

**PŘÍLOHA I**  
**SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU**

## 1. NÁZEV VETERINÁRNÍHO LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Trifexis 270 mg/4,5 mg žvýkáci tablety pro psy (3,9 – 6,0 kg)  
Trifexis 425 mg/7,1 mg žvýkáci tablety pro psy (6,1 – 9,4 kg)  
Trifexis 665 mg/11,1 mg žvýkáci tablety pro psy (9,5 – 14,7 kg)  
Trifexis 1 040 mg/17,4 mg žvýkáci tablety pro psy (14,8 – 23,1 kg)  
Trifexis 1 620 mg/27 mg žvýkáci tablety pro psy (23,2 – 36,0 kg)

## 2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

### Léčivé látky:

Každá tableta obsahuje:

	Spinosadum	Milbemycinoximum
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 1 040 mg/17,4 mg	1 040 mg	17,4 mg
Trifexis 1 620 mg/27 mg	1 620 mg	27,0 mg

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

## 3. LÉKOVÁ FORMA

Žvýkáci tablety.

Mramorované žlutohnědé až hnědé, kulaté, oboustranně vypouklé tablety s vyraženým kódem na jedné straně a důlky na druhé straně.

Následující seznam uvádí kódy a počet důlků vyznačených na tabletě o příslušné síle:

Trifexis 270 mg/4,5 mg tablety: 4333 a 2 důlky  
Trifexis 425 mg/7,1 mg tablety: 4346 a 3 důlky  
Trifexis 665 mg/11,1 mg tablety: 4347 a bez důlků  
Trifexis 1 040 mg/17,4 mg tablety: 4349 a 4 důlky  
Trifexis 1 620 mg/27 mg tablety: 4336 a 5 důlků

## 4. KLINICKÉ ÚDAJE

### 4.1 Cílové druhy zvířat

Psi.

### 4.2 Indikace s upřesněním pro cílový druh zvířat

K léčbě a prevenci zablešení (*Ctenocephalides felis*) u psů, kdy je současně vyžadována alespoň jedna z těchto indikací:

- prevence srdeční dirofilariózy (L3, L4 *Dirofilaria immitis*),
- prevence angiostrongylózy snížením úrovně infekce nezralými dospělci (L5) *Angiostrongylus vasorum*,
- léčba infekcí trávicího ústrojí způsobených hlísticemi a to měchovcem (L4, nezralí dospělci (L5) a dospělci *Ancylostoma caninum*), škrkavkami (nezralí dospělci L5 a dospělci *Toxocara canis* a dospělci *Toxascaris leonina*) a tenkohlavcem (dospělci *Trichuris vulpis*).

Preventivní účinek proti opakovanému zblešení je výsledkem adulticidní aktivity a omezení vylučování vajíček, který přetrvává po dobu 4 týdnů po jednorázovém podání veterinárního léčivého přípravku.

Veterinární léčivý přípravek lze použít v rámci léčebné strategie při léčbě alergie na bleší kousnutí (FAD).

### **4.3 Kontraindikace**

Nepoužívat u psů mladších 14 týdnů.

Nepoužívat v případě přecitlivělosti na léčivou látku nebo na některou z pomocných látek.

### **4.4 Zvláštní upozornění pro každý cílový druh**

Použití přípravku by mělo vycházet z potvrzené diagnózy smíšené nákazy (nebo rizika nákazy, pokud se jedná o prevenci) ve stejnou dobu (viz také bod 4.2).

Ošetření by měli být všichni psi chovaní v domácnosti. Kočky v domácnosti by měly být léčeny veterinárními léčivými přípravky určenými pro použití u tohoto druhu.

Blechy domácích zvířat často zamožují zvířecí koše, podložky a pravidelná místa odpočinku, jako jsou koberce a bytový textil. V případě masivního zblešení a na začátku léčby by měla být tato místa ošetřena vhodným insekticidem a pak pravidelně vysávána.

Výskyt blech může přetrvávat po určitou dobu po podání veterinárního léčivého přípravku, a to z důvodu líhnutí dospělců blech z kulek již přítomných v okolním prostředí. Pravidelné měsíční ošetření insekticidem s účinnou látkou spinosad, narušuje životní cyklus blech a lze jej použít k potlačení bleší populace v zamořených domácnostech.

Odolnost parazitů vůči konkrétní třídě anthelmintik se může rozvinout po častém, opakovaném používání anthelmintik dané skupiny. Použití tohoto přípravku by tedy mělo vycházet z posouzení každého individuálního případu a místních epidemiologických informací o aktuální citlivosti cílových druhů, pro omezení možnosti vytvoření rezistence do budoucna.

Zachování účinnosti makrocyclických laktonů je zásadní pro léčbu infestace *Dirofilaria immitis*, proto se k minimalizaci rizika vytvoření rezistence doporučuje, aby u psů byla na počátku každé sezóny před zahájením preventivního měsíčního ošetřování zkontrolována přítomnost cirkulujících antigenů a mikrofilárií v krvi.

### **4.5 Zvláštní opatření pro použití**

#### Zvláštní opatření pro použití u zvířat

Podávejte s opatrností u psů se stávající epilepsií.

Doposud nebyly provedeny žádné studie u nemocných nebo zotavujících se psů, proto se veterinární léčivý přípravek smí použít pouze po zvážení terapeutického prospěchu a rizika příslušným veterinárním lékařem.

Bezpečnost tohoto přípravku u psů citlivých na avermektin / psů s mutací genu MDR-1 nebyla dostatečně prokázána. U těchto psů může být vyšší riziko nežádoucích účinků, pokud jsou tímto přípravkem léčeni, a proto musí být ošetřováni se zvláštní obezřetností.

Přesné dávkování není možné u psů s hmotností nižší než 3,9 kg. Použití veterinárního léčivého přípravku se u těchto psů proto nedoporučuje.

Je třeba dodržovat a nepřekračovat doporučený režim dávkování (viz bod 4.10).

Bezpečné podávání maximální doporučené dávky (70 mg/kg spinosadu a 1,18 mg/kg milbemycinoximu) ve formě tobolek bylo prokázáno pro dobu 12 měsíců. Během studie byly pozorovány mírně zvýšené hodnoty jaterních enzymů a distribuční šíře hemoglobinu (HDW) v plazmě, avšak těmto změnám nebyly připisovány žádné klinicky relevantní příznaky. Po šestiměsíčním podávání bylo prokázáno, že předávkování je bezpečné až do 3,6násobku doporučené dávky.

Před prvním podáním musí být psi v endemických oblastech s výskytem srdečních červů testováni na přítomnost infekce srdečními červy. Dle posouzení veterináře musí být infikovaní psi léčeni adulticidním přípravkem k eliminaci dospělých srdečních červů.

Doporučuje se pozorovat léčeného psa po dobu až 24 hodin po podání přípravku z důvodu výskytu možných nežádoucích účinků (viz bod 4.6). V případě nežádoucích účinků se poraďte s veterinárním lékařem.

#### Zvláštní opatření určené osobám, které podávají veterinární léčivý přípravek zvířatům

Náhodné pozření může způsobit nežádoucí účinky.

V případě náhodného pozření, vyhledejte ihned lékařskou pomoc a ukažte příbalovou informaci nebo etiketu praktickému lékaři.

Po použití si umyjte ruce.

S veterinárním léčivým přípravkem nesmí přijít do styku děti. Náhodné pozření může způsobit nežádoucí účinky.

#### **4.6 Nežádoucí účinky (frekvence a závažnost)**

Běžně pozorovaným nežádoucím účinkem je zvracení, ke kterému nejčastěji dochází během prvních 48 hodin po podání. Ve většině případů bylo zvracení přechodné a mírné a nevyžadovalo symptomatickou léčbu.

Při dávkách 30 až 60 mg spinosadu a 0,5 až 1 mg milbemycinoximu na kg živé hmotnosti byla běžně pozorována letargie, anorexie/nechutenství, průjem, svědění, dermatitida a zarudnutí kůže a ušních boltců. Výjimečné bylo nadměrné slinění, svalový třes, ataxie a křeče. Postmarketingové zprávy o spinosadu ukazují, že ve velmi vzácných případech byla pozorována slepota, zhoršený zrak a jiné oční poruchy.

Četnost nežádoucích účinků je charakterizována podle následujících pravidel:

- velmi časté (nežádoucí účinky se projevily u více než 1 z 10 zvířat v průběhu jednoho ošetření),
- časté (u více než 1, ale méně než 10 ze 100 zvířat),
- výjimečné (u více než 1, ale méně než 10 z 1 000 zvířat),
- vzácné (u více než 1, ale méně než 10 z 10 000 zvířat),
- velmi vzácné (u méně než 1 z 10 000 zvířat, včetně ojedinělých hlášení).

#### **4.7 Použití v průběhu březosti, laktace nebo snášky**

Laboratorní studie účinku spinosadu a milbemycinoximu u potkanů a králíků nepodaly důkaz o teratogenním, fetotoxickém účinku a maternální toxicitě, ani o žádném účinku na reprodukční schopnosti samic a samců.

U březích a laktujících fen nebyla doposud bezpečnost tohoto veterinárního léčivého přípravku dostatečně prokázána. U laktujících fen je spinosad vylučován do mleziva a mléka. Vylučování milbemycinoximu u laktujících fen doposud nebylo testováno a bezpečnost pro sající štěňata nebyla

stanovena. Tento přípravek by se tedy měl v průběhu březosti a laktace používat pouze po zvážení terapeutického prospěchu a rizika příslušným veterinárním lékařem.

Jelikož bezpečnost veterinárního léčivého přípravku u chovných psů (samců) zatím nebyla stanovena, měl by být použit pouze po zvážení terapeutického prospěchu a rizika příslušným veterinárním lékařem.

#### 4.8 Interakce s dalšími léčivými přípravky a další formy interakce

Bylo prokázáno, že spinosad a milbemycinoxim jsou substráty pro P-glykoprotein (P-gp) a mohlo by tedy dojít k jejich interakci s dalšími substráty pro P-gp (například digoxinem, doxorubicinem) nebo dalšími makrocyclickými laktony. Souběžná léčba dalšími substráty pro P-gp by mohla vést ke zvýšené toxicitě.

Postmarketingové zprávy o souběžném užívání spinosadu a ivermektinu dokládají, že se u psů objevoval třes/záškuby, slinění/slintání, křeče, ataxie, rozšířené zornice, slepota a dezorientace.

#### 4.9 Podávané množství a způsob podání

Pro perorální podání.

##### Dávkování:

Veterinární léčivý přípravek by měl být podáván v souladu s následující tabulkou, aby byla zajištěna dávka 45 až 70 mg spinosadu a 0,75 až 1,18 mg milbemycinoximu/kg živé hmotnosti.

Živá hmotnost (kg) psa	Síla a počet podávaných tablet:				
	Trifexis 270 mg/4,5 mg	Trifexis 425 mg/7,1 mg	Trifexis 665 mg/11,1 mg	Trifexis 1 040 mg/17,4 mg	Trifexis 1 620 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

##### Způsob podání:

Veterinární léčivý přípravek by měl být podáván s krmením nebo bezprostředně po krmení. V závislosti na místní epidemiologické situaci může být veterinární léčivý přípravek podáván po celou sezónu v měsíčních intervalech v doporučeném dávkování, jak je uvedeno níže. Tento kombinovaný přípravek (Trifexis) však nesmí být podáván po dobu delší než 6 po sobě jdoucích měsíců v jednom roce.

Pokud pes neakceptuje příjem tablet(y) přímo do tlamy, pak mohou být tablety přimíchány do krmiva. Doba účinnosti může být kratší, pokud je přípravek podán nalačno.

Po podání tablety pečlivě psa sledujte. Pokud dojde do hodiny po podání ke zvracení a tableta je viditelná, opakujte podání plné dávky.

Pokud dojde k vynechání dávky, podejte veterinární léčivý přípravek s dalším krmením. Pak začněte nový plán měsíčního dávkování od toho dne.

Přípravek může být podáván jako součást sezónní preventivní léčebné strategie při výskytu blech a komárů nebo hlemýžďů/slimáků.

#### Psi žijící v endemických oblastech bez výskytu srdečních červů:

Trifexis je možné použít v rámci sezónní prevence zablešení (náhradou za léčbu monovalentním přípravkem proti blechám) u psů s diagnózou souběžné infestace hlísticemi gastrointestinálního traktu. Jedno ošetření je dostačující k léčbě gastrointestinálních hlístic. Po léčbě infekce hlísticemi by měla pokračovat další prevence zablešení monovalentním přípravkem.

#### Psi žijící v endemických oblastech s výskytem srdečních červů:

Před léčbou Trifexisem je nutno zvážit doporučení v bodě 4.5.

K prevenci srdeční dirofilariózy a souběžné léčbě a prevenci zablešení musí být veterinární léčivý přípravek podáván v pravidelných měsíčních intervalech během období roku, kdy se vyskytují komáři a blechy. Veterinární léčivý přípravek musí být podán 1 měsíc před očekávaným výskytem komárů. Doporučuje se, aby preventivní léčba srdečních červů pokračovala v pravidelných měsíčních intervalech do doby alespoň 1 měsíce po poslední expozici komárům, ale při použití Trifexisu ne déle než po dobu 6 po sobě jdoucích měsíců v jednom roce.

Pokud je Trifexis používán jako náhrada jiného preventivního přípravku proti srdečním červům, první dávka Trifexisu musí být podána během jednoho měsíce po poslední dávce dříve užívaného léku.

Psi cestující do oblastí s výskytem srdečních červů by měli začít užívat lék během měsíce po příjezdu do dané lokality. Preventivní léčba proti srdečním červům by měla pokračovat v měsíčních intervalech, přičemž poslední dávka musí být podána jeden měsíc po návratu psa z dané oblasti, ale při použití Trifexisu ne déle než po dobu 6 po sobě jdoucích měsíců v jednom roce.

Jako prevence nákazy plicivkami snížením rozsahu infekce larvami nezralých dospělců (L5) *Angiostrongylus vasorum* a jako souběžná léčba a prevence infestace blechami musí být veterinární léčivý přípravek podáván v pravidelných měsíčních intervalech během části roku, kdy se vyskytují hlemýždi/slimáci a blechy. Při prevenci proti plicivkám se doporučuje pokračovat v podávání přípravku Trifexis ještě alespoň 1 měsíc po posledním kontaktu se slimáky a hlemýždi, ale ne déle než 6 po sobě jdoucích měsíců v jednom roce.

Informace o optimální době zahájení léčby tímto veterinárním léčivým přípravkem si vyžádejte od veterinárního lékaře.

#### **4.10 Předávkování (symptomy, první pomoc, antidota), pokud je to nutné**

Mladí psi dobře snášeli perorální podání kombinovaných tablet spinosadu a milbemycinoximu ve střední kumulativní měsíční dávce až 255 mg spinosadu a 4,2 mg milbemycinoximu na kg živé hmotnosti (až 3,6násobek maximální doporučené dávky) po dobu 6 po sobě jdoucích období podávání léku. Zvracení bylo pozorováno u léčených i kontrolních psů s podobnou četností. Mezi nežádoucí účinky pozorované v průběhu této studie patřilo zvracení, průjem, kožní léze, slinění, třesy, nižší aktivita, kašláná a hlasové projevy.

Při akutním předávkování odpovídajícím 1,5násobku maximální doporučené dávky se vyskytlo zvracení u 17 % psů a nadměrné slinění se objevilo u 8 % psů. Při akutním předávkování odpovídajícím 3násobku maximální doporučené dávky se zvracení vyskytlo u poloviny zvířat, někdy opakovaně. Při trojnásobku maximální doporučené dávky byly pozorovány nežádoucí reakce potenciálně neurologického původu, např. snížená aktivita (8 %), nadměrné slinění (17 %) nebo klopýtání (8 %). Snížená aktivita byla pozorována se stejnou frekvencí u kontrolních i léčených psů při podání 3násobku maximální doporučené dávky. Všechny nežádoucí příhody byly přechodné a nevyžadovaly léčbu.

Po podání spinosadu byl pozorován zvýšený výskyt zvracení v den nebo den po podání léku v závislosti na dávce. Zvracení je pravděpodobně způsobeno místním účinkem na tenké střevo. Při dávkách překračujících doporučenou dávku je zvracení velmi časté.

Neurotoxická charakterizovaná přechodnou mírnou depresí, ataxií, třesy, rozšířenými zornicemi a nadměrným sliněním byla pozorována u psů, kterým byly podány vyšší násobky dávek samotného milbemycinoximu (5 až 10 mg/kg).

Antidotum není k dispozici. Nežádoucí klinické příznaky je třeba léčit symptomaticky.

#### 4.11 Ochranné lhůty

Není určeno pro potravinová zvířata.

### 5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

Farmakoterapeutická skupina: antiparazitika, insekticidy a repelenty – endektocidy.  
ATCvet kód: QP54AB51 (kombinace milbemycinu).

#### 5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Spinosad obsahuje spinosyn A a spinosyn D. Insekticidní aktivitu spinosadu charakterizuje nervová excitace vedoucí ke svalovým kontrakcím a třesu, vyčerpání, paralýze a rychlému úhynu blechy. Tyto účinky jsou způsobeny především aktivací nikotinových acetylcholinových receptorů (nAChR). Nereaguje se známými vazebnými místy jiných nikotinových nebo GABAergních insekticidů, jako jsou neonikotinidy (imidakloprid nebo nitenpyram), fiproly (fipronil), milbemyciny, avermektiny (např. selamektin) nebo cyklodieny, ale účinkuje novým insekticidním mechanismem. Spinosad má jiný způsob účinku než jiné přípravky proti blechám a hmyzu. Spinosad začne zabíjet blechy do 30 minut po podání. 100 % blech je mrtvých nebo umírajících do 4 hodin po ošetření.

Milbemycinoxim je antiparazitární endektocid řadící se mezi makrocyclické laktony. Milbemycinoxim je izolován při fermentaci bakterií *Streptomyces hygroscopicus* var. *aureolacrimosus*. Je účinný proti roztočům, hlísticím v larválním i dospělém stadiu a také larvám *Dirofilaria immitis*. Účinek milbemycinoximu souvisí s jeho působením na nervový přenos u bezobratlých. Milbemycinoxim, podobně jako avermektiny a jiné milbemyciny, zvyšuje u bezobratlých a hmyzu propustnost membrán pro chloridové ionty přes iontové chloridové kanály řízené glutamát (podobně GABA a glycinovým receptorům u obratlovců). To vede k hyperpolarizaci neuromuskulární membrány, ochablé paralýze a úhynu parazita.

#### 5.2 Farmakokinetické údaje

Přibližně 90 % spinosadu se skládá ze spinosynů A a D. Z těchto 90 % je poměr mezi spinosy A ku A + D 0,85, počítán jako spinosyn A/spinosyn A + D. Stálost této hodnoty ve farmakokinetických a jiných studiích naznačuje srovnatelné vstřebávání, metabolismus a eliminaci těchto dvou hlavních spinosynů.

Po perorálním podání 45 mg spinosadu a 0,75 mg milbemycinoximu/kg živé hmotnosti krmeným psům jsou spinosyny A a D rychle absorbovány a do velké míry distribuovány. Vazba na plazmatické bílkoviny je vysoká (> 98 %). Byla prokázána vysoká biologická dostupnost. Průměrný  $T_{max}$  pro spinosyny A a D byl 4 hodiny a průměrný poločas eliminace byl v rozmezí 131 až 135 hodin. Hodnoty AUC se zvyšovaly přibližně lineárně, zatímco hodnota  $C_{max}$  se zvyšovala o něco méně než lineárně se zvyšující se dávkou v zamýšleném terapeutickém rozmezí. Navíc ve studiích zahrnujících pouze spinosad byly hodnoty AUC a  $C_{max}$  vyšší u nakrmených psů než u lačných psů, a proto se doporučuje podávat psům veterinární léčivý přípravek s krmením, jelikož se tím maximalizuje možnost, že blechy požíjí smrtelné množství spinosadu.

Ve studiích zahrnujících pouze spinosad byly metabolity vylučované primárně žlučí, stolicí a močí u potkanů i psů identifikovány jako demetylované spinosyny, glutathionové konjugáty původních

molekul a N-demetylované spinosyny A a D. Vyloučení probíhá primárně žlučí a stolicí, v menší míře močí. Většina metabolitů je u psů vylučována stolicí.

Milbemycinoxim je systémový makrocyclický lakton obsahující dva hlavní faktory, A<sub>3</sub> a A<sub>4</sub> (poměr A<sub>3</sub>:A<sub>4</sub> je 20:80). Na rozdíl od spinosadu není stálý poměr jednotlivých faktorů ve farmakokinetických studiích udržován. Milbemycin A<sub>4</sub> 5-oxim má tendenci k pomalejší eliminaci, což vede přibližně k 10krát vyšší expozici než u milbemycinu A<sub>3</sub> 5-oximu. Plazmatické koncentrace milbemycinoximu a některých farmakokinetických parametrů se zvyšují v přítomnosti spinosadu. Milbemycin A<sub>3</sub> a A<sub>4</sub> 5-oximů se po perorálním podání rychle vstřebávají a jsou ve velké míře distribuovány v organismu psů. Vazba na bílkoviny v plazmě je vysoká (> 96 %). Byla prokázána vysoká biologická dostupnost. Průměrný T<sub>max</sub> pro milbemycin A<sub>3</sub> a A<sub>4</sub> 5-oxim byl obvykle 4 hodiny a průměrné biologické poločasy byly 33,9 a 77,2 hodin. Hodnoty AUC se zvyšovaly přibližně lineárně, zatímco hodnota C<sub>max</sub> se zvyšovala o něco méně než lineárně se zvyšující se dávkou v zamýšleném terapeutickém rozmezí.

Primární metabolity vylučované stolicí a močí psů byly identifikovány jako glukoronidové konjugáty milbemycinu A<sub>3</sub> nebo A<sub>4</sub> 5-oximu, dealkylatovaného milbemycinu A<sub>3</sub> nebo A<sub>4</sub> 5-oximu a hydroxylovaného milbemycinu A<sub>4</sub> 5-oximu. U potkanů, kterým byl podáván milbemycin A<sub>4</sub> 5-oxim, byly hlavními metabolity identifikovanými v moči a stolici mono-, di- a trihydroxymilbemycin A<sub>4</sub> 5-oximy. U psů byl hydroxymilbemycin A<sub>4</sub> 5-oxim zjištěn pouze v plazmě, ale ne v moči nebo stolici, což naznačuje, že u psů jsou vylučovány převážně konjugované metabolity. K vyloučení dochází primárně stolicí a v menší míře močí. Většina metabolitů je u psů vylučována stolicí.

Perorální podávání spinosadu a milbemycinoximu v měsíčních intervalech po dobu šest měsíců prokázalo u mladých psů akumulaci spinosadu a milbemycinoximu. U mladých psů vedlo opakované podání spinosadu a milbemycinoximu po dobu šesti měsíců k minimálním plazmatickým koncentracím spinosadu a milbemycinu, které se v průběhu studie zvyšovaly. Minimální koncentrace spinosadu se každý měsíc zdvojnásobovala až do 5. měsíce. Tento nárůst plazmatických koncentrací silně koreloval se zvýšením konečných poločasů eliminace. V jiné studii po opakovaném perorálním podávání 70 mg spinosadu a 1,18 mg milbemycinoximu/kg živé hmotnosti v krmivu nedospělým psům po dobu dvanácti po sobě jdoucích měsíců bylo dosaženo u systémové expozice (AUC) ustáleného stavu do 7. měsíce. V tomto okamžiku byla systémová expozice (AUC) u nedospělých srovnatelná s dospělými. Hodnota C<sub>max</sub> byla srovnatelná u nedospělých i dospělých počínaje měsícem 1, přičemž nenaznačovala zvýšené riziko akutní toxicity.

U dospělých psů se po opakovaném perorálním podání spinosadu a milbemycinoximu po dobu šesti po sobě následujících měsíců zvýšil poločas eliminace až na 3 měsíce. V samostatné studii s měsíčním podáním po dobu 3 po sobě jdoucích měsíců nebylo zaznamenáno zvýšení C<sub>max</sub>, AUC ani poločasu eliminace při srovnání hodnot z třetího a prvního měsíce. V jiné studii po opakovaném perorálním podávání 70 mg spinosadu a 1,18 mg milbemycinoximu/kg živé hmotnosti v krmivu dospělým psům jednou měsíčně po dobu dvanácti po sobě jdoucích měsíců bylo dosaženo u systémové expozice (AUC) ustáleného stavu ve 3. měsíci.

## **6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE**

### **6.1 Seznam pomocných látek**

Mikrokrytalická celulóza  
Hyprolosa  
Koloidní bezvodý oxid křemičitý  
Sodná sůl kroskarmelosy  
Magnesium-stearát  
Umělé aroma hovězího masa

### **6.2 Inkompatibility**

Neuplatňuje se.



### **6.3 Doba použitelnosti**

Doba použitelnosti veterinárního léčivého přípravku v neporušeném obalu: 3 roky.

### **6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání**

Tento veterinární léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky pro uchovávání.

### **6.5 Druh a složení vnitřního obalu**

Blistry (1, 3 nebo 6 žvýkacích tablet) v krabičce. Blistry tvoří hliníkové fólie tepelně spojené s PVC vrstvou (povrch v kontaktu s přípravkem je z PVC).

Krabička obsahuje 1 blister.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

### **6.6 Zvláštní opatření pro zneškodňování nepoužitého veterinárního léčivého přípravku nebo odpadu, který pochází z tohoto přípravku**

Všechny nepoužité veterinární léčivé přípravky nebo odpady, které pochází z tohoto přípravku, musí být likvidovány podle místních právních předpisů.

## **7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

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

## **8. REGISTRAČNÍ 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 tablet, 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 tablet, 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 tablet, 665 mg/11,1 mg)  
EU/2/13/155/010 (1 tableta, 1 040 mg/17,4 mg)  
EU/2/13/155/011 (1 x 3 tablety, 1 040 mg/17,4 mg)  
EU/2/13/155/012 (1 x 6 tablet, 1 040 mg/17,4 mg)  
EU/2/13/155/013 (1 tableta, 1 620 mg/27,0 mg)  
EU/2/13/155/014 (1 x 3 tablety, 1 620 mg/27,0 mg)  
EU/2/13/155/015 (1 x 6 tablet, 1 620 mg/27,0 mg)

## **9. DATUM REGISTRACE / PRODLOUŽENÍ REGISTRACE**

Datum registrace: 19/09/2013

## **10. DATUM REVIZE TEXTU**

Podrobné informace o veterinárním léčivém přípravku jsou k dispozici na webové stránce Evropské lékové agentury <http://www.ema.europa.eu/>.

## **11. ZÁKAZ PRODEJE, VÝDEJE A/NEBO POUŽITÍ**

Neuplatňuje se.

## **PŘÍLOHA II**

- A. DRŽITEL POVOLENÍ K VÝROBĚ ODPOVĚDNÝ ZA UVOLNĚNÍ ŠARŽE**
- B. PODMÍNKY REGISTRACE NEBO OMEZENÍ TÝKAJÍCÍ SE VÝDEJE NEBO POUŽITÍ**
- C. DEKLARACE HODNOT MRL**
- D. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE**

**A. DRŽITEL POVOLENÍ K VÝROBĚ ODPOVĚDNÝ ZA UVOLNĚNÍ ŠARŽE**

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

**B. PODMÍNKY REGISTRACE NEBO OMEZENÍ TÝKAJÍCÍ SE VÝDEJE NEBO POUŽITÍ**

Veterinární léčivý přípravek je vydáván pouze na předpis.

**C. DEKLARACE HODNOT MRL**

Neuplatňuje se.

**D. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE**

**PŘÍLOHA III**  
**OZNAČENÍ NA OBALU A PŘÍBALOVÁ INFORMACE**

## **A. OZNAČENÍ NA OBALU**

## PODROBNÉ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

### Vnější krabička

#### 1. NÁZEV VETERINÁRNÍHO LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Trifexis 270 mg/4,5 mg žvýkáci tablety pro psy (3,9 – 6,0 kg)  
Trifexis 425 mg/7,1 mg žvýkáci tablety pro psy (6,1 – 9,4 kg)  
Trifexis 665 mg/11,1 mg žvýkáci tablety pro psy (9,5 – 14,7 kg)  
Trifexis 1 040 mg/17,4 mg žvýkáci tablety pro psy (14,8 – 23,1 kg)  
Trifexis 1 620 mg/27 mg žvýkáci tablety pro psy (23,2 – 36,0 kg)

Spinosadum/Milbemycinoximum

#### 2. OBSAH LÉČIVÝCH A OSTATNÍCH LÁTEK

Spinosadum 270 mg/Milbemycinoximum 4,5 mg  
Spinosadum 425 mg/Milbemycinoximum 7,1 mg  
Spinosadum 665 mg/Milbemycinoximum 11,1 mg  
Spinosadum 1 040 mg/Milbemycinoximum 17,4 mg  
Spinosadum 1 620 mg/Milbemycinoximum 27 mg

#### 3. LÉKOVÁ FORMA

Žvýkáci tablety

#### 4. VELIKOST BALENÍ

1 žvýkáci tableta  
3 žvýkáci tablety  
6 žvýkácích tablet

#### 5. CÍLOVÝ DRUH ZVÍŘAT

Psi

#### 6. INDIKACE

Pro léčbu a prevenci zblešení, kdy je indikována souběžná prevence srdeční dirofilariózy, angiostrongylózy a/nebo souběžná léčba infestace hlísticemi.

#### 7. ZPŮSOB A CESTA PODÁNÍ

Podávejte s krmivem.  
Před použitím čtěte příbalovou informaci.

**8. OCHRANNÁ LHŮTA****9. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE (JSOU) NUTNÉ(Á)**

Před použitím čtěte příbalovou informaci.

**10. DATUM EXSPIRACE**

EXP {měsíc/rok}

**11. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ****12. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO ZNEŠKODŇOVÁNÍ NEPOUŽITÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU, POKUD JE JICH TŘEBA**

Zneškodňování odpadu: čtěte příbalovou informaci.

**13. OZNAČENÍ „POUZE PRO ZVÍŘATA“ A PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ TÝKAJÍCÍ SE VÝDEJE A POUŽITÍ, POKUD JE JICH TŘEBA**

Pouze pro zvířata. Veterinární léčivý přípravek je vydáván pouze na předpis.

**14. OZNAČENÍ „UCHOVÁVAT MIMO DOSAH DĚTÍ“**

Uchovávat mimo dosah dětí.

**15. JMÉNO A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

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

**16. REGISTRAČNÍ 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 tablet, 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 tablet, 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 tablet, 665 mg/11,1 mg)  
EU/2/13/155/010 (1 tableta, 1 040 mg/17,4 mg)  
EU/2/13/155/011 (1 x 3 tablety, 1 040 mg/17,4 mg)  
EU/2/13/155/012 (1 x 6 tablet, 1 040 mg/17,4 mg)  
EU/2/13/155/013 (1 tableta, 1 620 mg/27,0 mg)  
EU/2/13/155/014 (1 x 3 tablety, 1 620 mg/27,0 mg)  
EU/2/13/155/015 (1 x 6 tablet, 1 620 mg/27,0 mg)

<b>17. ČÍSLO ŠARŽE OD VÝROBCE</b>
-----------------------------------

Šarže {číslo}

**MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA BLISTRECH NEBO STRIPECH**

**BLISTR**

**1. NÁZEV VETERINÁRNÍHO LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

Trifexis 270 mg/4,5 mg pro psy (3,9–6,0 kg)  
Trifexis 425 mg/7,1 mg pro psy (6,1–9,4 kg)  
Trifexis 665 mg/11,1 mg pro psy (9,5–14,7 kg)  
Trifexis 1 040 mg/17,4 mg pro psy (14,8–23,1 kg)  
Trifexis 1 620 mg/27 mg pro psy (23,2–36,0 kg)

**2. JMÉNO DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

Eli Lilly and Company Ltd

**3. DATUM EXSPIRACE**

EXP {měsíc/rok}

**4. ČÍSLO ŠARŽE**

Lot {číslo}

**5. OZNAČENÍ „POUZE PRO ZVÍŘATA“**

Pouze pro zvířata.

## **B. PŘÍBALOVÁ INFORMACE**

**PŘÍBALOVÁ INFORMACE PRO:**  
**Trifexis 270 mg/4,5 mg žvýkací tablety pro psy**  
**Trifexis 425 mg/7,1 mg žvýkací tablety pro psy**  
**Trifexis 665 mg/11,1 mg žvýkací tablety pro psy**  
**Trifexis 1 040 mg/17,4 mg žvýkací tablety pro psy**  
**Trifexis 1 620 mg/27 mg žvýkací tablety pro psy**

**1. JMÉNO A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI A DRŽITELE POVOLENÍ K VÝROBĚ ODPOVĚDNÉHO ZA UVOLNĚNÍ ŠARŽE, POKUD SE NESHODUJE**

Držitel rozhodnutí o registraci:

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

Výrobce odpovědný za uvolnění šarže:

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

**2. NÁZEV VETERINÁRNÍHO LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

Trifexis 270 mg/4,5 mg žvýkací tablety pro psy (3,9 – 6,0 kg)  
Trifexis 425 mg/7,1 mg žvýkací tablety pro psy (6,1 – 9,4 kg)  
Trifexis 665 mg/11,1 mg žvýkací tablety pro psy (9,5 – 14,7 kg)  
Trifexis 1 040 mg/17,4 mg žvýkací tablety pro psy (14,8 – 23,1 kg)  
Trifexis 1 620 mg/27 mg žvýkací tablety pro psy (23,2 – 36,0 kg)

Spinosadum / Milbemycinoximum

**3. OBSAH LÉČIVÝCH A OSTATNÍCH LÁTEK**

**Léčivé látky:**

Každá tableta obsahuje:

Trifexis 270 mg/4,5 mg	Spinosadum 270 mg/Milbemycinoximum 4,5 mg
Trifexis 425 mg/7,1 mg	Spinosadum 425 mg/Milbemycinoximum 7,1 mg
Trifexis 665 mg/11,1 mg	Spinosadum 665 mg/Milbemycinoximum 11,1 mg
Trifexis 1 040 mg/17,4 mg	Spinosadum 1 040 mg/Milbemycinoximum 17,4 mg
Trifexis 1 620 mg/27 mg	Spinosadum 1 620 mg/Milbemycinoximum 27,0 mg

Tablety jsou mramorované žlutohnědé až hnědé a jsou kulaté a žvýkací. Následující seznam uvádí kódy a počet důlků vyznačených na tabletě o příslušné síle:

Trifexis 270 mg/4,5 mg tablety:	4333 a 2 důlky
Trifexis 425 mg/7,1 mg tablety:	4346 a 3 důlky
Trifexis 665 mg/11,1 mg tablety:	4347 a bez důlků

Trifexis 1 040 mg/17,4 mg tablety: 4349 a 4 důlky  
Trifexis 1 620 mg/27 mg tablety: 4336 a 5 důlků

#### 4. INDIKACE

K léčbě a prevenci zablešení (*Ctenocephalides felis*) u psů, kdy je současně vyžadována alespoň jedna z těchto indikací:

- prevence srdeční dirofilariózy (L3, L4 *Dirofilaria immitis*),
- prevence angiostrongylózy snížením úrovně infekce nezralými dospělci (L5) *Angiostrongylus vasorum*,
- léčba infekcí trávicího ústrojí způsobených hlísticemi a to měchovcem (L4, nezralí dospělci (L5) a dospělci *Ancylostoma caninum*), škrkavkami (nezralí dospělci L5 a dospělci *Toxocara canis* a dospělci *Toxascaris leonina*) a tenkohlavcem (dospělci *Trichuris vulpis*).

Preventivní účinek proti opakovanému zablešení je výsledkem adulticidní aktivity a omezení vylučování vajíček, který přetrvává po dobu 4 týdnů po jednorázovém podání veterinárního léčivého přípravku.

Veterinární léčivý přípravek lze použít v rámci léčebné strategie při léčbě alergie na bleší kousnutí (FAD).

#### 5. KONTRAINDIKACE

Nepoužívat u psů mladších 14 týdnů.

Nepoužívat v případě přecitlivělosti na léčivou látku, nebo na některou z pomocných látek.

#### 6. NEŽÁDOUCÍ ÚČINKY

Běžně pozorovaným nežádoucím účinkem je zvracení, ke kterému nejčastěji dochází během prvních 48 hodin po podání. Ve většině případů bylo zvracení přechodné a mírné a nevyžadovalo symptomatickou léčbu.

Při dávkách 30 až 60 mg spinosadu a 0,5 až 1 mg milbemycinoximu na kg živé hmotnosti byla běžně pozorována letargie, anorexie/nechutenství, průjem, svědění, dermatitida a zarudnutí kůže a ušních boltců. Výjimečné bylo nadměrné slinění, svalový třes, ataxie a křeče. Postmarketingové zprávy o spinosadu ukazují, že ve velmi vzácných případech byla pozorována slepota, zhoršený zrak a jiné oční poruchy.

Četnost nežádoucích účinků je charakterizována podle následujících pravidel:

- velmi časté (nežádoucí účinky se projevily u více než 1 z 10 zvířat v průběhu jednoho ošetření)
- časté (u více než 1, ale méně než 10 ze 100 zvířat)
- výjimečné (u více než 1, ale méně než 10 z 1 000 zvířat)
- vzácné (u více než 1, ale méně než 10 z 10 000 zvířat)
- velmi vzácné (u méně než 1 z 10 000 zvířat, včetně ojedinělých hlášení).

Jestliže zaznamenáte jakékoliv závažné nežádoucí účinky či jiné reakce, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci, oznamte to, prosím, svému veterinárnímu lékaři.

#### 7. CÍLOVÝ DRUH ZVÍŘAT

Psi.

## 8. DÁVKOVÁNÍ PRO KAŽDÝ DRUH, CESTA(Y) A ZPŮSOB PODÁNÍ

Pro perorální podání.

### Dávkování:

Veterinární léčivý přípravek by měl být podáván v souladu s následující tabulkou, aby byla zajištěna dávka 45 až 70 mg spinosadu a 0,75 až 1,18 mg milbemycinoximu/kg živé hmotnosti.

Živá hmotnost (kg) psa	Síla a počet podávaných tablet:				
	Trifexis 270 mg/4,5 mg	Trifexis 425 mg/7,1 mg	Trifexis 665 mg/11,1 mg	Trifexis 1 040 mg/17,4 mg	Trifexis 1 620 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

### Způsob podání:

Tablety Trifexis by měly být podávány s krmením nebo bezprostředně po krmení.

V závislosti na místní epidemiologické situaci a rozhodnutí ošetřujícího veterinárního lékaře může být veterinární léčivý přípravek podáván v měsíčních intervalech během sezóny v doporučeném dávkování, jak je uvedeno níže. Tento kombinovaný přípravek (Trifexis) však nesmí být podáván po dobu více než 6 po sobě jdoucích měsíců v jednom roce.

Pokud pes neakceptuje příjem tablet(y) přímo do tlamy, pak mohou tablety být podávány s krmivem psa. Doba účinnosti může být kratší, pokud je přípravek podán nalačno.

Po podání tablety pečlivě psa sledujte. Pokud dojde do hodiny po podání ke zvracení a tableta je viditelná, opakujte podání plné dávky.

Pokud dojde k vynechání dávky, podejte veterinární léčivý přípravek s dalším krmením. Pak začněte nový plán měsíčního dávkování od toho dne.

Přípravek může být podáván jako součást sezónní preventivní léčebné strategie při výskytu blech a komárů nebo hlemýžďů/slimáků.

### Psi žijící v endemických oblastech bez výskytu srdečních červů:

Trifexis je možné použít v rámci sezónní prevence zblešení (náhradou za léčbu monovalentním přípravkem proti blechám) u psů s diagnózou souběžné infestace hlísticemi gastrointestinálního traktu. Jedno ošetření je dostačující k léčbě gastrointestinálních hlístic. Po léčbě infekce hlísticemi by měla pokračovat další prevence zblešení monovalentním přípravkem.

### Psi žijící v endemických oblastech s výskytem srdečních červů:

Před léčbou Trifexisem je nutno zvážit doporučení v bodě 12.

K prevenci srdeční dirofilariózy a souběžné léčbě a prevenci zblešení musí být veterinární léčivý přípravek podáván v pravidelných měsíčních intervalech během období roku, kdy se vyskytují komáři a blechy. Veterinární léčivý přípravek musí být podán 1 měsíc před očekávaným výskytem komárů.

Doporučuje se, aby preventivní léčba srdečních červů pokračovala v pravidelných měsíčních intervalech do doby alespoň 1 měsíce po poslední expozici komárům, ale při použití Trifexisu ne déle než po dobu 6 po sobě jdoucích měsíců v jednom roce.

Pokud je Trifexis používán jako náhrada jiného preventivního přípravku proti srdečním červům, první dávka Trifexisu musí být podána během jednoho měsíce po poslední dávce dříve užívaného léku.

Psi cestující do oblasti s výskytem srdečních červů by měli začít užívat lék během měsíce po příjezdu do dané lokality. Preventivní léčba proti srdečním červům by měla pokračovat v měsíčních intervalech, přičemž poslední dávka musí být podána jeden měsíc po návratu psa z dané oblasti, ale při použití Trifexisu ne déle než po dobu 6 po sobě jdoucích měsíců v jednom roce.

Jako prevence nákazy plicničkami snížením rozsahu infekce larvami nezralých dospělců (L5) *Angiostrongylus vasorum* a jako souběžná léčba a prevence infestace blechami musí být veterinární léčivý přípravek podáván v pravidelných měsíčních intervalech během části roku, kdy se vyskytují hlemýždi/slimáci a blechy. Při prevenci proti plicničkám se doporučuje pokračovat v podávání přípravku Trifexis ještě alespoň 1 měsíc po posledním kontaktu se slimáky a hlemýždi, ale ne déle než 6 po sobě jdoucích měsíců v jednom roce.

Informace o optimální době zahájení léčby tímto veterinárním léčivým přípravkem si vyžádejte od veterinárního lékaře.

## **9. POKYNY PRO SPRÁVNÉ PODÁNÍ**

Veterinární léčivý přípravek by měl být podáván s krmivem nebo bezprostředně po krmení. Pokud pes neakceptuje příjem tablet(y) přímo do tlamy, pak mohou být tablety přimíchány do krmiva. Doba účinnosti může být kratší, pokud je přípravek podán nalačno.

Po podání tablety pečlivě psa sledujte. Pokud dojde do hodiny po podání ke zvracení a tableta je viditelná, opakujte podání plné dávky.

Pokud dojde k vynechání dávky, podejte přípravek s dalším krmením. Pak začněte nový měsíční rozpis dávkování od toho dne.

## **10. OCHRANNÁ LHŮTA**

Není určeno pro potravinová zvířata.

## **11. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO UCHOVÁVÁNÍ**

Uchovávat mimo dosah dětí.

Nepoužívejte tento veterinární léčivý přípravek po uplynutí doby použitelnosti uvedené na blistru po „EXP“.

Tento veterinární léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky pro uchovávání.

## **12. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ**

Zvláštní upozornění pro každý cílový druh:

Tablety Trifexisu by se měly používat pouze poté, co veterinární lékař potvrdí diagnózu smíšené nákazy (nebo riziko nákazy, pokud se jedná o prevenci) ve stejnou dobu (viz bod 4).

Ošetření by měli být všichni psi chovaní v domácnosti. Kočky v domácnosti by měly být léčeny veterinárními léčivými přípravky určenými pro použití u tohoto druhu.

Blechy domácích zvířat často zamořují zvířecí koše, podložky a pravidelná místa odpočinku, jako jsou koberce a bytový textil. V případě masivního zblešení a na začátku léčby by měla být tato místa ošetřena vhodným insekticidem a pak pravidelně vysávána.

Výskyt blech může přetrvávat po určitou dobu po podání veterinárního léčivého přípravku, a to z důvodu líhnutí dospělých blech z kulek již přítomných v okolním prostředí. Pravidelné měsíční ošetření účinnou insekticidní látkou v tomto přípravku (spinosad) narušuje životní cyklus blech a lze jej použít k potlačení bleší populace v zamořených domácnostech.

Odolnost parazitů vůči konkrétní třídě anthelmintik se může rozvinout po častém, opakovaném používání anthelmintik dané skupiny. Použití tohoto přípravku by tedy mělo vycházet z posouzení každého individuálního případu a místních epidemiologických informací o aktuální citlivosti cílových druhů, pro omezení možnosti vytvoření rezistence do budoucna.

Zachování účinnosti makrocyclických laktonů je zásadní pro léčbu infestace *Dirofilaria immitis*, proto se k minimalizaci rizika vytvoření rezistence doporučuje, aby u psů byla na počátku každé sezóny před zahájením preventivního měsíčního ošetřování zkontrolována přítomnost cirkulujících antigenů a mikrofilárií v krvi.

#### Zvláštní opatření pro použití u zvířat:

Podávejte s opatrností u psů se stávající epilepsií.

Doposud nebyly provedeny žádné studie u nemocných nebo zotavujících se psů, proto se veterinární léčivý přípravek smí použít pouze po zvážení terapeutického prospěchu a rizika příslušným veterinárním lékařem.

Bezpečnost tohoto přípravku u psů citlivých na avermektin / psů s mutací genu MDR-1 nebyla dostatečně prokázána. U těchto psů může být vyšší riziko nežádoucích účinků, pokud jsou jim léčeni, a proto musí být ošetřováni se zvláštní obezřetností.

Přesné dávkování není možné u psů s hmotností nižší než 3,9 kg. Použití přípravku u těchto psů se proto nedoporučuje.

Je třeba dodržovat a nepřekračovat doporučený režim dávkování.

Bezpečné podávání maximální doporučené dávky (70 mg/kg spinosadu a 1,18 mg/kg milbemycinoximu) ve formě tobolek bylo prokázáno pro dobu 12 měsíců. Během studie byly pozorovány mírně zvýšené hodnoty jaterních enzymů a distribuční šíře hemoglobinu (HDW) v plazmě, avšak těmto změnám nebyly připisovány žádné klinicky relevantní příznaky. Po šestiměsíčním podávání bylo prokázáno, že předávkování je bezpečné až do 3,6násobku doporučené dávky.

Před prvním podáním tohoto přípravku musí být psi v endemických oblastech nebo psi, kteří navštívili endemické oblasti s výskytem srdečních červů, testováni na přítomnost infekce srdečními červy. Dle posouzení veterináře musí být infikovaní psi léčeni adulticidním přípravkem k eliminaci dospělých srdečních červů.

Doporučuje se pozorovat léčeného psa po dobu až 24 hodin po podání přípravku z důvodu výskytu možných nežádoucích účinků (viz bod 6). V případě nežádoucích účinků se poraďte s veterinárním lékařem.

#### Zvláštní opatření určené osobám, které podávají veterinární léčivý přípravek zvířatům:

Po použití si umyjte ruce.

Náhodné pozření může způsobit nežádoucí účinky.

V případě náhodného pozření vyhledejte ihned lékařskou pomoc a ukažte příbalovou informaci nebo etiketu praktickému lékaři.



S veterinárním léčivým přípravkem nesmí přijít do styku děti. Náhodné pozření může způsobit nežádoucí účinky.

#### Březost a laktace:

Laboratorní studie (u potkanů a králíků) účinku spinosadu a milbemycinoximu nepodaly důkaz o teratogenním, fetotoxickém účinku a maternální toxicitě, ani o žádném účinku na reprodukční schopnosti samic a samců.

U březích a laktujících fen nebyla doposud bezpečnost tohoto veterinárního léčivého přípravku dostatečně prokázána. U laktujících fen je spinosad vylučován do mleziva a mléka. Vylučování milbemycinoximu u laktujících fen doposud nebylo testováno a bezpečnost pro sající štěňata nebyla stanovena. Tento přípravek by se tedy měl v průběhu březosti a laktace používat pouze po zvážení terapeutického prospěchu a rizika příslušným veterinárním lékařem.

#### Plodnost:

Jelikož bezpečnost tohoto veterinárního léčivého přípravku u chovných psů (samců) zatím nebyla stanovena, měl by být použit pouze po zvážení terapeutického prospěchu a rizika příslušným veterinárním lékařem.

#### Interakce s dalšími léčivými přípravky a jiné formy interakce:

Bylo prokázáno, že spinosad a milbemycinoxim jsou substráty pro P-glykoprotein (P-gp) a mohlo by tedy dojít k jejich interakci s dalšími substráty pro P-gp (například digoxinem, doxorubicinem) nebo dalšími makrocyclickými laktony. Souběžná léčba dalšími substráty pro P-gp by mohla vést ke zvýšené toxicitě.

Postmarketingové zprávy: po souběžném užívání spinosadu a ivermektinu je doloženo, že se u psů objevoval třes/záškuby, slinění/slintání, křeče, ataxie, rozšířené zornice, slepota a dezorientace.

#### Předávkování (symptomy, první pomoc, antidota):

Mladí psi dobře snášeli perorální podání kombinovaných tablet spinosadu a milbemycinoximu ve střední kumulativní měsíční dávce až 255 mg spinosadu a 4,2 mg milbemycinoximu na kg živé hmotnosti (až 3,6násobek léčebné dávky) po dobu 6 po sobě jdoucích období podávání léku. Zvracení bylo pozorováno u léčených a kontrolních psů s podobnou četností. Mezi nežádoucí účinky pozorované v průběhu této studie patřilo zvracení, průjem, kožní léze, slinění, třesy, nižší aktivita, kašláni a hlasové projevy.

Při akutním předávkování odpovídajícím 1,5násobku maximální doporučené dávky se vyskytlo zvracení u 17 % psů a nadměrné slinění se objevilo u 8 % psů. Při akutním předávkování odpovídajícím 3násobku maximální doporučené dávky se zvracení vyskytlo u poloviny zvířat, někdy opakovaně. Při trojnásobku maximální doporučené dávky byly pozorovány nežádoucí reakce potenciálně neurologického původu, např. snížená aktivita (8 %), nadměrné slinění (17 %) nebo klopýtání (8 %). Snížená aktivita byla pozorována se stejnou frekvencí u kontrolních i léčených psů při 3násobku maximální doporučené dávky. Všechny nežádoucí příhody byly přechodné a nevyžadovaly léčbu.

Po podání spinosadu byl pozorován zvýšený výskyt zvracení v den nebo den po podání léku v závislosti na dávce. Zvracení je pravděpodobně způsobeno místním účinkem na tenké střevo. Při dávkách překračujících doporučenou dávku je zvracení velmi časté.

Neurotoxicita charakterizovaná přechodnou mírnou depresí, ataxií, třesou, rozšířenými zornicemi a nadměrným sliněním byla pozorována u psů, kterým byly podány vyšší násobky dávek samotného milbemycinoximu (5 až 10 mg/kg).

Antidotum není k dispozici. Nežádoucí klinické příznaky je třeba léčit symptomaticky.

### 13. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO ZNEŠKODŇOVÁNÍ NEPOUŽITÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU, POKUD JE JICH TŘEBA

Léčivé přípravky se nesmí likvidovat prostřednictvím odpadní vody či domovního odpadu. O možnostech likvidace nepotřebných léčivých přípravků se poraďte se svým veterinárním lékařem. Tato opatření napomáhají chránit životní prostředí.

### 14. DATUM POSLEDNÍ REVIZE PŘÍBALOVÉ INFORMACE

Podrobné informace o veterinárním léčivém přípravku jsou k dispozici na webové stránce Evropské lékové agentury <http://www.ema.europa.eu/>.

### 15. DALŠÍ INFORMACE

Další informace pro ordinujícího veterináře:

Spinosad je tvořen spinosynem A a spinosynem D. Insekticidní aktivita spinosadu je charakterizována nervovou excitací vedoucí ke svalovým kontrakcím a třesu, vyčerpání, paralýze a rychlému úhynu blechy. Tyto účinky jsou způsobeny především aktivací nikotinových acetylcholinových receptorů (nAChR). Nereaguje se známými vazebnými místy jiných nikotinových nebo GABAergních insekticidů, jako jsou neonicotinidy (imidakloprid nebo nitenpyram), fiproly (fipronil), milbemyciny, avermektiny (např. selamectin) nebo cyklodieny, ale účinkuje novým insekticidním mechanismem. Spinosad má jiný mechanismus účinku než jiné přípravky proti blechám nebo hmyzu. Spinosad začne zabíjet blechy do 30 minut po podání. 100% blech je mrtvých nebo umírajících do 4 hodin po ošetření.

Milbemycinoxim je antiparazitární endektocid řadící se mezi makrocyclické laktony. Milbemycinoxim je izolován při fermentaci bakterií *Streptomyces hygroscopicus* var. *aureolacrimosus*. Je účinný proti roztočům, larválním a dospělým stádiím hlístic a také larvám *Dirofilaria immitis*. Účinek milbemycinoximu souvisí s jeho působením na nervový přenos u bezobratlých. Milbemycinoxim, podobně jako avermektiny a jiné milbemyciny, zvyšuje u hlístic a hmyzu propustnost membrán pro chloridové přes iontové chloridové kanály řízené glutamátem (podobné GABA a glycinovými receptorům obratlovců). To vede k hyperpolarizaci neuromuskulární membrány a ochablé paralýze a úhynu parazita.

Přibližně 90 % spinosadu se skládá ze spinosynů A a D. Z těchto 90 % je poměr mezi spinosynem A ku A + D 0,85, počítán jako spinosyn A/spinosyn A + D. Stálost této hodnoty ve farmakokinetických a jiných studiích naznačuje srovnatelné vstřebávání, metabolismus a eliminaci těchto dvou hlavních spinosynů.

Po perorálním podání 45 mg spinosadu a 0,75 mg milbemycinoximu/kg živé hmotnosti krmeným psům jsou spinosyny A a D rychle absorbovány a do velké míry distribuovány. Vazba na plazmatické bílkoviny je vysoká (> 98 %). Byla prokázána vysoká biologická dostupnost. Průměrný  $T_{max}$  pro spinosyny A a D byl 4 hodiny a průměrný poločas eliminace byl v rozmezí 131 až 135 hodin. Hodnoty AUC se zvyšovaly přibližně lineárně, zatímco hodnota  $C_{max}$  se zvyšovala o něco méně než lineárně se zvyšující se dávkou v zamýšleném terapeutickém rozmezí. Navíc ve studiích zahrnujících pouze spinosad byly hodnoty AUC a  $C_{max}$  vyšší u nakrmených psů než u lačných psů, a proto se doporučuje podávat psům veterinární léčivý přípravek s krmením, jelikož se tím maximalizuje možnost, že blechy požijí smrtelné množství spinosadu.

Ve studiích zahrnujících pouze spinosad byly metabolity vylučované primárně žlučí, stolicí a močí u potkanů i psů identifikovány jako demethylované spinosyny, glutathionové konjugáty původních molekul a N-demethylované spinosyny A a D. Vyloučení probíhá primárně žlučí a stolicí, v menší míře močí. Většina metabolitů je u psů vylučována stolicí.

Milbemycinoxim je systémový makrocyclický lakton obsahující dva hlavní faktory, A<sub>3</sub> a A<sub>4</sub> (poměr A<sub>3</sub>:A<sub>4</sub> je 20:80). Na rozdíl od spinosadu není stálý poměr jednotlivých faktorů ve farmakokinetických studiích udržován. Milbemycin A<sub>4</sub> 5-oxim má tendenci k pomalejší eliminaci, což vede přibližně k 10krát vyšší expozici než u milbemycinu A<sub>3</sub> 5-oximu. Plazmatické koncentrace milbemycinoximu a některých farmakokinetických parametrů se zvyšují v přítomnosti spinosadu. Milbemycin A<sub>3</sub> a A<sub>4</sub> 5-oxim se po perorálním podání rychle vstřebávají a jsou ve velké míře distribuovány v organismu psů. Vazba na bílkoviny v plazmě je vysoká (> 96 %). Byla prokázána vysoká biologická dostupnost. Průměrný T<sub>max</sub> pro milbemycin A<sub>3</sub> a A<sub>4</sub> 5-oxim byl obvykle 4 hodiny a průměrné biologické poločasy byly 33,9 a 77,2 hodin. Hodnoty AUC se zvyšovaly přibližně lineárně, zatímco hodnota C<sub>max</sub> se zvyšovala o něco méně než lineárně se zvyšující se dávkou v zamýšleném terapeutickém rozmezí.

Primární metabolity vylučované stolicí a močí psů byly identifikovány jako glukoronidové konjugáty milbemycinu A<sub>3</sub> nebo A<sub>4</sub> 5-oximu, dealkylatovaného milbemycinu A<sub>3</sub> nebo A<sub>4</sub> 5-oximu a hydroxylovaného milbemycinu A<sub>4</sub> 5-oximu. U potkanů, kterým byl podáván milbemycin A<sub>4</sub> 5-oxim, byly hlavními metabolity identifikovanými v moči a stolicí mono-, di- a trihydroxymilbemycin A<sub>4</sub> 5-oximy. U psů byl hydroxymilbemycin A<sub>4</sub> 5-oxim zjištěn pouze v plazmě, ale ne v moči nebo stolicí, což naznačuje, že u psů jsou vylučovány převážně konjugované metabolity. K vyloučení dochází primárně stolicí a v menší míře močí. Většina metabolitů je u psů vylučována stolicí.

Perorální podávání spinosadu a milbemycinoximu v měsíčních intervalech po dobu šest měsíců prokázalo u mladých psů akumulaci spinosadu a milbemycinoximu.

U mladých psů vedlo opakované perorální podání spinosadu a milbemycinoximu po dobu šesti měsíců k minimálním plazmatickým koncentracím spinosadu a milbemycinu, které se v průběhu studie zvyšovaly. Minimální koncentrace spinosadu se každý měsíc zdvojnásobovala až do 5. měsíce. Tento nárůst plazmatických koncentrací silně koreloval se zvýšením terminálních poločasů eliminace. V jiné studii po opakovaném perorálním podávání 70 mg spinosadu a 1,18 mg milbemycinoximu/kg živé hmotnosti v krmivu nedospělým psům po dobu dvanácti po sobě jdoucích měsíců bylo dosaženo u systémové expozice (AUC) ustáleného stavu do 7. měsíce. V tomto okamžiku byla systémová expozice (AUC) u nedospělých srovnatelná s dospělými. Hodnota C<sub>max</sub> byla srovnatelná u nedospělých i dospělých počínaje měsícem 1, přičemž nenaznačovala zvýšené riziko akutní toxicity.

U dospělých psů se po opakovaném perorálním podání spinosadu a milbemycinoximu po dobu šesti po sobě jdoucích měsíců zvýšil poločas eliminace až na 3 měsíce. V samostatné studii s měsíčním podáním po dobu 3 po sobě jdoucích měsíců nebylo zaznamenáno zvýšení C<sub>max</sub>, AUC ani poločasu eliminace při srovnání hodnot z třetího a prvního měsíce. V jiné studii po opakovaném perorálním podávání 70 mg spinosadu a 1,18 mg milbemycinoximu/kg živé hmotnosti v krmivu dospělým psům jednou měsíčně po dobu dvanácti po sobě jdoucích měsíců bylo dosaženo u systémové expozice (AUC) ustáleného stavu ve 3. měsíci.

Krabičky obsahující blistr s 1, 3 nebo 6 žvýkacími tabletami. Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

Pokud chcete získat informace o tomto veterinárním léčivém přípravku, kontaktujte, prosím, příslušného místního zástupce držitele rozhodnutí o registraci.