

ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ ΓΙΑ:

Trifexis 270 mg/4,5 mg μασώμενα δισκία για σκύλους
Trifexis 425 mg/7,1 mg μασώμενα δισκία για σκύλους
Trifexis 665 mg/11,1 mg μασώμενα δισκία για σκύλους
Trifexis 1040 mg/17,4 mg μασώμενα δισκία για σκύλους
Trifexis 1620 mg/27 mg μασώμενα δισκία για σκύλους

1. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΤΟΥ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ ΚΑΙ ΤΟΥ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΠΑΡΑΓΩΓΗΣ ΠΟΥ ΕΙΝΑΙ ΥΠΕΥΘΥΝΟΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΔΕΣΜΕΥΣΗ ΠΑΡΤΙΔΩΝ ΣΤΟΝ ΕΟΧ, ΕΦΟΣΟΝ ΕΙΝΑΙ ΔΙΑΦΟΡΕΤΙΚΟΙ

Κάτοχος της άδειας κυκλοφορίας:

Eli Lilly and Company Ltd
Elanco Animal Health
Priestley Road
Basingstoke
Hampshire
RG24 9NL
UNITED KINGDOM (ΗΝΩΜΕΝΟ ΒΑΣΙΛΕΙΟ)

Παραγωγός υπεύθυνος για την απελευθέρωση των παρτίδων:

Eli Lilly and Company Ltd
Speke Operations
Fleming Road
Liverpool
L24 9LN
UNITED KINGDOM (ΗΝΩΜΕΝΟ ΒΑΣΙΛΕΙΟ)

2. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΚΤΗΝΙΑΤΡΙΚΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

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

spinosad / οξίμη της μιλβεμκίνης

3. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΟ(Α) ΣΥΣΤΑΤΙΚΟ(Α) ΚΑΙ ΑΛΛΕΣ ΟΥΣΙΕΣ

Δραστικά συστατικά:

Κάθε δισκίο περιέχει:

Trifexis 270 mg/4,5 mg	spinosad 270 mg/οξίμη της μιλβεμκίνης 4,5 mg
Trifexis 425 mg/7,1 mg	spinosad 425 mg/οξίμη της μιλβεμκίνης 7,1 mg
Trifexis 665 mg/11,1 mg	spinosad 665 mg/οξίμη της μιλβεμκίνης 11,1 mg
Trifexis 1040 mg/17,4 mg	spinosad 1040 mg/οξίμη της μιλβεμκίνης 17,4 mg
Trifexis 1620 mg/27 mg	spinosad 1620 mg/οξίμη της μιλβεμκίνης 27,0 mg

Τα δισκία είναι διάσπικτα καφετί προς καφέ, στρογγυλά και μασώμενα. Η παρακάτω λίστα παρέχει τον κωδικό και τον αριθμό των κοιλοτήτων ανά περιεκτικότητα δισκίου:

Trifexis 270 mg/4,5 mg, δισκία:	4333 και 2 κοιλότητες
Trifexis 425 mg/7,1 mg, δισκία:	4346 και 3 κοιλότητες
Trifexis 665 mg/11,1 mg, δισκία:	4347 και καμία κοιλότητα

Trifexis 1040 mg/17,4 mg, δισκία: 4349 και 4 κοιλότητες
Trifexis 1620 mg/27 mg, δισκία: 4336 και 5 κοιλότητες

4. ΕΝΔΕΙΞΗ(ΕΙΣ)

Για τη θεραπεία και πρόληψη των παρασιτώσεων από ψύλλους (*Ctenocephalides felis*) σε σκύλους όταν ενδείκνυται η ταυτόχρονη πρόληψη της διροφιλαρίωσης (L3, L4 *Dirofilaria immitis*) ή/και η θεραπεία των γαστρεντερικών νηματωδών λοιμώξεων που προκαλούνται από αγκυλόστομα (L4, ανώριμα ενήλικα (L5) και ενήλικα *Ancylostoma caninum*), νηματώδη (roundworms) (ανώριμα ενήλικα L5 και ενήλικα *Toxocara canis* και ενήλικα *Toxascaris leonina*) και whipworm (ενήλικα *Trichuris vulpis*).

Η αποτρεπτική επίδραση κατά των υποτροπιάζουσών παρασιτώσεων από ψύλλους είναι αποτέλεσμα της θανατηφόρου δράσης κατά των ενηλίκων μορφών και της μείωσης της παραγωγής των αβγών τους και διαρκεί έως και 4 εβδομάδες μετά από μία εφάπαξ χορήγηση αυτού του προϊόντος.

Το κτηνιατρικό φαρμακευτικό προϊόν μπορεί να χρησιμοποιηθεί ως μέρος της θεραπευτικής στρατηγικής για τον έλεγχο της αλλεργικής από ψύλλους δερματίτιδας (FAD).

5. ΑΝΤΕΝΔΕΙΞΕΙΣ

Να μην χρησιμοποιείται σε σκύλους ηλικίας κάτω των 14 εβδομάδων.

Να μη χρησιμοποιείται σε περίπτωση υπερευαισθησίας στο δραστικό συστατικό ή σε κάποιο από τα έκδοχα.

6. ΑΝΕΠΙΘΥΜΗΤΕΣ ΕΝΕΡΓΕΙΕΣ

Μια συχνή ανεπιθύμητη ενέργεια είναι ο έμετος, που εμφανίζεται κατά τις πρώτες 48 ώρες μετά τη χορήγηση. Στην πλειονότητα των περιπτώσεων, ο έμετος ήταν παροδικός και ήπιος και δεν απαιτούσε συμπτωματική θεραπεία.

Σε δόσεις των 30 έως 60 mg spinosad και 0,5 έως 1 mg οξίμης της μιλβεμκίνης ανά κιλό σωματικού βάρους, παρατηρήθηκαν συχνά τα εξής συμπτώματα: λήθαργος, ανορεξία/μειωμένη όρεξη, διάρροια, κνησμός, δερματίτιδα και ερύθημα του δέρματος και του εξωτερικού μέρους του αυτιού. Υπερβολική σιελόρροια, μυϊκός τρόμος, αταξία και επιληπτικές κρίσεις δεν παρατηρήθηκαν συχνά. Εκθέσεις για το spinosad μετά την κυκλοφορία του υποδεικνύουν ότι σε πολύ σπάνιες περιπτώσεις, παρατηρήθηκαν τύφλωση, προβλήματα όρασης και άλλες διαταραχές των ματιών.

Η συχνότητα των ανεπιθύμητων ενεργειών καθορίζεται ως ακολούθως:

- πολύ συχνή (περισσότερο από 1 στα 10 ζώα παρουσιάζουν ανεπιθύμητες ενέργειες κατά τη διάρκεια της θεραπείας)
- συχνή (περισσότερο από 1 αλλά λιγότερο από 10 ζώα στα 100 ζώα)
- μη συνηθισμένη ((περισσότερο από 1 αλλά λιγότερο από 10 ζώα στα 1000 ζώα)
- σπάνια (περισσότερο από 1 αλλά λιγότερο από 10 ζώα στα 10.000 ζώα)
- πολύ σπάνια (λιγότερο από 1 στα 10.000 ζώα) περιλαμβανομένων μεμονωμένων περιστατικών).

Εάν παρατηρήσετε οποιασδήποτε σοβαρή ή άλλη ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης, παρακαλείσθε να ενημερώσετε σχετικώς τον κτηνίατρό σας.

7. ΕΙΔΗ ΖΩΩΝ

Για σκύλους.

8. ΔΟΣΟΛΟΓΙΑ ΓΙΑ ΚΑΘΕ ΕΙΔΟΣ, ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Χορήγηση από του στόματος.

Δοσολογία:

Το κτηνιατρικό φαρμακευτικό προϊόν πρέπει να χορηγείται σύμφωνα με τον παρακάτω πίνακα για να εξασφαλίσει μια δόση των 45 έως 70 mg spinosad και 0,75 έως 1,18 mg οξίμης της μιλβεμυκίνης/kg σωματικού βάρους.

Σωματικό βάρος σκύλου (kg)	Ισχύς και αριθμός των δισκίων προς χορήγηση:				
	Trifexis 270 mg/4,5mg	Trifexis 425 mg/7,1 mg	Trifexis 665 mg/11,1 mg	Trifexis 1040 mg/17,4 mg	Trifexis 1620 mg/27 mg
3,9–6,0	1				
6,1–9,4		1			
9,5–14,7			1		
14,8–23,1				1	
23,2–36,0					1
36,1–50,7			1		1
50,8–72,0					2

Τρόπος χορήγησης:

Τα δισκία του Trifexis πρέπει να χορηγούνται μαζί με την τροφή ή αμέσως μετά.

Με βάση την τοπική επιδημιολογική κατάσταση και την απόφαση του θεράποντος κτηνιάτρου, το κτηνιατρικό φαρμακευτικό προϊόν μπορεί να δοθεί σε μηνιαία διαστήματα καθ' όλη τη χρονική διάρκεια της εποχής στη συνιστώμενη δόση, όπως περιγράφεται παρακάτω. Αυτό το προϊόν συνδυασμού (Trifexis), ωστόσο, δεν πρέπει να δοθεί για περισσότερους από 6 συνεχόμενους μήνες σε ένα χρόνο.

Αν ο σκύλος δεν δέχεται το/τα δισκίο(α) απευθείας στο στόμα, τότε μπορούν να αναμιχθούν με την τροφή. Η διάρκεια της αποτελεσματικότητας μπορεί να μειωθεί αν η δόση χορηγηθεί σε άδειο στομάχι.

Σκύλοι που ζουν σε περιοχές μη ενδημικές σε διροφιλάρια:

Το Trifexis μπορεί να χρησιμοποιηθεί ως μέρος της εποχιακής πρόληψης κατά των ψύλλων (που αντικαθιστά τη θεραπεία με ένα μονοσθενές προϊόν κατά των ψύλλων) σε σκύλους με διάγνωση ή κίνδυνο ταυτόχρονης γαστρεντερικής λοίμωξης νηματωδών. Μια εφάπαξ αγωγή είναι αποτελεσματική για τη θεραπεία των γαστρεντερικών νηματωδών. Μετά τη θεραπεία της λοίμωξης νηματωδών, η περαιτέρω πρόληψη κατά των ψύλλων μπορεί να συνεχιστεί με μονοσθενές προϊόν.

Σκύλοι που ζουν σε περιοχές ενδημικές σε διροφιλάρια :

Πριν από τη θεραπεία με Trifexis πρέπει να λαμβάνετε υπόψη τις συμβουλές στο κεφάλαιο 12.

Για την πρόληψη της διροφιλαρίωσης και την ταυτόχρονη θεραπεία και πρόληψη των παρασιτώσεων από ψύλλους, το κτηνιατρικό φαρμακευτικό προϊόν πρέπει να χορηγείται σε τακτά μηνιαία διαστήματα κατά τη διάρκεια του έτους όταν υπάρχουν κουνούπια και ψύλλοι. Το κτηνιατρικό φαρμακευτικό προϊόν πρέπει να χορηγείται 1 μήνα πριν την αναμενόμενη εμφάνιση των κουνουπιών. Συνιστάται η προληπτική θεραπεία κατά της διροφιλαρίωσης να συνεχίζεται σε τακτά μηνιαία διαστήματα μέχρι τουλάχιστον 1 μήνα μετά την τελευταία έκθεση σε κουνούπια, ωστόσο δεν πρέπει να χρησιμοποιείται το Trifexis για περισσότερο από 6 συνεχόμενους μήνες σε ένα χρόνο.

Όταν το Trifexis χρησιμοποιείται για την αντικατάσταση ενός άλλου προληπτικού προϊόντος κατά της διροφιλαρίωσης, η πρώτη δόση του Trifexis πρέπει να δίνεται εντός ενός μηνός από την τελευταία δόση του προηγούμενου φαρμάκου.

Οι σκύλοι που ταξιδεύουν σε μια περιοχή με διροφιλάρια, πρέπει να ξεκινήσουν τη φαρμακευτική αγωγή τουλάχιστον ένα μήνα μετά την άφιξή τους. Η προληπτική θεραπεία κατά της διροφιλαρίωσης πρέπει να συνεχίζεται σε μηνιαία βάση με την τελευταία χορήγηση ένα μήνα αφού ο σκύλος έχει απομακρυνθεί από την περιοχή, ωστόσο δεν πρέπει να χρησιμοποιείται το Trifexis για περισσότερο από 6 συνεχόμενους μήνες σε ένα χρόνο.

Ζητήστε τη συμβουλή του κτηνιάτρου όσον αφορά στις πληροφορίες σχετικά με την καταλληλότερη χρονική στιγμή για να ξεκινήσετε τη θεραπεία με αυτό το κτηνιατρικό φαρμακευτικό προϊόν.

9. ΟΔΗΓΙΕΣ ΓΙΑ ΤΗ ΣΩΣΤΗ ΧΟΡΗΓΗΣΗ

Το κτηνιατρικό φαρμακευτικό προϊόν πρέπει να χορηγείται μαζί με το φαγητό ή αμέσως μετά. Αν ο σκύλος δεν δέχεται τα δισκία απευθείας στο στόμα, τότε αυτά μπορούν να αναμιχθούν με την τροφή. Η διάρκεια της αποτελεσματικότητας μπορεί να μειωθεί εάν η δόση χορηγηθεί σε άδειο στομάχι.

Μετά τη χορήγηση του δισκίου παρακολουθείτε στενά τον σκύλο. Αν παρουσιαστεί έμετος μέσα σε μία ώρα από τη χορήγηση και το δισκίο είναι ορατό, χορηγήστε άλλη μια ολόκληρη δόση.

Εάν παραλειφθεί κάποια δόση, χορηγήστε το προϊόν την επόμενη φορά που θα του προσφέρετε τροφή. Στη συνέχεια αρχίστε ξανά το μηνιαίο πρόγραμμα δόσεων.

10. ΧΡΟΝΟΣ ΑΝΑΜΟΝΗΣ

Δεν ισχύει.

11. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΔΙΑΤΗΡΗΣΗΣ

Να φυλάσσεται σε θέση, την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

Να μη χρησιμοποιείται αυτό το κτηνιατρικό φαρμακευτικό προϊόν μετά από την ημερομηνία λήξης που αναγράφεται στη συσκευασία blister μετά τη ΛΗΞΗ.

Δεν υπάρχουν ειδικές οδηγίες διατήρησης για αυτό το κτηνιατρικό προϊόν.

12. ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ)

Ειδική προειδοποίηση για κάθε είδος στόχο:

Τα δισκία Trifexis πρέπει να χρησιμοποιούνται μόνο μετά από επιβεβαιωμένη από τον κτηνίατρο διάγνωση μικτής μόλυνσης (ή κινδύνου μόλυνσης, όπου εφαρμόζεται πρόληψη) ταυτόχρονα (βλ. στο κεφάλαιο 4).

Πρέπει να χορηγηθεί σε όλους τους σκύλους του σπιτιού. Στις γάτες του σπιτιού θα πρέπει να χορηγηθεί προϊόν εγκεκριμένο για χρήση στο συγκεκριμένο είδος.

Οι ψύλλοι των κατοικίδιων συχνά μεταφέρονται στο καλάθι του ζώου, σε κλινοσκεπάσματα και σε περιοχές όπου κοιμούνται ή ξεκουράζονται όπως χαλιά και μαλακές υφασμάτινες επιφάνειες. Σε περίπτωση έντονης παρασίτωσης και στην έναρξη εφαρμογής των μέτρων ελέγχου, αυτές οι περιοχές πρέπει να ψεκάζονται με το κατάλληλο εντομοκτόνο και να καθαρίζονται συχνά με ηλεκτρική σκούπα.

Οι ψύλλοι μπορεί να εξακολουθήσουν να υπάρχουν για κάποιο χρονικό διάστημα μετά τη χορήγηση του προϊόντος λόγω της εξέλιξης των ήδη υπάρχουσών στο περιβάλλον νυμφών (pupae) σε ενήλικες ψύλλους. Η τακτική μηνιαία θεραπεία με τη δραστική εντομοκτόνα ουσία αυτού του προϊόντος (spinosad), διακόπτει τον κύκλο ζωής των ψύλλων και μπορεί να χρησιμοποιείται για τον έλεγχο του πληθυσμού των ψύλλων σε σπίτια που έχουν μολυνθεί.

Μπορεί να αναπτυχθεί ανθεκτικότητα των παρασίτων σε μια συγκεκριμένη κατηγορία ανθελμινθικών, μετά τη συχνή και επαναλαμβανόμενη χρήση ανθελμινθικού αυτής της κατηγορίας. Συνεπώς, η χρήση αυτού του προϊόντος θα πρέπει να βασίζεται στην αξιολόγηση της κάθε μεμονωμένης περίπτωσης και στις τοπικές επιδημιολογικές πληροφορίες σχετικά με την τρέχουσα ευαισθησία των στοχευόμενων ειδών, προκειμένου να περιορίσει τη δυνατότητα μιας μελλοντικής επιλογής ανθεκτικότητας.

Η διατήρηση της αποτελεσματικότητας των μακροκυκλικών λακτονών είναι κρίσιμης σημασίας για τον έλεγχο της *Dirofilaria immitis*, συνεπώς, για να ελαχιστοποιηθεί ο κίνδυνος της επιλογής αντίστασης, συνιστάται να ελέγχονται οι σκύλοι και για τα δύο κυκλοφορούντα αντιγόνα και μικροφιλάρια του αίματος κατά την έναρξη κάθε περιόδου προληπτικής θεραπείας.

Ειδική προφύλαξη για τη χορήγηση στα ζώα:

Να χορηγείται με προσοχή σε σκύλους με προϋπάρχουσα επιληψία.

Δεν έχουν πραγματοποιηθεί μελέτες σε σκύλους άρρωστους ή σε φάση ανάρρωσης, συνεπώς το προϊόν πρέπει να χρησιμοποιείται μόνο σύμφωνα με την εκτίμηση οφέλους/κινδύνου του υπεύθυνου κτηνιάτρου.

Η ασφάλεια αυτού του προϊόντος σε σκύλους ευαίσθητους στην αβερμεκτίνη με μετάλλαξη MDR-1 δεν έχει αποδειχθεί επαρκώς. Αυτοί οι σκύλοι μπορεί να διατρέχουν μεγαλύτερο κίνδυνο για ανεπιθύμητες ενέργειες κατά τη θεραπεία με αυτό το φάρμακο και θα πρέπει να υποβάλλονται σε θεραπεία με ιδιαίτερη προσοχή.

Δεν μπορεί να δοθεί ακριβής δοσολογία για σκύλους που ζυγίζουν λιγότερο από 3,9 kg. Συνεπώς, δεν συνιστάται η χρήση του προϊόντος στους εν λόγω σκύλους.

Το συνιστώμενο δοσολογικό σχήμα πρέπει να τηρείται, αλλά να μην υπερβαίνεται.

Πριν από την πρώτη χορήγηση αυτού του προϊόντος, οι σκύλοι σε περιοχές ενδημικές στη διροφιλάρια ή που έχουν επισκεφθεί ενδημικές περιοχές πρέπει να εξετάζονται για πιθανή ύπαρξη μόλυνσης από διροφιλάρια. Κατά την κρίση του κτηνιάτρου, οι μολυσμένοι σκύλοι πρέπει να υποβάλλονται σε θεραπεία με δραστική ουσία θανάτωσης ενηλίκων παρασίτων για την απομάκρυνση των ενηλίκων διροφιλαριών.

Συνιστάται η παρακολούθηση του σκύλου υπό θεραπεία μέχρι και 24 ώρες μετά τη χορήγηση του φαρμάκου για πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες (βλ. κεφάλαιο 6). Σε περίπτωση εμφάνισης ανεπιθύμητων ενεργειών συμβουλευτείτε τον κτηνίατρό σας.

Ιδιαίτερες προφυλάξεις που πρέπει να λαμβάνονται από το άτομο που χορηγεί το κτηνιατρικό φαρμακευτικό προϊόν σε ζώα:

Να πλύνετε τα χέρια σας μετά από τον χειρισμό του προϊόντος.

Η κατά λάθος κατάποση μπορεί να προκαλέσει ανεπιθύμητες ενέργειες.

Σε περίπτωση που κατά λάθος υπάρξει κατάποση, να αναζητήσετε αμέσως ιατρική βοήθεια και να επιδείξετε στον ιατρό το εσώκλειστο φύλλο οδηγιών χρήσεως ή την ετικέτα του φαρμακευτικού προϊόντος.

Τα παιδιά δεν πρέπει να έρχονται σε επαφή με το κτηνιατρικό φαρμακευτικό προϊόν. Η κατά λάθος κατάποση μπορεί να προκαλέσει ανεπιθύμητες ενέργειες.

Εγκυμοσύνη και γαλουχία:

Εργαστηριακές μελέτες (σε αρουραίους και κουνέλια) σχετικά με την επίδραση του spinosad και της οξίμης της μιλβεμυκίνης δεν παρήγαγαν οποιεσδήποτε ενδείξεις τερατογένεσης, εμβρυοτοξικότητας ή

τοξικότητας στη μητέρα, ούτε καμία επίδραση στην αναπαραγωγική ικανότητα σε αρσενικά και θηλυκά ζώα.

Σε έγκυα και θηλάζοντα σκυλιά (σκύλες), η ασφάλεια του κτηνιατρικού φαρμακευτικού προϊόντος δεν έχει αποδειχθεί επαρκώς. Το spinosad εκκρίνεται στο πρωτόγαλα και το γάλα των θηλαζουσών σκύλων. Η απέκκριση της οξίμης της μιλβεμκίνης στις θηλάζουσες σκύλες δεν έχει ελεγχθεί και η ασφάλεια για τα θηλάζοντα κουτάβια δεν έχει τεκμηριωθεί. Συνεπώς, αυτό το προϊόν θα πρέπει να χρησιμοποιείται κατά τη διάρκεια της κύησης και της γαλουχίας μόνο σύμφωνα με την εκτίμηση οφέλους/κινδύνου του υπεύθυνου κτηνιάτρου.

Γονιμότητα:

Δεδομένου ότι η ασφάλεια του κτηνιατρικού φαρμακευτικού προϊόντος σε αρσενικούς σκύλους που προορίζονται για αναπαραγωγή δεν έχει προσδιοριστεί, πρέπει να χρησιμοποιείται μόνο σύμφωνα με την εκτίμηση οφέλους/κινδύνου του υπεύθυνου κτηνιάτρου.

Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης:

Το spinosad και η οξίμη της μιλβεμκίνης έχουν αποδειχθεί ότι είναι υποστρώματα για την P-γλυκοπρωτεΐνη (P-gp) και ως εκ τούτου θα μπορούσαν να αλληλεπιδράσουν με άλλα υποστρώματα P-gp (για παράδειγμα, διγοξίνη, δοξορουβικίνη) ή άλλες μακροκυκλικές λακτόνες. Ως εκ τούτου, η ταυτόχρονη θεραπεία με άλλα υποστρώματα P-gp θα μπορούσε να οδηγήσει σε αυξημένη τοξικότητα.

Εκθέσεις μετά την κυκλοφορία που παρακολουθούσαν την ταυτόχρονη χρήση του spinosad με ιβερμεκτίνη υποδεικνύουν ότι οι σκύλοι έχουν βιώσει τρόμο/σπασμούς, σιελόρροια/έντονη σιελόρροια, επιληπτικές κρίσεις, αταξία, μυδρίαση, τύφλωση και αποπροσανατολισμό.

Υπερδοσολογία (συμπτώματα, μέτρα αντιμετώπισης, αντίδοτα):

Η από του στόματος χορήγηση του συνδυασμού των δισκίων του spinosad και της οξίμης της μιλβεμκίνης σε μέσες αθροιστικές δόσεις έως και 255 mg spinosad και 4,2 mg οξίμης της μιλβεμκίνης/kg σωματικού βάρους (έως 3,6 φορές τη συνιστώμενη θεραπευτική δόση), μία φορά το μήνα για 6 διαδοχικές περιόδους της δόσης σε νεαρούς σκύλους ήταν καλά ανεκτή. Εμετός παρατηρήθηκε σε σκύλους στην ομάδα θεραπείας και την ομάδα ελέγχου με παρόμοια συχνότητα. Στις ανεπιθύμητες ενέργειες που παρατηρήθηκαν κατά τη διάρκεια της μελέτης περιλαμβάνονται έμετος, διάρροια, δερματικές βλάβες, σιελόρροια, τρόμος, μειωμένη δραστηριότητα, βήχας και φώνηση.

Σε οξεία υπερδοσολογία που αντιστοιχεί σε 1,5 φορές τη μέγιστη συνιστώμενη δόση, έμετος προκλήθηκε στο 17% των σκύλων, και υπερσιελόρροια εμφανίστηκε στο 8% των σκύλων. Σε οξεία υπερδοσολογία που αντιστοιχεί σε 3 φορές τη μέγιστη συνιστώμενη δόση, έμετος προκλήθηκε στα μισά ζώα και κάποιες φορές κατ' επανάληψη. Με τρεις φορές τη μέγιστη συνιστώμενη δόση παρατηρήθηκαν ανεπιθύμητες ενέργειες δυνητικά νευρολογικής προέλευσης π.χ. μειωμένη δραστηριότητα (8%), υπερσιελόρροια (17%) ή ασταθές βαδισμα (8%). Διαπιστώθηκε μειωμένη δραστηριότητα σε παρόμοια συχνότητα στους σκύλους και της ομάδας ελέγχου και της ομάδας θεραπείας που έλαβαν 3 φορές τη μέγιστη συνιστώμενη δόση. Όλες οι ανεπιθύμητες ενέργειες ήταν παροδικές και δεν απαιτούσαν θεραπεία.

Μετά τη χορήγηση του spinosad παρατηρήθηκε ότι η επίπτωση του εμέτου την ημέρα χορήγησης ή την ημέρα μετά την χορήγηση αυξανόταν σε συνάρτηση με τη δόση. Ο έμετος πιθανότατα προκαλείται από μια τοπική επίδραση στο λεπτό έντερο. Σε δόσεις που υπερβαίνουν την συνιστώμενη δόση, ο έμετος γίνεται ένα πολύ συχνό συμβάν.

Νευροτοξικότητα που χαρακτηρίζεται από παροδική ήπια κατάθλιψη, αταξία, τρόμο, μυδρίαση και υπερβολική έκκριση σιέλου έχει παρατηρηθεί σε σκύλους στους οποίους χορηγήθηκε πολλαπλάσια δόσης της οξίμης της μιλβεμκίνης ως μονοθεραπεία (5 έως 10 mg/kg).

Δεν διατίθεται αντίδοτο. Στην περίπτωση ανεπιθύμητων κλινικών σημείων, χορηγήστε συμπτωματική θεραπεία.

13. ΕΙΔΙΚΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΑΠΟΡΡΙΨΗΣ ΕΝΟΣ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΟΣ ΚΤΗΝΙΑΤΡΙΚΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ Ή ΑΛΛΩΝ ΥΛΙΚΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΤΗ ΧΡΗΣΗ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Τα φάρμακα δεν πρέπει να απορρίπτονται μέσω των λυμάτων ή των οικιακών αποβλήτων. Συμβουλευθείτε τον κτηνίατρό σας για τον τρόπο απόρριψης των χρησιμοποιηθέντων φαρμάκων. Τα μέτρα αυτά αποσκοπούν στην προστασία του περιβάλλοντος.

14. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΤΗΣ ΤΕΛΕΥΤΑΙΑΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ ΤΟΥ ΦΥΛΛΟΥ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΕΩΣ

Λεπτομερείς πληροφορίες για το παρόν προϊόν διατίθενται στον δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων στη διεύθυνση <http://www.ema.europa.eu/>.

15. ΑΛΛΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

Πρόσθετες πληροφορίες για τον θεράποντα κτηνίατρο:

Το spinosad αποτελείται από σπινোসίνη Α και σπινোসίνη D. Η εντομοκτόνος δραστηριότητα του spinosad χαρακτηρίζεται από διέγερση των νεύρων που οδηγεί σε συσπάσεις και τρέμουλο των μυών, κατάπτωση, παράλυση και άμεσο θάνατο των ψύλλων. Αυτές οι ενέργειες προκαλούνται κυρίως λόγω της ενεργοποίησης των νικοτινικών υποδοχέων της ακετυλοχολίνης (nAChR). Δεν αλληλεπιδρά με γνωστές θέσεις δέσμευσης άλλων εντομοκτόνων που περιέχουν νικοτίνη ή γ-αμινοβουτυρικό οξύ (GABAergic), όπως τα νεονικοτινοειδή (imidacloprid ή nitenpyram), οι φιπρόλες (φιπρονίλη), οι μιλβεμκίνες, οι αβερμεκτίνες (π.χ., σελαμεκτίνη) ή τα κυκλοδιένια, αλλά μέσω ενός καινοτόμου εντομοκτόνου μηχανισμού. Συνεπώς, το spinosad έχει διαφορετικό τρόπο δράσης από άλλα προϊόντα καταπολέμησης ψύλλων ή εντόμων. Το spinosad αρχίζει να εξαφανίζει τους ψύλλους 30 λεπτά μετά τη χορήγηση. Το 100% των ψύλλων είναι νεκροί/πεθαίνουν εντός 4 ωρών μετά τη θεραπεία.

Η οξίμη της μιλβεμκίνης είναι ένα αντιπαρασιτικό ενδοπαρασιτοκτόνο που ανήκει στις μακροκυκλικές λακτόνες. Η οξίμη της μιλβεμκίνης απομονώνεται από τη ζύμωση των *Streptomyces hygroscopicus* var. *aureolacrimosus*. Είναι δραστική κατά των ακάρεων, των σταδίων προνυμφών και ενηλίκων νηματωδών καθώς και των προνυμφών του *Dirofilaria immitis*. Η δραστηριότητα της οξίμης της μιλβεμκίνης σχετίζεται με την δράση της στη νευροδιαβίβαση των ασπόνδυλων. Η οξίμη της μιλβεμκίνης, όπως οι αβερμεκτίνες και άλλες μιλβεμκίνες, αυξάνει τη διαπερατότητα της μεμβράνης των νηματωδών και εντόμων σε ιόντα χλωρίου μέσω ιόντων χλωρίου γλουταμικών διαύλων (που σχετίζονται με σπονδυλωτά GABA και υποδοχείς γλυκίνης). Αυτό οδηγεί σε υπερπόλωση της νευρομυϊκής μεμβράνης και χαλαρή παράλυση και το θάνατο του παρασίτου.

Το 90% περίπου του spinosad αποτελείται από σπινোসίνες Α και D. Από αυτό το 90%, η αναλογία της σπινোসίνης Α στο άθροισμα Α+D είναι 0,85 όταν υπολογίζεται ως λόγος σπινোসίνης Α/άθροισμα σπινোসίνης Α+D. Η συνέπεια αυτής της δομής στη φαρμακοκινητική και άλλες μελέτες υποδηλώνει συγκρισιμότητα της απορρόφησης, του μεταβολισμού και της απέκκρισης των δύο σημαντικών σπινোসινών.

Μετά την από του στόματος χορήγηση 45 mg spinosad και 0,75 mg οξίμης της μιλβεμκίνης/kg σωματικού βάρους σε ταϊσμένους σκύλους, οι σπινোসίνες Α και D απορροφούνται γρήγορα και κατανέμονται εκτεταμένα. Η δέσμευση στις πρωτεΐνες του πλάσματος είναι υψηλή (> 98%). Η βιοδιαθεσιμότητα αποδείχθηκε να είναι υψηλή. Η μέση T_{max} για σπινোসίνες Α και D ήταν 4 ώρες και ο μέσος χρόνος ημίσειας ζωής εξάλειψης κυμάνθηκε μεταξύ 131 και 135 ωρών. Οι τιμές AUC αυξήθηκαν περίπου γραμμικά ενώ η C_{max} αυξήθηκε ελαφρώς λιγότερο από γραμμικά με την αύξηση των δόσεων πάνω από το επιδιωκόμενο θεραπευτικό εύρος. Επιπλέον, σε μελέτες που περιέχουν μόνο spinosad, οι τιμές AUC και C_{max} ήταν υψηλότερες σε ταϊσμένους απ' ό,τι σε νηστικούς σκύλους και ως

εκ τούτου συνιστάται η θεραπεία σκύλων όταν είναι ταϊσμένοι, καθώς αυτό μεγιστοποιεί την πιθανότητα να καταπιούν οι ψύλλοι θανατηφόρες ποσότητες του spinosad.

Σε μελέτες που διενεργήθηκαν με spinosad μόνο, οι κύριοι μεταβολίτες της χολής, των κοπράνων και των ούρων σε αρουραίους και σκύλους προσδιορίστηκαν ως απομεθυλιωμένες σπινωσίνες, προϊόντα σύζευξης γλουταθειόνης των μητρικών ενώσεων και N-απομεθυλιωμένες σπινωσίνες A και D. Η απέκκριση γίνεται κυρίως μέσω της χολής και των κοπράνων και, σε μικρότερο βαθμό, μέσω των ούρων. Στη μεγάλη πλειονότητα των μεταβολιτών στους σκύλους η έκκριση γίνεται στα κόπρανα.

Η οξίμη της μιλβεμκίνης είναι μια συστηματική μακροκυκλική λακτόνη που περιέχει δύο σημαντικούς παράγοντες, A_3 και A_4 (η αναλογία $A_3:A_4$ είναι 20:80). Σε αντίθεση με το spinosad, η σταθερή αναλογία των επιμέρους παραγόντων δεν διατηρείται σε φαρμακοκινητικές μελέτες. Η μιλβεμκίνη A_4 5-οξίμη τείνει να εξαλείφεται πιο αργά με αποτέλεσμα περίπου 10 φορές υψηλότερη έκθεση από τη μιλβεμκίνη A_3 5-οξίμη. Οι συγκεντρώσεις της οξίμης της μιλβεμκίνης και ορισμένες φαρμακοκινητικές παράμετροι αυξήθηκαν παρουσία του spinosad. Η μιλβεμκίνη A_3 και οι A_4 5-οξίμες απορροφούνται ταχύτατα και διανέμονται εκτεταμένα σε σκύλους μετά από του στόματος χορήγηση. Η δέσμευση σε πρωτεΐνες του πλάσματος είναι υψηλή (> 96%). Η βιοδιαθεσιμότητα αποδείχθηκε να είναι υψηλή. Η μέση T_{max} για τη μιλβεμκίνη A_3 και A_4 5-οξίμες ήταν τυπικά 4 ώρες και οι μέσες τιμές ημιζωής αποβολής ήταν 33,9 και 77,2 ώρες. Οι τιμές AUC αυξήθηκαν περίπου γραμμικά ενώ η C_{max} αυξήθηκε ελαφρώς λιγότερο από γραμμικά με την αύξηση των δόσεων πάνω από το επιδιωκόμενο θεραπευτικό εύρος.

Οι κύριοι μεταβολίτες κοπράνων και ούρων σε σκύλους προσδιορίστηκαν ως συζευγμένα γλυκουρονίδια της μιλβεμκίνης A_3 ή A_4 5-οξίμης, αποαλκυλιωμένης μιλβεμκίνης A_3 ή A_4 5-οξίμης και υδροξυλιωμένης μιλβεμκίνης A_4 5-οξίμης. Σε αρουραίους στους οποίους χορηγήθηκε μιλβεμκίνη A_4 5-οξίμη, οι κύριοι μεταβολίτες που ανιχνεύονται στα ούρα και τα κόπρανα ήταν μονο-, δι-και τριυδροξυ μιλβεμκίνη A_4 5-οξίμη. Σε σκύλους, η υδροξυμιλβεμκίνη A_4 5-οξίμη ανιχνεύτηκε μόνο στο πλάσμα, αλλά όχι στα ούρα ή τα κόπρανα, υποδεικνύοντας κυρίαρχη απέκκριση των συζευγμένων μεταβολιτών στο σκύλο. Η απέκκριση γίνεται κυρίως μέσω των κοπράνων, καθώς επίσης και σε μικρότερο βαθμό μέσω των ούρων. Στη μεγάλη πλειονότητα των μεταβολιτών στους σκύλους η έκκριση γίνεται στα κόπρανα.

Μηνιαία επαναλαμβανόμενη από του στόματος χορήγηση του spinosad και της οξίμης της μιλβεμκίνης για πάνω από έξι μήνες αποκάλυψε στοιχεία της συσσώρευσης του spinosad και της οξίμης της μιλβεμκίνης σε νεαρούς σκύλους. Συσσώρευση δεν μπορεί να αποκλειστεί σε ενήλικες σκύλους.

Σε νεαρούς σκύλους, η επαναλαμβανόμενη από του στόματος χορήγηση του spinosad και της οξίμης της μιλβεμκίνης για πάνω από έξι μήνες οδήγησε στην αύξηση των ελάχιστων συγκεντρώσεων πλάσματος του spinosad και της οξίμης της μιλβεμκίνης σε όλη τη διάρκεια της μελέτης. Οι ελάχιστες συγκεντρώσεις του spinosad διπλασιάζονταν μηνιαίως έως τον πέμπτο μήνα. Η αύξηση στις συγκεντρώσεις πλάσματος συσχετίζεται έντονα με την αύξηση ημιζωής τελικής αποβολής.

Σε ενήλικες σκύλους, μετά την επαναλαμβανόμενη από του στόματος χορήγηση του spinosad και της οξίμης της μιλβεμκίνης για έξι συνεχόμενους μήνες, παρατηρήθηκαν αυξήσεις στο χρόνο ημίσειας ζωής εξάλειψης έως τον μήνα 3. Σε ξεχωριστή μελέτη με τρεις συνεχόμενες μηνιαίες χορηγήσεις, δεν σημειώθηκαν αυξήσεις στα C_{max} AUC ή χρόνο ημίσειας ζωής εξάλειψης κατά τη σύγκριση των τιμών από τον τρίτο και τον πρώτο μήνα. Επαρκή στοιχεία για την C_{max} ή AUC μετά από επαναλαμβανόμενη χορήγηση από το στόμα δεν είναι διαθέσιμα για θεραπεία μεγαλύτερη των τριών μηνών.

Χάρτινες συσκευασίες που περιέχουν συσκευασία τύπου blister με 1, 3 ή 6 μασώμενα δισκία. Μπορεί να μην κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

Για οποιαδήποτε πληροφορία σχετικά με το παρόν κτηνιατρικό φαρμακευτικό προϊόν, παρακαλείστε να απευθυνθείτε στον τοπικό αντιπρόσωπο του κατόχου της άδειας κυκλοφορίας.