

BIJLAGE I
SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET DIERGENEESMIDDEL

MILBEMAX kauwtabletten voor kleine honden en puppy's

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Per kauwtablet:

Werkzame bestanddelen:

Milbemycine oxime	2,5 mg
Praziquantel	25,0 mg

Hulpstoffen:

Propyleen glycol (E1520)	0,91 mg
IJzer oxide, bruin (E 172)	0,66 mg
Butylhydroxyanisole (E 320)	0,26 mg
Propyl gallate (E 310)	0,09 mg

Zie rubriek 6.1 voor de volledige lijst van hulpstoffen.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Kauwtablet

Ovaal, donkerbruin.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Doeldiersoort

Hond

4.2 Indicaties voor gebruik met specificatie van de doeldiersoort

Hond: behandeling van menginfecties met volwassen cestoden en nematoden van de volgende soorten gevoelig voor praziquantel en milbemycine oxime:

- Cestoden:

Dipylidium caninum

Taenia spp.

Echinococcus spp.

Mesocestoides spp.

- Nematoden:

Ancylostoma caninum

Toxocara canis

Toxascaris leonina

Trichuris vulpis

Crenosoma vulpis

Angiostrongylus vasorum (Reductie van het infectie niveau door immature volwassen (L5) en volwassen stadia van de parasiet; zie speciaal behandelingschema en ziektepreventie onder rubriek 4.9 "Dosering en toedieningsweg")

Thelazia callipaeda (zie speciale behandelingschema onder rubriek 4.9 "Dosering en toedieningsweg")

Het diergeneesmiddel kan ook worden gebruikt bij de preventie van hartworm ziekte (*Dirofilaria immitis*) wanneer een gelijktijdige behandeling tegen cestoden nodig is.

4.3 Contra-indicaties

Niet gebruiken bij honden die minder dan 1 kg wegen.

Niet gebruiken bij overgevoeligheid voor de werkzame bestanddelen of één van de hulpstoffen.

Zie ook rubriek 4.5 “Speciale voorzorgsmaatregelen bij gebruik”.

4.4 Speciale waarschuwingen voor elke diersoort waarvoor het diergeneesmiddel bestemd is

Het wordt aanbevolen om alle dieren die in hetzelfde huishouden leven gelijktijdig te behandelen.

Wanneer een *D. caninum*-infectie is bevestigd, dient gelijktijdige behandeling tegen intermediaire gastheren, zoals vlooiën en luizen, met de dierenarts te worden besproken om herinfectie te voorkomen.

Het diergeneesmiddel dient pas gebruikt te worden na het uitvoeren van de juiste diagnostische methoden voor gemengde infecties met nematoden en cestoden, waarbij de geschiedenis van het dier en de kenmerken (b.v. leeftijd, gezondheid), omgeving (b.v. kennelhonden, jachthonden), voeding (b.v. toegang tot rauw vlees), geografische locatie en reizen in acht moet worden genomen. De beoordeling van de toediening van het diergeneesmiddel aan honden die risico lopen op gemengde herinfecties of in specifieke risico situaties (zoals risico voor zoönosen), dient door de verantwoordelijke dierenarts gedaan te worden.

4.5 Speciale voorzorgsmaatregelen bij gebruik

Speciale voorzorgsmaatregelen voor gebruik bij dieren

Studies met milbemycine oxime geven aan dat de veiligheidsmarge bij sommige Collies of aanverwante hondenrassen kleiner is dan bij andere rassen. Bij deze honden moet de aanbevolen dosering strikt worden gevolgd.

De tolerantie bij jonge puppy's van deze rassen voor het diergeneesmiddel is niet onderzocht.

De klinische verschijnselen bij Collies en de verschijnselen die gezien worden bij overdosering in de algemene hondenpopulatie zijn gelijksoortig (zie rubriek 4.10 “Overdosering”).

De behandeling van honden met een groot aantal circulerende microfilariae kan soms leiden tot het ontstaan van hypersensitiviteits-reacties, zoals bleke slijmvliezen, braken, trillen, zwaar ademen of overvloedig speekselen. Deze reacties worden geassocieerd met het vrijkomen van eiwitten van dode of stervende microfilariae en zijn niet direct een toxisch effect van het diergeneesmiddel. Het gebruik bij honden met microfilariaemie wordt daarom niet aanbevolen.

In gebieden met een hartworm risico, of in het geval dat het bekend is dat de hond heeft gereisd van en naar regio's met een hartworm risico, wordt het aanbevolen een dierenarts te consulteren voordat het diergeneesmiddel wordt toegediend, om de aanwezigheid van een gelijktijdige besmetting met *Dirofilaria immitis* uit te sluiten.

In geval van een positieve diagnose is het wenselijk om een adulticide behandeling te geven voordat het diergeneesmiddel wordt toegediend.

Er zijn geen studies verricht met ernstig verzwakte honden of individuen met een ernstige vermindering van de nier- of leverfunctie. Het diergeneesmiddel wordt niet aanbevolen voor deze dieren of alleen na een baten/risico analyse door de verantwoordelijke dierenarts.

Bij honden jonger dan 4 weken is een lintworminfectie ongebruikelijk. Behandeling van dieren jonger dan 4 weken met een combinatie diergeneesmiddel is daarom waarschijnlijk niet noodzakelijk.

Resistentie van parasieten voor een bepaalde klasse van anthelmintica kan zich ontwikkelen gedurende frequent, herhaaldelijk gebruik van een anthelminthicum van die bepaalde klasse.

Speciale voorzorgsmaatregelen te nemen door de persoon die het diergeneesmiddel aan de dieren toedient

Handen wassen na gebruik.

Personen met een bekende overgevoeligheid voor één van de hulpstoffen moeten contact met het diergeneesmiddel vermijden.

In geval van een accidentele ingestie van de tabletten, in het bijzonder bij kinderen, dient onmiddellijk een arts te worden geraadpleegd en de bijsluiter of het etiket te worden getoond.

Echinococcose vormt een risico voor de mens. In geval van echinococcose moeten speciale richtlijnen voor de behandeling, begeleiding en bescherming van betrokken personen opgevolgd worden. Instituten of deskundigen op het gebied van parasitologie dienen te worden geraadpleegd.

4.6 Bijwerkingen (frequentie en ernst)

In zeer zeldzame gevallen zijn na het toedienen van het diergeneesmiddel overgevoeligheidsreacties, systemische verschijnselen (zoals lethargie), neurologische verschijnselen (zoals spiertrillingen, ataxie en convulsies) en/of gastro-intestinale verschijnselen (zoals braken, kwijlen, diarree en anorexia) bij honden waargenomen.

De frequentie van bijwerkingen is als volgt gedefinieerd:

- Zeer vaak (meer dan 1 op de 10 behandelde dieren vertonen bijwerking(en))
- Vaak (meer dan 1 maar minder dan 10 van de 100 behandelde dieren)
- Soms (meer dan 1 maar minder dan 10 van de 1.000 behandelde dieren)
- Zelden (meer dan 1 maar minder dan 10 van de 10.000 behandelde dieren)
- Zeer zelden (minder dan 1 van de 10.000 behandelde dieren, inclusief geïsoleerde rapporten)

4.7 Gebruik tijdens dracht, lactatie of leg

De veiligheid van het diergeneesmiddel is bewezen tijdens dracht en lactatie.

Kan gebruikt worden bij drachtige en lacterende teven.

Kan gebruikt worden bij fokdieren.

4.8 Interactie met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Er werden geen interacties waargenomen wanneer de aanbevolen dosering van het macrocyclisch lacton selamectine werd toegediend tijdens de behandeling met de aanbevolen dosering van het diergeneesmiddel.

Hoewel niet aan te raden, is in een experimentele studie met Beagles in de leeftijd van 11 maanden of ouder het gelijktijdig gebruik van het diergeneesmiddel met een spot-on die moxidectine en imidacloprid bevat, bij de aanbevolen dosis na een enkele toediening goed verdragen. In een andere studie uitgevoerd bij pups in de leeftijd van 8-12 weken werden voorbijgaande neurologische bijwerkingen (slechte proprioceptie, slappe voor- en achterpoten, coördinatiestoornissen, lichte trillingen en hanentred van alleen de achterste ledematen) waargenomen na gelijktijdige toediening van beide diergeneesmiddelen. Deze bijwerkingen werden in deze studie echter niet waargenomen na toediening van Milbemax alleen. De veiligheid en werkzaamheid van de combinatie is niet onderzocht in veldstudies.

Door de afwezigheid van verdere studies is het aanbevolen om voorzichtig te zijn bij het gelijktijdig toedienen van het diergeneesmiddel met andere macrocyclische lactonen. Ook zijn dergelijke studies niet uitgevoerd met fokdieren, Collies, verwante rassen en kruisingen.

4.9 Dosering en toedieningsweg

Minimum aanbevolen dosering: 0,5 mg milbemycine oxime en 5 mg praziquantel per kg worden éénmalig oraal toegediend.

Het diergeneesmiddel toedienen met of na wat voedsel.

Afhankelijk van het lichaamsgewicht van de hond, is de praktische dosering als volgt:

Gewicht	Aantal tabletten
1 - 5 kg	1 tablet

Teneinde een juiste dosering te berekenen, dient het lichaamsgewicht zo nauwkeurig mogelijk te worden bepaald. Dit om onderdosering te vermijden.

In die gevallen waarbij preventie tegen hartworm ziekte wordt toegepast en waarbij gelijktijdig behandeling tegen lintworm vereist is, kan het diergeneesmiddel het monovalent diergeneesmiddel vervangen voor de preventie van hartworm ziekte.

Voor de behandeling van *Angiostrongylus vasorum* infecties, milbemycine oxime 4 maal toedienen met een interval van een week. Wanneer een gelijktijdige behandeling tegen cestoden aangewezen is, wordt aanbevolen om éénmalig het diergeneesmiddel toe te dienen en daarna te vervolgen met een monovalent diergeneesmiddel dat alleen milbemycine oxime bevat gedurende de drie overige wekelijkse behandelingen.

De toediening van het diergeneesmiddel elke vier weken in endemische gebieden voorkomt *angiostrongylosis* door het verminderen van immature volwassen (L5) en volwassen parasieten, waarbij een gelijktijdige behandeling tegen cestoden wordt toegediend.

Voor de behandeling van *Thelazia callipaeda* dient milbemycine oxime te worden toegediend in 2 behandelingen, met een tussenpoos van zeven dagen. Indien een gelijktijdige behandeling tegen cestoden aangewezen is kan het diergeneesmiddel het monovalent diergeneesmiddel met alleen milbemycine oxime vervangen.

4.10 Overdosering (symptomen, procedures in noodgevallen, antidota), indien noodzakelijk

Bij overdosering worden dezelfde bijwerkingen waargenomen als bij normale dosering (zie rubriek 4.6 Bijwerkingen (frequentie en ernst)) maar meer nadrukkelijk aanwezig.

4.11 Wachtijd

Niet van toepassing.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

Farmacotherapeutische groep: Endectociden.

ATCvet-code: QP54A B51 (milbemycine oxime combinaties)

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Milbemycine oxime behoort tot de groep van de macrocyclische lactonen, geïsoleerd uit de gisting van *Streptomyces hygroscopicus* var. *aureolacrimosus*. Het is actief tegen mijten, tegen larvale en volwassen stadia van nematoden alsook tegen de larven van *Dirofilaria immitis*.

De werkzaamheid van milbemycine berust op de beïnvloeding van neurotransmissie bij invertebraten: Milbemycine oxime, net als avermectines en andere milbemycines, vergroot bij nematoden en insecten de membraan permeabiliteit voor chloride ionen via de glutamaat gereguleerde chloride ionkanalen (gerelateerd aan GABA_A en glycine receptoren bij vertebraten). Dit leidt tot hyperpolarisatie van de neuromusculaire membraan en een verslappende verlamming en dood van de parasiet.

Praziquantel is een geacetyleerd pyrazine-isoquinoline derivaat. Praziquantel is actief tegen cestoden en trematoden. Het wijzigt de permeabiliteit voor calcium (instroom van Ca²⁺) van de membranen van de parasiet wat een onbalans veroorzaakt in de membraan structuren, dit leidt tot membraan depolarisatie en

een bijna gelijktijdig optredende spiercontractie (tetanische kramp), snelle vacuolisatie van het syncytiëel integument en daarop volgend optredende ontbinding van de huid (blaarvormig). Dit resulteert in een gemakkelijkere afdrijving uit het maag- darmkanaal of de dood van de parasiet.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Na orale toediening van praziquantel aan de hond, worden maximale gehalten van de actieve stof in het serum snel bereikt (T_{\max} ongeveer 0,5-4 uur) en nemen snel af ($t_{1/2}$ ongeveer 1,5 uur). Er is een substantieel hepatisch first-pass effect, met een hele snelle en bijna volledige biotransformatie in de lever, voornamelijk naar monohydroxy (evenals enkele di- en tri-hydroxy) derivaten. Deze derivaten zijn voorafgaand aan afscheiding voornamelijk aan glucuronide en/of aan sulfaat gebonden. De plasma binding is ongeveer 80%. De excretie is snel en volledig (ongeveer 90% in 2 dagen); de belangrijkste eliminatieroute is via de nieren.

Na orale toediening van milbemycine oxime aan honden, ontstaan maximale gehalten in plasma na ongeveer 2-4 uur. Het ongemetaboliseerde milbemycine oxime heeft een halfwaardetijd ($t_{1/2}$) van 1-4 dagen. Biologische beschikbaarheid is ongeveer 80%.

Bij de rat blijkt metabolisatie volledig, maar langzaam te zijn, dit omdat onveranderd milbemycine oxime niet wordt teruggevonden in urine of faeces. De voornaamste metabolieten bij de rat zijn monohydroxy derivaten, toe te schrijven aan biotransformatie in de lever. Naast de relatief hoge lever concentraties, is er enige concentratie in het vet, wat de lipofiliteit weergeeft.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Glycerol (E422)
Propyleen glycol (E1520)
IJzer oxide, bruin (E 172)
Butylhydroxyanisole (E 320)
Propyl gallaat (E 310)
Zetmeel pregelatiniseerd
Natuurlijk kippenaroma
Banketbakkerssuiker N-F
Gezuiverd water
Natrium-chloride
Citraenzuur monohydraat

6.2 Belangrijke onverenigbaarheden

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheidstermijn

Houdbaarheid van het diergeneesmiddel in de verkoopverpakking: 2 jaar.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Niet bewaren boven 25°C.

6.5 Aard en samenstelling van de primaire verpakking

Aluminium/aluminium blister (OPA/AI/PVC/AI/Heat-Seal coating) of aluminium strip (polyester/AI/PE).

Beschikbare verkoopenheden:

Doos met 1 blister met 2 kauwtabletten

Doos met 1 blister met 4 kauwtabletten
Doos met 12 blisters, elke blister bevat 4 kauwtabletten
Doos met 1 strip met 2 kauwtabletten
Doos met 1 strip met 4 kauwtabletten
Doos met 12 strips, elke strip bevat 4 kauwtabletten

Het kan voorkomen dat niet alle verpakkingsgrootten in de handel worden gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen van niet gebruikte diergeneesmiddelen of afvalmateriaal voortkomend uit het gebruik van het diergeneesmiddel

Ongebruikte diergeneesmiddelen of restanten hiervan dienen in overeenstemming met de lokale vereisten te worden verwijderd.

Het diergeneesmiddel dient niet in het oppervlaktewater terecht te komen, aangezien dit gevaarlijk kan zijn voor vissen en andere waterorganismen.

7. NAAM VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Elanco GmbH
Heinz-Lohmann-Str. 4
27472 Cuxhaven
Duitsland

8. NUMMER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

BE-V355582 (Blister)
BE-V355573 (Strip)

9. DATUM EERSTE VERGUNNING VERLENING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste vergunningverlening: 09/12/2009
Datum van laatste verlenging: 07/08/2014

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

26/07/2018

KANALISATIE

Op diergeneeskundig voorschrift.