

PRÍLOHA I

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. NÁZOV VETERINÁRNEHO LIEKU

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

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Účinná látka:

Každá tableta obsahuje:

	Spinosad	Milbemycinoxim
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

Úplný zoznam pomocných látok je uvedený v časti 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Žuvacie tablety

Škvrnité, svetlohnedé až hnedé, okrúhle, bikonvexné tablety s vyrytým kódom na jednej strane a jamkami na druhej strane.

V nasledujúcom zozname sa uvádza kód a počet jamiek označených pri každej sile tabliet:

Trifexis 270 mg/4,5 mg tablety:	4333 a 2 jamky
Trifexis 425 mg/7,1 mg tablety:	4346 a 3 jamky
Trifexis 665 mg/11,1 mg tablety:	4347 bez jamky
Trifexis 1040 mg/17,4 mg tablety:	4349 a 4 jamky
Trifexis 1620 mg/27 mg tablety:	4336 a 5 jamiek

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Cieľový druh

Psy

4.2 Indikácie pre použitie so špecifikovaním cieľového druhu

Na liečbu a prevenciu pred infestáciami blchami (*Ctenocephalides felis*) u psov v prípade súbežnej potreby jednej alebo viacerých z nasledujúcich indikácií:

- prevencia dirofilariózy spôsobenej srdcovým červom (L3, L4 *Dirofilaria immitis*),
- prevencia angiostrongylózy znížením miery infekcie spôsobenej parazitom *Angiostrongylus vasorum* (nezrelé dospelé štádia (L5)),
- liečba infekcií vyvolaných gastrointestinálnou nematódou spôsobenou machovcom psím (L4, nezrelé dospelé (L5) a dospelé *Ancylostoma caninum*), škrkavkou psou (nezrelé dospelé L5 a

dospelé *Toxocara canis* a dospelé *Toxascaris leonina*) a tenkohlavcom líščím (dospelé *Trichuris vulpis*).

Účinná prevencia pred opakovanou infestáciou blchami spočíva v usmrcujúcom účinku na dospelé jedince a znížení produkcie vajčiek a pretrváva po dobu až 4 týždňov po jednom podaní veterinárneho lieku.

Veterinárny liek sa môže používať ako súčasť liečebnej stratégie pri kontrole alergickej dermatitídy po blšom uštipnutí (FAD).

4.3 Kontraindikácie

Nepoužívajte u psov vo veku do 14 týždňov.

Nepoužívajte v prípade precitlivenosti na účinnú látku alebo na niektorú pomocnú látku.

4.4 Osobitné upozornenia pre každý cieľový druh

Použitie lieku musí vychádzať z potvrdenej diagnózy zmiešanej infekcie (alebo z rizika infekcie v prípade prevencie) (pozri tiež časť 4.2).

Ošetriť by sa mali všetky psy v domácnosti. Mačky v domácnosti sa musia ošetriť veterinárnym liekom schváleným na používanie pre tento druh.

Blchy z domácich zvierat často zamoria ležoviská a miesta pre obvyklý odpočinok zvierat, ako sú koberce a mäkké bytové zariadenie. V prípade masívneho zamorenia blchami a na začiatku eliminačných opatrení sa tieto oblasti musia ošetriť vhodným insekticídnom a potom pravidelne vysávať.

Blchy môžu pretrvávať po určitú dobu od podania tohto veterinárneho lieku v dôsledku vyvinutia sa dospelých blch z kukiel prítomných v danom prostredí. Pravidelné mesačné ošetrenie insekticídnom účinnou látkou, spinosadom, naruší životný cyklus blch a môže sa používať na reguláciu blšej populácie v kontaminovaných domácnostiach.

Rezistencia parazitov voči konkrétnej triede antihelmintík sa môže vyvinúť po častom a opakovanom používaní antihelmintík danej triedy. Preto používanie tohto lieku by malo vychádzať z posúdenia každého individuálneho prípadu a miestnych epidemiologických informácií o aktuálnej citlivosti cieľových druhov za účelom obmedzenia možnosti vzniku rezistencie v budúcnosti.

Zachovanie účinnosti makrocyklických laktónov je pri regulácii *Dirofilaria immitis* rozhodujúce, preto na začiatku každej sezóny sa pred začatím mesačného preventívneho ošetrenia odporúča kontrolovať výskyt cirkulujúcich antigénov, ako aj krvných mikrofilárií, aby sa minimalizovalo riziko vývoja rezistencie u psov.

4.5 Osobitné bezpečnostné opatrenia na používanie

Osobitné bezpečnostné opatrenia na používanie u zvierat

Buďte opatrní pri používaní u psov s existujúcou epilepsiou.

Žiadne štúdie neboli vykonané u chorých alebo uzdravujúcich sa psov, preto sa liek môže používať iba po zhodnotení pomeru prínosu/rizika zodpovedným veterinárnym lekárom.

Bezpečnosť tohto lieku u psov citlivých na avermektín alebo u psov s mutáciou MDR-1 nebola dostatočne preukázaná. U týchto psov hrozí vyššie riziko vzniku nežiaducich účinkov a preto pri liečbe týmto liekom treba byť obzvlášť opatrný.

Presné dávkovanie nie je možné u psov s hmotnosťou do 3,9 kg. Používanie veterinárneho lieku u týchto psov sa preto neodporúča.

Odporúčané dávkovanie sa musí dodržať a nesmie sa prekročiť (pozri časť 4.10).

Bezpečné použitie maximálnej odporúčanej dávky (70 mg/kg spinosadu a 1,18 mg/kg milbemycínoximu) podávanej formou kapsúl bolo preukázané po dobu 12 mesiacov. Počas štúdie bolo pozorované mierne zvýšenie hladiny pečeneových enzýmov v plazme a distribučnej šírky koncentrácie hemoglobínu (HDW), k týmto zmenám však neboli priradené žiadne klinicky významné znaky. Bezpečné používanie v situáciách predávkovania až 3,6-násobkom odporúčanej dávky bolo preukázané po uplynutí 6 mesiacov podávania.

Pred prvým podaním sa musí skontrolovať prípadný výskyt infekcie spôsobenej dirofiláriou - srdcovým červom u psov žijúcich v endemických oblastiach s výskytom dirofilárie alebo u psov, ktoré v takýchto oblastiach boli. Podľa uváženia veterinárneho lekára sa infikované psy musia ošetriť prípravkom s usmrcujúcim účinkom na dospelé jedince, aby sa odstránili dospelé dirofilárie.

Odporúča sa pozorovať liečeného psa po dobu až 24 hodín od podania lieku vzhľadom na prípadný výskyt nežiaducich reakcií (pozri časť 4.6). V prípade výskytu nežiaducich reakcií sa poraďte s vaším veterinárnym lekárom.

Osobitné bezpečnostné opatrenia, ktoré má urobiť osoba podávajúca liek zvieratám.

Náhodné požitie môže spôsobiť nežiaduce reakcie.

V prípade náhodného požitia veterinárneho lieku vyhľadajte ihneď lekársku pomoc a ukážte písomnú informáciu pre používateľa alebo obal lekárovi.

Po použití si umyte ruky.

Deti nesmú prísť do kontaktu s veterinárnym liekom. Náhodné požitie môže spôsobiť nežiaduce reakcie.

4.6 Nežiaduce účinky (frekvencia výskytu a závažnosť)

Často pozorovaná nežiaduca reakcia je zvracanie, ktoré sa vyskytuje najčastejšie do prvých 48 hodín od podania dávky. Vo väčšine prípadov bolo zvracanie prechodné, mierne a nevyžadovalo si symptomatické liečenie.

Pri dávkach 30 až 60 mg spinosadu a 0,5 až 1 mg milbemycínoximu na 1 kg telesnej hmotnosti bola často pozorovaná letargia, anorexia/znížená chuť do jedla, hnačka, svrbenie, dermatitída, sčervenanie kože a ušnice. Hypersalivácia, triaška, ataxia a záchvaty boli menej časté. Správy z obdobia po uvedení na trh pre spinosad naznačujú, že boli pozorované veľmi zriedkavé prípady slepoty, zhoršeného videnia a iné očné poruchy.

Frekvencia výskytu nežiaducich účinkov sa definuje použitím nasledujúceho pravidla:

- veľmi časté (nežiaduce účinky sa prejavili u viac ako 1 z 10 zvierat počas jednej liečby)
- časté (u viac ako 1, ale menej ako 10 zo 100 zvierat)
- menej časté (u viac ako 1, ale menej ako 10 z 1 000 zvierat)
- zriedkavé (u viac ako 1, ale menej ako 10 z 10 000 zvierat)
- veľmi zriedkavé (u menej ako 1 z 10 000 zvierat vrátane ojedinelých hlásení)

4.7 Použitie počas gravidity, laktácie, znášky

Laboratorne štúdie zamerané na účinnosť spinosadu a milbemycínoximu u potkanov a králikov nepreukázali žiadny dôkaz o teratogénnych, fetotoxických alebo maternotoxických účinkoch, ani žiaden vplyv na reprodukčnú schopnosť samcov a samíc.

U gravidných a dojčiacich psov (sučiek) nebola dostatočne stanovená bezpečnosť veterinárneho lieku. Spinosad sa vylučuje do kolostra a mlieka dojčiacich sučiek. Vylučovanie milbemycínoximu dojčiacich psov (sučiek) nebolo testované a nebola stanovená bezpečnosť pre dojčené šteňatá. Preto sa tento veterinárny liek môže používať počas gravidity a laktácie iba podľa hodnotenia pomeru prínosu/rizika zodpovedným veterinárnym lekárom.

Keďže bezpečnosť tohto veterinárneho lieku u samcov pre chov nebola stanovená, liek sa môže používať iba podľa hodnotenia pomeru prínosu/rizika zodpovedným veterinárnym lekárom.

4.8 Liekové interakcie a iné formy vzájomného pôsobenia

Preukázalo sa, že spinosad a milbemycínoxim sú substrátmi pre P-glykoproteín (P-gp), a preto by mohli byť v interakcii s inými P-gp substrátmi (napríklad s digoxínom, doxorubicínom) alebo s inými makrocyclickými laktónmi. Súbežná liečba inými P-gp substrátmi by tak mohla viesť k zvýšenej toxicite.

Správy po uvedení na trh, ktoré sledovali súbežné podávanie spinosadu a ivermektínu indikujú, že u psov sa vyskytla triaška/mykanie, slinenie/slintanie, záchvaty, ataxia, mydriáza, slepota a dezorientácia.

4.9 Dávkovanie a spôsob podania lieku

Na perorálne použitie.

Dávkovanie:

Veterinárny liek sa má podávať v súlade s nasledujúcou tabuľkou, aby sa zabezpečila dávka 45 – 70 mg spinosadu a 0,75 až 1,18 mg milbemycínoximu na kilogram telesnej hmotnosti.

Telesná hmotnosť psa (kg)	Sila a počet tabliet, ktoré treba podať:				
	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

Spôsob podávania:

Veterinárny liek by sa mal podávať s krmivom alebo hneď po kŕmení.

Podľa miestnej epidemiologickej situácie sa veterinárny liek môže podávať v mesačných intervaloch počas celej sezóny v odporúčanej dávke. Tento kombinovaný liek (Trifexis) sa však nesmie podávať dlhšie ako 6 po sebe nasledujúcich mesiacov v rámci jedného roka.

Ak pes neprijíma tabletu(y) priamo, treba mu ich podať zmiešané s krmivom. Dĺžka trvania účinku sa môže skrátiť, ak je dávka podaná nalačno.

Po podaní tablety psa nenechávajte bez dohľadu. Ak do hodiny od podania dôjde ku zvracaniu a tableta je viditeľná, podajte ďalšiu plnú dávku.

Ak sa dávka vynechá, podajte veterinárny liek spolu s ďalším kŕmením. Potom od toho dňa začnite nový mesačný dávkovací režim.

Liek možno podávať v rámci sezónnej prevenčnej stratégie v čase výskytu blch a komárov alebo slimákov.

Psy, ktoré žijú v endemickej oblasti bez výskytu dirofilárie:

Trifexis sa môže používať ako súčasť sezónnej prevencie proti blchám (ako náhrada liečby monovalentným liekom proti blchám) u psov s potvrdenou súbežnou gastrointestinálnou infekciou spôsobenou nematódou. Jedna liečba je dostatočná na liečbu gastrointestinálnych nematód. Po liečbe infekcie spôsobenej nematódou môže pokračovať ďalšia prevencia pred blchami monovalentným liekom.

Psy, ktoré žijú v endemickej oblasti s výskytom dirofilárie:

Pred liečbou Trifexisom treba zväžiť pokyny uvedené v časti 4.5.

Ako prevencia proti chorobe spôsobenej dirofiláriou a súčasná liečba a prevencia pred infestáciou blchami sa veterinárny liek musí podávať v pravidelných mesačných intervaloch počas ročného obdobia, kedy sa vyskytujú komáre a blchy. Veterinárny liek sa musí podať 1 mesiac pred očakávaným výskytom komárov. Odporúča sa pokračovať v prevencii pred chorobou spôsobenou dirofiláriou v pravidelných mesačných intervaloch, až kým neuplynie najmenej 1 mesiac od posledného vystavenia sa komárom, avšak nie dlhšie ako 6 po sebe nasledujúcich mesiacov v rámci jedného roka podávaním liečiva Trifexis.

Ak sa Trifexisom nahrádza iný liek na prevenciu proti dirofilárii, prvá dávka Trifexisu sa musí podať do mesiaca od podania poslednej dávky predchádzajúceho lieku.

U psov, ktorí sa zdržiavajú v oblasti s výskytom dirofilárie, sa odporúča začať podávať liek do 1 mesiaca od príchodu do takejto oblasti. Prevencia pred dirofiláriou musí pokračovať mesačne, pričom posledná dávka sa má psovi podať jeden mesiac po opustení daného regiónu, avšak nie dlhšie ako 6 po sebe nasledujúcich mesiacov v rámci jedného roka podávaním liečiva Trifexis.

Na prevenciu infekcie pľúcnyimi červami znížením miery infikovania nezrelými dospelými (L5) larvami *Angiostrongylus vasorum* a na účely súbežnej liečby a prevencie infestácie blchami sa veterinárny liek musí podávať v pravidelných mesačných intervaloch v období výskytu slimákov a blch. V prevencii infekcie pľúcnyimi červami sa odporúča pokračovať najmenej 1 mesiac od posledného kontaktu so slimákmi, nie však dlhšie ako 6 mesiacov od užívania Trifexisu v jednom roku.

O optimálnom čase na začatie liečby týmto liekom sa poraďte s veterinárnym lekárom.

4.10 Predávkovanie (príznaky, núdzové postupy, antidotá) ak sú potrebné

Perorálne podávaná kombinácia tablet spinosadu a milbemycínoximu v strednej kumulatívnej dávke do 255 mg spinosadu a 4,2 mg milbemycínoximu na 1 kg telesnej hmotnosti (najviac 3,6-násobok maximálnej odporúčanej dávky) počas 6 po sebe idúcich dávkovacích období u mladých psov bola dobre znášaná. Vracanie bolo pozorované u liečených psov a kontrolných psov s podobnou frekvenciou. K nežiaducim reakciám pozorovaným počas štúdie patrili vracanie, hnačky, kožné lézie, slinenie, triaška, znížená aktivita, kašeľ a vokalizácia.

Pri akútnom predávkovaní zodpovedajúcim 1,5-násobku maximálnej odporúčanej dávky sa u 17 % psov vyskytlo vracanie a u 8 % psov sa vyskytla hypersalivácia. Pri akútnom predávkovaní zodpovedajúcim 3-násobku maximálnej odporúčanej dávky sa u polovice zvierat vyskytlo vracanie, niekedy opakované. Pri trojnásobku maximálnej odporúčanej dávky boli pozorované nežiaduce udalosti potenciálne neurologického pôvodu ako napr. znížená aktivita (8%), hypersalivácia (17 %) alebo strata rovnováhy (8 %). S rovnakou frekvenciou bola pozorovaná znížená aktivita v kontrolnej skupine aj u psov liečených 3-násobkom maximálnej odporúčanej dávky. Všetky nežiaduce udalosti boli prechodné a nevyžadovali si liečbu.

Po podaní spinosadu bolo v deň podania alebo deň po podaní dávky pozorované vracanie, ktoré sa zvyšovalo úmerne k veľkosti dávky. Vracanie je najpravdepodobnejšie spôsobené lokálnym účinkom na tenké črevo. Pri dávkach prevyšujúcich odporúčanú dávku bolo vracanie veľmi častou udalosťou.

Neurotoxická charakterizovaná prechodnou miernou depresiou, ataxiou, triaškou, mydriázou a nadmerným slinením bola pozorovaná u psov, ktorým boli podané vyššie násobky dávky samotného milbemycínoximu (5 až 10 mg/kg).

Nie je dostupné žiadne antidotum. V prípade nežiaducich klinických prejavov liečte symptomaticky.

4.11 Ochranná(-é) lehota(-y)

Neuplatňuje sa.

5. FARMOKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

Farmakoterapeutická skupina: Antiparazitické lieky, insekticídy a repelenty – endektocídy.
Kód ATCvet: QP54AB51 (kombinácie milbemycínu).

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Spinosad obsahuje spinozín A a spinozín D. Insekticídne účinky spinosadu sú charakterizované nervovým dráždením, ktoré vedie ku svalovým sťahom a triaške, vyčerpaniu, paralýze a rýchlej smrti blchy. Tieto účinky sú primárne spôsobené aktiváciou nikotín-acetylcholínových receptorov (nAChRs). Nepôsobí vzájomne so známymi väzbovými miestami alebo inými nikotínovými alebo GABAergicými insekticídmi ako sú neonikotinoidy (imidacloprid alebo nitenpyram), fipronil, milbemycíny, avermektíny (napr. selamektín) alebo cyklodiény, ale cez nové insekticídne mechanizmy. Spinosad preto pôsobí iným spôsobom ako iné produkty na kontrolu blch či iného hmyzu. Spinosad začína usmrcovať blchy 30 minút od podania, 100 % blch je usmrtených/umierajúcich do 4 hodín od liečby.

Milbemycínoxim je antiparazitický endektocíd patriaci k makrocyclickým laktónom. Milbemycín oxim je izolovaný z kvasenia *Streptomyces hygroscopicus* var. *aureolacrimosus*. Je účinný proti roztočom, larvám a dospelým štádiám nematód, a takisto proti larvám *Dirofilaria immitis*. Pôsobenie milbemycínoximu súvisí s jeho pôsobením na prenos nervových vzruchov u bezstavovcov. Milbemycínoxim, ako pri avermektínoch a iných milbemycínoch, zvyšuje u nematód a hmyzu priepustnosť membrány voči chloridovým iónom prostredníctvom chloridových iónových kanálov sprístupnených glutamátom (súvisiace s GABA a glycinovými receptormi v stavcoch). To vedie k hyperpolarizácii neuromuskulárnej membrány a ochrnutiu a usmrteniu parazita.

5.2 Farmakokinetické údaje

Približne 90 % spinosadu pozostáva so spinozínov A a D. Z týchto 90 %, pomer výskytu spinozínu A ku A+D je 0,85 pri kalkulácii pomeru spinozínu A k spinozínu A+D. Konzistentnosť tejto hodnoty vo farmakokinetických a iných štúdiách vypovedá o porovnateľnosti v oblasti absorpcie, metabolizmu a eliminácie dvoch primárnych spinozínov.

Po perorálnom podaní 45 mg spinosadu a 0,75 mg milbemycínoximu na 1 kg telesnej hmotnosti kŕmeným psom sa spinozíny A a D rýchlo absorbujú a extenzívne distribuujú. Väzba na plazmatické proteíny je vysoká (>98 %). Biodostupnosť sa preukázala byť vysoká. Stredná hodnota T_{max} pre spinozíny A a D bola 4 hodiny a stredné polčasy eliminácie boli v rozsahu od 131 do 135 hodín. Hodnoty AUC sa zvyšovali približne lineárne, zatiaľ čo hodnota C_{max} sa zvyšovala o niečo menej ako lineárne s narastajúcimi dávkovacími mierami v rozsahu zámerného terapeutického dávkovania. Navyše, v štúdiách zahŕňajúcich len spinosad, boli hodnoty AUC a C_{max} vyššie u nekŕmených psov, a

preto sa odporúča podávať psom krmivo, keďže sa tým maximalizuje pravdepodobnosť, že blchy požijú smrtiacu dávku spinosadu.

V štúdiách realizovaných výlučne so spinosadom boli primárne biliárne, fekálne a močové metabolity u potkanov aj psov identifikované ako dimetylované spinozíny, glutatiónové konjugáty materských zlúčenín a N-demetylované spinozíny A a D. Vylučovanie prebieha primárne prostredníctvom žlče a výkalov a v menšom rozsahu v moči. U psov bol najvýznamnejší podiel metabolitov zaznamenaný vo výkaloch.

Milbemycínoxim je systemický makrocyclický laktón obsahujúci dva hlavné faktory A₃ a A₄ (pomer A₃ k A₄ je 20:80). Na rozdiel od spinosadu konzistentný pomer jednotlivých faktorov pri farmakokinetických štúdiách nezostal zachovaný. Milbemycín A₄ 5-oxim sa zvyčajne eliminuje pomalšie, čoho dôsledkom je približne 10-násobne vyššia expozícia ako v prípade milbemycínu A₃ 5-oximu. Plazmová koncentrácia milbemycínoximu a niektoré farmakokinetické parametre sa zvyšujú v prítomnosti spinosadu. U psov sa po perorálnom podaní milbemycínu A₃ a A₄ 5-oximov rýchlo absorbujú a extenzívne distribuujú. Väzba na plazmatické proteíny je vysoká (>96 %). Biologická dostupnosť sa preukázala byť vysoká. Stredná hodnota T_{max} pre milbemycín A₃ a A₄ 5-oximov bola zvyčajne 4 hodiny a stredný polčas eliminácie bol 33,9 resp. 77,2 hodiny. Hodnoty AUC sa zvyšovali približne lineárne, zatiaľ čo hodnoty C_{max} sa zvyšovali o niečo menej ako lineárne so zvyšujúcimi sa dávkovacími mierami v rámci rozsahu zámerného terapeutického dávkovania.

Primárne výkalové a močové metabolity u psov boli identifikované ako glukuronidové konjugáty milbemycínu A₃ alebo A₄ 5-oximu, dealkylovaného milbemycínu A₃ alebo A₄ 5-oximu a hydroxylovaného milbemycínu A₄ 5-oximu. U potkanov, ktorým bol dávkovaný milbemycín A₄ 5-oxim, boli hlavné metabolity rozpoznané v moči a výkaloch mono-, di- a trihydroxymilbemycín A₄ 5-oximov. U psov bol hydroxymilbemycín A₄ 5-oxim rozpoznaný len v plazme, avšak nie v moči ani výkaloch, čo naznačuje predominantné vylučovanie konjugovaných metabolitov u psov. Vylučovanie sa uskutočňuje primárne prostredníctvom výkalov a v menšom rozsahu aj v moči. U psov bol najväčší podiel metabolitov zaznamenaný vo vylúčených výkaloch.

Pri mesačnom opakovanom perorálnom podávaní spinosadu a milbemycínoximu po dobu šiestich mesiacov boli zaznamenané dôkazy o akumulácii spinosadu a milbemycínoximu u mladých psov. U mladých psov opakované perorálne podávanie spinosadu a milbemycínoximu po dobu šiestich mesiacov vyústilo do znižovania najnižšej hodnoty plazmovej koncentrácie spinosadu a milbemycínu v priebehu celej štúdie. Najnižšia hodnota koncentrácie spinosadu sa medzimesačne zdvojnásobovala až do 5. mesiaca. Nárast plazmovej koncentrácie podstatne koreloval s nárastom polčasov koncovej eliminácie. V ďalšej štúdii po opakovanom perorálnom podaní 70 mg spinosadu a 1,18 mg milbemycínoximu/kg telesnej hmotnosti mladým psom po dobu dvanástich po sebe idúcich mesiacov sa stabilný stav pri systémovej expozícii (AUC) dosiahol do 7. mesiaca. V tom čase bola systémovej expozícia (AUC) u mláďat porovnateľná s expozíciou u dospelých psov. Hodnota C_{max} bola porovnateľná u mladých a dospelých psov od 1. mesiaca bez náznaku zvýšeného rizika akútnej toxicity.

U dospelých psov po opakovanom perorálnom podávaní spinosadu a milbemycínoximu po dobu šiestich po sebe nasledujúcich mesiacov bol taktiež pozorovaný nárast polčasov koncovej eliminácie až do 3. mesiaca. V samostatnej štúdii s tromi po sebe nasledujúcimi mesačnými podávaniami nebol zaznamenaný žiaden nárast C_{max} ani AUC, ani polčasov koncovej eliminácie pri porovnávaní hodnôt z tretieho a piateho mesiaca. V ďalšej štúdii po opakovanom každomesačnom perorálnom podaní 70 mg spinosadu a 1,18 mg milbemycínoximu/kg telesnej hmotnosti dospelým psom po dobu dvanástich po sebe idúcich mesiacov sa stabilný stav pri systémovej expozícii (AUC) dosiahol v 3. mesiaci.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Zoznam pomocných látok

Mikrokryštalická celulóza

Hydroxypropylcelulóza
Koloidný oxid kremičitý bezvodný
Sodná soľ kroskarmelózy
Magnézium stearát
Umelá hovädzia príchuť

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje sa.

6.3 Čas použiteľnosti

Čas použiteľnosti veterinárneho lieku zabaleného v pôvodnom obale: 3 roky

6.4 Osobitné bezpečnostné opatrenia na uchovávanie

Tento veterinárny liek nevyžaduje žiadne zvláštne skladovacie podmienky na uchovávanie.

6.5 Charakter a zloženie vnútorného obalu

Blistrové balenia (po 1, 3 alebo 6 žuvacích tabletách) vo vnútri škatule. Blistrové balenia tvoria hliníkové lamináty, zatavené spolu s povrchovou PVC úpravou (kontaktný povrch lieku PVC).

Škatuľa obsahuje 1 blisterové balenie.

Nie všetky veľkosti balenia sa musia uvádzať na trh.

6.6 Osobitné bezpečnostné opatrenia na zneškodňovanie nepoužitých veterinárnych liekov, prípadne odpadových materiálov vytvorených pri používaní týchto liekov

Každý nepoužitý veterinárny liek alebo odpadové materiály z tohto veterinárneho lieku musia byť zlikvidované v súlade s platnými predpismi.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

8. REGISTRACNÉ ČÍSLO(-A)

EU/2/13/155/001 (1 tableta, 270 mg/4,5 mg)
EU/2/13/155/002 (1 x 3 tablety, 270 mg/4,5 mg)
EU/2/13/155/003 (1 x 6 tabliet, 270 mg/4,5 mg)
EU/2/13/155/004 (1 tableta, 425 mg/7,1 mg)
EU/2/13/155/005 (1 x 3 tablety, 425 mg/7,1 mg)
EU/2/13/155/006 (1 x 6 tabliet, 425 mg/7,1 mg)
EU/2/13/155/007 (1 tableta, 665 mg/11,1 mg)
EU/2/13/155/008 (1 x 3 tablety, 665 mg/11,1 mg)
EU/2/13/155/009 (1 x 6 tabliet, 665 mg/11,1 mg)
EU/2/13/155/010 (1 tableta, 1040 mg/17,4 mg)

EU/2/13/155/011 (1 x 3 tablety, 1040 mg/17,4 mg)
EU/2/13/155/012 (1 x 6 tabliet, 1040 mg/17,4 mg)
EU/2/13/155/013 (1 tableta, 1620 mg/27,0 mg)
EU/2/13/155/014 (1 x 3 tablety, 1620 mg/27,0 mg)
EU/2/13/155/015 (1 x 6 tabliet, 1620 mg/27,0 mg)

**9. DÁTUM PRVÉHO ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII ALEBO DÁTUM
PREDĽŽENIA PLATNOSTI ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII**

Dátum prvej registrácie: 19/09/2013

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

Podrobné informácie o tomto veterinárnom lieku sú uvedené na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky <http://www.ema.europa.eu/>.

11. ZÁKAZ PREDAJA, DODÁVOK A/ALEBO POUŽÍVANIA

Neuplatňuje sa.

PRÍLOHA II

- A. VÝROBCA ZODPOVEDNÝ ZA UVOĽNENIE ŠARŽE**
- B. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA DODÁVKY A POUŽITIA**
- C. STANOVENIE MAXIMÁLNEHO LIMITU REZÍDUÍ (MRL)**
- D. OSOBITNÉ PODMIENKY A POŽIADAVKY REGISTRÁCIE**

A. VÝROBCA ZODPOVEDNÝ ZA UVOLENIE ŠARŽE

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

B. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA DODÁVKY A POUŽITIA

Vydáva sa len na veterinárny predpis.

C. STANOVENIE MAXIMÁLNEHO LIMITU REZÍDUÍ (MRL)

Neuplatňuje sa.

D. OSOBITNÉ PODMIENKY A POŽIADAVKY REGISTRÁCIE

PRÍLOHA III

OZNAČENIE OBALU A PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽOV

A. OZNAČENIE OBALU

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE

Vonkajšie balenie

1. NÁZOV VETERINÁRNEHO LIEKU

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

spinosad/milbemycínoxim

2. ZLOŽENIE: ÚČINNÉ LÁTKY A POMOCNÉ LÁTKY

270 mg spinosadu/4,5 mg milbemycínoximu
425 mg spinosadu/7,1 mg milbemycínoximu
665 mg spinosadu/11,1 mg milbemycínoximu
1040 mg spinosadu/17,4 mg milbemycínoximu
1620 mg spinosadu/27 mg milbemycínoximu

3. LIEKOVÁ FORMA

Žuvacie tablety

4. VEĽKOSŤ BALENIA

1 žuvacia tableta
3 žuvacie tablety
6 žuvacích tabliet

5. CIEĽOVÝ DRUH

Psy

6. INDIKÁCIA (INDIKÁCIE)

Liečba a prevencia pred infestáciou blchami v prípade indikácie súbežnej prevencie dirofilariózy spôsobenej srdcovým červom, angiostrongylózy a/alebo pri indikácii súbežnej liečby infekcií vyvolaných nematódami.

7. SPÔSOB A CESTA PODANIA LIEKU

Podávajú sa spolu s krmivom.

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľov.

8. OCHRANNÁ LEHOTA

9. OSOBITNÉ UPOZORNENIE (-A), AK JE POTREBNÉ

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľov.

10. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP (mesiac/rok)

11. OSOBITNÉ PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

12. OSOBITNÉ BEZPEČNOSTNÉ OPATRENIA NA ZNEŠKODNENIE NEPOUŽITÉHO LIEKU(-OV) ALEBO ODPADOVÉHO MATERIÁLU, V PRÍPADE POTREBY

Likvidácia: prečítajte si písomnú informáciu pre používateľov.

13. OZNAČENIE „LEN PRE ZVIERATÁ“ A PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA DODÁVKY A POUŽITIA, AK SA UPLATŇUJÚ

Len pre zvieratá. Vydáva sa len na veterinárny predpis.

14. OZNAČENIE „UCHOVÁVAŤ MIMO DOHLĎADU A DOSAHU DETÍ“

Uchovávať mimo dohľadu a dosahu detí.

15. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

16. REGISTRAČNÉ ČÍSLO (ČÍSLA)

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

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

17. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

č. šarže {číslo}

MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA BLISTROCH

BLISTER

1. NÁZOV VETERINÁRNEHO LIEKU

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

2. NÁZOV DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Eli Lilly and Company Ltd

3. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP (mesiac/rok)

4. ČÍSLO ŠARŽE

Lot {číslo}

5. OZNAČENIE „LEN PRE ZVIERATÁ“

Len pre zvieratá.

B. PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽOV

PÍ SOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽOV

Trifexis 270 mg/4,5 mg žuvacie tablety pre psov

Trifexis 425 mg/7,1 mg žuvacie tablety pre psov

Trifexis 665 mg/11,1 mg žuvacie tablety pre psov

Trifexis 1040 mg/17,4 mg žuvacie tablety pre psov

Trifexis 1620 mg/27 mg žuvacie tablety pre psov

1. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII A DRŽITEĽA POVOLENIA NA VÝROBU ZODPOVEDNÉHO ZA UVOĽNENIE ŠARŽE, AK NIE SÚ IDENTICKÍ

Držiteľ rozhodnutia o registrácii:

Eli Lilly and Company Ltd

Elanco Animal Health

Priestley Road

Basingstoke

Hampshire

RG24 9NL

SPOJENÉ KRÁĽOVSTVO

Výrobca zodpovedný za uvoľnenie šarže:

Eli Lilly and Company Ltd

Speke Operations

Fleming Road

Liverpool

L24 9LN

SPOJENÉ KRÁĽOVSTVO

2. NÁZOV VETERINÁRNEHO LIEKU

Trifexis 270 mg/4,5 mg žuvacie tablety pre psov (3,9 – 6,0 kg)

Trifexis 425 mg/7,1 mg žuvacie tablety pre psov (6,1 – 9,4 kg)

Trifexis 665 mg/11,1 mg žuvacie tablety pre psov (9,5 – 14,7 kg)

Trifexis 1040 mg/17,4 mg žuvacie tablety pre psov (14,8 – 23,1 kg)

Trifexis 1620 mg/27 mg žuvacie tablety pre psov (23,2 – 36,0 kg)

spinosad/milbemycínoxim

3. ZLOŽENIE: ÚČINNÁ LÁTKA (LÁTKY) A INÉ ZLOŽKY

Účinná látka:

Každá tableta obsahuje:

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

spinosad 270 mg/4,5 mg milbemycínoxim

spinosad 425 mg/7,1 mg milbemycínoxim

spinosad 665 mg/11,1 mg milbemycínoxim

spinosad 1040 mg/17,4 mg milbemycínoxim

spinosad 1620 mg/27,0 mg milbemycínoxim

Tablety sú škvrnité, svetlohnedé až hnedé, okrúhle a žuvacie. V nasledujúcom zozname sa uvádza kód a počet jamiek označených pri každej sile tablet:

Trifexis 270 mg/4,5 mg tablety: 4333 a 2 jamky

Trifexis 425 mg/7,1 mg tablety: 4346 a 3 jamky

Trifexis 665 mg/11,1 mg tablety: 4347 bez jamky

Trifexis 1040 mg/17,4 mg tablety: 4349 a 4 jamky
Trifexis 1620 mg/27 mg tablety: 4336 a 5 jamiiek

4. INDIKÁCIA(-E)

Na liečbu a prevenciu pred infestáciami blchami (*Ctenocephalides felis*) u psov v prípade súbežnej potreby jednej alebo viacerých z nasledujúcich indikácií:

- prevencia dirofilariózy spôsobenej srdcovým červom (L3, L4 *Dirofilaria immitis*),
- prevencia angiostrongylózy znížením miery infekcie spôsobenej parazitom *Angiostrongylus vasorum* (nezrelé dospelé štádia (L5)),
- liečba infekcií vyvolaných gastrointestinálnou nematódou spôsobenou machovcom psím (L4, nezrelé dospelé (L5) a dospelé *Ancylostoma caninum*), škrkavkou psou (nezrelé dospelé L5 a dospelé *Toxocara canis* a dospelé *Toxascaris leonina*) a tenkohlavcom liščím (dospelé *Trichuris vulpis*).

Účinná prevencia pred opakovanou infestáciou blchami spočíva v usmrcujúcom účinku na dospelé jedince a znížení produkcie vajčiek a pretrváva po dobu až 4 týždňov po jednom podaní veterinárneho lieku.

Veterinárny liek sa môže používať ako súčasť liečebnej stratégie pri kontrole alergickej dermatitídy po blšom uštipnutí (FAD).

5. KONTRAINDIKÁCIE

Nepoužívajte u psov vo veku do 14 týždňov.

Nepoužívajte v prípade precitlivenosti na účinnú látku alebo na niektorú pomocnú látku.

6. NEŽIADUCE ÚČINKY

Často pozorovaná nežiaduca reakcia je zvracanie, ktoré sa vyskytuje najčastejšie prvých 48 hodín od podania dávky. Vo väčšine prípadov bolo zvracanie prechodné, mierne a nevyžadovalo si symptomatické liečenie.

Pri dávkach 30 až 60 mg spinosadu a 0,5 až 1 mg milbemycínoximu na 1 kg telesnej hmotnosti bola často pozorovaná letargia, anorexia/znížená chuť do jedla, hnačka, svrbenie, dermatitída, sčervenanie kože a ušnice. Hypersalivácia, triaška, ataxia a záchvaty boli menej časté. Správy z obdobia po uvedení na trh pre spinosad naznačujú, že boli pozorované veľmi zriedkavé prípady slepoty, zhoršeného videnia a iné očné poruchy.

Frekvencia výskytu nežiaducich účinkov sa definuje použitím nasledujúceho pravidla:

- veľmi časté (nežiaduce účinky sa prejavili u viac ako 1 z 10 zvierat počas jednej liečby)
- časté (u viac ako 1 ale menej ako 10 zo 100 zvierat)
- menej časté (u viac ako 1 ale menej ako 10 z 1 000 zvierat)
- zriedkavé (u viac ako 1 ale menej ako 10 z 10 000 zvierat)
- veľmi zriedkavé (u menej ako 1 z 10 000 zvierat, vrátane ojedinelých hlásení)

Ak zistíte akékoľvek vážne účinky alebo iné vedľajšie účinky, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii pre používateľov, informujte vášho veterinárneho lekára.

7. CIEĽOVÝ DRUH

Psy

8. DÁVKOVANIE PRE KAŽDÝ DRUH, CESTA (-Y) A SPÔSOB PODANIA LIEKU

Na perorálne použitie.

Dávkovanie:

Veterinárny liek sa má podávať v súlade s nasledujúcou tabuľkou, aby sa zabezpečila dávka 45–70 mg spinosadu a 0,75 až 1,18 mg milbemycinoximu na kilogram telesnej hmotnosti.

Telesná hmotnosť psa (kg)	Sila a počet tabliet, ktoré treba podať:				
	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

Spôsob podávania:

Tablety Trifexis sa musia psovi podať spolu s krmivom alebo hneď po kŕmení.

Na základe miestnej epidemiologickej situácie a rozhodnutia veterinárneho lekára predpisujúceho liek, veterinárny liek sa môže podávať v mesačných intervaloch počas celej sezóny v nižšie uvedenej odporúčanej dávke. Tento kombinovaný liek (Trifexis) sa však nesmie podávať dlhšie ako 6 po sebe nasledujúcich mesiacov v rámci jedného roka.

Ak pes neprijíma tabletu(y) priamo, treba mu ich podať zmiešané s krmivom. Dĺžka trvania účinku sa môže skrátiť, ak je dávka podaná nalačno.

Po podaní tablety psa nenechávajte bez dohľadu. Ak do hodiny od podania dôjde ku zvracaniu a tableta je viditeľná, podajte ďalšiu plnú dávku.

Ak sa dávka vynechá, podajte veterinárny liek spolu s ďalším kŕmením. Potom od toho dňa začnite nový mesačný dávkovací režim.

Liek možno podávať v rámci sezónnej preventívnej stratégie v čase výskytu blch a komárov alebo slimákov.

Psy, ktoré žijú v endemickej oblasti bez výskytu dirofilárie:

Trifexis sa môže používať ako súčasť sezónnej prevencie proti blchám (ako náhrada liečby monovalentným liekom proti blchám) u psov s potvrdenou súbežnou gastrointestinálnou infekciou spôsobenou nematódou. Jedna liečba je dostatočná na liečbu gastrointestinálnych nematód. Po liečbe infekcie spôsobenej nematódou môže pokračovať ďalšia prevencia pred blchami monovalentným liekom.

Psy, ktoré žijú v endemickej oblasti s výskytom dirofilárie:

Pred liečbou Trifexisom treba zväžiť pokyny uvedené v časti 12.

Ako prevencia proti chorobe spôsobenej dirofiláriou a súčasná liečba a prevencia pred infestáciou blchami sa veterinárny liek musí podávať v pravidelných mesačných intervaloch počas ročného

obdobia, kedy sa vyskytujú komáre a blchy. Veterinárny liek sa musí podať 1 mesiac pred očakávaným výskytom komárov. Odporúča sa pokračovať v prevencii pred chorobou spôsobenou dirofiláriou v pravidelných mesačných intervaloch, až kým neuplynie najmenej 1 mesiac od posledného vystavenia sa komárom, avšak nie dlhšie ako 6 po sebe nasledujúcich mesiacov v rámci jedného roka podávaním liečiva Trifexis.

Ak sa Trifexisom nahrádza iný liek na prevenciu proti dirofilárii, prvá dávka Trifexisu sa musí podať do mesiaca od podania poslednej dávky predchádzajúceho lieku.

U psov, ktorí sa zdržiavajú v oblasti s výskytom dirofilárie, sa odporúča začať podávať liek do 1 mesiaca od príchodu do takejto oblasti. Prevencia pred dirofiláriou musí pokračovať mesačne, pričom posledná dávka sa má psovi podať jeden mesiac po opustení daného regiónu, avšak nie dlhšie ako 6 po sebe nasledujúcich mesiacov v rámci jedného roka podávaním liečiva Trifexis.

Na prevenciu infekcie pľúcnymi červami znížením miery infikovania nezrelými dospelými (L5) larvami *Angiostrongylus vasorum* a na účely súbežnej liečby a prevencie infestácie blchami sa veterinárny liek musí podávať v pravidelných mesačných intervaloch v období výskytu slimákov a blch. V prevencii infestácie pľúcnymi červami sa odporúča pokračovať najmenej 1 mesiac od posledného kontaktu so slimákmi, nie však dlhšie ako 6 mesiacov od užívania Trifexisu v jednom roku.

O optimálnom čase na začatie liečby týmto liekom sa poraďte s veterinárnym lekárom.

9. POKYNY O SPRÁVNOM PODANÍ

Veterinárny liek by sa mal podávať s krmivom alebo ihneď po kŕmení. Ak pes neprijíma tablety priamo, treba mu ich podať zmiešané s krmivom. Dĺžka trvania účinku sa môže skrátiť, ak je dávka podaná nalačno.

Po podaní tablety psa nenechávajte bez dohľadu. Ak do hodiny od podania dôjde ku zvracaniu a tableta je viditeľná, podajte ďalšiu plnú dávku.

Ak sa dávka vynechá, podajte veterinárny liek spolu s ďalším kŕmením. Potom začnite nový mesačný dávkovací režim.

10. OCHRANNÁ LEHOTA

Neuplatňuje sa.

11. OSOBITNÉ BEZPEČNOSTNÉ OPATRENIA NA UCHOVÁVANIE

Uchovávať mimo dohľadu a dosahu detí.

Nepoužívať tento veterinárny liek po dátume expirácie uvedenom na blistri po „EXP“.

Tento veterinárny liek nevyžaduje žiadne zvláštne podmienky na uchovávanie.

12. OSOBITNÉ UPOZORNENIA

Osobitné bezpečnostné opatrenia pre každý cieľový druh:

Tablety Trifexis sa môžu podávať iba ak veterinárny lekár potvrdil diagnózu zmiešanej infekcie (alebo riziko infekcie v prípade prevencie) (pozri časť 4).

Ošetriť by sa mali všetky psy v domácnosti. Mačky v domácnosti sa musia ošetriť veterinárnym liekom schváleným na používanie pre tento druh.

Blchy z domácich zvierat často zamoria ležoviská a miesta pre obvyklý odpočinok zvierat, ako sú koberce a mäkké bytové zariadenie. V prípade masívneho zamorenia blchami a na začiatku eliminačných opatrení sa tieto oblasti musia ošetriť vhodným insekticídom a potom pravidelne vysávať.

Blchy môžu pretrvávať po určitú dobu od podania tohto veterinárneho lieku v dôsledku vyvinutia sa dospelých blch z kukiel prítomných v danom prostredí. Pravidelné mesačné ošetrenie insekticídnou účinnou látkou (spinosadom) naruší životný cyklus blch a môže sa používať na reguláciu blšej populácie v kontaminovaných domácnostiach.

Rezistencia parazitov voči konkrétnej triede antihelmintík sa môže vyvinúť po častom a opakovanom používaní antihelmintík danej triedy. Preto používanie tohto lieku by malo vychádzať z posúdenia každého individuálneho prípadu a miestnych epidemiologických informácií o aktuálnej citlivosti cieľových druhov za účelom obmedzenia možnosti vzniku rezistencie v budúcnosti.

Zachovanie účinnosti makrocyclických laktónov je pri regulácii *Dirofilaria immitis* rozhodujúce, preto na začiatku každej sezóny sa pred začatím každomesačného preventívneho ošetrenia odporúča kontrolovať výskyt cirkulujúcich antigénov, ako aj krvných mikrofilarií, aby sa minimalizovalo riziko vývoja rezistencie u psov.

Osobitné bezpečnostné opatrenia na používanie u zvierat:

Buďte opatrní pri používaní u psov s existujúcou epilepsiou.

Žiadne štúdie neboli vykonané u chorých alebo uzdravujúcich sa psov, preto sa liek môže používať iba po zhodnotení pomeru prínosu/rizika zodpovedným veterinárnym lekárom.

Bezpečnosť tohto lieku u psov citlivých na avermektín alebo u psov s mutáciou MDR-1 nebola dostatočne preukázaná. U týchto psov hrozí vyššie riziko vzniku nežiaducich účinkov, a preto pri liečbe týmto liekom treba byť obzvlášť opatrný.

Presné dávkovanie nie je možné u psov s hmotnosťou do 3,9 kg. Používanie veterinárneho lieku u týchto psov sa preto neodporúča.

Odporúčané dávkovanie sa musí dodržať a nesmie sa prekročiť.

Bezpečné použitie maximálnej odporúčanej dávky (70 mg/kg spinosadu a 1,18 mg/kg milbemycínoximu) podávanej formou kapsúl bolo preukázané po dobu 12 mesiacov. Počas štúdie bolo pozorované mierne zvýšenie hladiny pečenevých enzýmov v plazme a distribučnej šírky koncentrácie hemoglobínu (HDW), k týmto zmenám však neboli priradené žiadne klinicky významné znaky. Bezpečné používanie v situáciách predávkovania až 3,6-násobkom odporúčanej dávky bolo preukázané po uplynutí 6 mesiacov podávania.

Pred prvým podaním sa musí skontrolovať prípadný výskyt infekcie spôsobenej dirofiláriou - srdcovým červom u psov žijúcich v endemických oblastiach s výskytom dirofilárie alebo u psov, ktoré v takýchto oblastiach boli. Podľa uváženia veterinárneho lekára sa infikované psy musia ošetriť prípravkom s usmrcujúcim účinkom na dospelé jedince, aby sa odstránili dospelé dirofilárie.

Odporúča sa pozorovať liečeného psa po dobu až 24 hodín od podania lieku vzhľadom na prípadný výskyt nežiaducich reakcií (pozri časť 6). V prípade výskytu nežiaducich reakcií sa poraďte s vaším veterinárnym lekárom.

Osobitné bezpečnostné opatrenia, ktoré má urobiť osoba podávajúca liek zvieratám:

Po použití si umyte ruky.

Náhodné požitie môže spôsobiť nežiaduce reakcie.

V prípade náhodného požitia ihneď vyhľadajte lekársku pomoc a lekárovi ukážte písomnú informáciu pre používateľa alebo obal.

Deti nesmú prísť do kontaktu s veterinárnym liekom. Náhodné požitie môže spôsobiť nežiaduce reakcie.

Gravidita a laktácia:

Laboratórne štúdie zamerané na účinnosť spinosadu a milbemycínoximu (u potkanov a králikov) nepreukázali žiadny dôkaz o teratogénnych, fetotoxických alebo maternotoxických účinkoch, ani žiaden vplyv na reprodukčnú schopnosť samcov a samíc.

U gravidných a dojčiacich psov (sučiek) nebola dostatočne stanovená bezpečnosť veterinárneho lieku. Spinosad sa vylučuje do kolostra a mlieka dojčiacich sučiek. Vylučovanie milbemycínoximu dojčiacich psov (sučiek) nebolo testované a nebola stanovená bezpečnosť pre dojčené šteniatá. Preto sa tento veterinárny liek môže používať počas gravidity a laktácie iba podľa hodnotenia pomeru prínosu/rizika zodpovedným veterinárnym lekárom.

Plodnosť:

Keďže bezpečnosť tohto veterinárneho lieku u samcov pre chov nebola stanovená, liek sa môže používať iba podľa hodnotenia pomeru prínosu/rizika zodpovedným veterinárnym lekárom.

Liekové interakcie a iné formy vzájomného pôsobenia:

Preukázalo sa, že spinosad a milbemycínoxim sú substrátmi pre P-glykoproteín (P-gp), a preto by mohli byť v interakcii s inými P-gp substrátmi (napríklad s digoxínom, doxorubicínom) alebo s inými makrocyclickými laktónmi. Súbežná liečba inými P-gp substrátmi by tak mohla viesť k zvýšenej toxicite.

Správy po uvedení na trh: po súčasnom podávaní spinosadu spolu s ivermektínom indikujú, že psy mali triašku/mykanie, slinenie/slintanie, záchvaty, ataxiu, mydriázu, slepotu a dezorientáciu.

Predávkovanie (príznaky, núdzové postupy, antidotá):

Perorálne podávaná kombinácia tabliet spinosadu a milbemycínoximu v strednej kumulatívnej dávke do 255 mg spinosadu a 4,2 mg milbemycínoximu na 1 kg telesnej hmotnosti (najviac 3,6-násobok odporúčanej liečebnej dávky) počas 6 po sebe idúcich dávkovacích období u mladých psov bola dobre znášaná. Vracanie bolo pozorované u liečených psov a kontrolných psov s podobnou frekvenciou. K nežiaducim reakciám pozorovaným počas štúdie patrili vracanie, hnačky, kožné lézie, slinenie, triaška, znížená aktivita, kašeľ a vokalizácia.

Pri akútnom predávkovaní zodpovedajúcom 1,5-násobku maximálnej odporúčanej dávky sa u 17 % psov vyskytlo vracanie a u 8 % psov sa vyskytla hypersalivácia. Pri akútnom predávkovaní zodpovedajúcom 3-násobku maximálnej odporúčanej dávky sa u polovice zvierat vyskytlo vracanie, niekedy opakované. Pri trojnásobku maximálnej odporúčanej dávky boli pozorované nežiaduce udalosti potenciálne neurologického pôvodu ako napr. znížená aktivita (8%), hypersalivácia (17 %) alebo strata rovnováhy (8 %). S rovnakou frekvenciou bola pozorovaná znížená aktivita v kontrolnej skupine aj u psov liečených 3-násobkom maximálnej odporúčanej dávky. Všetky nežiaduce udalosti boli prechodné a nevyžadovali si liečbu.

Po podaní spinosadu bolo v deň podania alebo deň po podaní dávky pozorované vracanie, ktoré sa zvyšovalo úmerne k veľkosti dávky. Vracanie je najpravdepodobnejšie spôsobené lokálnym účinkom na tenké črevo. Pri dávkach prevyšujúcich odporúčanú dávku bolo vracanie veľmi častou udalosťou.

Neurotoxicita charakterizovaná prechodnou miernou depresiou, ataxiou, triaškou, mydriázou a nadmerným slinením bola pozorovaná u psov, ktorým boli podané vyššie násobky dávky samotného milbemycínoximu (5 až 10 mg/kg).

Nie je dostupné žiadne antidotum. V prípade nežiaducich klinických prejavov liečte symptomaticky.

13. OSOBITNÉ BEZPEČNOSTNÉ OPATRENIA NA ZNEŠKODNENIE NEPOUŽITÉHO LIEKU(-OV) ALEBO ODPADOVÉHO MATERIÁLU, V PRÍPADE POTREBY

Lieky sa nesmú likvidovať prostredníctvom odpadovej vody alebo do odpadu v domácnostiach. O spôsobe likvidácie liekov, ktoré už nepotrebujete, sa poraďte so svojím veterinárnym lekárom alebo lekárnikom. Tieto opatrenia by mali byť v súlade s ochranou životného prostredia.

14. DÁTUM POSLEDNÉHO SCHVÁLENIA TEXTU V PÍSOMNEJ INFORMÁCIÍ PRE POUŽÍVATEĽOV

Podrobné informácie o tomto lieku sú uvedené na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky <http://www.ema.europa.eu>.

15. ĎALŠIE INFORMÁCIE

Ďalšie informácie pre veterinára predpisujúceho liečivo:

Spinosad pozostáva zo spinozínu A a spinozínu D. Insekticídna aktivita spinosadu je charakterizovaná nervovou excitáciou vedúcou k svalovým kontrakciám a záchvatom, únave, paralýze a rýchlemu usmrteniu blchy. Tieto účinky sú spôsobené primárne aktiváciou nikotín-acetylcholíkových receptorov (nAChRs). Nedochádza k interakcii so známymi oblasťami viazania iných nikotínových alebo GABAergických insekticídov, ako sú neonicotinoidy (imidacloprid alebo nitenpyram), fipronil (fipronil), mylbemicíny, avermektíny (napr. selamektín), prípadne cyklodiény, avšak prostredníctvom zvláštneho insekticídneho mechanizmu. Preto má spinosad iný režim účinku ako iné výrobky na hubenie blch a hmyzu. Spinosad začína hubiť blchy 30 minút po podaní; 100 % blch je usmrtených/umiera do 4 hodín od podania liečiva.

Milbemycínoxim je antiparazitický endektocid patriaci k makrocyclickým laktónom. Milbemycínoxim sa izoluje z fermentácie *Streptomyces hygroscopicus* var. *aureolacrimosus*. Je aktívny voči zárodočným, larválnym a dospelým štádiám hlíst, ako aj larvám *Dirofilaria immitis*. Aktivita milbemycínoximu sa vzťahuje na jeho účinok na medzistavcový prenos nervových vzruchov. Milbemycínoxim, podobne ako avermektíny a iné milbemycíny, zvyšuje permeabilitu membrán hlíst a hmyzu pre ióny chlóru prostredníctvom glutamátom formovaných kanálov iónov chlóru (podobné GABA a glycinovým receptorom stavovcov). Toto vedie k hyperpolarizácii neuromuskulárnych membrán a chabej paralýze a smrti parazita.

Približne 90 % spinosadu pozostáva so spinozínov A a D. Z týchto 90 %, pomer výskytu spinozínu A ku A+D je 0,85 pri kalkulácii pomeru spinozínu A k spinozínu A+D. Konzistentnosť tejto hodnoty vo farmakokinetických a iných štúdiách vypovedá o porovnateľnosti v oblasti absorpcie, metabolizmu a eliminácie dvoch primárnych spinozínov.

Po perorálnom podaní 45 mg spinosadu a 0,75 mg milbemycínoximu na 1 kg telesnej hmotnosti kŕmeným psom sa spinozíny A a D rýchlo absorbujú a extenzívne distribuujú. Väzba na plazmatické proteíny je vysoká (>98 %). Biologická dostupnosť sa preukázala byť vysoká. Stredná hodnota T_{max} pre spinozíny A a D bola 4 hodiny a stredné polčasy eliminácie boli v rozsahu od 131 do 135 hodín. Hodnoty AUC sa zvyšovali približne lineárne, zatiaľ čo hodnota C_{max} sa zvyšovala o niečo menej ako lineárne s narastajúcimi dávkovacími mierami v rozsahu zámerného terapeutického dávkovania. Navyše, v štúdiách zahŕňajúcich len spinosad, boli hodnoty AUC a C_{max} vyššie u nekŕmených psov, a preto sa odporúča podávať psom krmivo, keďže sa tým maximalizuje pravdepodobnosť, že blchy použijú smrtiacu dávku spinosadu.

V štúdiách realizovaných výlučne so spinosadom boli primárne biliárne, fekálne a močové metabolity u potkanov aj psov identifikované ako dimetylované spinozíny, glutatiónové konjugáty materských zlúčenín a N-demetylované spinozíny A a D. Vylučovanie prebieha primárne prostredníctvom žlče a

výkalov a v menšom rozsahu v moči. U psov bol najvýznamnejší podiel metabolitov zaznamenaný vo výkaloch.

Milbemycínoxim je systemický makrocyclický laktón obsahujúci dva hlavné faktory A₃ a A₄ (pomer A₃ k A₄ je 20:80). Na rozdiel od spinosadu konzistentný pomer jednotlivých faktorov pri farmakokinetických štúdiách nezostal zachovaný. Milbemycín A₄ 5-oxim sa zvyčajne eliminuje pomalšie, čoho dôsledkom je približne 10-násobne vyššia expozícia ako v prípade milbemycín A₃ 5-oximu. Plazmová koncentrácia milbemycínoximu a niektoré farmakokinetické parametre sa zvyšujú v prítomnosti spinosadu. U psov sa po perorálnom podaní milbemycín A₃ a A₄ 5-oximy rýchlo absorbujú a extenzívne distribuujú. Väzba na plazmatické proteíny je vysoká (>96 %). Biologická dostupnosť sa preukázala byť vysoká. Stredná hodnota T_{max} pre milbemycín A₃ a A₄ 5-oximy bola zvyčajne 4 hodiny a stredný polčas eliminácie bol 33,9 resp. 77,2 hodiny. Hodnoty AUC sa zvyšovali približne lineárne, zatiaľ čo hodnoty C_{max} sa zvyšovali o niečo menej ako lineárne so zvyšujúcimi sa dávkovacími mierami v rámci rozsahu zámerného terapeutického dávkovania.

Primárne výkalové a močové metabolity u psov boli identifikované ako glukuronidové konjugáty milbemycín A₃ alebo A₄ 5-oximu, dealkylovaného milbemycín A₃ alebo A₄ 5-oximu a hydroxylovaného milbemycín A₄ 5-oximu. U potkanov, ktorým bol dávkovaný milbemycín A₄ 5-oxim, boli hlavné metabolity rozpoznané v moči a výkaloch mono-, di- a trihydroxymilbemycín A₄ 5-oximy. U psov bol hydroxymilbemycín A₄ 5-oxim rozpoznávaný len v plazme, avšak nie v moči ani výkaloch, čo naznačuje predominantné vylučovanie konjugovaných metabolitov u psov. Vylučovanie sa uskutočňuje primárne prostredníctvom výkalov a v menšom rozsahu aj v moči. U psov bol najväčší podiel metabolitov zaznamenaný vo vylúčených výkaloch.

Mesačne opakované perorálne podávanie spinosadu a milbemycínoximu po dobu šiestich mesiacov prinieslo dôkazy o akumulácii spinosadu a milbemycínoximu u mladých psov.

U mladých psov opakované perorálne podávanie spinosadu a milbemycínoximu počas šiestich mesiacov malo za následok nárast najnižších hodnôt plazmových koncentrácií spinosadu a milbemycínu v priebehu celej štúdie. Minimálne hodnoty koncentrácie pre spinosad sa až do 5. mesiaca medzimesačne zdvojnásobovali. Nárast plazmovej koncentrácie výrazne koreloval s nárastom polčasov terminálnej eliminácie. V ďalšej štúdii po opakovanom perorálnom podaní 70 mg spinosadu a 1,18 mg milbemycínoximu/kg telesnej hmotnosti mladým psom po dobu dvanástich po sebe idúcich mesiacov sa stabilný stav pri systémovej expozícii (AUC) dosiahol do 7. mesiaca. V tom čase bola systémovej expozícia (AUC) u mláďat porovnateľná s expozíciou u dospelých psov. Hodnota C_{max} bola porovnateľná u mladých a dospelých psov od 1. mesiaca bez náznaku zvýšeného rizika akútnej toxicity.

U dospelých psov sa po opakovanom perorálnom podávaní spinosadu a milbemycínoximu po dobu šiestich po sebe nasledujúcich mesiacov pozoroval nárast polčasov eliminácie do 3. mesiaca. V samostatnej štúdii s podávaním počas troch po sebe nasledujúcich mesiacov nebol zaznamenaný žiaden nárast hodnôt C_{max}, AUC ani polčasov eliminácie pri porovnávaní hodnôt z tretieho a piateho mesiaca. V ďalšej štúdii po opakovanom perorálnom podaní 70 mg spinosadu a 1,18 mg milbemycínoximu/kg telesnej hmotnosti dospelým psom po dobu dvanástich po sebe idúcich mesiacov sa stabilný stav pri systémovej expozícii (AUC) dosiahol v 3. mesiaci.

Škatuľa obsahujúca blistrové balenie po 1, 3 alebo 6 žuvacích tabletách. Nie všetky veľkosti balenia sa musia uvádzať na trh.

Ak potrebujete akúkoľvek informáciu o tomto veterinárnom lieku, kontaktujte miestneho zástupcu držiteľa rozhodnutia o registrácii.