ANNEXE I

RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT VÉTÉRIINAIRE

Trifexis 270 mg/4,5 mg comprimés à croquer pour chiens (3.9 – 6.0 kg)
Trifexis 425 mg/7,1 mg comprimés à croquer pour chiens (6.1 – 9.4 kg)
Trifexis 665 mg/11,1 mg comprimés à croquer pour chiens (9.5 – 14.7 kg)
Trifexis 1 040 mg/17,4 mg comprimés à croquer pour chiens (14.8 – 23.1 kg)
Trifexis 1 620 mg/27 mg comprimés à croquer pour chiens (23.2 – 36.0 kg)

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Substances actives :

Chaque comprimé contient :

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

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimés à croquer.

Comprimés brun clair à marron, ronds, biconvexes, avec le code gravé sur un côté et des alvéoles sur l'autre.

La liste suivante présente le code et le nombre d'alvéoles gravées sur chacun des dosages de comprimé :

Comprimés de Trifexis 270 mg/4,5 mg :	4333 et 2 alvéoles
Comprimés de Trifexis 425 mg/7,1 mg :	4346 et 3 alvéoles
Comprimés de Trifexis 665 mg/11,1 mg :	4347 et pas d'alvéole
Comprimés de Trifexis 1 040 mg/17,4 mg :	4349 et 4 alvéoles
Comprimés de Trifexis 1 620 mg/27 mg :	4336 et 5 alvéoles

4. INFORMATIONS CLINIQUES

4.1 Espèces cibles

Chiens.

4.2 Indications d'utilisation, en spécifiant les espèces cibles

Pour le traitement et la prévention des infestations par les puces (*Ctenocephalides felis*) chez le chien lorsqu'au moins l'une des indications suivantes s'applique de manière concomitante :

- Prévention de la dirofilariose (L3, L4 *Dirofilaria immitis*)
- Prévention de l'angiostrongylose en diminuant le niveau d'infestation due à *Angiostrongylus vasorum* adulte immature (L5)

- Traitement des infections par les nématodes gastro-intestinaux dus à des ankylostomes (L4, adulte immature L5 et *Ancylostoma caninum* adulte, à des vers ronds (adulte immature L5, et *Toxocara canis* adulte et *Toxascaris leonina* adulte) et des espèces du genre *Trichuris* (*Trichuris vulpis* adulte)

L'effet préventif contre les réinfestations par les puces découle de l'activité adulticide et de la réduction de la production d'œufs. L'effet dure jusqu'à 4 semaines après une seule administration du médicament vétérinaire.

Le médicament vétérinaire peut être utilisé dans le cadre d'une stratégie thérapeutique de lutte contre la dermatite par hypersensibilité aux piqûres de puces (DHPP).

4.3 Contre-indications

Ne pas utiliser chez les chiens de moins de 14 semaines.

Ne pas utiliser en cas d'hypersensibilité aux principes actifs ou à l'un des excipients.

4.4 Mises en garde particulières à chaque espèce cible

L'utilisation du médicament doit se baser sur le diagnostic confirmé d'infestation mixte concomitante (ou le risque d'infestation dans le cas de la prévention) (voir aussi rubrique 4.2).

Tous les chiens du foyer doivent être traités. Les chats du foyer doivent être traités avec un médicament vétérinaire autorisé pour cette espèce.

Les puces des animaux infestent souvent le panier, la litière et les zones de repos habituelles de l'animal, comme les tapis, les rideaux. En cas d'infestation massive par les puces, et au début des mesures de contrôle, ces zones doivent être traitées avec un insecticide adapté et aspirées régulièrement.

Des puces peuvent être observées pendant un certain temps après l'administration du médicament vétérinaire du fait de l'émergence de puces adultes à partir des larves déjà présentes dans l'environnement. Des traitements mensuels réguliers avec la substance active insecticide spinosad permettent de briser le cycle de vie des puces et peuvent être utilisés pour maîtriser la population des puces dans les foyers contaminés.

Une résistance des parasites à une classe particulière d'anthelminthiques peut se développer en cas d'utilisation fréquente et répétée d'un anthelminthique de cette classe. Par conséquent, l'utilisation de ce produit doit se baser sur l'évaluation de chaque cas individuel ainsi que sur les informations épidémiologiques locales concernant la sensibilité des espèces cibles afin de limiter la sélection potentielle de résistances.

Le maintien de l'efficacité des lactones macrocycliques est essentiel pour le contrôle de *Dirofilaria immitis*. Ainsi, pour minimiser le risque de sélection de résistances, il est recommandé de vérifier à la fois les antigènes circulants et les microfilaires dans le sang du chien au début de chaque saison avant de commencer les traitements préventifs mensuels.

4.5 Précautions particulières d'emploi

Précautions particulières d'emploi chez l'animal

Utiliser avec prudence chez les chiens présentant une épilepsie préexistante.

Aucune étude n'a été menée sur des chiens malades ou convalescents, c'est pourquoi le médicament ne doit être utilisé qu'après évaluation du rapport bénéfice/risque par le vétérinaire.

L'innocuité de ce médicament chez les chiens sensibles à l'ivermectine/les chiens présentant une mutation du gène MDR-1 n'a pas été suffisamment démontrée. Ces chiens peuvent être exposés à un risque plus élevé d'effets indésirables s'ils sont traités avec ce médicament et doivent donc être traités avec une prudence accrue.

Il n'est pas possible d'administrer une dose précise à des chiens pesant moins de 3,9 kg. L'utilisation de ce médicament vétérinaire chez ces chiens est donc déconseillée.

Le schéma posologique recommandé doit être respecté, mais pas dépassé (voir rubrique 4.10).

L'utilisation sans danger de la dose maximale recommandée (70 mg/kg de spinosad et 1,18 mg/kg de milbémycine oxime) administrée sous forme de gélules a été démontrée pendant 12 mois. Une légère augmentation du taux plasmatique d'enzymes hépatiques et de la largeur de distribution de l'hémoglobine (*haemoglobin distribution width*, HDW) a été observée pendant l'étude, mais aucun signe cliniquement significatif n'a été attribué à ces modifications. L'utilisation sans danger pour une dose jusqu'à 3,6 fois plus élevée que la dose recommandée a été démontrée suite à 6 administrations mensuelles.

Avant la première administration, les chiens situés dans des zones endémiques de dirofilariose ou qui se sont rendus dans des zones endémiques doivent faire l'objet d'une recherche de filaires. Selon l'avis du vétérinaire, les chiens infestés doivent être traités avec un adulticide pour éliminer les filaires adultes.

Il est recommandé de surveiller le chien traité pendant une durée allant jusqu'à 24 heures après l'administration du médicament afin de déceler d'éventuels effets indésirables (voir rubrique 4.6). En présence d'effets indésirables, consultez votre vétérinaire.

Précautions particulières à prendre par la personne qui administre le médicament vétérinaire aux animaux

L'ingestion accidentelle peut provoquer des effets indésirables.

En cas d'ingestion accidentelle, demandez immédiatement conseil à un médecin et montrez-lui la notice ou l'étiquetage.

Se laver les mains après utilisation.

Les enfants ne doivent pas être en contact avec le médicament vétérinaire. L'ingestion accidentelle peut provoquer des effets indésirables.

4.6 Effets indésirables (fréquence et gravité)

Les vomissements constituent un effet indésirable fréquemment observé et surviennent dans les 48 heures suivant l'administration. Dans la plupart des cas, les vomissements étaient transitoires et légers et n'ont pas nécessité de traitement symptomatique.

À des doses de 30 et 60 mg de spinosad et 0,5 à 1 mg de milbémycine oxime par kilo de poids vif, des effets de léthargie, anorexie/perte d'appétit, diarrhée, prurit, une dermatite et un érythème de la peau et du pavillon de l'oreille ont été fréquemment observés. L'hypersalivation, les tremblements musculaires, l'ataxie et les crises convulsives étaient peu fréquents. Les rapports post-commercialisation ayant trait au spinosad indiquent que, dans de très rares cas, une cécité, des troubles de la vision et des problèmes oculaires peuvent être observés.

La fréquence des effets indésirables est définie en utilisant la convention suivante :

- très fréquent (effets indésirables chez plus d'1 animal sur 10 au cours d'un traitement)
- fréquent (entre 1 et 10 animaux sur 100)
- peu fréquent (entre 1 et 10 animaux sur 1 000)
- rare (entre 1 et 10 animaux sur 10 000/)
- très rare (moins d'un animal sur 10 000, y compris les cas isolés)

4.7 Utilisation en cas de gravidité, de lactation ou de ponte

Les études de laboratoire concernant l'effet du spinosad et de la milbémycine oxime sur les rats et les lapins n'ont pas mis en évidence d'effets tératogènes, fœtotoxiques ou maternotoxiques, ni d'effet sur la capacité de reproduction des mâles et des femelles.

L'innocuité du médicament vétérinaire n'a pas été suffisamment établie durant la gestation et la lactation des chiennes. Le spinosad est excrété dans le colostrum et le lait des chiennes en lactation. L'excrétion de la milbémycine oxime chez les chiennes en lactation n'a pas été étudiée et l'innocuité chez les chiots allaités n'a pas été établie. L'utilisation de ce médicament pendant la gestation et la lactation ne doit se faire qu'après évaluation du rapport bénéfice/risque établi par le vétérinaire.

L'innocuité du médicament vétérinaire chez les chiens mâles destinés à la reproduction n'a pas été établie, c'est pourquoi il ne doit être utilisé qu'après évaluation du rapport bénéfice/risque par le vétérinaire prescripteur.

4.8 Interactions médicamenteuses et autres formes d'interactions

Le spinosad et la milbémycine oxime sont des substrats de la glycoprotéine P (P-gp) et peuvent donc interagir avec d'autres substrats de la P-gp (par exemple, la digoxine, la doxorubicine) ou d'autres lactones macrocycliques. Par conséquent, le traitement concomitant avec d'autres substrats de la P-gp peut augmenter la toxicité.

Les rapports post-commercialisation, suite à l'utilisation concomitante du spinosad et de l'ivermectine, ont fait état de tremblements/secousses musculaires, salivation/hypersyalie, convulsions, ataxie, mydriase, cécité et désorientation chez les chiens.

4.9 Posologie et voie d'administration

Voie orale.

Posologie :

Le médicament vétérinaire doit être administré conformément au tableau suivant pour garantir une dose de 45 à 70 mg de spinosad et 0,75 à 1,18 mg de milbémycine oxime par kilo.

Poids (kg) du chien	Dosage et nombre de comprimés à administrer :				
	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

Mode d'administration :

Le médicament vétérinaire doit être administré avec de la nourriture ou immédiatement après le repas. Selon la situation épidémiologique locale, le médicament vétérinaire peut être administré à intervalles mensuels, tout au long de la saison, aux doses recommandées, comme indiqué ci-dessous. Ce produit combiné (Trifexis) ne doit toutefois pas être administré pendant plus de 6 mois consécutifs par an.

Si le chien n'accepte pas le(s) comprimé(s) directement dans la bouche, ceux-ci peuvent être mélangés avec de la nourriture. La durée de l'efficacité peut être réduite si la dose est administrée à jeun.

Le chien doit faire l'objet d'une surveillance rigoureuse après l'administration du comprimé. En cas de vomissement dans l'heure suivant l'administration et si le comprimé est visible, administrer une nouvelle dose complète.

En cas d'oubli d'une dose, administrer le médicament vétérinaire au cours du repas suivant. Reprendre ensuite un schéma posologique mensuel à partir de ce jour.

Le médicament peut être administré dans le cadre d'une stratégie de prévention saisonnière en présence de puces et de moustiques ou d'escargots/limaces.

Chiens ne vivant pas dans des zones endémiques de dirofilariose :

Trifexis peut être utilisé dans le cadre de la prévention saisonnière des infestations par les puces (en remplacement d'un traitement par un médicament antipuces monovalent) chez les chiens qui présentent également une infestation par des nématodes gastro-intestinaux. Un traitement unique est efficace pour une élimination des nématodes gastro-intestinaux. Après le traitement de l'infestation à nématodes, la prévention de l'infestation par les puces doit être poursuivie avec un produit monovalent.

Chiens vivant dans des zones endémiques de dirofilariose :

Il convient de tenir compte des recommandations énoncées à la rubrique 4.5 avant tout traitement par Trifexis.

Pour la prévention de la dirofilariose, ainsi que pour le traitement et la prévention concomitants des infestations par les puces, le médicament vétérinaire doit être administré à intervalles mensuels réguliers pendant la saison des moustiques et des puces. Le médicament vétérinaire doit être administré au cours du mois précédent l'apparition attendue des moustiques. Il est recommandé que le traitement pour la prévention de la dirofilariose soit poursuivi à intervalles mensuels réguliers pendant au moins 1 mois après la dernière exposition aux moustiques, mais que Trifexis ne soit pas administré pendant plus de 6 mois consécutifs par an.

Si Trifexis est utilisé en remplacement d'un produit préventif contre la filariose, la première dose de Trifexis doit être administrée au cours du mois suivant la dernière dose de l'ancien médicament.

Chez les chiens se rendant dans une région d'endémie de filariose, le traitement doit commencer dans le mois suivant l'arrivée. Le traitement doit être poursuivi mensuellement, la dernière administration ayant lieu un mois après le départ du chien de cette région, mais que Trifexis ne soit pas administré pendant plus de 6 mois consécutifs par an.

Pour la prévention de la bronchite vermineuse en réduisant le degré d'infection par larves d'*Angiostrongylus vasorum* adulte immature (L5) ainsi que le traitement concomitant et la prévention de l'infestation par les puces, le médicament vétérinaire doit être administré à intervalles mensuels réguliers sur la période de l'année où les escargots/limaces et les puces sont présents. Il est recommandé de poursuivre la prévention du ver pulmonaire au moins 1 mois après la dernière

exposition aux limaces et aux escargots, mais pas pendant plus de 6 mois consécutifs d'une année donnée avec Trifexis.

Pour obtenir des informations sur le moment optimal pour commencer le traitement avec ce médicament vétérinaire, demander conseil à un vétérinaire.

4.10 Surdosage (symptômes, conduite d'urgence, antidotes), si nécessaire

L'administration orale des comprimés associant le spinosad et la milbémycine oxime à des doses cumulées mensuelles moyennes allant jusqu'à 255 mg de spinosad et 4,2 mg de milbémycine oxime par kilo (jusqu'à 3,6 fois la dose maximale recommandée) pendant 6 administrations consécutives à de jeunes chiens a été bien tolérée. La fréquence des vomissements observés chez les chiens traités et les chiens témoins était similaire. Les effets indésirables observés pendant le déroulement de l'étude incluaient vomissements, diarrhées, lésions cutanées, salivation, tremblements, baisse d'activité, toux et vocalisation.

À des surdosages aigus correspondant à 1,5 fois la dose maximale recommandée, des vomissements sont apparus chez 17 % des chiens et une hypersalivation est survenue chez 8 % des chiens. À des surdosages aigus correspondant à 3 fois la dose maximale recommandée, des vomissements sont apparus chez 50 % des chiens, parfois à plusieurs reprises. Avec une dose correspondant à 3 fois la dose maximale recommandée, des effets indésirables d'origine potentiellement neurologique, tels qu'une baisse d'activité (8 %), une hypersalivation (17 %) ou une titubation (8 %), ont été observés. Une activité réduite a été constatée à la même fréquence, chez les témoins tout comme chez les chiens traités avec une dose correspondant à 3 fois la dose maximale recommandée. Tous les événements indésirables étaient transitoires et n'ont pas nécessité de traitement.

Après l'administration du spinosad, l'incidence des vomissements le jour même ou le lendemain de l'administration augmente en fonction de la dose. Les vomissements sont plus probablement dus à un effet local sur l'intestin grêle. À des doses supérieures à la dose recommandée, les vomissements deviennent très fréquents.

Une neurotoxicité, caractérisée par une légère dépression transitoire, une ataxie, des tremblements, une mydriase et une salivation excessive, a été observée chez les chiens recevant des doses multiples plus élevées de milbémycine oxime seule (5 à 10 mg/kg).

Il n'existe aucun antidote. En présence de signes cliniques indésirables, administrer un traitement symptomatique.

4.11 Temps d'attente

Sans objet.

5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

Groupe pharmacothérapeutique : Antiparasitaires, insecticides et répulsifs – endectocides.
Code ATCvet : QP54A B51 (associations de milbémycine).

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Le spinosad contient de la spinosyne A et de la spinosyne D. L'activité insecticide du spinosad se caractérise par une excitation nerveuse qui entraîne des contractions et des tremblements musculaires, une prostration, une paralysie et la mort rapide de la puce. Ces effets sont principalement dus à l'activation des récepteurs nicotiques de l'acétylcholine (nicotinic acetylcholine receptors, nAChRs). Il n'interagit pas avec les sites de liaison connus d'autres insecticides nicotiques ou GABAergiques,

tels que les néonicotinoïdes (imidaclopride ou nitenpyram), les fiproles (fipronil), les milbémycines, les avermectines (par ex. sélamectine) ou les cyclodiènes, mais par le biais d'un mécanisme insecticide innovant. Par conséquent, le spinosad possède un mécanisme d'action différent des autres produits de contrôle des puces ou des insectes. Le spinosad commence à tuer les puces 30 minutes après l'administration ; 100 % des puces sont mortes/moribondes dans les 4 heures suivant le traitement.

La milbémycine oxime est un endectocide antiparasitaire de la famille des lactones macrocycliques. La milbémycine oxime est isolée à partir de la fermentation de *Streptomyces hygroscopicus* var. aureolacrimosus. Elle est active contre les poux, les nématodes au stade de larves et adultes ainsi que les larves de *Dirofilaria immitis*. L'activité de la milbémycine oxime est liée à son action sur la neurotransmission des invertébrés. La milbémycine oxime, comme les ivermectines et d'autres milbémycines, augmente la perméabilité membranaire des nématodes et des insectes aux ions chlorure via les canaux ion chlorure glutamate-dépendants (liés aux récepteurs GABA des invertébrés et aux récepteurs de la glycine). Cela entraîne une hyperpolarisation de la membrane neuromusculaire ainsi qu'une paralysie flasque et la mort du parasite.

5.2 Caractéristiques pharmacocinétiques

Environ 90 % du spinosad se compose de spinosynes A et D. Sur ces 90 %, le rapport de spinosyne A à A+D est de 0,85 en calculant sous la forme de spinosyne A/spinosyne A+D. La cohérence de ce chiffre en pharmacocinétique ainsi que dans d'autres études indique la comparabilité de l'absorption, du métabolisme et de l'élimination des deux principales spinosynes.

Après l'administration par voie orale post-prandiale de 45 mg de spinosad et 0,75 mg de milbémycine oxime par kilo à des chiens, les spinosynes A et D sont rapidement absorbées et largement distribuées. La liaison aux protéines plasmatiques est importante (> 98 %). La biodisponibilité s'est révélée élevée. Le T_{max} moyen pour les spinosynes A et D était de 4 heures et les demi-vies d'élimination moyennes étaient comprises entre 131 et 135 heures. Les valeurs d'AUC (aire sous la courbe) ont augmenté de façon quasi linéaire, tandis que la C_{max} a augmenté de façon légèrement moins linéaire, proportionnellement à l'intervalle de dose, supérieur à l'intervalle thérapeutique. En outre, dans les études ne portant que sur le spinosad, les valeurs d'AUC et de C_{max} étaient supérieures en post-prandiale qu'à jeun ; il est donc recommandé de traiter les chiens après le repas pour maximiser l'ingestion de doses mortelles de spinosad par les puces.

Dans les études ne portant que sur le spinosad, les principaux métabolites biliaires, fécaux et urinaires qui ont été identifiés chez le rat et le chien étaient les spinosynes déméthylées, les conjugués glutathion des composés parents et les spinosynes N-déméthylées A et D. L'excrétion s'effectue principalement dans la bile et les selles et, dans une moindre mesure, dans les urines. L'excrétion fécale représente la vaste majorité des métabolites chez le chien.

La milbémycine oxime est une lactone macrocyclique systémique qui contient 2 principaux facteurs, A_3 et A_4 (rapport de A_3/A_4 de 20/80). Contrairement au spinosad, la cohérence du rapport des facteurs individuels n'est pas préservée dans les études pharmacocinétiques. La milbémycine A_4 5-oxime a tendance à être éliminée plus lentement, ce qui entraîne une exposition d'environ 10 fois supérieure par rapport à la milbémycine A_3 5-oxime. Les concentrations plasmatiques en milbémycine oxime ainsi que certains paramètres pharmacocinétiques sont plus élevés en présence de spinosad. Les milbémycine A_3 et A_4 5-oximes sont rapidement absorbées et largement distribuées chez le chien après une administration par voie orale. La liaison aux protéines plasmatique est importante (> 96 %). La biodisponibilité s'est révélée élevée. Le T_{max} moyen pour les milbémycine A_3 et A_4 5-oximes était généralement de 4 heures et les demi-vies moyennes d'élimination étaient de 33,9 et de 77,2 heures. Les valeurs d'AUC ont augmenté de façon quasi linéaire, tandis que la C_{max} a augmenté de façon légèrement moins linéaire, proportionnellement à l'intervalle de dose, supérieur à l'intervalle thérapeutique prévu.

Les principaux métabolites fécaux et urinaires qui ont été identifiés chez le chien sont les conjugués de glucuronide de milbémycine A₃ ou A₄ 5-oximes, les milbémycine A₃ ou A₄ 5-oximes désalkylées, et la milbémycine A₄ 5-oxime hydroxylée. Chez les rats ayant reçu de la milbémycine A₄ 5-oxime, les principaux métabolites identifiés dans les urines et les selles étaient les mono-, di- et trihydroxy milbémycine A₄ 5-oximes. Chez les chiens, l'hydroxymilbémycine A₄ 5-oxime n'a été détectée que dans le plasma, mais pas dans les urines ni dans les selles, ce qui suggère une excrétion prédominante de métabolites conjugués chez le chien. L'excrétion s'effectue principalement dans les selles, et, dans une moindre mesure, dans les urines. L'excrétion fécale représente la vaste majorité des métabolites chez le chien.

L'administration orale mensuelle répétée de spinosad et de milbémycine oxime pendant six mois a fourni la preuve de l'accumulation du spinosad et de la milbémycine oxime chez les jeunes chiens. Chez les jeunes chiens, l'administration orale répétée de spinosad et de milbémycine oxime pendant six mois a provoqué une augmentation des concentrations plasmatiques minimales de spinosad et de milbémycine oxime pendant toute l'étude. Les concentrations minimales de spinosad ont doublé d'un mois à l'autre jusqu'au 5^{ème} mois. L'augmentation des concentrations plasmatiques était fortement corrélée à une augmentation des demi-vies d'élimination terminales. Dans une autre étude chez des jeunes chiens, après administration orale postprandiale de 70 mg par kilo de spinosad et 1,18 mg par kilo de milbémycine oxime répétée pendant douze mois consécutifs, l'état d'équilibre de l'exposition systémique (AUC) a été atteint au 7^{ème} mois. À ce point temporel, les valeurs d'exposition systémique (AUC) chez les jeunes chiens étaient comparables à celles observées chez les chiens adultes. Les valeurs de C_{max} étaient comparables entre les jeunes chiens et les chiens adultes dès le 1^{er} mois, indiquant une absence de risque accru de toxicité aigüe.

Chez les chiens adultes, après l'administration orale répétée de spinosad et de milbémycine oxime pendant six mois consécutifs, des augmentations des demi-vies d'élimination ont été observées jusqu'au 3^{ème} mois. Dans une étude séparée avec trois administrations mensuelles consécutives, aucune augmentation de la C_{max}, de l'AUC ou des demi-vies d'élimination n'a été remarquée lors de la comparaison des valeurs obtenues au troisième mois et au premier mois. Dans une autre étude, après administration orale mensuelle de 70 mg de spinosad et de 1,18 mg de milbémycine oxime/kg de poids corporel à des chiens adultes en post-prandiale pendant douze mois consécutifs, l'état d'équilibre de l'exposition systémique (AUC) a été atteint au 3^{ème} mois.

6. INFORMATIONS PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Cellulose microcristalline
Hydroxypropyl cellulose
Silice colloïdale anhydre
Croscarmellose sodique
Stéarate de magnésium
Arôme artificiel de bœuf

6.2 Incompatibilités

Sans objet.

6.3 Durée de conservation

Durée de conservation du médicament vétérinaire tel que conditionné pour la vente : 3 ans.

6.4 Précautions particulières de conservation

Pas de précautions particulières de conservation.

6.5 Nature et composition du conditionnement primaire

Plaquettes thermoformées (de 1, 3 ou 6 comprimés à croquer) dans une boîte. Les plaquettes sont fabriquées à partir de pellicules d'aluminium, thermoformées avec une base de PVC (la surface de contact du produit est le PVC).

Boîte de 1 plaquette thermoformée.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6 Précautions particulières à prendre lors de l'élimination de médicaments vétérinaires non utilisés ou de déchets dérivés de l'utilisation de ces médicaments

Tous médicaments vétérinaires non utilisés ou déchets dérivés de ces médicaments doivent être éliminés conformément aux exigences locales.

7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Eli Lilly and Company Ltd
Elanco Animal Health
Priestley Road
Basingstoke
Hampshire
RG24 9NL
ROYAUME-UNI

8. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

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

9. DATE DE PREMIÈRE AUTORISATION/RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION

Date de la première autorisation : 19/09/2013

10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE

Des informations détaillées sur ce médicament vétérinaire sont disponibles sur le site web de l'Agence européenne des médicaments <http://www.ema.europa.eu/>.

11. INTERDICTION DE VENTE, DÉLIVRANCE ET/OU D'UTILISATION

Sans objet.

ANNEXE II

- A. FABRICANT RESPONSABLE DE LA LIBÉRATION DES LOTS**
- B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS CONCERNANT LA DÉLIVRANCE ET L'UTILISATION**
- C. MENTION DES LIMITES MAXIMALES DE RÉSIDUS (LMR)**
- D. AUTRES CONDITIONS ET OBLIGATIONS DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

A. FABRICANT RESPONSABLE DE LA LIBÉRATION DES LOTS

Eli Lilly and Company Ltd
Speke Operations
Fleming Road
Liverpool
L24 9LN
ROYAUME-UNI

B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS CONCERNANT LA DÉLIVRANCE ET L'UTILISATION

À ne délivrer que sur ordonnance vétérinaire.

C. MENTION DES LIMITES MAXIMALES DE RÉSIDUS (LMR)

Sans objet.

D. AUTRES CONDITIONS ET OBLIGATIONS DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

ANNEXE III
ÉTIQUETAGE ET NOTICE

A. ÉTIQUETAGE

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR

EMBALLAGE EXTERIEUR

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT VÉTÉRINAIRE

Trifexis 270 mg/4,5 mg comprimés à croquer pour chiens (3.9 – 6.0 kg)
Trifexis 425 mg/7,1 mg comprimés à croquer pour chiens (6.1 – 9.4 kg)
Trifexis 665 mg/11,1 mg comprimés à croquer pour chiens (9.5 – 14.7 kg)
Trifexis 1040 mg/17,4 mg comprimés à croquer pour chiens (14.8 – 23.1 kg)
Trifexis 1620 mg/27 mg comprimés à croquer pour chiens (23.2 – 36.0 kg)

spinosad/milbémycine oxime

2. LISTE DES SUBSTANCES ACTIVES ET D'AUTRES SUBSTANCES

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

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimés à croquer.

4. TAILLE DE L'EMBALLAGE

1 comprimé à croquer
3 comprimés à croquer
6 comprimés à croquer

5. ESPÈCES CIBLES

Chiens

6. INDICATION(S)

Traitement et prévention des infestations par les puces dans le cadre d'un programme de prévention de la dirofilariose, de l'angiostrongylose et/ou d'infestation concomitante par des nématodes.

7. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Administrer avec de la nourriture.
Lire la notice avant utilisation.

8. TEMPS D'ATTENTE

9. MISE(S) EN GARDE ÉVENTUELLE(S)

Lire la notice avant utilisation.

10. DATE DE PÉREMPTION

EXP {mois/année}

11. CONDITIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

12. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES POUR L'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS VÉTÉRINAIRES NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS DÉRIVÉS DE CES MÉDICAMENTS, LE CAS ÉCHÉANT

Élimination : lire la notice.

13. LA MENTION « À USAGE VÉTÉRINAIRE » ET CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DÉLIVRANCE ET D'UTILISATION, le cas échéant

À usage vétérinaire. À ne délivrer que sur ordonnance vétérinaire.

14. LA MENTION « TENIR HORS DE LA VUE ET DE LA PORTÉE DES ENFANTS »

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

15. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Eli Lilly and Company Ltd
Elanco Animal Health
Priestley Road
Basingstoke
Hampshire
RG24 9NL
ROYAUME-UNI

16. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/2/13/155/001 (1 comprimé, 270 mg/4,5 mg)
EU/2/13/155/002 (1 x 3 comprimés, 270 mg/4,5 mg)

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

17. NUMÉRO DU LOT DE FABRICATION

Lot {numéro}

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PLAQUETTES
THERMOFORMÉES**

PLAQUETTE THERMOFORMÉE

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT VÉTÉRINAIRE

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

2. NOM DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Eli Lilly and Company Ltd

3. DATE DE PÉREMPTION

EXP {mois/année}

4. NUMÉRO DU LOT

Lot {numéro}

5. LA MENTION « À USAGE VÉTÉRINAIRE »

À usage vétérinaire.

B. NOTICE

NOTICE :

Trifexis 270 mg/4,5 mg comprimés à croquer pour chiens
Trifexis 425 mg/7,1 mg comprimés à croquer pour chiens
Trifexis 665 mg/11,1 mg comprimés à croquer pour chiens
Trifexis 1040 mg/17,4 mg comprimés à croquer pour chiens
Trifexis 1620 mg/27 mg comprimés à croquer pour chiens

1. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ ET DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE FABRICATION RESPONSABLE DE LA LIBÉRATION /DES LOTS, SI DIFFÉRENTS

Titulaire de l'autorisation de mise sur le marché :

Eli Lilly and Company Ltd
Elanco Animal Health
Priestley Road
Basingstoke
Hampshire
RG24 9NL
ROYAUME-UNI

Fabricant responsable de la libération des lots :

Eli Lilly and Company Ltd
Speke Operations
Fleming Road
Liverpool
L24 9LN
ROYAUME-UNI

2. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT VÉTÉRINAIRE

Trifexis 270 mg/4,5 mg comprimés à croquer pour chiens (3,9 à 6,0 kg)
Trifexis 425 mg/7,1 mg comprimés à croquer pour chiens (6,1 à 9,4 kg)
Trifexis 665 mg/11,1 mg comprimés à croquer pour chiens (9,5 à 14,7 kg)
Trifexis 1040 mg/17,4 mg comprimés à croquer pour chiens (14,8 à 23,1 kg)
Trifexis 1620 mg/27 mg comprimés à croquer pour chiens (23,2 à 36,0 kg)

Spinosad / milbémycine oxime

3. LISTE DE LA (DES SUBSTANCE(S) ACTIVE(S) ET AUTRE(S) INGRÉDIENT(S))

Substances actives :

Chaque comprimé contient :

Trifexis 270 mg/4,5 mg	spinosad 270 mg/milbémycine oxime 4,5 mg
Trifexis 425 mg/7,1 mg	spinosad 425 mg/milbémycine oxime 7,1 mg
Trifexis 665 mg/11,1 mg	spinosad 665 mg/milbémycine oxime 11,1 mg
Trifexis 1 040 mg/17,4 mg	spinosad 1 040 mg/milbémycine oxime 17,4 mg
Trifexis 1 620 mg/27 mg	spinosad 1 620 mg/milbémycine oxime 27 mg

Les comprimés sont brun clair à marron, ronds et à croquer. La liste suivante présente le code et le nombre d'alvéoles gravées sur chacun des dosages de comprimé :

Comprimés de Trifexis 270 mg/4,5 mg : 4333 et 2 alvéoles

Comprimés de Trifexis 425 mg/7,1 mg :	4346 et 3 alvéoles
Comprimés de Trifexis 665 mg/11,1 mg :	4347 et pas d'alvéole
Comprimés de Trifexis 1 040 mg/17,4 mg :	4349 et 4 alvéoles
Comprimés de Trifexis 1 620 mg/27 mg :	4336 et 5 alvéoles

4. INDICATION(S)

Pour le traitement et la prévention des infestations par les puces (*Ctenocephalides felis*) chez le chien lorsqu'au moins l'une des indications suivantes s'applique de manière concomitante :

- Prévention de la dirofilariose (L3, L4 *Dirofilaria immitis*)
- Prévention de l'angiostrongylose en diminuant le niveau d'infestation due à *Angiostrongylus vasorum* adulte immature (L5)
- Traitement des infections par les nématodes gastro-intestinaux dus à des ankylostomes (L4, adulte immature L5 et *Ancylostoma caninum* adulte, à des vers ronds (adulte immature L5, et *Toxocara canis* adulte et *Toxascaris leonina* adulte) et des espèces du genre *Trichuris* (*Trichuris vulpis* adulte)

L'effet préventif contre les réinfestations par les puces découle de l'activité adulticide et de la réduction de la production d'œufs. L'effet dure jusqu'à 4 semaines après une seule administration de ce médicament.

Le médicament vétérinaire peut être utilisé dans le cadre d'une stratégie thérapeutique de lutte contre la dermatite par hypersensibilité aux piqûres de puces (DHPP).

5. CONTRE-INDICATIONS

Ne pas utiliser chez les chiens de moins de 14 semaines.

Ne pas utiliser en cas d'hypersensibilité au principe actif ou à l'un des excipients.

6. EFFETS INDÉSIRABLES

Les vomissements constituent un effet indésirable fréquemment observé et surviennent dans les 48 heures suivant l'administration. Dans la plupart des cas, les vomissements étaient transitoires et légers et n'ont pas nécessité de traitement symptomatique.

À des doses de 30 et 60 mg de spinosad et 0,5 à 1 mg de milbémycine oxime par kilo de poids vif, des effets de léthargie, anorexie/ perte de l'appétit, diarrhée, prurit, une dermatite et un érythème de la peau et du pavillon de l'oreille ont été fréquemment observés. L'hypersalivation, les tremblements musculaires, l'ataxie et les crises convulsives étaient peu fréquents. Les rapports post-commercialisation ayant trait au spinosad indiquent que, dans de très rares cas, une cécité, des troubles de la vision et des problèmes oculaires ont été observés.

La fréquence des effets indésirables est définie en utilisant la convention suivante :

- très fréquent (effets indésirables chez plus d'1 animal sur 10 au cours d'un traitement)
- fréquent (entre 1 et 10 animaux sur 100)
- peu fréquent (entre 1 et 10 animaux sur 1 000)
- rare (entre 1 et 10 animaux sur 10 000)
- très rare (moins d'un animal sur 10 000, y compris les cas isolés)

Si vous constatez des effets indésirables graves ou d'autres effets ne figurant pas sur cette notice, veuillez en informer votre vétérinaire.

7. ESPÈCE(S) CIBLE(S)

Chiens.

8. POSOLOGIE POUR CHAQUE ESPÈCE, VOIE(S) ET MODE D'ADMINISTRATION

Voie orale.

Posologie :

Le médicament vétérinaire doit être administré conformément au tableau suivant pour garantir une dose de 45 à 70 mg de spinosad et 0,75 à 1,18 mg de milbémécine oxime par kilo.

Poids (kg) du chien	Dosage et nombre de comprimés à administrer :				
	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

Mode d'administration :

Les comprimés de Trifexis doivent être administrés avec de la nourriture ou immédiatement après le repas.

Selon la situation épidémiologique locale et la décision du vétérinaire prescripteur, le médicament vétérinaire peut être administré à intervalles mensuels pendant toute la saison, aux doses recommandées, comme indiqué ci-dessous. Ce produit combiné (Trifexis) ne doit toutefois pas être administré pendant plus de 6 mois consécutifs par an.

Si le chien n'accepte pas le(s) comprimé(s) directement dans la bouche, il(s) peut(vent) être mélangé(s) avec de la nourriture. La durée de l'efficacité peut être réduite si la dose est administrée à jeun.

Le chien doit faire l'objet d'une surveillance rigoureuse après l'administration du comprimé. En cas de vomissements dans l'heure suivant l'administration et si le comprimé est visible, administrer une nouvelle dose complète.

En cas d'oubli d'une dose, administrer le médicament au cours du repas suivant. Puis, reprendre un nouveau schéma posologique mensuel à partir de ce jour.

Le médicament peut être administré dans le cadre d'une stratégie de prévention saisonnière en présence de puces et de moustiques ou d'escargots/limaces

Chiens ne vivant pas dans des zones endémiques de dirofilariose :

Trifexis peut être utilisé dans le cadre de la prévention saisonnière des puces (en remplacement d'un traitement par un médicament antipuces monovalent) chez les chiens avec un diagnostic concomitant d'infestations à nématodes gastro-intestinaux. Un traitement unique est efficace dans le traitement des

nématodes gastro-intestinaux. Après le traitement de l'infestation à nématodes, la prévention de l'infestation par les puces doit être poursuivie avec un produit monovalent.

Chiens vivant dans des zones endémiques de dirofilariose :

Il convient de tenir compte des recommandations énoncées à la rubrique 12 avant tout traitement par Trifexis.

Pour le traitement et la prévention des infestations par les puces et la prévention concomitante de la dirofilariose, le médicament vétérinaire doit être administré à intervalles mensuels réguliers pendant la saison des moustiques et des puces. Le médicament vétérinaire doit être administré au cours du mois précédent l'apparition attendue des moustiques. Il est recommandé que le traitement soit poursuivi à intervalles mensuels réguliers pendant au moins 1 mois après la dernière exposition aux moustiques, mais que Trifexis ne soit pas administré pendant plus de 6 mois consécutifs par an.

Si Trifexis est utilisé en remplacement d'un produit préventif contre la dirofilariose, la première dose de Trifexis doit être administrée au cours du mois suivant la dernière dose de l'ancien médicament.

Chez les chiens se rendant dans une région endémique de dirofilariose, le traitement doit commencer dans le mois suivant l'arrivée. Le traitement doit être poursuivi mensuellement, la dernière administration ayant lieu un mois après le départ du chien de cette région, mais que Trifexis ne soit pas administré pendant plus de 6 mois consécutifs par an.

Pour la prévention de la bronchite vermineuse en réduisant le degré d'infection par larves d'*Angiostrongylus vasorum* adulte immature (L5) ainsi que le traitement concomitant et la prévention de l'infestation par les puces, le médicament vétérinaire doit être administré à intervalles mensuels réguliers sur la période de l'année où les escargots/limaces et les puces sont présents. Il est recommandé de poursuivre la prévention du ver pulmonaire au moins 1 mois après la dernière exposition aux limaces et aux escargots, mais pas pendant plus de 6 mois consécutifs d'une année donnée avec Trifexis.

Pour obtenir des informations sur le moment optimal pour commencer le traitement avec ce médicament vétérinaire, demander conseil à un vétérinaire.

9. CONSEILS POUR UNE ADMINISTRATION CORRECTE

Le médicament vétérinaire doit être administré avec de la nourriture ou immédiatement après le repas. Si le chien n'accepte pas le(s) comprimé(s) directement dans la bouche, il(s) peut (vent) être mélangé(s) avec de la nourriture. La durée de l'efficacité peut être réduite si la dose est administrée à jeun.

Le chien doit faire l'objet d'une surveillance rigoureuse après l'administration du comprimé. En cas de vomissements dans l'heure suivant l'administration et si le comprimé est visible, administrer une nouvelle dose complète.

En cas d'oubli d'une dose, administrer le médicament au cours du repas suivant. Puis, reprendre un nouveau schéma posologique mensuel à partir de ce jour.

10. TEMPS D'ATTENTE

Sans objet.

11. CONDITIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

Ne pas utiliser ce médicament vétérinaire après la date de péremption figurant sur la plaquette thermoformée après la mention EXP.

Ce médicament vétérinaire ne nécessite pas de précautions particulières de conservation.

12. MISE(S) EN GARDE PARTICULIÈRE(S)

Précautions particulières à chaque espèce cible :

L'utilisation des comprimés de Trifexis doit se baser sur le diagnostic confirmé d'infestation mixte concomitante (ou le risque d'infestation dans le cas de la prévention) par un vétérinaire (voir rubrique 4).

Tous les chiens du foyer doivent être traités. Les chats du foyer doivent être traités avec un médicament autorisé pour cette espèce.

Les puces des animaux infestent souvent le panier, la litière et les zones de repos habituelles de l'animal, comme les tapis, et les rideaux. En cas d'infestation massive par les puces, et au début des mesures de contrôle, ces zones doivent être traitées avec un insecticide adapté et aspirées régulièrement.

Des puces peuvent être observées pendant un certain temps après l'administration du médicament du fait de l'émergence de puces adultes à partir des larves déjà présentes dans l'environnement. Des traitements mensuels réguliers avec la substance active insecticide de ce médicament (spinosad) permettent de briser le cycle de vie des puces et peuvent être utilisés pour maîtriser la population des puces dans les foyers contaminés.

Une résistance des parasites à une classe particulière d'anthelminthiques peut se développer en cas d'utilisation fréquente et répétée d'un anthelminthique de cette classe. Par conséquent, l'utilisation de ce produit doit se baser sur l'évaluation de chaque cas individuel ainsi que sur les informations épidémiologiques locales sur la sensibilité des espèces cibles afin de limiter la sélection potentielle de résistance.

Le maintien de l'efficacité des lactones macrocycliques est essentiel pour le contrôle de *Dirofilaria immitis*. Ainsi, pour minimiser le risque de sélection par la résistance, il est recommandé de vérifier les antigènes circulants et les microfilaries dans le sang du chien au début de chaque saison avant de commencer les traitements préventifs mensuels avant de commencer les traitements préventifs mensuels.

Précautions particulières d'utilisation chez l'animal :

Utiliser avec prudence chez les chiens présentant une épilepsie préexistante.

Aucune étude n'a été menée sur des chiens malades ou convalescents, c'est pourquoi le médicament ne doit être utilisé qu'après évaluation du rapport bénéfice/risque par le vétérinaire.

L'innocuité de ce médicament chez les chiens sensibles à l'ivermectine/chiens présentant une mutation du gène MDR-1 n'a pas été suffisamment démontrée. Ces chiens peuvent être exposés à un risque plus élevé d'effets indésirables s'ils sont traités avec ce médicament et doivent donc être traités avec une prudence accrue.

Il n'est pas possible d'administrer une dose adéquate à des chiens pesant moins de 3,9 kg. L'utilisation de ce médicament chez ces chiens est donc déconseillée.

Le schéma posologique recommandé doit être respecté, mais pas dépassé. L'utilisation sans danger de la dose maximale recommandée (70 mg/kg de spinosad et 1,18 mg/kg de milbémycine oxime) administrée sous forme de gélules a été démontrée pendant 12 mois. Une légère augmentation du taux plasmatique d'enzymes hépatiques et de la largeur de distribution de l'hémoglobine (*haemoglobin distribution width*, HDW) a été observée pendant l'étude, mais aucun signe cliniquement significatif n'a été attribué à ces modifications. L'utilisation sans danger avec une dose jusqu'à 3,6 fois plus élevée que la dose recommandée a été démontrée suite à 6 administrations mensuelles.

Avant la première utilisation de ce médicament, les chiens situés dans des zones endémiques de dirofilariose ou qui se sont rendus dans des zones endémiques doivent faire l'objet d'une recherche de dirofilariose. Selon l'avis du vétérinaire, les chiens infectés doivent être traités avec un adulticide pour éliminer les filaires adultes.

Il est recommandé de surveiller le chien traité pendant une durée allant jusqu'à 24 heures après l'administration du médicament afin de déceler d'éventuels effets indésirables (voir rubrique 6). En présence d'effets indésirables, consultez votre vétérinaire.

Précautions particulières à prendre par la personne qui administre le médicament aux animaux :

Se laver les mains après utilisation.

L'ingestion accidentelle peut provoquer des effets indésirables.

En cas d'ingestion accidentelle, demandez immédiatement conseil à un médecin et montrez-lui la notice ou l'étiquetage.

Les enfants ne doivent pas être en contact avec le médicament vétérinaire. L'ingestion accidentelle peut provoquer des effets indésirables.

Gravidité et lactation :

Les études de laboratoire (sur les rats et les lapins) concernant l'effet du spinosad et de la milbémycine oxime n'ont pas mis en évidence d'effets tératogènes, fœtotoxiques ou maternotoxiques, ni d'effet sur la capacité de reproduction des mâles et des femelles.

L'innocuité du médicament vétérinaire n'a pas été suffisamment établie durant la gestation et la lactation des chiennes. Le spinosad est excrété dans le colostrum et le lait des chiennes en lactation. L'excrétion de la milbémycine oxime chez les chiennes en lactation n'a pas été étudiée et l'innocuité chez des chiots allaités n'a pas été établie. L'utilisation de ce médicament pendant la gestation et la lactation ne doit se faire qu'après évaluation du rapport bénéfice/risque établi par le vétérinaire.

Fertilité :

L'innocuité du médicament chez les chiens mâles destinés à la reproduction n'a pas été établie, c'est pourquoi il ne doit être utilisé qu'après évaluation du rapport bénéfice/risque par le vétérinaire.

Interactions médicamenteuses ou autres formes d'interactions :

Le spinosad et la milbémycine oxime sont des substrats de la glycoprotéine P (P-gp) et peuvent donc interagir avec d'autres substrats de la P-gp (par exemple, la digoxine, la doxorubicine) ou d'autres lactones macrocycliques. Par conséquent, le traitement concomitant avec d'autres substrats de la P-gp peut augmenter la toxicité.

Les rapports post-commercialisation, suite à l'utilisation concomitante de spinosad et d'ivermectine ont fait état de tremblements/secousses musculaires, salivation/hypersyalie, convulsions, ataxie, mydriase, cécité et désorientation chez les chiens.

Surdosage (symptômes, conduite d'urgence, antidotes) :

L'administration orale des comprimés associant le spinosad et la milbémycine oxime à des doses cumulées moyennes allant jusqu'à 255 mg de spinosad et 4,2 mg de milbémycine oxime par kilo (jusqu'à 3,6 fois la dose thérapeutique recommandée) pendant 6 administrations consécutives à de jeunes chiens a été bien tolérée. La fréquence des vomissements observés chez les chiens traités et les

chiens témoins était similaire. Les effets indésirables observés pendant le déroulement de l'étude incluait vomissements, diarrhées, lésions cutanées, salivation, tremblements, baisse d'activité, toux et vocalisation.

À des surdosages aigus correspondant à 1,5 fois la dose maximale recommandée, des vomissements sont apparus chez 17 % des chiens et une hypersalivation est survenue chez 8 % des chiens. À des surdosages aigus correspondant à 3 fois la dose maximale recommandée, des vomissements sont apparus chez 50 % des chiens, parfois à plusieurs reprises. Avec une dose correspondant à 3 fois la dose maximale recommandée, des effets indésirables d'origine potentiellement neurologique tels que baisse d'activité (8 %), hypersalivation (17 %) ou titubation (8 %) ont été observés. Une activité réduite a été constatée à la même fréquence chez les témoins tout comme chez les chiens traités avec une dose correspondant à 3 fois la dose maximale recommandée. Tous les événements indésirables étaient transitoires et n'ont pas nécessité de traitement.

Après l'administration du spinosad, l'incidence des vomissements le jour même ou le lendemain de l'administration augmente en fonction de la dose. Les vomissements sont plus probablement liés à un effet local sur l'intestin grêle. À des doses supérieures à la dose recommandée, les vomissements deviennent très fréquents.

Une neurotoxicité, caractérisée par une légère dépression transitoire, une ataxie, des tremblements, une mydriase et une salivation excessive, a été observée chez les chiens recevant des doses multiples plus élevées de milbémycine oxime seule (5 à 10 mg/kg).

Il n'existe aucun antidote. En présence de signes cliniques indésirables, administrer un traitement symptomatique.

13. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES POUR L'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS VÉTÉRINAIRES NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS DÉRIVÉS DE CES MÉDICAMENTS, LE CAS ÉCHÉANT

Ne pas jeter les médicaments dans les égouts ou dans les ordures ménagères. Demandez à votre vétérinaire pour savoir comment vous débarrasser des médicaments dont vous n'avez plus besoin. Ces mesures contribuent à préserver l'environnement.

14. DATE DE LA DERNIÈRE NOTICE APPROUVÉE

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments <http://www.ema.europa.eu/>.

15. INFORMATIONS SUPPLÉMENTAIRES

Informations supplémentaires pour le vétérinaire prescripteur

Le spinosad contient de la spinosyne A et de la spinosyne D. L'activité insecticide du spinosad se caractérise par une excitation nerveuse qui entraîne des contractions et des tremblements musculaires, une prostration, une paralysie et la mort rapide de la puce. Ces effets sont principalement dus à l'activation des récepteurs nicotiques de l'acétylcholine (nicotinic acetylcholine receptors, nAChRs). Il n'interagit pas avec les sites de liaison connus d'autres insecticides nicotiques ou GABAergiques, tels que les néonicotinoïdes (imidaclopride ou nitenpyram), les fiproles (fipronil), les milbémycines, les avermectines (par ex. sélamectine) ou les cyclodiènes, mais par le biais d'un mécanisme insecticide innovant. Par conséquent, le spinosad possède un mécanisme d'action différent des autres produits de

contrôle des puces ou des insectes. Le spinosad commence à tuer les puces 30 minutes après l'administration ; 100 % des puces sont mortes/moribondes dans les 4 heures suivant le traitement.

La milbémycine oxime est un endectocide antiparasitaire de la famille des lactones macrocycliques. La milbémycine oxime est isolée à partir de la fermentation de *Streptomyces hygroscopicus* var. *aureolacrimosus*. Elle est active contre les acariens, les nématodes aux stades larvaire et adulte ainsi que les larves de *Dirofilaria immitis*. L'activité de la milbémycine oxime est liée à son action sur la neurotransmission des invertébrés. La milbémycine oxime, comme les ivermectines et d'autres milbémycines, augmente la perméabilité membranaire des nématodes et des insectes aux ions chlorure via les canaux ioniques chlorure glutamate-dépendants (liés aux récepteurs GABA des invertébrés et aux récepteurs de la glycine). Cela entraîne une hyperpolarisation de la membrane neuromusculaire ainsi qu'une paralysie flasque et la mort du parasite.

Environ 90 % du spinosad se compose de spinosynes A et D. Sur ces 90 %, le rapport de spinosyne A à A+D est de 0,85 en calculant sous la forme de spinosyne A/spinosyne A+D. La cohérence de ce chiffre en pharmacocinétique ainsi que dans d'autres études indique la comparabilité de l'absorption, du métabolisme et de l'élimination des deux principales spinosynes.

Après l'administration par voie orale post-prandiale de 45 mg de spinosad et 0,75 mg de milbémycine oxime par kilo à des chiens, les spinosynes A et D sont rapidement absorbées et largement distribuées. La liaison aux protéines plasmatiques est importante (> 98 %). La biodisponibilité s'est révélée élevée. Le T_{max} moyen pour les spinosynes A et D était de 4 heures et les demi-vies d'élimination moyennes étaient comprises entre 131 et 135 heures. Les valeurs d'AUC (aire sous la courbe) ont augmenté de façon quasi linéaire, tandis que la C_{max} a augmenté de façon légèrement moins linéaire, proportionnellement à l'intervalle de dose, supérieur à l'intervalle thérapeutique. En outre, dans les études ne portant que sur le spinosad, les valeurs d'AUC et de C_{max} étaient supérieures en post-prandiale qu'à jeun ; il est donc recommandé de traiter les chiens après le repas pour maximiser l'ingestion de doses mortelles de spinosad par les puces.

Dans les études ne portant que sur le spinosad, les principaux métabolites biliaires, fécaux et urinaires qui ont été identifiés chez le rat et le chien étaient les spinosynes déméthylées, les conjugués du glutathion des composés parents et les spinosynes N-déméthylées A et D. L'excrétion s'effectue principalement dans la bile et les selles et, dans une moindre mesure, dans les urines. L'excrétion fécale représente la vaste majorité des métabolites chez le chien.

La milbémycine oxime est une lactone macrocyclique systémique qui contient 2 principaux facteurs, A_3 et A_4 (rapport de A_3/A_4 de 20/80). Contrairement au spinosad, la cohérence du rapport des facteurs individuels n'est pas préservée dans les études pharmacocinétiques. La milbémycine A_4 5-oxime a tendance à être éliminée plus lentement, ce qui entraîne une exposition d'environ 10 fois supérieure par rapport à la milbémycine A_3 5-oxime. Les concentrations plasmatiques en milbémycine oxime ainsi que certains paramètres pharmacocinétiques sont plus élevés en présence de spinosad. Les milbémycine A_3 et A_4 5-oximes sont rapidement absorbées et largement distribuées chez le chien après une administration par voie orale. La liaison aux protéines plasmatique est importante (> 96 %). La biodisponibilité s'est révélée élevée. Le T_{max} moyen pour les milbémycine A_3 et A_4 5-oximes était généralement de 4 heures et les demi-vies moyennes d'élimination étaient de 33,9 et de 77,2 heures. Les valeurs d'AUC ont augmenté de façon quasi linéaire, tandis que la C_{max} a augmenté de façon légèrement moins linéaire, proportionnellement à l'intervalle de dose, supérieur à l'intervalle thérapeutique prévu.

Les principaux métabolites fécaux et urinaires qui ont été identifiés chez le chien sont les conjugués de glucuronide de milbémycine A_3 ou A_4 5-oximes, les milbémycine A_3 ou A_4 5-oximes désalkylées, et la milbémycine A_4 5-oxime hydroxylée. Chez les rats ayant reçu de la milbémycine A_4 5-oxime, les principaux métabolites identifiés dans les urines et les selles étaient les mono-, di- et trihydroxy milbémycine A_4 5-oximes. Chez les chiens, hydroxymilbémycine A_4 5-oxime n'a été détectée que dans le plasma, mais pas dans les urines ni dans les selles, ce qui suggère une excrétion prédominante

de métabolites conjugués chez le chien. L'excrétion s'effectue principalement dans les selles, et, dans une moindre mesure, dans les urines. L'excrétion fécale représente la vaste majorité des métabolites chez le chien.

L'administration orale mensuelle répétée de spinosad et de milbémycine oxime pendant six mois a fourni la preuve de l'accumulation du spinosad et de la milbémycine oxime chez les jeunes chiens.

Chez les jeunes chiens, l'administration orale répétée de spinosad et de milbémycine oxime sur six mois s'est traduite par une augmentation des concentrations plasmatiques minimales du spinosad et de la milbémycine pendant toute l'étude. Les concentrations minimales ont doublé d'un mois à l'autre jusqu'au 5^{ème} mois. L'augmentation des concentrations plasmatiques était fortement corrélée à une augmentation des demi-vies d'élimination terminales. Dans une autre étude, après administration orale mensuelle de 70 mg de spinosad et 1,18 mg de milbémycine oxime/kg de poids corporel répétée à de jeunes chiens en post-prandiale pendant douze mois consécutifs, l'état d'équilibre de l'exposition systémique (AUC) a été atteint au 7^{ème} mois. À ce moment-là, les valeurs d'exposition systémique (AUC) chez les jeunes chiens étaient comparables à celles observées chez les chiens adultes. Les valeurs de C_{max} étaient comparables entre les jeunes chiens et les chiens adultes dès le 1^{er} mois, indiquant une absence de risque accru de toxicité aigüe.

Chez les chiens adultes, après l'administration orale répétée de spinosad et de milbémycine oxime pendant six mois consécutifs, des augmentations des demi-vies d'élimination ont été observées jusqu'au 3^{ème} mois. Dans une étude séparée avec trois administrations mensuelles consécutives, aucune augmentation de la C_{max} , de l'AUC ou des demi-vies d'élimination n'a été remarquée lors de la comparaison des valeurs obtenues au troisième mois et au premier mois. Dans une autre étude, après administration orale mensuelle de 70 mg de spinosad et de 1,18 mg de milbémycine oxime/kg de poids corporel à des chiens adultes en post-prandiale pendant douze mois consécutifs, l'état d'équilibre de l'exposition systémique (AUC) a été atteint au 3^{ème} mois.

Boîtes en carton contenant une plaquette thermoformée avec 1, 3 ou 6 comprimés à croquer. Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

Pour toute information complémentaire concernant ce médicament vétérinaire, veuillez prendre contact avec le représentant local du titulaire de l'autorisation de mise sur le marché.