1. VETERINÆRLÆGEMIDLETS NAVN

NexGard Combo, spot-on, opløsning til katte < 2,5 kg
NexGard Combo, spot-on, opløsning til katte 2,5 - 7,5 kg

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

Aktive stoffer:
Hver spot-on applikator giver:

NexGard Combo	Indhold pr. dosisenhed (ml)	Esafoxolaner (mg)	Eprinomectin (mg)	Praziquantel (mg)
Katte 0,8 - < 2,5 kg	0,3	3,60	1,20	24,90
Katte 2,5 - < 7,5 kg	0,9	10,80	3,60	74,70

Hjælpestoffer:

Kvalitativ sammensætning af hjælpestoffer og andre bestanddele	**Kvantitativ sammensætning, hvis oplysningen er vigtig for korrekt administration af veterinærlægemidlet**
Butylhydroxytoluen (E321)	1 mg/ml
Dimethylisosorbid	-
Glycerolformal	-

Klar, farveløs til lys gul til lys brun opløsning.

3. KLINISKE OPLYSNINGER

3.1 Dyrearter, som lægemidlet er beregnet til

Kat.

3.2 Terapeutiske indikationer for hver dyreart, som lægemidlet er beregnet til

Til katte som har eller risikerer at få blandingsinfektioner med cestoder, nematoder og ektoparasitter. Veterinærlægemidlet er udelukkende indiceret, når der behandles samtidigt for alle tre grupper.

Ektoparasitter
- Behandling af loppeangreb (*Ctenocephalides felis*). En behandling giver øjeblikkelig loppedræbende virkning, som varer i en måned.
- Præparatet kan indgå som led i behandlingen af loppebetinget allergisk dermatit (FAD).
- Behandling af flåtangreb. En behandling giver øjeblikkelig og vedvarende dræbende virkning over for *Ixodes scapularis* og *Ixodes hexagonus* i en måned og over for *Ixodes ricinus* i fem uger.
- Vedvarende flåtdræbende virkning over for *Rhipicephalus sanguineus* fra dag 7 til fem uger efter behandling.
- Behandling af angreb af øremider (*Otodectes cynotis*).
- Behandling af notoedric skab (kattens skabmide) (forårsaget af *Notoedres cati*).

Gastrointestinale cestoder
- Behandling af infektioner med bændelorm (*Dipylidium caninum, Taenia taeniaeformis, Echinococcus multilocularis, Joyeuxiella pasqualei* og *Joyeuxiella fuhrmanni*).

Nematoder

Gastrointestinale nematoder
- Behandling af infektioner med gastrointestinale nematoder (L3, L4 larver og voksne stadier af *Toxocara cati*, L4 larver og voksne stadier af *Ancylostoma tubaeforme* og *Ancylostoma ceylanicum* samt voksne stadier af *Toxascaris leonina* og *Ancylostoma braziliense*).

Kardiopulmonale nematoder
- Forebyggelse af hjerteorm (*Dirofilaria immitis* larver) i en måned.
- Behandling af infektioner med kattens lungeorm (L4 larver og voksne stadier af *Troglostrongylus brevior*, L3-, L4-larver og voksne *Aelurostrongylus abstrusus*).
- Forebyggelse af kattens lungeorm (ved reduktion af niveauet af infektion med L3- og L4-larver af *Aelurostrongylus abstrusus*).

Vesikale nematoder
- Behandling af infektioner med blæreorm (*Capillaria plica*).

Øjenorm
- Behandling af infektioner med øjenorm (*Thelazia callipaeda*)

3.3 Kontraindikationer

Må ikke anvendes i tilfælde af overfølsomhed over for de aktive stoffer eller over for et eller flere af hjælpestofferne.

3.4 Særlige advarsler

Ved påføring af veterinærlægemidlet på langhårede katte skal der være særlig opmærksomhed på at sikre, at præparatet appliceres direkte på huden og ikke i pelsen, da dette kan føre til en nedsat biotilgængelighed af det aktive stof.

Flåter og lopper skal have startet indtag af føde på katten for at blive eksponeret for esafoxolaner. Derfor kan risiko for overførsel af parasitbårne lidelser ikke udelukkes.

Katte fra områder med endemisk hjerteorm, eller som har rejst til endemiske områder, kan være smittet med voksne hjerteorm. Selvom det er sikkert at administrere veterinærlægemidlet til katte, som er smittet med voksne hjerteorm, er der ikke påvist nogen terapeutisk virkning mod voksne *Dirofilaria immitis*. Det anbefales derfor, at alle katte som er 6 måneder gamle eller ældre og som lever i områder med endemisk hjerteorm, testes for eksisterende infektion med voksne hjerteorm før forebyggende behandling med præparatet mod hjerteorm indledes.

Reinfektion med bændelorm kan forventes, med mindre man kontrollerer tilstedeværelsen af mellemværter som bl.a. lopper og mus. Nogle katte med persisterende *Joyeuxiella* spp. eller *Dipylidium caninum* infektion kan imidlertid have en høj tilstedeværelse af juvenile orm, som kan være mindre følsomme for præparatet. I sådanne tilfælde anbefales en opfølgning på behandlingen.

Resistens hos parasitter kan udvikles over for enhver klasse af antiparasitære lægemidler, som findes i det faste kombinationspræparat, ved gentagen anvendelse af et antiparasitært lægemiddel fra samme klasse over en længere periode. Man bør derfor tage højde for epidemiologiske informationer om målarternes aktuelle følsomhed for at begrænse sandsynligheden for fremtidig resistensudvikling.

Unødvendig brug af antiparasitære lægemidler eller brug, der afviger fra anvisningerne i produktresuméet, kan øge resistensudvælgelsestrykket og føre til nedsat virkning. Beslutningen om at bruge præparatet skal baseres på bekræftelsen af parasitarten og –byrden, eller på risikoen for infestation baseret på dennes epidemiologiske egenskaber, for hvert enkelt dyr.
Hvis der ikke foreligger en risiko for co-infektion skal der anvendes et smalspektret præparat.

Muligheden for at andre dyr i samme husholdning kan være en kilde til reinfektion med lopper eller orme skal overvejes, og disse skal behandles som nødvendigt med et passende præparat.

Undgå at vaske dyret med shampoo i 2 dage efter administrationen, da virkningen af lægemidlet ikke er testet i sådanne tilfælde.

For at reducere risikoen for re-infestation med nyligt klækkede lopper anbefales det, at alle katte i husholdningen behandles. Andre dyrearter i samme husholdning bør også behandles med et passende præparat.

Alle loppestadier kan spredes til kattens kurv, leje og sædvanlige hvilesteder såsom tæpper og bløde møbler. I tilfælde af massivt loppeangreb samt ved starten af behandlingen skal omgivelserne derfor behandles med et egnet bekæmpelsesmiddel og derefter støvsuges regelmæssigt.

En laboratorieundersøgelse af en flåtart har vist, at lægemidlets virkning kan forsinkes hos katte, der bærer krave på behandlingstidspunktet og op til 2 dage efter.

3.5 Særlige forholdsregler vedrørende brugen

Særlige forholdsregler vedrørende sikker brug hos de dyrearter, som lægemidlet er beregnet til:
Kun til spot-on applikation. Må ikke injiceres, indgives oralt eller administreres på anden måde. Undgå at præparatet kommer i kontakt med kattens øjne. Hvis præparatet ved uheld kommer i kontakt med kattens øjne, skal øjnene øjeblikkeligt skylles med rent vand. Kontakt dyrlægen, hvis der opstår vedvarende øjenirritation.

Det er vigtigt at præparatet påføres på huden på et sted, hvor katten ikke kan slikke det af: i nakkens midterlinje, mellem den nedre del af kraniet og skulderbladene. Sørg for at dyr ikke slikker hinanden, før det behandlede område ikke længere er synligt. Det er set, at oral indtagelse af veterinærlægemidlet kan medføre øget savlen.

Veterinærlægemidlets sikkerhed er ikke testet hos killinger, der er yngre end 8 uger. Præparatet er beregnet til katte, der vejer mindst 0,8 kg og er mindst 8 uger gamle.

Veterinærlægemidlet bør udelukkende anvendes ved bekræftede blandingsinfektioner, eller hvis katte er i betydelig risiko for blandingsinfektion med ektoparasitter og nematoder (herunder forebyggende mod hjerteorm), og hvor der også er indikation for samtidig behandling mod cestoder. Hvor der ikke er risiko for blandingsinfestation, bør man som udgangspunkt overveje at anvende et smalspektret antiparasitært middel til behandlingen.

For at sikre at der kun behandles i tilfælde af/ved risiko for blandingsinfektion, bør udskrivning tilpasses den enkelte kats behov og være baseret på en klinisk vurdering, dyrets livsstil og på den lokale epidemiologiske status (inkl. risiko for zoonose hvor det er relevant).

Veterinærlægemidlet bør ikke anvendes til andre katte uden at konsultere en dyrlæge.

Gentagne behandlinger bør begrænses til enkelte situationer (se afsnit 3.9 for behandlingsvejledning) med et behandlingsinterval på mindst 4 uger. Sikkerheden er ikke fastlagt ud over 6 måneder (se også afsnit 3.4, 3.10 og 4.2); derfor anbefales det, at man giver højst 6 på hinanden følgende behandlinger inden for en 12-måneders periode.

Ekinokok-infektion er farlig for mennesker, og sygdommen er anmeldepligtig ifølge World Organisation for Animal Health (WOAH). I tilfælde af ekinokok-infektion skal man følge specifikke guidelines for behandling og opfølgning for menneskers sikkerhed. Man bør konsultere eksperter eller parasitologiske institutioner.

Særlige forholdsregler for personer, der administrerer veterinærlægemidlet til dyr:
Undgå at ryge, drikke eller spise under påføringen.
Vask hænder straks efter brug.
Brugte applikatorer skal straks bortskaffes og ikke efterlades inden for børns rækkevidde.

Undgå at få applikatorens indhold på fingrene. Hvis dette sker, bør hænderne vaskes med sæbe og vand. Veterinærlægemidlet kan forårsage øjenirritation, som i helt særlige tilfælde kan være alvorlige. Hvis veterinærlægemidlet ved et uheld kommer i øjnene, skal der straks skylles omhyggeligt med vand. Fjern eventuelle kontaktlinser efter 5 minutter og fortsæt derefter med at skylle. Søg lægehjælp, og vis indlægssedlen eller etiketten til lægen.

Før påføringsstedet berøres igen, må det behandlede område ikke længere kunne erkendes. Børn bør ikke gives lov til at lege med behandlede dyr før påføringsstedet ikke længere kan erkendes, og det anbefales, at nyligt behandlede dyr ikke sover sammen med deres ejere, især ikke med børn. Det anbefales at behandle dyr om aftenen for at reducere kontakt til mennesker efter behandlingen.

Ved overfølsomhed over for esafoxolaner, eprinomectin eller praziquantel eller over for et eller flere af hjælpestofferne bør kontakt med veterinærlægemidlet undgås.

Gravide bør anvende handsker under administrationen for at undgå kontakt med præparatet, da føtal toksicitet og teratogene virkninger er beskrevet hos forsøgsdyr udsat for signifikante daglige doser af glycerolformal.

Særlige forholdsregler vedrørende beskyttelse af miljøet:
Ikke relevant.

3.6 Bivirkninger

Kat:

Ikke almindelig (1 til 10 dyr ud af 1 000 behandlede dyr):	Hypersalivation[1], diarré[1], emesis[1] Alopeci på applikationsstedet[1,2], pruritus på applikationsstedet[1,2] Letargi[1], anoreksi[1]

[1] Overvejende milde reaktioner af kort varighed, som ophører af sig selv
[2] Forbigående

Indberetning af bivirkninger er vigtigt, da det muliggør løbende sikkerhedsovervågning af et veterinærlægemiddel. Indberetningerne sendes, helst via en dyrlæge, til enten indehaveren af markedsføringstilladelsen eller dennes lokale repræsentant eller til den nationale kompetente myndighed via det nationale indberetningssystem. Se indlægssedlen for de relevante kontaktoplysninger.

3.7 Anvendelse under drægtighed, laktation eller æglægning

Drægtighed og diegivning:
Kan bruges til drægtige og diegivende hunkatte.

Fertilitet:
Kan anvendes til hunkatte, som bruges i avl.
Veterinærlægemidlets sikkerhed er ikke fastlagt for hankatte, som bruges til avl.
Der er ikke vist uønskede bivirkninger af de aktive stoffer på reproduktionsevnen hos hanner ved laboratorieundersøgelser på rotter og kaniner. Hos hankatte i avl, skal lægemidlet kun anvendes i overensstemmelse med den ansvarlige dyrlæges vurdering af benefit-risk-forholdet.

3.8 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion

Ingen kendte.

3.9 Administrationsveje og dosering

Spot-on anvendelse.

Dosering:
Den anbefalede minimumsdosis er 1,44 mg esafoxolaner, 0,48 mg eprinomectin og 10 mg praziquantel pr. kg kropsvægt.

Vælg den applikatorstørrelse, som passer til kattens vægt. For at sikre korrekt dosering bør legemsvægten bestemmes så nøjagtigt som muligt. Underdosering kan resultere i ineffektiv anvendelse og kan fremme resistensudvikling.

Kattens vægt	Indhold pr. dosisenhed (ml)	Esafoxolaner (mg)	Eprinomectin (mg)	Praziquantel (mg)
0,8 - < 2,5 kg	0,3	3,60	1,20	24,90
2,5 - < 7,5 kg	0,9	10,80	3,60	74,70
≥ 7,5 kg	passende kombination af applikatorer			

Administrationsmåde:
1. Klip blisteret op med en saks langs den stiplede linje.
2. Træk låget af.
3. Tag applikatoren ud af pakningen og vend gummihætten opad. **Træk stemplet lidt tilbage (ca. 1 cm).** Vær påpasselig med ikke at trække stemplet ud af applikatoren.
4. Vrid og træk hætten af.
5. Del pelsen langs nakkens midterlinje mellem basis af hovedet og skulderbladene, således at huden bliver synlig. Placer applikatorens spids på huden og **påfør langsomt** hele indholdet direkte på huden på ét sted. Påfør præparatet på tør hud på et sted, hvor katten ikke kan slikke det af. For at opnå optimal virkning ved behandling af langhårede racer skal man være særlig opmærksom på, at præparatet kommer ned på huden og ikke i pelsen.
6. Vask hænderne efter brug.

Behandlingsskema:
For at behandle loppeangreb og/eller flåterangreb og/eller mider samtidig med behandling af gastrointestinale nematoder og/eller lungeorm og/eller blæreorm og/eller øjenorm samt cestoder bør man administrere en enkelt dosis af lægemidlet. Behovet for og frekvensen af genbehandling(er) skal være i overensstemmelse med den behandlende dyrlæges vejledning og bør tage højde for den lokale epidemiologiske status samt dyrets livsstil (f.eks. udendørs adgang). Se også afsnit 3.5.

Områder, hvor hjerteorm eller kattens lungeorm ikke forekommer endemisk:
Katte, der ikke er udsat for en permanent risiko for infektion med hjerteorm eller kattens lungeorm, bør behandles efter de retningslinjer dyrlægen foreskriver og tilpasses den individuelle situation i forhold til re-infektion/-infestation med parasitter. Ellers bør et smalspektret præparat anvendes for at sikre vedvarende behandling over for relevante parasitter.

Områder med endemisk hjerteorm:
Katte, der lever i områder med endemisk hjerteorm, og som er kendt for at jage, kan behandles en gang om måneden for at sikre både en passende forebyggelse over for hjerteorm og behandling af potentiel re-infektion med cestoder. Ellers bør et smalspektret præparat anvendes ved yderligere behandlinger.
Forebyggelse af hjerteorm ved drab af *Dirofiliaria immitis*-larver bør starte inden for en måned efter den første forventede eksponering over for myg og bør fortsætte indtil mindst en måned efter den sidste eksponering over for myg.

Endemiske områder for kattens lungeorm:
Katte i risiko (der har jagtadfærd), der lever i endemiske områder, kan behandles en gang om måneden for at nedsætte risikoen for etablering af voksne lungeorm, der forårsager kliniske tegn på lungeorm og for at behandle potentiel re-infektion med cestoder. Ellers bør et smalspektret præparat anvendes ved yderligere behandling.

Behandling mod lungeorm: Ingen eller lille effekt på frigivelsen af *A. Abstrusus* fra L1-larver i fæces kan forventes inden for 2 uger efter behandling. Dette er grundet L1-larvers transitperiode fra lungerne gennem fordøjelseskanalen. En fækal larvetælling for at kontrollere behandlingens effekt (og beslutningen om en sekundær behandling med et smalspektret præparat er nødvendig) skal derfor ikke foretages før tidligst to uger efter behandlingen.

Øremider:
Ved øremider bør dyrlægen 4 uger efter behandling undersøge, om der er behov for yderligere behandling med et smalspektret præparat.

Øjenorm:
Den fulde virkning mod *Thelazia callipaeda* kan forventes 14 dage efter behandling.

3.10 Symptomer på overdosering (og, hvis relevant, nødforanstaltninger og modgift)

Sikkerheden er evalueret ved behandling af raske killinger, der var 8-uger gamle og ældre. Killingerne blev behandlet med 5 gange den anbefalede maksimaldosis op til 6 gange med intervaller på 4 uger. Ved 3 gange den anbefalede maksimaldosis blev der ikke observeret bivirkninger. Ved dosering med 5 gange den anbefalede maksimaldosis, blev der efter den tredje behandling observeret et enkelt tilfælde af alvorlig neurologisk bivirkning (ataxi, disorientering, apati, rysten, hypotermi og udvidede pupiller), som var reversibel efter vask af påføringsstedet, akutte tiltag og symptomatisk behandling. Hos nogle dyr, ved brug af 5 gange den maksimalt anbefalede dosis, blev mørkerøde subkutane områder på påføringsstedet set.

3.11 Særlige begrænsninger og betingelser for anvendelse, herunder begrænsninger for anvendelsen af antimikrobielle og antiparasitære veterinærlægemidler for at begrænse risikoen for udvikling af resistens

Ikke relevant.

3.12 Tilbageholdelsestid(er)

Ikke relevant.

4. FARMAKOLOGISKE OPLYSNINGER

4.1 ATCvet-kode: QP54AA54

4.2 Farmakodynamiske oplysninger

Esafoxolaner er (S)-enantiomeren af afoxolaner og tilhører isoxazolinfamilien, som er aktive over for arthropoder. Esafoxolaner virker som en antagonist på ligand-styrede chloridkanaler, især de der styres af neurotransmitteren gamma-aminosmørsyre (GABA). Isoxazoliner, blandt chloridkanalmodulatorerne, binder sig sig til et bestemt og unikt område i insektets GABACls, hvorved de blokerer den præ- og postsynaptiske overførsel af chlorioner over cellemembraner. Langvarig esafoxolanerinduceret hypereksitation resulterer i en ukontrolleret aktivitet i centralnervesystemet med deraf følgende drab af arthropoder. Esafoxolaners selektive toksicitet over for arthropoder og pattedyr kan skyldes forskel i GABA-receptorernes følsomhed hos arthropoder i forhold til pattedyrs receptorer.

Lopper og flåter dræbes inden for henholdsvis 24 og 48 timer efter behandling, undtagen *R. Sanguineus.*

Esafoxolaner dræber lopper før ægproduktionen og forebygger derfor risikoen for smittespredning til omgivelserne. Det har effekt mod mider (*N. cati, O. cynotis*), som forårsager skab hos kat eller øremideinfektion.

Eprinomectin er et endektocid fra gruppen af makrocykliske laktoner. Denne gruppes forbindelser bindes selektivt og med høj affinitet til de glutamatregulerede chloridionkanaler, som forekommer i nerve- og muskelceller hos hvirvelløse dyr. Denne egenskab fører til forøgelse af cellemembranens permeabilitet for chloridioner og dermed en hyperpolarisering af nerve- eller muskelceller, som resulterer i paralyse og drab af parasitterne. Det er vist, at eprinomectins virkningsspekter dækker gastrointestinale og ekstraintestinale nematoder, og anses også for at have effekt mod mider (*N. cati, O. cynotis*).

Praziquantel er et syntetisk isoquinolon-pyrazin derivat med aktivitet over for bændelorm. Praziquantel absorberes hurtigt via parasittens overflade og påvirker cestoders membranpermeabilitet, og dermed gennemstrømningen af divalente kationer, især calcium homeostase, der antages at bidrage til hurtig muskelsammentrækning og vakuolisering. Dette fører til alvorlige skader i parasittens integument, kontraktion og paralyse, afbrudt metabolisme og endelig til parasittens død og udstødelse.

4.3 Farmakokinetiske oplysninger

Esafoxolaner absorberes systemisk fra det topikale applikationssted og når en maksimal plasmakoncentration mellem 4 og 14 dage efter applikation. Esafoxolaner elimineres langsomt fra plasma (t½ = 21,7 ± 2,8 dage efter en enkelt administration) og udskilles i fæces og urin.

Eprinomectin absorberes systemisk fra det topikale applikationssted og når en maksimal plasmakoncentration mellem 1 og 2 dag(e) efter applikation. Eprinomectin elimineres langsomt fra plasma (t½ = 5,4 ± 2,7 dage efter en enkelt administration) og udskilles i fæces.

Praziquantel absorberes systemisk fra det topikale applikationssted og når en maksimal plasmakoncentration mellem 4 og 8 timer efter applikation. Praziquantel elimineres langsomt fra plasma (t½ = 4,3 ± 1,9 dage efter en enkelt administration) og udskilles i urin.

De farmakokinetiske profiler for praziquantel og eprinomectin bliver ikke påvirket af samtidig administration.

Mens der ikke kunne observeres nogen akkumulering efter gentagen administration for praziquantel, blev der observeret akkumulering fra 2. til 5. månedlige administration for esafoxolaner (i forholdet 3,24 for C_{max} og 3,09 for AUC) og for eprinomectin (i forholdet 1,59 for C_{max} og 1,87 for AUC. Se afsnit 3.5 for sikker anvendelse efter gentagen behandling.

5. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER

5.1 Væsentlige uforligeligheder

Ingen kendte.

5.2 Opbevaringstid

Opbevaringstid for veterinærlægemidlet i salgspakning: 3 år

5.3 Særlige forholdsregler vedrørende opbevaring

Opbevar den ubrugte applikator i blisterpakningen for at beskytte mod lys.

Brugte applikatorer skal bortskaffes straks.

5.4 Den indre emballages art og indhold

Spot-on sprøjteformet applikator (cylinder af klar silikonebehandlet cyclic olefin copolymer (COC), stempel af bromobutyl silikonebehandlet gummi og hætte af bromobutylgummi) indeholdende 0,3 ml eller 0,9 ml produkt og placeret i individuelle plastikblistre.

Papæske indeholdende 1, 3, 4, eller 15 blistre med 1 applikator (hver med 0,3 ml).
Papæske indeholdende 1, 3, 4, 6 eller 15 blistre med 1 applikator (hver med 0,9 ml).

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

5.5 Særlige forholdsregler vedrørende bortskaffelse af ubrugte veterinærlægemidler eller affaldsmaterialer fra brugen heraf

Lægemidler må ikke bortskaffes sammen med spildevand eller husholdningsaffald.

Dette veterinærlægemiddel eller en tom applikator må ikke udledes i vandløb, da esafoxolaner kan være farligt for fisk og andre vandorganismer.

Benyt returordninger ved bortskaffelse af ubrugte veterinærlægemidler eller affaldsmaterialer herfra i henhold til lokale retningslinjer og nationale indsamlingsordninger, der er relevante for det pågældende veterinærlægemiddel.

6. NAVN PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Boehringer Ingelheim Vetmedica GmbH

7. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/2/20/267/001-009

8. DATO FOR FØRSTE TILLADELSE

Dato for første markedsføringstilladelse: 06/01/2021

9. DATO FOR SENESTE ÆNDRING AF PRODUKTRESUMÉET

MM/ÅÅÅÅ

10. KLASSIFICERING AF VETERINÆRLÆGEMIDLER

Veterinærlægemidlet udleveres kun på recept.

Der findes detaljerede oplysninger om dette veterinærlægemiddel i EU-lægemiddeldatabasen (https://medicines.health.europa.eu/veterinary).