

DODATAK I
SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA

FRONTLINE TRI-ACT za pse 40-60 kg
otopina za nakapavanje
KLASA: UPI-322-05/20-01/496
URBROJ: 525-10/0518-20-3
FR/V/0266/001-005/II/016


Ministarstvo poljoprivrede

Srpanj 2020

ODOBRENO

1. NAZIV VETERINARSKO-MEDICINSKOG PROIZVODA

Frontline Tri-Act, otopina za nakapavanje, za pse 40-60 kg (AT, BG, CY, CZ, DE, EE, EL, FR, HR, HU, IT, LT, LV, MT, NL, PL, PT, RO, ES, SI, SK)

Frontect, otopina za nakapavanje, za pse 40-60 kg (BE, DK, FI, LU, NO, SE)

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna pipeta sa 6,0 mL sadržava:

Djelatne tvari:

Fipronil..... 405,6 mg
Permetrin..... 3028,8 mg

Pomoćne tvari:

Butilhidroksitoluen (E321)..... 6,750 mg

Potpuni popis pomoćnih tvari vidi u odjeljku 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Otopina za nakapavanje.

Bistra, bezbojna do žuto-smeđa otopina.

4. KLINIČKE POJEDINOSTI

4.1 Ciljne vrste životinja

Pas.

4.2 Indikacije za primjenu, navesti ciljne vrste životinja

Veterinarsko-medicinski proizvod (VMP) se u pasa primjenjuje za liječenje i sprječavanje infestacije buhama i/ili krpeljima kada je istovremeno potreban i repelentni učinak (sprječavanje hranjenja parazita) protiv papatača, muha koje ubadaju i/ili komaraca.

• Buhe

Liječenje i sprječavanje infestacije s *Ctenocephalides felis* te sprječavanje infestacije s *Ctenocephalides canis*. Jednokratna primjena VMP-a sprječava nove infestacije buhama tijekom 4 tjedana. VMP se može koristiti kao dio strategije liječenja alergijskog dermatitisa uzrokovanog buhama nakon što je veterinar potvrdio dijagnozu.

• Krpelji

Liječenje i sprječavanje infestacije krpeljima (*Dermacentor reticulatus*, *Ixodes ricinus* i *Rhipicephalus sanguineus*). Akaricidni učinak protiv *Dermacentor reticulatus*, *Ixodes ricinus* i *Rhipicephalus sanguineus* te repelentni učinak protiv *Ixodes ricinus* i *Rhipicephalus sanguineus* traju 4 tjedna nakon jednokratne primjene VMP-a, a repelentni učinak protiv *Dermacentor reticulatus* od 7. dana do 4 tjedna nakon jednokratne primjene VMP-a.

• Komarci i papatači

Nakon jednokratne primjene VMP-a repelentni učinak (sprječavanje hranjenja parazita) protiv papatača (*Phlebotomus perniciosus*) traje 3 tjedna, a protiv komaraca (*Culex pipiens*, *Aedes albopictus*) 4 tjedna.

Insekticidni učinak protiv papatača (*Phlebotomus perniciosus*) i komaraca (*Aedes albopictus*) traje 3 tjedna nakon jednokratne primjene VMP-a.

FRONTLINE TRI-ACT za pse 40-60 kg
otopina za nakapavanje
KLASA: UP/I-322-05/20-01/496
URBROJ:525-10/0518-20-3
FR/V/0266/001-005/11/016

Ministarstvo poljoprivrede

Srpanj 2020

ODOBRENO

Smanjenje rizika od invazije s *Leishmania infantum* koju prenose vektori papatači (*Phlebotomus perniciosus*) traje do 4 tjedna. Učinak je posredan zbog djelovanja VMP-a na vektore.

- Stajske muhe

Repelentni učinak (sprječavanje hranjenja parazita) i insekticidni učinak protiv stajske muhe (*Stomoxys calcitrans*) traju 5 tjedana nakon jednokratne primjene VMP-a.

4.3 Kontraindikacije

VMP se ne smije primjenjivati bolesnim životinjama niti životinjama u rekonvalescenciji. Ovaj VMP se smije primjenjivati samo psima. Ne smije se primjenjivati mačkama i kunićima zbog opasnosti od nuspojava koje mogu uzrokovati i uginuće životinje (vidjeti odjeljak 4.5). VMP se ne smije primjenjivati u slučaju preosjetljivosti na djelatne tvari ili na bilo koju pomoćnu tvar (vidjeti odjeljak 4.5)

4.4 Posebna upozorenja za svaku od ciljnih vrsta životinja

Moguće je da se pojedini krpelji ipak pričvrste na psu ili da ga ubode pojedini komarac ili papatač. Prijenos patogena navedenim artropodima ne može se u potpunosti isključiti ako zaštita nije potpuna. Pojedini krpelji mogu se pričvrstiti i otpustiti s psa unutar prva 24 sata nakon infestacije, a ako su krpelji pričvršćeni na psu u vrijeme primjene VMP-a, moguće je da neće svi uginuti unutar 48 sati nakon primjene.

Nije potvrđena trenutna zaštita nakon uboda papatača. U svrhu smanjenja rizika od invazije s *Leishmania infantum* koju prenose papatači (*Phlebotomus perniciosus*), psi ne smiju biti izloženi papatačima tijekom prva 24 sata nakon početka primjene VMP-a.

VMP ostaje učinkovit protiv buha i nakon povremenog uranjanja liječenih životinja u vodu (plivanje, kupanje). Međutim, psi ne bi trebali plivati niti bi se trebali kupati šamponom unutar 48 sati nakon primjene ovog VMP-a. Treba izbjegavati učestalo plivanje ili kupanje šamponom pasa nakon nanošenja ovog VMP-a budući da navedene aktivnosti mogu nepovoljno djelovati na njegovu učinkovitost.

U svrhu smanjenja reinfestacije novim buhama preporučuje se primjena VMP-a svim psima u kućanstvu. Drugim životinjama koje žive u istom kućanstvu također treba primijeniti odgovarajući VMP. Kako bi se smanjio broj odraslih buha i razvojnih stadija u životnom okolišu životinje preporučuje se i tretiranje okoline odgovarajućim sredstvom.

4.5 Posebne mjere opreza prilikom primjene

Posebne mjere opreza prilikom primjene na životinjama

U nedostatku specifičnih studija primjena ovog VMP-a se ne preporučuje psima mlađim od 8 tjedana niti psima tjelesne mase manje od 2 kg.

Treba poduzeti posebne mjere opreza kako bi se izbjegao kontakt ovog VMP-a s očima psa.

Posebno treba paziti da se VMP primjeni na mjesto s kojeg ga pas ne može polizati te da druge životinje ne polizu mjesto primjene VMP-a na psu neposredno nakon primjene.

Zbog jedinstvene fiziologije mačaka koja onemogućuje metabolizam određenih spojeva, uključujući permetrin, VMP može uzrokovati potencijalno fatalne konvulzije u ove vrste. U slučaju nehotičnog kontakta VMP-a s kožom mačke, potrebno je oprati mačku šamponom ili sapunom te brzo potražiti savjet veterinarara. Kako bi se spriječilo nehotično izlaganje mačaka VMP-u, pse kojima je primijenjen VMP treba držati odvojeno od mačaka dok se mjesto primjene ne osuši. Važno je osigurati da mačke ne ližu mjesto primjene ovog VMP-a na psu. U slučaju ovakvog izlaganja mačaka VMP-u, odmah treba potražiti savjet veterinarara.

VMP se ne smije primjenjivati mačkama niti kunićima.

FRONTLINE TRI-ACT za pse 40-60 kg
otopina za nakapavanje
KLASA: UP/I-322-05/20-01/496
URBROJ:525-10/0518-20-3
FR/V/0266/001-005/11/016

Ministarstvo poljoprivrede

Srpanj 2020

ODOBRENO



Posebne mjere opreza koje mora poduzeti osoba koja primjenjuje veterinarsko-medicinski proizvod na životinjama

Ovaj VMP može uzrokovati nadražaj kože i očiju pa stoga treba izbjegavati kontakt VMP-a s kožom i očima. Pipeta se ne smije otvarati blizu lica ili prema licu. U slučaju kontakta VMP-a s očima ili pojave nadražaja očiju tijekom njegove primjene, oči odmah treba oprati obilnom količinom vode. Ako nadražaj očiju potraje treba potražiti pomoć liječnika. U slučaju kontakta VMP-a s kožom ili pojave nadražaja kože tijekom njegove primjene, izložene dijelove odmah treba temeljito oprati vodom i sapunom. Ako nadražaj kože potraje treba potražiti pomoć liječnika.

Osobe kojima je poznato da su preosjetljive na fipronil i/ili permetrin trebaju izbjegavati kontakt s ovim VMP-om.

Ovaj VMP je štetan ako se proguta. Treba izbjegavati mogući unos VMP-a dodiranjem ruku s ustima. Ne smije se pušiti, piti niti jesti tijekom primjene VMP-a, a nakon primjene treba oprati ruke. Osoba koja nehotice proguta VMP treba oprati usta i potražiti pomoć liječnika ako se ne osjeća dobro.

Budući da pomoćna tvar N-metilpirolidon može uzrokovati fetotoksične i teratogene učinke nakon značajnijeg izlaganja, trudnice trebaju nositi rukavice kako bi izbjegle kontakt s VMP-om. Životinje kojima je primijenjen VMP ne smije se dirati, niti se s njima smiju igrati djeca, dok se mjesto primjene ne osuši. Stoga se preporučuje da se VMP ne primjenjuje tijekom dana, već u ranu večer te da nakon toga pas ne spava s vlasnicima, posebice ne s djetecom.

Neiskorištene pipete treba držati u originalnom blisteru, a nakon korištenja praznu pipetu treba odmah odložiti na propisani način te tako spriječiti mogući kontakt.

Ostale mjere opreza

Ovaj VMP može izazvati štetne učinke na vodene organizme. Psima se ne smije dopustiti plivanje u površinskim vodama do 2 dana nakon primjene VMP-a.

4.6 Nuspojave (učestalost i ozbiljnost)

Prolazne reakcije kože na mjestu primjene VMP-a (lokalna promjena boje kože i gubitak dlake, svrbež, crvenilo) te opći svrbež, gubitak dlake i crvenilo kože primijećeni su vrlo rijetko nakon primjene. Reverzibilni neurološki znaci (povećana osjetljivost na podražaje, hiperaktivnost, tremor mišića, depresija, ataksija, drugi neurološki poremećaji), povraćanje, anoreksija i hipersalivacija također su primijećeni vrlo rijetko nakon primjene VMP-a.

U slučaju da pas polize mjesto primjene VMP-a može se pojaviti prolazna hipersalivacija i povraćanje.

Učestalost nuspojava je određena sukladno sljedećim pravilima:

- vrlo česte (više od 1 na 10 životinja kojima je primijenjen VMP pokazuju nuspojavu(e))
- česte (više od 1, ali manje od 10 životinja na 100 životinja kojima je primijenjen VMP)
- manje česte (više od 1, ali manje od 10 životinja na 1000 životinja kojima je primijenjen VMP)
- rijetke (više od 1, ali manje od 10 životinja na 10000 životinja kojima je primijenjen VMP)
- vrlo rijetke (manje od 1 životinje na 10000 životinja kojima je primijenjen VMP, uključujući izolirane slučajeve).

4.7 Primjena tijekom graviditeta, laktacije ili nesenja

Laboratorijski pokusi nisu pokazali teratogene niti embriotoksične učinke fipronila i permetrina. Neškodljivost VMP-a nije ispitana u kuja tijekom graviditeta i laktacije. N-metilpirolidon, pomoćna FRONTLINE TRI-ACT za pse 40-60 kg otopina za nakapavanje
KLASA: UP/I-322-05/20-01/496
URBROJ:525-10/0518-20-3
FR/V/0266/001-005-11/016

Ministarstvo poljoprivrede

Srpanj 2020
ODOBRENO

tvar u ovom VMP-u, nije pokazao teratogene učinke u laboratorijskih životinja nakon ponovljenog izlaganja visokim dozama.

Ovaj VMP se smije primijeniti samo u skladu s procjenom veterinaru o odnosu koristi i rizika.

4.8 Interakcije s drugim medicinskim proizvodima i drugi oblici interakcija

Nisu poznate.

4.9 Količine koje se primjenjuju i put primjene

Za primjenu na kožu.

Preporučena najmanja doza je 6,67 mg fipronila/kg tjelesne mase i 50,48 mg permetrina/kg tjelesne mase (odgovara 0,1 mL otopine za nakapavanje/kg tjelesne mase).

Primjena ovog VMP-a treba se temeljiti potvrđenoj infestaciji ili riziku od infestacije buhama i/ili krpeljima kada je istovremeno potreban i repelentni učinak (sprječavanje hranjenja parazita) protiv papatača, muhe koje ubadaju i/ili komaraca. Primjena VMP-a se po potrebi (riziku od infestacije) može ponoviti pri čemu razmak između dvije primjene ne smije biti manji od 4 tjedna.

Način primjene:

Primjena nakapavanjem.

Treba izabrati odgovarajuću veličinu pipete s obzirom na tjelesnu masu psa. Za pse tjelesne mase veće od 60 kg treba koristiti odgovarajuću kombinaciju dvije pipete kako bi se postiglo što točnije doziranje.

VMP treba primijeniti na dva teško dohvatljiva mjesta, tako da ih pas ne može polizati. Stoga mjesta primjene trebaju biti na bazi vrata ispred vrha lopatica te na sredini vrata između baze lubanje i vrha lopatica.

Iz vanjskog pakovanja treba izdvojiti jedan blister. Pipetu treba izvaditi iz blistera rezanjem škarama po označenoj liniji ili trganjem folije nakon prethodnog presavijanja u označenom kutu. Pipetu treba držati uspravno i što dalje od lica i tijela, te potom otvoriti rezanjem vrha pipete škarama. Dlaku psa treba razmaknuti tako da koža bude jasno vidljiva. Vrh otvorene pipete treba prisloniti na kožu te polovicu sadržaja istisnuti na jedno mjesto na sredini vrata između baze lubanje i vrha lopatica. Ostatak sadržaja pipete treba isprazniti na isti način na bazi vrata ispred vrha lopatica. Kako bi se postigao najbolji učinak treba paziti da se VMP primjeni izravno na kožu, a ne na dlaku.

4.10 Predoziranje (simptomi, hitni postupci, antidoti), ako je nužno

Neškodljivost VMP-a je ispitana nakon primjene peterostruke najveće doze zdravim odraslim psima (do 3 puta s razmacima od mjesec dana) te štenadi u dobi 8 tjedana jednokratno.

Moguće poznate nuspojave su blagi neurološki znaci, povraćanje i proljev. Navedene nuspojave su prolazne i obično spontano nestanu unutar 1-2 dana.

Rizik od nuspojava (vidjeti odjeljak 4.6) može se povećati u slučaju predoziranja pa stoga psima uvijek treba primijeniti pipetu čija veličina odgovara njihovoj tjelesnoj masi.

4.11 Karencija

Nije primjenjivo.

FRONTLINE TRI-ACT za pse 40-60 kg
otopina za nakapavanje
KLASA: UP/I-322-05/20-01/496
URBROJ: 525-10/0518-20-3
FR/V/0266/001-005/II/016

Ministarstvo poljoprivrede

Srpanj 2020

ODOBRENO

5. FARMAKOLOŠKASVOJSTVA

Farmakoterapijska grupa: ektoparaziticidi za primjenu na kožu (fipronil u kombinaciji).

ATCvet kod: QP53AX65

5.1 Farmakodinamička svojstva

Fipronil je insekticid i akaricid iz skupine fenilpirazola. Fipronil i njegov metabolit fipronil sulfon djeluju na ligandom regulirane kanale za kloridne ione posebice one reguliranim neurotransmitterom gama-aminomaslačnom kiselinom (engl. *gamma-aminobutyric acid*, GABA) te desenzitizirajuće (D) i nedesenzitizirajuće (N) kanale regulirane glutatomom (Glu, jedinstveni ligandom regulirani kanali za kloridne ione u beskrležnjaka) te onemogućuju pred- i postsinaptički prijenos kloridnih iona kroz stanične membrane.

Posljedično dolazi do nekontrolirane aktivnosti središnjeg živčanog sustava i uginuća artropoda.

Permetrin pripada tipu I skupine piretroidnih akaricida i insekticida te djeluje i repelentno. Piretroidi djeluju na natrijeve kanale regulirane naponom u kralježnjaka i beskrležnjaka. Piretroidi su tzv. „blokatori otvorenih kanala“ jer usporavaju aktivaciju i inaktivaciju natrijevih kanala, što dovodi do hiperekscitacije i uginuća parazita. Permetrin u ovom VMP-u osigurava repelentni učinak (sprječavanje hranjenja parazita) protiv papatača (*Phlebotomus perniciosus*, > 90% tijekom 3 tjedna i > 80% tijekom dodatnih tjedan dana), komaraca (*Culex pipiens* i *Aedes albopictus*) i krpelja (*Ixodes ricinus*, *Dermacentor reticulatus* i *Rhipicephalus sanguineus*).

Jedan laboratorijski pokus je pokazao bržu pojavu insekticidnog učinka ovog VMP-a protiv odraslih buha u odnosu na fipronil, 7. i 14. dan nakon njihove primjene.

Brzina ugibanja parazita

Buhe (*C. canis* i *C. felis*) koje infestiraju pse od drugog dana do mjesec dana nakon primjene VMP-a, ugibaju unutar 6 sati. *C. felis* koje su prisutne na psu u vrijeme primjene VMP-a ugibaju unutar 24 sata nakon primjene. Brzina ugibanja *C. canis* prisutnih na psu nakon primjene VMP-a nije ispitana.

Krpelji (*R. sanguineus* i *I. ricinus*) koji infestiraju pse od drugog dana do mjesec dana nakon primjene VMP-a ugibaju unutar 6 sati. Krpelji (*R. sanguineus*, *I. ricinus* i *D. reticulatus*) koji su pričvršćeni na psu u vrijeme primjene VMP-a ugibaju unutar 48 sati nakon primjene.

Jedan laboratorijski pokus je pokazao da je VMP od 7. dana do 4 tjedna nakon primjene posredno smanjio mogućnost prijenosa *Babesia canis* psima nakon infestacije s inficiranim *Dermacentor reticulatus*, te se tako smanjila i mogućnost obolijevanja tih pasa od babezioze.

Jedan laboratorijski pokus je pokazao da je VMP od 7. dana do 4 tjedna nakon primjene posredno smanjio mogućnost prijenosa *Ehrlichia canis* psima nakon infestacije s inficiranim *Rhipicephalus sanguineus*, te se tako smanjila i mogućnost obolijevanja tih pasa od erlihioze.

Međutim, učinkovitost VMP-a u smanjenju prijenosa navedenih mikroorganizama psima nakon infestacije s inficiranim krpeljima nije ispitana i u terenskim uvjetima.

Dva terenska klinička pokusa (jedan preliminarni i jedan potvrdni) provedena u enzootskom području pokazala su da je primjena VMP-a psima svaka 4 tjedna posredno smanjila rizik od prijenosa *Leishmania infantum* inficiranim papatačima (*Phlebotomus perniciosus*), te se tako smanjila i mogućnost obolijevanja tih pasa od lišmanoize.

5.2 Farmakokinetički podatci

Farmakokinetički profil fipronila i permetrina ispitan je mjerenjem koncentracije u plazmi i dlaci tijekom 58 dana nakon primjene kombinacije obje tvari psima na kožu. Permetrin te fipronil i njegov glavni metabolit fipronil sulfon dobro se distribuiraju po dlaci tijekom prvog dana nakon primjene.

Koncentracije fipronila, fipronil sulfona i permetrina u dlaci opadaju s vremenom, ali se još uvijek mogu detektirati najmanje 58 dana nakon primjene.

Fipronil i permetrin djeluju nakon kontakta s parazitom na koži pa mala sustavna apsorpcija obje tvari nije presudna za kliničku učinkovitost.

Nakapavanje na kožu je rezultiralo zanemarivom sustavnom apsorpcijom permetrina pri čemu su se mjerljive koncentracije cis-permetrina (između 11,4 ng/mL i 33,9 ng/mL) mogle odrediti 5 do 48 sati nakon primjene. Srednje vrijednosti najveće koncentracije u plazmi (C_{max}) za fipronil ($30.1 \pm 10,3$ ng/mL) i fipronil sulfon ($58.5 \pm 20,7$ ng/mL) utvrđene su između 2. i 5. dana (T_{max}) nakon primjene. Koncentracija fipronila u plazmi potom počinje opadati uz srednju vrijednost završnog poluživota $4,8 \pm 1,4$ dan.

6. FARMACEUTSKI PODATCI

6.1 Popis pomoćnih tvari

N-metilpirolidon

Butilhidroksitoluen (E321)

Trigliceridi, srednje duljine lanca

6.2 Glavne inkompatibilnosti

Nisu poznate.

6.3 Rok valjanosti

Rok valjanosti veterinarsko-medicinskog proizvoda kad je zapakiran za prodaju: 3 godine.

6.4 Posebne mjere pri čuvanju

Čuvati u originalnom pakovanju, blisteru.

Ne čuvati pri temperaturi iznad 25 °C.

6.5 Osobine i sastav unutarnjeg pakovanja

Primarno pakovanje je toplinom oblikovan film izrađen od polietilen-etilvinil alkohol-polietilena/polipropilena.

Sekundarno pakovanje se sastoji od plastičnog/aluminijskog blistera i plastičnome/aluminijske podloge.

Plastična kartica koja sadržava 1 pipetu s 0,5 mL.

Kartonska kutija koja sadržava 3 ili 6 pipeta s 0,5 mL.

Svaka kutija sadržava pipete samo jedne veličine.

Ne moraju sve veličine pakovanja biti u prometu.

6.6 Posebne mjere opreza prilikom odlaganja neupotrebljenog veterinarsko-medicinskog proizvoda ili otpadnih materijala dobivenih primjenom tih proizvoda

Bilo koji neupotrebljeni veterinarsko-medicinski proizvod ili otpadni materijali dobiveni primjenom tih veterinarsko-medicinskih proizvoda trebaju se odlagati u skladu s propisima o zbrinjavanju otpada.

Ovaj VMP može izazvati štetne učinke na vodene organizme. S ovim VMP-om ili praznim pakovanjem ne smiju se kontaminirati jezera, vodotokovi ili kanali.

FRONTLINE TRI-ACT za pse 40-60 kg
otopina za nakapavanje
KLASA: UP/1-322-05/20-01/496
URBROJ:525-10/0518-20-3
FR/V/0266/001-005/11/016

Ministarstvo poljoprivrede

Srpanj 2020

ODOBRENO

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE U PROMET

Boehringer Ingelheim Animal Health France SCS
29, avenue Tony Garnier
69007 Lyon
Francuska

8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE U PROMET

UP/I-322-05/19-01/731

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA/PRODULJENJA ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 08. rujna .2014.

Datum posljednjeg produljenja odobrenja: 27. studenog 2019. godine

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

21. srpnja 2020. godine

FRONTLINE TRI-ACT za pse 40-60 kg
otopina za nakapavanje
KLASA: UP/I-322-05/20-01/496
URBROJ:525-10/0518-20-3
FR/V/0266/001-005/11/016

Ministarstvo poljoprivrede

Srpanj 2020

ODOBRENO