȚIONARE (ATENȚIONĂRI) SPECIALĂ (SPECIALE), DUPĂ CAZ

Citiți prospectul înainte de utilizare.

10. DATA EXPIRĂRII

EXP {lună/an}

11. CONDIȚII SPECIALE DE DEPOZITARE

12. PRECAUȚII SPECIALE PENTRU ELIMINAREA PRODUSELOR NEUTILIZATE SAU A DEȘEURILOR, DUPĂ CAZ

Eliminarea: citiți prospectul produsului.

13. MENȚIUNEA „NUMAI PENTRU UZ VETERINAR” ȘI CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND ELIBERAREA ȘI UTILIZAREA, după caz

„Numai pentru uz veterinar” Se eliberează numai pe bază de rețetă veterinară.

14. MENȚIUNEA „A NU SE LĂSA LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR”

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

15. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE COMERCIALIZARE

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

16. NUMĂRUL (NUMERELE) AUTORIZAȚIEI DE COMERCIALIZARE

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

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

17. NUMĂRUL DE FABRICAȚIE AL SERIEI DE PRODUS
--

Lot {număr}

INFORMAȚII MINIME CARE TREBUIE ÎNSCRISE PE BLISTERE
--

BLISTER

1. DENUMIREA PRODUSULUI MEDICINAL VETERINAR
--

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

2. NUMELE DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE COMERCIALIZARE

Eli Lilly and Company Ltd

3. DATA EXPIRĂRII

EXP {lună/an}

4. NUMĂRUL SERIEI

Lot {număr}

5. MENȚIUNEA „NUMAI PENTRU UZ VETERINAR”

Numai pentru uz veterinar.

Produsul medicinal nu mai este autorizat

B. PROSPECT

PROSPECT PENTRU
Trifexis 270 mg/4,5 mg comprimate masticabile pentru câini
Trifexis 425 mg/7,1 mg comprimate masticabile pentru câini
Trifexis 665 mg/11,1 mg comprimate masticabile pentru câini
Trifexis 1040 mg/17,4 mg comprimate masticabile pentru câini
Trifexis 1620 mg/27 mg comprimate masticabile pentru câini

1. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE COMERCIALIZARE ȘI A DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE FABRICARE, RESPONSABIL PENTRU ELIBERAREA SERIILOR DE PRODUS, DACĂ SUNT DIFERITE

Deținătorul autorizației de comercializare:

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

Producător responsabil pentru eliberarea seriei:

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

2. DENUMIREA PRODUSULUI MEDICINAL VETERINAR

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

spinosad / milbemicin oximă

3. DECLARAREA (SUBSTANȚEI) SUBSTANȚELOR ACTIVE ȘI A ALTOR INGREDIENTE

Substanțe active:

Fiecare comprimat conține:

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

Comprimatele sunt marmorate, de culoare cafenie până la maro, rotunde și masticabile. Următoarea listă prezintă codul și numărul de linii de divizare marcate pe fiecare comprimat, în funcție de concentrație:

Trifexis 270 mg/4,5 mg comprimate:	4333 și 2 linii de divizare
------------------------------------	-----------------------------

Trifexis 425 mg/7,1 mg comprimate	4346 și 3 linii de divizare
Trifexis 665 mg/11,1 mg comprimate:	4347 și fără linii de divizare
Trifexis 1040 mg/17,4 mg comprimate:	4349 și 4 linii de divizare
Trifexis 1620 mg/27 mg comprimate:	4336 și 5 linii de divizare

4. INDICAȚIE (INDICAȚII)

Pentru tratamentul și prevenirea infestațiilor cu purici (*Ctenocephalides felis*) la câini, atunci când sunt prezente concomitent una sau mai multe dintre indicațiile următoare:

- prevenirea dirofilariozei cardiace (*Dirofilaria immitis* L3, L4),
- prevenirea angiostrongilozei prin reducerea nivelului de infectare cu *Angiostrongylus vasorum* în stadii adulte imature (L5)
- tratamentul infestațiilor gastrointestinale cu nematode: viermi cârlig (*Ancylostoma caninum*, larve L4, adult imaturi L5), viermi cilindrici (*Toxocara canis*, adult imatur L5 și *Toxascaris leonina* adult) și viermi bici (*Trichuris vulpis* adult).

Efectul preventiv împotriva reinfestării cu purici este un rezultat al activității adulticide și al reducerii producției de ouă și persistă până la 4 săptămâni după o singură administrare a acestui produs.

Produsul medicinal veterinar poate fi folosit în cadrul unei strategii de tratament pentru controlul dermatitei alergice la purici (DAP).

5. CONTRAINDICAȚII

Nu se utilizează pentru câini sub vârsta de 14 săptămâni.

Nu se utilizează în caz de hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienți.

6. REACȚII ADVERSE

O reacție adversă observată frecvent este voma, care apare în primele 48 de ore de la administrare. În majoritatea cazurilor, voma a fost trecătoare, ușoară și nu a necesitat tratament simptomatic.

La doze între 30 și 60 mg de spinosad și între 0,5 și 1 mg de milbemicin oximă/ kg greutate corporală, s-au observat frecvent letargie, anorexie/apetit scăzut, diaree, prurit, dermatită și înroșirea pielii și a urechii. Hipersalivatie, tremurul mușchilor, ataxia și convulsiile au fost mai puțin frecvente. Rapoartele post-vânzare pentru spinosad arată că, în cazuri foarte rare, s-au observat orbire, dificultăți de vedere și alte tulburări oculare.

Frecvența reacțiilor adverse este definită utilizând următoarea convenție:

- Foarte frecvente (mai mult de 1 din 10 animale care prezintă reacții adverse în timpul unui tratament)
- Frecvente (mai mult de 1 dar mai puțin de 10 animale din 100 animale)
- Mai puțin frecvente (mai mult de 1 dar mai puțin de 10 animale din 1000 animale)
- Rare (mai mult de 1 dar mai puțin de 10 animale din 10 000 animale)
- Foarte rare (mai puțin de 1 animal din 10 000 animale, inclusiv raportările izolate).

Dacă observați reacții grave sau alte efecte care nu sunt menționate în acest prospect, vă rugăm informați medicul veterinar.

7. SPECII ȚINTĂ

Câini.

8. POSOLOGIE PENTRU FIECARE SPECIE, CALE (CĂI) DE ADMINISTRARE ȘI MOD DE ADMINISTRARE

Pentru administrare orală.

Dozaj:

Produsul medicinal veterinar trebuie administrat în conformitate cu următorul tabel, pentru a asigura o doză de 45-70 mg spinosad și de 0,75-1,18 mg milbemicin oximă/kg greutate corporală.

Greutatea corporală (kg) a câinelui	Concentrația și numărul de comprimate de administrat:				
	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

Metodă de administrare:

Trifexis comprimate trebuie să se administreze câinelui împreună cu hrana sau imediat după administrarea hranei.

Pe baza situației epidemiologice locale și a deciziei medicului veterinar care efectuează prescrierea, produsul medicinal veterinar poate fi administrat la intervale lunare pe parcursul sezonului la doza recomandată, așa cum este prezentată mai jos. Totuși, acest produs de combinație (Trifexis) nu trebuie administrat timp de mai mult de 6 luni consecutive în decursul unui singur an.

În cazul în care câinele nu acceptă comprimatul(ele) direct, atunci comprimatul(ele) poate (pot) fi amestecat(e) cu hrana acestuia. Durata eficacității poate scădea dacă doza se administrează pe stomacul gol.

După administrarea comprimatului, monitorizați câinele cu atenție. Dacă apar vărsături în decurs de o oră de la administrare, iar comprimatul este vizibil, administrați din nou o doză altă doză completă.

Dacă este omisă o doză, administrați produsul medicinal veterinar la următoarea oferire de hrană. Apoi începeți o nouă schemă lunară de administrare a dozelor din ziua respectivă.

Produsul poate fi administrat ca parte a unei strategii de prevenție sezonieră, atunci când sunt prezenți puricii și țânțarii sau melcii/limacșii.

Câini care trăiesc în zone endemice fără dirofilarioza cardiacă:

Trifexis poate fi utilizat ca parte a prevenirii periodice a puricilor (înlocuind tratamentul cu produs monovalent pentru purici) la câini cu infestații cu nematode gastrointestinale simultane diagnosticate. Un singur tratament este eficient pentru tratarea nematodelor gastrointestinale. După tratamentul infestației cu nematode, trebuie să fie continuată prevenirea suplimentară a puricilor cu un produs monovalent.

Câini care locuiesc în zone endemice de dirofilarioza cardiacă:

Înainte de tratamentul cu Trifexis, trebuie luate în considerare sfaturile de la pct. 12.

Pentru prevenirea dirofilariozei cardiace și tratamentul concomitent și prevenirea infestărilor cu purici, produsul medicinal veterinar trebuie administrat la intervale lunare regulate în timpul perioadei din an în care sunt prezenți țânțarii și puricii. Produsul medicinal veterinar trebuie administrat cu 1 lună înaintea apariției preconizate a țânțarilor. Se recomandă ca tratamentul de prevenire a dirofilariozei cardiace să fie continuat la intervale lunare regulate timp de cel puțin 1 lună după ultima expunere la țânțari, dar să nu se utilizeze Trifexis timp de mai mult de 6 luni consecutive în decursul unui singur an.

Atunci când Trifexis se utilizează pentru a înlocui un alt produs pentru prevenirea dirofilariozei cardiace, prima doză de Trifexis trebuie administrată în decurs de o lună de la ultima doză a medicației anterioare.

Câinii care călătoresc într-o regiune cu dirofilarioza cardiacă trebuie să înceapă medicația în decurs de o lună după sosirea în regiune. Tratamentul de prevenire dirofilariozei cardiace trebuie să fie continuat lunar, cu ultima administrare efectuată la o lună după ce câinele a părăsit regiunea, dar să nu se utilizeze Trifexis timp de mai mult de 6 luni consecutive în decursul unui singur an.

Pentru prevenirea bolii provocate de viermi pulmonari prin reducerea nivelului de infectare cu larve de *Angiostrongylus vasorum* în stadiul adult imatur (L5) și tratamentul și prevenirea concomitente a infestării cu purici, produsul medicinal veterinar trebuie administrat la intervale lunare regulate în timpul anului, atunci când sunt prezenți melcii/limacșii și puricii. Se recomandă ca prevenția infestării cu viermi pulmonari să fie continuată timp de cel puțin 1 lună după ultima expunere la limacși și melci, dar nu pentru mai mult de 6 luni consecutive de utilizare a Trifexis în decursul oricărui an. Solicitați sfatul medicului veterinar privind momentul optim de începere a tratamentului cu acest produs medicinal veterinar.

9. RECOMANDĂRI PRIVIND ADMINISTRAREA CORECTĂ

Produsul medicinal veterinar trebuie administrat împreună cu hrana sau imediat după administrarea acesteia. În cazul în care câinele nu acceptă comprimatul(ele) direct, atunci comprimatul(ele) poate (pot) fi amestecat(e) cu hrana. Durata eficacității poate scădea dacă doza se administrează pe stomacul gol.

După administrarea comprimatului, monitorizați câinele îndeaproape. În cazul în care câinele vomită în decurs de o oră de la administrare, iar comprimatul este vizibil, se va administra o nouă doză întreagă.

Dacă uitați o doză, administrați produsul împreună cu următoarea porție de hrană. Apoi, începeți un nou program lunar de dozare din ziua respectivă.

10. TIMP DE AȘTEPTARE

Nu este cazul.

11. PRECAUȚII SPECIALE PENTRU DEPOZITARE

A nu se lăsa la vedere și îndemâna copiilor.

A nu se utiliza acest produs veterinar după data expirării marcată pe blister după EXP.

Acest produs medicinal veterinar nu necesită condiții speciale de depozitare.

12. ATENȚIONARE (ATENȚIONĂRI) SPECIALĂ (SPECIALE)

Precauții speciale pentru fiecare specie țintă:

Trifexis comprimate trebuie să se utilizeze doar atunci când medicul veterinar a confirmat diagnosticul de infestație mixtă (sau riscul de infestație, acolo unde se aplică prevenția) în același timp (vezi pct. 4).

Trebuie tratați toți câinii dintr-o gospodărie. Pisicile din gospodărie trebuie tratate cu un produs autorizat pentru utilizarea în cazul speciei respective.

Puricii de la animalele de companie infestază frecvent coșul, culcușul și zonele lor obișnuite de odihnă, precum covoarele și tapiteriile. În cazul unei infestări masive cu purici și la începutul măsurilor de control, aceste zone trebuie tratate cu un insecticid adecvat și apoi aspirate în mod regulat.

Puricii pot persista o perioadă de timp după administrarea produsului, ca urmare a apariției puricilor adulți din pupele care se află deja în mediul ambiant. Tratamentele lunare regulate cu substanța activă insecticidă (spinosad) întrerup ciclul de viață al puricilor și pot fi utilizate pentru controlul populației de purici din gospodăriile contaminate.

Rezistența paraziților la oricare clasă specifică de antihelmintice poate apărea după utilizarea frecventă, repetată a unui antihelmintic din acea clasă. Prin urmare, acest produs trebuie utilizat pe baza evaluării fiecărui caz individual și a informațiilor epidemiologice locale cu privire la susceptibilitatea prezentă a speciilor țintă pentru a limita posibilitatea unei selecții viitoare a rezistenței.

Menținerea eficacității lactonelor macrociclice este esențială pentru controlul *Dirofilaria immitis*, prin urmare, pentru a minimiza riscul de selecție a rezistenței, este recomandată verificarea câinilor atât privind antigenii circulanți, cât și privind microfilariele din sânge la începutul fiecărui anotimp, înainte de începerea tratamentelor preventive lunare.

Precauții speciale pentru utilizare la animale:

Se utilizează cu atenție în cazul câinilor cu epilepsie preexistentă.

Nu s-au efectuat studii pe câini bolnavi sau convalescenți; prin urmare, produsul medicinal veterinar trebuie utilizat doar conform evaluării beneficiu-risc efectuată de medicul veterinar responsabil.

Siguranța acestui produs la câinii sensibili la avermectine/la câinii cu o mutație MDR-1 nu a fost demonstrată suficient. Acești câini pot prezenta un risc mai ridicat de reacții adverse atunci când sunt tratați cu produsul și, prin urmare, tratamentul trebuie aplicat cu o atenție deosebită.

Dozarea corectă nu este posibilă în cazul câinilor care cântăresc mai puțin de 3,9 kg. Prin urmare, nu se recomandă utilizarea produsului pentru astfel de câini.

Regimul de dozare recomandat trebuie urmat, dar nu depășit.

Utilizarea sigură a dozei maxime recomandate (70 mg/kg spinosad și 1,18 mg/kg milbemicin oximă) administrate sub formă de capsule a fost demonstrată timp de 12 luni. În timpul studiului s-a observat o creștere ușoară a concentrațiilor plasmatice ale enzimelor hepatice și a lățimii distribuției hemoglobinei (*haemoglobin distribution width*, HDW), însă acestor modificări nu li s-au atribuit semne relevante clinic. S-a demonstrat utilizarea sigură în cazuri de supradozare de până la 3,6 ori doza recomandată, în urma administrărilor pe durate de 6 luni.

Înainte de prima utilizare a produsului, câinii din zonele endemice de dirofilarioză cardiacă sau care au vizitat zone endemice de dirofilarioză cardiacă trebuie testați pentru infestația existentă cu dirofilarioză cardiacă. La decizia veterinarului, câinii infestați trebuie tratați cu un adulticid pentru a îndepărta viermii *Dirofilaria immitis* adulți.

Se recomandă monitorizarea câinelui tratat timp de până la 24 de ore după administrarea produsului, pentru observarea posibilelor reacții adverse (vezi pct. 6). În caz de reacții adverse, consultați medicul veterinar.

Precauții speciale care vor fi luate de persoana care administrează produsul medicinal veterinar la animale:

Spălați-vă pe mâini după utilizare.

Ingestia accidentală poate provoca reacții adverse.

În caz de ingestie accidentală, solicitați imediat sfatul medicului și prezentați medicului prospectul produsului sau eticheta.

Copiii nu trebuie să intre în contact cu produsul medicinal veterinar. Ingestia accidentală poate provoca reacții adverse.

Gestație și lactație:

Studiile de laborator (pe șoareci și iepuri) cu privire la efectul spinosad și al milbemicin oximei nu au demonstrat efecte teratogene, feto-toxice, materno-toxice sau efecte asupra capacității de reproducere a masculilor și femelelor.

La cățelele gestante și care alăptează, siguranța acestui produs medicinal veterinar nu a fost stabilită suficient. Spinosadul se excretă în colostru și în laptele cățelelor care alăptează. Nu a fost testată excreția milbemicin oximei la cățelele care alăptează și nu a fost stabilită siguranța pentru căteii sugari. Prin urmare, acest produs trebuie utilizat în timpul perioadei de gestație și de lactație doar conform evaluării beneficiu-risc efectuată de medicul veterinar responsabil.

Fertilitatea:

Întrucât siguranța acestui produs medicinal veterinar la câinii masculi de reproducție nu a fost determinată, acesta trebuie utilizat doar conform evaluării beneficiu-risc efectuată de medicul veterinar responsabil.

Interacțiuni cu alte produse medicinale și alte forme de interacțiune:

S-a demonstrat că spinosadul și milbemicin oxima sunt substraturi pentru P-glicoproteină (P-gp) și, prin urmare, ar putea interacționa cu alte substraturi P-gp (de exemplu, digoxina, doxorubicina) sau alte lactone macrociclice. Prin urmare, tratamentul concomitent cu alte substraturi P-gp ar putea duce la toxicitate sporită.

Rapoarte post-vânzare: în urma utilizării concomitente de spinosad și ivermectină, câinii au prezentat tremurături/smucituri, salivatie abundentă, convulsii, ataxie, midriază, orbire și dezorientare.

Supradozare (simptome, proceduri de urgență, antidot):

Administrarea orală a comprimatelor conținând o combinație de spinosad și milbemicin oximă în doze lunare medii cumulative de până la 255 mg spinosad și 4,2 mg milbemicin oximă/ kg greutate corporală (până la de 3,6 ori doza de tratament recomandată) în cadrul a 6 perioade de dozare consecutive la câinii tineri, a fost bine tolerată. Voma a fost observat atât la câinii tratați, cât și la câinii de control cu aceeași frecvență. Reacțiile adverse observate pe parcursul acestui studiu au inclus vomă, diaree, leziuni ale pielii, salivatie, tremur, apatie, tuse și vocalizare.

La supradoze acute corespunzând cu de 1,5 ori doza maximă recomandată, voma a apărut la 17% din câini, iar hipersalivatie a apărut la 8% din câini. La supradoze acute corespunzând cu de 3 ori doza maximă recomandată, voma a apărut la jumătate dintre animale, uneori în mod repetat. La de trei ori doza maximă recomandată, au fost observate evenimente adverse cu o potențială origine neurologică, de ex. activitate scăzută (8%), hipersalivatie (17%) sau mers dificil (8%). Activitatea scăzută a fost observată cu aceeași frecvență atât la câinii de control, cât și la cei tratați cu de 3 ori doza maximă recomandată. Toate reacțiile adverse au fost trecătoare și nu au necesitat tratament.

După administrarea de spinosad, s-a observat creșterea incidenței vomei în ziua respectivă sau în ziua de după administrarea dozei, în funcție de doză. Cel mai probabil, voma este provocată de un efect

local asupra intestinului subțire. La doze mai mari decât doză recomandată, voma devine un eveniment foarte frecvent.

La câinii cărora li s-au administrat doze multiple mai mari doar de milbemicin oximă (5-10 mg/kg), s-a observat neurotoxicitate caracterizată prin depresie, ataxie, tremurături, midriază și salivatie în exces, care au fost trecătoare și ușoare.

Nu există niciun antidot. În cazul reacțiilor clinice adverse, efectuați tratament simptomatic.

13. PRECAUȚII SPECIALE PENTRU ELIMINAREA PRODUSULUI NEUTILIZAT SAU A DEȘEURILOR, DUPĂ CAZ

Medicamentele nu trebuie aruncate în ape reziduale sau resturi menajere.

Solicitați medicului veterinar informații referitoare la modalitatea de eliminare a medicamentelor care nu mai sunt necesare. Aceste măsuri contribuie la protecția mediului.

14. DATE ÎN BAZA CĂRORA A FOST APROBAT ULTIMA DATĂ PROSPECTUL

Informații detaliate referitoare la acest produs sunt disponibile pe website-ul Agenției Europene a Medicamentelor: <http://www.ema.europa.eu/>.

15. ALTE INFORMAȚII

Informații suplimentare pentru medicul veterinar care efectuează prescrierea:

Spinosad conține spinosin A și spinosin D. Activitatea insecticidă a spinosadului este caracterizată de o excitație nervoasă, care produce contracții musculare și tremur, prostrație, paralizie și moartea rapidă a puricilor. Aceste efecte sunt provocate în principal de activarea receptorilor nicotinici de acetilcolină (nAChR). Nu interacționează cu locurile de legare cunoscute ale altor insecticide nicotinice sau GABAergice, precum neonicotinoidele (imidacloprid sau nitenpiram), fipronil, milbemicinele, avermectinele (de ex., selamectina) sau ciclopiroximele, ci printr-un mecanism insecticid inovator. Prin urmare, spinosad are un mod de acțiune diferit față de alte produse pentru controlul insectelor sau al puricilor. Spinosad începe să omoare puricii după 30 de minute de la administrare; 100% dintre purici sunt morți/muribunzi în decurs de 4 ore de la tratament.

Milbemicin oxima este un endectocid antiparazitar care aparține lactonelor macrociclice. Milbemicin oxima este izolată din fermentarea *Streptomyces hygroscopicus* var. *aureolacrimosus*. Este activă împotriva acarienilor, a formelor larvale și adulte ale nematodelor, precum și a larvelor de *Dirofilaria immitis*. Activitatea milbemicin oximei este legată de acțiunea sa asupra neurotransmisiei la nevertebrate. Milbemicin oxima, precum avermectinele și alte milbemicine, crește permeabilitatea membranelor a nematodelor și insectelor la ioni de clor prin canalele ionilor de clor, controlate de glutamat (legate de receptorii GABA și ai glicinei la vertebrate). Acest lucru duce la hiperpolarizarea membranei neuromusculare și la paralizia flască și moartea paraziților.

Aproximativ 90% din spinosad constă din spinosinele A și D. Din această proporție de 90%, raportul dintre spinosin A și A+D este 0,85, dacă se calculează ca spinosin A/spinosin A+D. Consistența acestei cifre în studiile farmacocinetice și de altă natură arată comparabilitatea în ceea ce privește absorbția, metabolismul și eliminarea principalelor două tipuri de spinosine.

După administrarea orală a 45 mg spinosad și 0,75 mg milbemicin oximă/kg greutate corporală la câinii hrăniți, spinosinele A și D sunt absorbite rapid și se distribuie considerabil. Capacitatea de legare a proteinelor plasmatică este ridicată (>98%). S-a demonstrat că biodisponibilitatea este ridicată. T_{max} mediu pentru spinosinele A și D a fost de 4 ore și timpul mediu de înjumătățire pentru eliminare a variat între 131 și 135 ore. Valorile ASC au crescut aproximativ liniar, în timp ce C_{max} a

prezentat o creștere ușor mai mică decât cea liniară cu creșterea dozelor, în intervalul terapeutic de dozare propus. În plus, în studiile care conțin doar spinosad, valorile ASC și C_{max} au fost mai ridicate la câinii hrăniți decât la cei care nu primiseră hrană și, prin urmare, se recomandă administrarea împreună cu hrana la câini, aceasta maximizând șansele ca puricii să ingereze cantități letale de spinosad.

În studiile efectuate doar cu spinosad, metaboliții biliari, fecali și urinari primari, atât la șoareci, cât și la câini, au fost identificați ca spinosine demetilate, conjugate cu glutatona ale compușilor principali și spinosinelor N-demetilate A și D. Excreția se realizează în principal prin bilă și fecale, dar și prin urină, într-o proporție mai redusă. Excreția fecală a reprezentat marea majoritate a metaboliților, în cazul câinilor.

Milbemicin oxima este o lactonă macrociclică sistemică care conține doi factori majori, A_3 și A_4 (raportul $A_3:A_4$ este 20:80). Spre deosebire de spinosad, nu se menține un raport constant al factorilor individuali în studiile farmacocinetice. Milbemicin A_4 5-oxima are tendința de a se elimina mai lent, având ca rezultat o expunere de aproximativ 10 ori mai mare decât milbemicin A_3 5-oxima. Concentrațiile plasmatice de milbemicin oximă și unii parametri farmacocinetici au valori crescute în prezența spinosad. Milbemicin A_3 și A_4 5-oxima sunt absorbite rapid și se distribuie considerabil la câini, după administrarea orală. Capacitatea de legare a proteinelor plasmatice este ridicată (>96%). S-a demonstrat că biodisponibilitatea este ridicată. T_{max} mediu pentru milbemicin A_3 și A_4 5-oximă a fost, de obicei, de 4 ore și timpul mediu de înjumătățire pentru eliminare a fost de 33,9 și 77,2 ore. Valorile ASC au crescut aproximativ liniar, în timp ce C_{max} a prezentat o creștere ușor mai mică decât cea liniară cu creșterea dozelor, în intervalul terapeutic de dozare propus.

Metaboliții fecali și urinari primari au fost identificați la câini sub formă de conjugate de glucuronide ale milbemicin A_3 sau A_4 5-oximei, milbemicin A_3 sau A_4 5-oximei dealchilate și milbemicin A_4 5-oximei hidroxilate. La șoarecii care au primit doze de milbemicin A_4 5-oximă, principalii metaboliți identificați în urină și fecale au fost mono-, di- și trihidroxi milbemicin A_4 5-oximă. La câini, hidroximilbemicin A_4 5-oxima a fost detectată doar în plasmă, dar nu și în urină sau fecale, sugerând excreția predominantă de metaboliți conjugați la câine. Excreția se realizează în principal prin fecale, dar și prin urină, într-o proporție mai redusă. Excreția fecală a reprezentat marea majoritate a metaboliților, în cazul câinilor.

Administrarea orală lunară repetată de spinosad și milbemicin oximă în decurs de șase luni a relevat semne ale acumulării de spinosad și milbemicin oximă la câinii tineri.

La câinii tineri, administrarea orală repetată de spinosad și milbemicin oximă în decurs de șase luni a dus la creșterea concentrațiilor plasmatice minime de spinosad și milbemicin oximă pe durata studiului. Concentrațiile minime de spinosad s-au dublat lunar până în luna 5. Creșterea concentrațiilor plasmatice a fost puternic corelată cu o creștere a timpului de înjumătățire pentru eliminare. Într-un alt studiu, în urma administrării orale repetate a 70 mg de spinosad și 1,18 mg de milbemicin oximă/kg de greutate corporală la câinii tineri hrăniți, timp de douăsprezece luni consecutive, starea de echilibru pentru expunerea sistemică (ASC) a fost atinsă până la luna 7. La momentul respectiv, expunerea sistemică (ASC) la animalele tinere a fost comparabilă cu cea de la animalele adulte. C_{max} a fost comparabilă la animalele tinere și adulte începând cu luna 1, indicând absența riscului de toxicitate acută.

La câinii adulți, după administrarea orală repetată de spinosad și milbemicin oximă timp de șase luni consecutive, creșterile timpului de înjumătățire pentru eliminare au fost observate timp de până la 3 luni. Într-un studiu separat, cu trei administrări lunare consecutive, nu s-au observat creșteri ale C_{max} , ASC sau timpului de înjumătățire pentru eliminare atunci când au fost comparate valorile din luna a treia și din prima lună. Într-un alt studiu, după administrarea orală repetată a 70 mg de spinosad și 1,18 mg de milbemicin oximă/kg de greutate corporală la câinii adulți hrăniți, timp de treisprezece luni, starea de echilibru pentru expunerea sistemică (ASC) a fost atinsă la luna 1 pentru milbemicin oximă și la luna 3 pentru spinosad. Într-un alt studiu, după administrarea lunară repetată pe cale orală a 70 mg spinosad și 1,18 mg milbemicin oximă/kg de greutate corporală la câinii adulți hrăniți timp de

douăsprezece luni consecutive, starea de echilibru pentru expunerea sistemică (ASC) a fost atinsă la luna 3.

Cutii de carton care conțin un pachet cu blistere cu 1, 3 sau 6 comprimate masticabile. Nu toate dimensiunile de ambalaj pot fi comercializate.

Pentru orice informații referitoare la acest produs medicinal veterinar, vă rugăm să contactați reprezentantul local al deținătorului autorizației de comercializare.

Produsul medicinal nu mai este autorizat