

1 Pr**Trifexis™**
2 **810 mg Blister Label**

3
4
5
6 CA4335

DIN 02375494

7 Pr**Trifexis™** (Logo)
8 (spinosad+milbemycin oxime)
9 (spinosad et oxime de milbémycine)

10			
11	Chewable Tablets	22	Comprimés à croquer
12	18.3-27.2 kg	23	de 18,3 à 27,2 kg
13	810 mg spinosad + 13.5 mg	24	810 mg de spinosad et 13,5 mg
14	milbemycin oxime	25	d'oxime de milbémycine
15	(Give with a meal)	26	(Administrer avec un repas)
16	-----	27	-----
17	Puncture Here	28	Perforer ici
18		29	
19	Manufactured for	30	Fabriqué pour
20	Elanco Canada Limited	31	Elanco Canada Limited
21			
22			
23			
24			
25			
26			
27			
28			
29			
30			
31			
32			
33			
34			
35	Lot:		
36	Exp:		

1 PrTrifexis™
2 810 mg Carton

3 **Main Panel:**

4 PrTrifexis™ (Logo)

DIN 02375494

Net: 6 tablets
Net : 6 comprimés

(spinosad+milbemycin oxime)
(spinosad et oxime de milbémycine)

FOR VETERINARY USE ONLY
POUR USAGE VÉTÉRINAIRE SEULEMENT

Heart Logo Prevents HEARTWORM Disease
Prévient la maladie DES VERS DU COEUR

Flea Logo Treatment and Control of Adult FLEAS
Traitement et contrôle des PUCES adultes

Worm Logo Treats and Controls INTESTINAL WORMS
Traite et maîtrise les PARASITES INTESTINAUX

Adult Hookworm, Roundworm and Whipworm
ankylostomes, ascaris et trichures adultes

For use in dogs and puppies 8 weeks of age and older
Indiqué chez les chiens et les chiots âgés de
8 semaines ou plus

Calendar Picture	MONTHLY Use TRAITEMENT mensuel	Dog Bowl Picture	GIVE WITH A Meal ADMINSTRER avec un repas
---------------------	---	---------------------	--

DOG LOGO	6 CHEWABLE TABLETS COMPRIMÉS À CROQUER
FOR DOGS	18.3- 27.2 kg
CHIENS	DE
	18,3 à 27,2 kg

**PICTURE OF
CHILD AND DOG**

5 **WARNING:**

6 **KEEP OUT OF REACH OF CHILDREN**

7 CA4335

ELANCO LOGO

8 **MISE EN GARDE :**

9 **GARDER HORS DE LA PORTÉE DES ENFANTS**

11 **Top Panel:**
Trifexis™ (logo)
(spinosad+milbemycin oxime)
(spinosad et oxime de milbémycine)

DOG LOGO 6
FOR DOGS CHEWABLE
18.3-27.2 kg TABLETS
CHIENS DE COMPRIMÉS
18,3 à 27,2 kg À CROQUER

12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25
26
27
28
29
30
31
32
33
34
35
36
37
38
39
40
41

42

Side Panel:

Trifexis™ (logo)
(spinosad+milbemycin oxime)
(spinosad et oxime de milbémycine)

DOG LOGO 6
CHEWABLE
FOR DOGS TABLETS
18.3-27.2 kg COMPRIMÉS
CHIENS DE À CROQUER
18,3 à 27,2 kg

43

44

45

46

47

Back Panel:

<p>Trifexis™ (logo) (spinosad+milbemycin oxime) (spinosad et oxime de milbémycine) FOR VETERINARY USE ONLY</p> <p>For dogs 18.3 - 27.2 kg 6 Chewable Tablets each containing the active ingredients 810 mg spinosad and 13.5 mg milbemycin oxime</p> <p>Keep out of reach of children. Trifexis is indicated for the prevention of heartworm disease, and for the treatment and control of adult hookworm, roundworm and whipworm infections and adult flea infestations in dogs and puppies 8 weeks of age and older for one month.</p> <p>DOSAGE AND ADMINISTRATION: Trifexis is given orally once a month, at the recommended minimum dosage of 30 mg/kg spinosad and 0.5 mg/kg milbemycin oxime. Administer Trifexis with food for maximum effectiveness.</p> <p>STORAGE: Store at 20-25°C; excursions permitted between 15-30°C.</p> <p>For complete product information, see package insert.</p> <p>Elanco Canada Limited 150 Research Lane, Suite 120 Guelph, Ontario N1G 4T2</p> <p>Trifexis, Elanco and the diagonal bar logo are trademarks of Elanco or its affiliates.</p>	<p>POUR USAGE VÉTÉRINAIRE SEULEMENT</p> <p>Pour les chiens de 18,3 à 27,2 kg 6 comprimés à croquer contenant chacun 810 mg de spinosad et 13,5 mg d'oxime de milbémycine comme ingrédients actifs</p> <p>Garder hors de la portée des enfants. Trifexis est indiqué pour la prévention de la maladie des vers du cœur, et pour le traitement et la maîtrise des infections par les ankylostomes adultes, les ascaris adultes et les trichures adultes, et pour les infestations de puces pendant 1 mois chez les chiens et les chiots âgés de 8 semaines ou plus.</p> <p>POSOLOGIE ET ADMINISTRATION : Trifexis est administré par voie orale, une fois par mois, à la dose minimale recommandée de 30 mg/kg de spinosad et de 0,5 mg/kg d'oxime de milbémycine. Pour une efficacité optimale, administrer Trifexis avec de la nourriture.</p> <p>ENTREPOSAGE : Conserver entre 20 et 25 °C; variations permises entre 15 et 30 °C.</p> <p>Consulter la notice d'accompagnement pour obtenir des renseignements complets.</p> <p>Elanco Canada Limited 150 Research Lane, Suite 120 Guelph, Ontario N1G 4T2</p> <p>Trifexis, Elanco et la barre diagonale sont des marques de commerce d'Elanco ou de ses sociétés affiliées. Elanco logo</p>
---	---

51 Side Panel:

52

2D	LOT
bar	
code	EXP

53

54

55

56 Bottom Panel:

57

58 **Trifexis™ (logo)**

59 **(spinosad+milbemycin oxime) Active Ingredients: spinosad+milbemycin oxime**

60 **(spinosad et oxime de milbémycine) Ingrédients actifs : spinosad et oxime de**
61 **milbémycine**

62

Bar Code

63

64

65

66

67

11 **Back Panel:**

12

13 Trifexis, Elanco and the diagonal bar logo are trademarks of Elanco or its affiliates.

14

15 Trifexis, Elanco et la barre diagonale sont des marques de commerce d'Elanco ou de
16 ses sociétés affiliées.

17

18 Elanco Canada Limited
19 150 Research Lane, Suite 120
20 Guelph, Ontario N1G 4T2

21

22 STORAGE: Store at 20-25°C; excursions permitted between 15-30°C.

23

24 ENTREPOSAGE : Conserver entre 20 et 25 °C; variations permises entre 15 et 30 °C.

25

26 **CA4335**

27

28

29

30 **Right Panel:**

31 DOG LOGO | 810 mg spinosad and
FOR DOGS | 13.5 mg milbemycin oxime
18.3-27.2 kg | 810 mg de spinosad
CHIENS DE | et 13,5 mg d'oxime de
18,3-27,2 kg | milbémycine

^{Pr}**Trifexis™** (Logo)
(spinosad + milbemycin oxime)
(spinosad et oxime de milbémycine)

**FOR VETERINARY USE ONLY
POUR USAGE VÉTÉRIINAIRE
SEULEMENT**

Calendar Picture	MONTHL Y Use TRAITE MENT mensuel	Dog Bowl Pictur e	GIVE WITH A Meal ADMINISTRER avec un repas	For use in dogs and puppies 8 weeks of age and older Indiqué chez les chiens et les chiots âgés de 8 semaines ou plus
---------------------	--	----------------------------	---	--

32
33

34 **Front Panel:**

35

Heart Logo	Prevents HEARTWORM Disease Prévient la maladie DES VERS DU COEUR	For use in dogs and puppies 8 weeks of age and older Indiqué chez les chiens et les chiots âgés de 8 semaines ou plus
Flea Logo	Treatment and Control of Adult FLEAS	Calendar Picture MONTHLY Use TRAITEMENT mensuel
Worm Logo	Treats and Controls INTESTINAL WORMS Traite et maîtrise les PARASITES INTESTINAUX	Dog Bowl Picture GIVE WITH A Meal ADMINISTRER avec un repas

Adult Hookworm, Roundworm and Whipworm
ankylostomes, ascaris et trichures adultes

36

PrTrifexis™ (Logo)
(spinosad + milbemycin oxime)
(spinosad et oxime de milbémycine)

**FOR VETERINARY USE ONLY
POUR USAGE VÉTÉRINAIRE
SEULEMENT**

Dog Logo

**FOR DOGS
18.3-27.2 kg
CHIENS DE
18,3-27,2 kg** | **CHEWABLE
TABLETS
COMPRIMÉS À
CROQUER**

810 mg spinosad and 13.5 mg milbemycin
oxime
810 mg de spinosad et 13, 5 mg d'oxime de
milbémycine

37

38 **Left Panel:**

39

PrTrifexis™ (Logo)
(spinosad + milbemycin oxime)
(spinosad et oxime de milbémécine)

**FOR VETERINARY USE ONLY
POUR USAGE VÉTÉRINAIRE
SEULEMENT**

For use in dogs and puppies 8 weeks
of age and older
Indiqué chez les chiens et les chiots
âgés de 8 semaines ou plus

DOG LOGO

FOR DOGS 810 mg spinosad and
18.3-27.2 kg 13.5 mg milbemycin oxime
CHIENS DE 810 mg de spinosad et
18,3-27,2 kg 13,5 mg d'oxime de
milbémécine

Calendar Picture	MONTHLY Use TRAITEME NT mensuel	Dog Bowl Pictur e	GIVE WITH A Meal ADMINSTRER avec un repas
---------------------	---	----------------------------	--

40

41

1 **PrTrifexis™**
2 **Insert**

3
4 ELANCO Logo

5
6 **PrTRIFEXIS™**
7 (spinosad and milbemycin oxime)
8 **Chewable Tablets**
9 **FOR VETERINARY USE ONLY**

10
11 **Active Ingredients:** Spinosad and milbemycin oxime

12
13 **Description:**

14 TRIFEXIS contains the active ingredients spinosad and milbemycin oxime. Spinosad is
15 a member of the spinosyns class of insecticides, which are non-antibacterial tetracyclic
16 macrolides. Spinosad contains two major factors, spinosyn A and spinosyn D, derived
17 from the naturally occurring bacterium, *Saccharopolyspora spinosa*.

18 Milbemycin oxime is a macrocyclic lactone anthelmintic, containing two major factors, A₃
19 and A₄ of milbemycin oxime. The approximate ratio of A₃:A₄ is 20:80.

20
21 **Indications:**

22 TRIFEXIS is indicated for the prevention of heartworm disease (*Dirofilaria immitis*) and
23 for the treatment and control of parasitic infections caused by adult hookworm
24 (*Ancylostoma caninum*), adult roundworms (*Toxocara canis* and *Toxascaris leonina*)
25 and adult whipworm (*Trichuris vulpis*) and adult flea (*Ctenocephalides felis*) infestations
26 in dogs and puppies 8 weeks of age or older and 2.3 kg of body weight or greater.

27
28 **Dosage and Administration:**

29 TRIFEXIS is given orally, once a month at the recommended minimum dosage of 30
30 mg/kg spinosad and 0.5 mg/kg milbemycin oxime body weight. For heartworm
31 prevention, administer at monthly intervals beginning within 1 month of the dog's first
32 seasonal exposure and continuing once monthly for 3 months after the dog's last
33 seasonal exposure to mosquitoes (see **EFFECTIVENESS**).

34 **Dosage Schedule**

35

Body Weight (kg)	Spinosad Per Tablet (mg)	Milbemycin oxime Per Tablet (mg)	Tablets Administered
2.3 to 4.5	140	2.3	One
4.6 to 9.1	270	4.5	One
9.2 to 18.2	560	9.3	One
18.3 to 27.2	810	13.5	One
27.3 to 54.5	1620	27.0	One
Over 54.5	Administer the appropriate combination of tablets		

36

37 Administer TRIFEXIS with food for maximum effectiveness. If a dose is missed and a
38 monthly interval between doses is exceeded, then immediate administration of
39 TRIFEXIS with food and resumption of monthly dosing will minimize the opportunity for
40 the development of adult heartworm infections and flea reinfestations. If vomiting
41 occurs within an hour of administration, redose with another full dose.

42

43 **Heartworm Prevention:**

44 TRIFEXIS should be administered at monthly intervals beginning within 1 month of the
45 dog's first seasonal exposure and continuing until 3 months after the dog's last seasonal
46 exposure to mosquitoes (see **EFFECTIVENESS**).

47

48 **Flea Treatment and Prevention:**

49 Treatment with TRIFEXIS should begin one month before fleas become active and
50 continue monthly through the end of flea season.

51

52 To minimize the likelihood of flea reinfestation, it is important to treat all animals within a
53 household with an approved flea protection product.

54

55 **Intestinal Nematode Treatment and Control:**

56 TRIFEXIS also provides treatment and control of adult roundworms (*T. canis*, *T.*
57 *leonina*), adult hookworms (*A. caninum*), and adult whipworms (*T. vulpis*). Dogs may be
58 exposed to and can become infected with roundworms, whipworms and hookworms
59 throughout the year, regardless of season or climate. Clients should be advised of
60 measures to be taken to prevent reinfection with intestinal parasites.

61

62 **Cautions:**

63 Concurrent use of spinosad, one of the components of TRIFEXIS, with high extra-label
64 use of ivermectin for parasitic mange or demodicosis has been associated with an
65 increased risk of developing neurological signs typically associated with ivermectin
66 toxicity (see **ADVERSE REACTIONS**).

67

68 Use of spinosad, one of the components of TRIFEXIS, in dogs with a history of epilepsy
69 or seizures should be avoided. TRIFEXIS should only be administered to dogs with a
70 history of epilepsy or seizures under the supervision of a veterinarian, and where
71 alternative therapies are not appropriate or likely to be efficacious (see **ADVERSE**
72 **REACTIONS**).

73

74 All dogs 6 months of age or older should be tested for existing heartworm
75 infections before the administration of TRIFEXIS. In North America drug
76 resistance to some strains of *Dirofilaria immitis* appears to be developing in the
77 macrocyclic lactone class of drugs, so regular heartworm testing is an important
78 part of any heartworm prevention program. The appropriate frequency of testing
79 needs to be determined by the veterinarian based on the risk of infection in their
80 area and on the travel history of the dog. Infected dogs should be treated with an
81 adulticide to remove adult heartworms. TRIFEXIS is not effective against adult
82 *D. immitis*. While the number of circulating microfilariae may decrease following

83 treatment, TRIFEXIS is not indicated for microfilariae clearance (see **ANIMAL**
84 **SAFETY**).

85
86 Mild, transient hypersensitivity reactions manifested as laboured respiration, vomiting,
87 salivation, and lethargy, have been noted in some dogs treated with milbemycin oxime
88 carrying a high number of circulating microfilariae. These reactions are presumably
89 caused by release of protein from dead or dying microfilariae.

90
91 Use with caution in breeding females (see **ANIMAL SAFETY**). The safe use of
92 TRIFEXIS in breeding males has not been evaluated.

93
94 Puppies less than 14 weeks of age may experience a higher rate of vomiting.

95
96 **Warning:**
97 Keep out of reach of children.

98
99 **Adverse Reactions:**

100 Although all adverse events are not reported, the following information is based on
101 voluntary post-approval drug experience reporting. It is not always possible to reliably
102 estimate the adverse event frequency or establish a causal relationship to product
103 exposure using this data.

104
105 The post-marketing adverse events reports for TRIFEXIS have shown emesis/vomiting
106 to be uncommonly observed shortly after dosing (reported in at least 1 but not more
107 than 10 animals in 1,000 animals). In the majority of cases, vomiting was transient and
108 mild and did not require symptomatic treatment. Lethargy, anorexia/decreased
109 appetite, diarrhea, and pruritus were rarely seen (reported in at least 1 but not more
110 than 10 animals in 10,000 animals). Muscle tremors, ataxia, and convulsions were also
111 rare.

112
113 Some Collies and other P-glycoprotein-deficient dogs (e.g. with MDR or ABCB1-1-delta
114 gene mutation) are known to be more sensitive to the macrocyclic lactone class of
115 medications. Such dogs may be susceptible to macrocyclic lactone toxicity with over-
116 dosing or when used in combination with other P-glycoprotein-inhibiting drugs (see
117 **ANIMAL SAFETY**).

118
119 Following concurrent use of spinosad, one of the components of TRIFEXIS, with high
120 extra-label doses of ivermectin, some dogs have experienced the following clinical signs
121 associated with ivermectin toxicity: trembling/twitching, salivation/drooling, seizures,
122 ataxia, mydriasis, blindness and disorientation. Spinosad alone has been shown to be
123 safe when administered concurrently with heartworm preventives at label directions.

124
125 In a well-controlled US field study, which included a total of 352 dogs (176 treated with
126 TRIFEXIS and 176 treated with an active control), no serious adverse reactions were
127 attributed to administration of TRIFEXIS. All reactions were regarded as mild.

128

129 Over the 180-day study period, all observations of potential adverse reactions were
130 recorded. Reactions that occurred at an incidence >1% (average monthly rate) within
131 any of the 6 months of observation are presented in the following table. The most
132 frequently reported adverse reaction in dogs in the TRIFEXIS group was vomiting.

133

134 Average Monthly Rate (%) of Dogs With Adverse Reactions

135

Adverse Reaction	TRIFEXIS Chewable Tablets ^a	Active Control Tablets ^a
Vomiting	6.13	3.08
Pruritus	4.00	4.91
Lethargy	2.63	1.54
Diarrhea	2.25	1.54
Dermatitis	1.47	1.45
Skin Reddening	1.37	1.26
Decreased appetite	1.27	1.35
Pinnal Reddening	1.18	0.87

136 ^an=176 dogs

137

138 In the US field study, one dog administered TRIFEXIS experienced a single mild seizure
139 2 ½ hours after receiving the second monthly dose. The dog remained enrolled and
140 received four additional monthly doses after the event and completed the study without
141 further incident.

142

143 In US and European field studies, no dogs experienced seizures when dosed
144 with spinosad alone at the therapeutic dose range of 30-60 mg/kg, including 4
145 dogs with pre-existing epilepsy. Four epileptic dogs that received higher than the
146 maximum recommended dose of 60 mg/kg experienced at least one seizure
147 within the week following the second dose of spinosad, but no seizures following
148 the first and third doses.

149

150 PHARMACOLOGY

151

152 Mode of Action:

153 The primary target of action of TRIFEXIS in insects is an activation of nicotinic
154 acetylcholine receptors (nAChRs). Spinosad does not interact with known insecticidal
155 binding sites of other nicotinic or GABAergic insecticides such as neonicotinoids,
156 fiproles, milbemycins, avermectins, and cyclodienes. Insects treated with spinosad
157 show involuntary muscle contractions and tremors resulting from activation of motor
158 neurons. Prolonged spinosad-induced hyperexcitation results in prostration, paralysis,
159 and flea death. The selective toxicity of spinosad between insects and vertebrates may
160 be conferred by the differential sensitivity of the insect versus vertebrate nAChRs.

161

162 Milbemycin oxime acts by binding to glutamate-gated chloride ion channels in
163 invertebrate nerve and muscle cells. Increased permeability by the cell membrane to

164 chloride ions causes hyperpolarization of affected cells and subsequent paralysis and
165 death of the intended parasites. Milbemycin oxime may also act by disrupting the
166 transmission of invertebrate neurotransmitters, notably gamma amino butyric acid
167 (GABA).

168

169 **Effectiveness:**

170 *Heartworm Prevention:*

171 In a well-controlled laboratory study, TRIFEXIS was 100% effective against induced
172 heartworm infections when administered for 3 consecutive monthly doses. Two
173 consecutive monthly doses did not provide 100% effectiveness against heartworm
174 infection. This trial was conducted using a heartworm isolate obtained from Georgia
175 (MP3 strain). In another well-controlled laboratory study, a single dose of TRIFEXIS
176 was 100% effective against induced heartworm infections using a heartworm isolate
177 obtained from Michigan (Michigan strain).

178

179 In a well-controlled six-month US field study conducted with TRIFEXIS, no dogs were
180 positive for heartworm infection as determined by heartworm antigen testing performed
181 at the end of the study and again three months later.

182

183 *Flea Treatment and Prevention:*

184 In a well-controlled laboratory study, Trifexis demonstrated 100% effectiveness on the
185 first day following treatment and 100% effectiveness on day 30.

186

187 *Treatment and Control of Intestinal Nematode Infections:*

188 In well-controlled laboratory studies, Trifexis was $\geq 90\%$ effective in removing naturally
189 and experimentally induced adult roundworm, whipworm and hookworm infections.

190

191 *Palatability:*

192 TRIFEXIS is a flavoured chewable tablet. In a field study of client-owned dogs where
193 175 dogs were each offered TRIFEXIS once a month for 6 months, dogs consumed
194 54% of the doses when offered plain as if a treat and 33% when offered in or on food.
195 The remaining 13% of doses were administered by pilling TRIFEXIS like other tablet
196 medications.

197

198 **Animal Safety:**

199 TRIFEXIS was tested in pure and mixed breeds of healthy dogs in well-controlled
200 clinical and laboratory studies. No dogs were withdrawn from the field studies due to
201 treatment-related adverse reactions.

202

203 In a margin of safety study with milbemycin oxime and spinosad, TRIFEXIS was
204 administered orally to 8-week-old Beagle puppies at doses of 1, 3, and 5 times the
205 upper half of the recommended therapeutic dose band, every 28 days for 6 dosing
206 periods. Vomiting was seen in all groups including control animals with similar
207 frequency. Adverse reactions seen during the course of the study were salivation,
208 tremors, decreased activity, coughing and vocalization.

209

210 Body weights were similar between control and treated groups throughout the study.
211 Treatment with TRIFEXIS was not associated with any clinically significant hematology,
212 clinical chemistry, or gross necropsy changes. One 5X dog had minimal glomerular
213 lipidosis observed microscopically. The clinical relevance of this finding is unknown.
214

215 Plasma spinosyn A, spinosyn D, milbemycin A₃ 5-oxime, and milbemycin A₄ 5-oxime
216 concentrations increased throughout the study. At each dosing period, plasma
217 spinosyn A and spinosyn D concentrations were greater than proportional across the
218 dose range 1 to 5X. Plasma milbemycin A₄ 5-oxime concentrations appeared to be
219 dose proportional across range 1 to 5X by the end of the study. Plasma concentrations
220 of spinosad and milbemycin oxime indicate that expected systemic exposures were
221 achieved throughout the study.
222

223 In an avermectin-sensitive Collie dog study, TRIFEXIS was administered orally at 1, 3
224 and 5 times the upper half of the recommended therapeutic dose band every 28 days.
225 No signs of avermectin sensitivity were observed after administration of TRIFEXIS
226 during the study period to avermectin-sensitive Collie dogs. The adverse reactions
227 observed in the treatment groups were vomiting and diarrhea. Body weights in all
228 treatment groups were comparable to the control group. Hematology and clinical
229 chemistry parameters showed no clinically significant changes from study start to end,
230 and all dogs were considered healthy throughout the study.
231

232 In a heartworm positive safety study TRIFEXIS was administered orally at 1, 3, and 5
233 times the upper half of the therapeutic dose band to Beagle dogs with adult heartworm
234 infections and circulating microfilariae, every 28 days for 3 treatments. Vomiting was
235 observed in one dog in the 1X group, in three dogs in the 3X group, and in one dog in
236 the 5X group. All but one incident of vomiting was observed on the treatment day
237 during the first treatment cycle. The vomiting was mild and self-limiting.
238 Hypersensitivity reactions were not observed in any of the treatment groups.
239 Microfilariae counts decreased with treatment.
240

241 In a reproductive safety study with milbemycin oxime and spinosad, TRIFEXIS was
242 administered orally to female dogs at 1 and 3 times the upper half of the recommended
243 therapeutic dose band every 28 days prior to mating, during gestation, and during a six-
244 week lactation period. Dogs with confirmed fetal heartbeats on ultrasound examination
245 were evaluated for reproductive safety. One 3X and one 1X group female did not
246 become pregnant. No treatment-related adverse reactions or signs of avermectin
247 toxicosis were noted for adult females. Adult females in the 3X group lost weight during
248 the 6-week pre-mating period, while control group females gained weight during that
249 time. The body weights of the treated groups were comparable to the control group
250 during gestation and post-parturition phases of the study. Gestation length, litter
251 average body weight, litter size, stillborn pups, pup survival, and the proportion of pups
252 with malformations were comparable between treated and control dam groups.
253 Malformations in the 1X group included a pup with cleft palate and a littermate with
254 anophthalmia, fused single naris, misshapen palate, hydrocephalus, omphalocele, and
255 malpositioned testes; a pup with a malformation of the anterior tip of the urinary bladder

256 and umbilical blood vessel; and a pup with patent ductus arteriosus (PDA).
257 Malformations in the 3X group included three littermates with PDA. Malformations in
258 the control group included a pup with a malformed sternum and a pup with PDA and a
259 malpositioned superior vena cava. Clinical findings in pups of the treated groups were
260 comparable to the control group except for one 1X group pup that was smaller and less
261 coordinated than its littermates, and had tremors when excited. The relationship
262 between spinosad and milbemycin oxime treatment and the 1X and 3X dogs that did not
263 become pregnant, the specific pup malformations, and the unthrifty 1X group pup are
264 unknown. The incidence of cleft palate is not unexpected based on the historical data
265 collected at the breeding site.

266
267 **Storage:**

268 Store at 20-25°C; excursions permitted between 15-30°C.

269
270 **How Supplied:**

271 TRIFEXIS is available in five flavoured tablet sizes in colour-coded packages of 6
272 tablets.

273
274 140 mg spinosad and 2.3 mg milbemycin oxime
275 270 mg spinosad and 4.5 mg milbemycin oxime
276 560 mg spinosad and 9.3 mg milbemycin oxime
277 810 mg spinosad and 13.5 mg milbemycin oxime
278 1620 mg spinosad and 27 mg milbemycin oxime

279
280 Trifexis, Elanco and the diagonal bar logo are trademarks of Elanco or its affiliates.

281
282 Elanco Canada Limited
283 150 Research Lane, Suite 120
284 Guelph, Ontario, N1G 4T2
285 Canada
286 (800) 265-5475

287
288 CA4332 DIN 02375451
289 CA4333 DIN 02375478
290 CA4334 DIN 02375486
291 CA4335 DIN 02375494
292 CA4336 DIN 02375524

293

294 **ELANCO Logo**

295

296 Pr**TRIFEXIS**[™]

297 (spinosad et oxime de milbémycine)

298 **Comprimés à croquer**

299 **POUR USAGE VÉTÉRINAIRE SEULEMENT**

300

301 **Ingrédients actifs** : spinosad et oxime de milbémycine

302

303 **Description** :

304 Les ingrédients actifs de TRIFEXIS sont le spinosad et l'oxime de milbémycine. Le
305 spinosad est un insecticide de la classe des spinosynes, un type de macrolides
306 tétracycliques non antibactériens. Le spinosad contient deux principes actifs majeurs, la
307 spinosyne A et la spinosyne D, qui sont dérivés d'une bactérie produite naturellement,
308 *Saccharopolyspora spinosa*.

309 L'oxime de milbémycine est un anthelminthique de la famille des lactones
310 macrocycliques, qui contient deux principes actifs majeurs, la milbémycine A₃ et la
311 milbémycine A₄ (rapport A₃:A₄ d'environ 20:80).

312

313 **Indications** :

314 TRIFEXIS est indiqué pour la prévention de la maladie des vers du cœur (*Dirofilaria*
315 *immitis*) et pour le traitement et la maîtrise des infections parasitaires par les
316 ankylostomes adultes (*Ancylostoma caninum*), les ascaris adultes (*Toxocara canis* et
317 *Toxascaris leonina*) et les trichures adultes (*Trichuris vulpis*), et pour la prévention et le
318 traitement des infestations de puces adultes (*Ctenocephalides felis*) chez les chiens et
319 les chiots âgés de 8 semaines et plus et pesant 2,3 kg et plus.

320

321 **Posologie et administration** :

322 TRIFEXIS est administré par voie orale, une fois par mois, à la dose minimale
323 recommandée de 30 mg de spinosad par kg de poids corporel et de 0,5 mg d'oxime de
324 milbémycine par kg de poids corporel. Pour ce qui est de la prévention de la
325 dirofilariose, TRIFEXIS doit être administré une fois par mois, et son administration
326 devrait débuter dans le mois qui suit la première exposition saisonnière du chien aux
327 moustiques et se poursuivre au moins trois mois après sa dernière exposition
328 saisonnière aux moustiques (voir **EFFICACITÉ**).

329 Schéma posologique

330

Poids corporel (kg)	Spinosad par comprimé (mg)	Oxime de milbémycine par comprimé (mg)	Nombre de comprimés à administrer
2,3 à 4,5	140	2,3	1
4,6 à 9,1	270	4,5	1
9,2 à 18,2	560	9,3	1
18,3 à 27,2	810	13,5	1
27,3 à 54,5	1 620	27,0	1
Plus de 54,5	Administrer le nombre approprié de comprimés		

331

332 Pour une efficacité optimale, administrer TRIFEXIS avec de la nourriture. En cas d'oubli
333 d'une dose et de dépassement de l'intervalle mensuel recommandé entre les doses,
334 l'administration immédiate de TRIFEXIS avec de la nourriture et la reprise de
335 l'administration mensuelle réduira le risque d'apparition d'une infection par des vers du
336 cœur adultes et de réinfestation par des puces. Si des vomissements surviennent dans
337 l'heure qui suit l'administration, redonner une autre dose complète du médicament.

338

339 **Prévention de la maladie des vers du cœur :**

340 TRIFEXIS doit être administré une fois par mois, et son administration devrait débuter
341 dans le mois qui suit la première exposition saisonnière du chien aux moustiques et se
342 poursuivre au moins trois mois après sa dernière exposition saisonnière aux
343 moustiques (voir **EFFICACITÉ**).

344

345 **Traitement et prévention des infestations de puces :**

346 L'administration de TRIFEXIS devrait commencer un mois avant le début de la saison
347 propice à la prolifération des puces et se poursuivre tous les mois jusqu'à la fin de la
348 saison des puces.

349

350 Pour minimiser le risque de réinfestation par des puces, il est important de traiter tous
351 les animaux de la maison avec un produit approuvé contre les puces.

352

353 **Traitement et maîtrise des infections par les nématodes intestinaux :**

354 TRIFEXIS est également indiqué pour le traitement et la maîtrise des infections par les
355 ascaris adultes (*T. canis*, *T. leonina*), les ankylostomes adultes (*A. caninum*) et les
356 trichures adultes (*T. vulpis*). Les chiens peuvent être exposés à des ascaris, à des
357 ankylostomes et à des trichures et en être infectés pendant toute l'année, peu importe
358 la saison ou le climat. Les propriétaires de chiens devraient être informés des mesures
359 à prendre pour prévenir la réinfection par des parasites intestinaux.

360

361 **Précautions :**

362 L'emploi du spinosad, l'un des ingrédients de TRIFEXIS, en association avec des doses
363 élevées non homologuées d'ivermectine pour traiter la gale parasitaire ou la démodécie

364 augmente les risques d'apparition de troubles neurologiques généralement associés à
365 la toxicité de l'ivermectine (voir **RÉACTIONS INDÉSIRABLES**).

366

367 L'administration du spinosad, l'un des ingrédients de TRIFEXIS, à des chiens ayant des
368 antécédents d'épilepsie ou de crises convulsives doit être évitée. L'administration de
369 TRIFEXIS aux chiens ayant des antécédents d'épilepsie ou de crises convulsives
370 devrait s'effectuer uniquement sous la supervision d'un vétérinaire et si les autres
371 options thérapeutiques sont inappropriées ou risquent de ne pas être efficaces (voir
372 **RÉACTIONS INDÉSIRABLES**).

373

374 Tous les chiens âgés de 6 mois et plus doivent subir un test de dépistage du ver du
375 cœur avant de recevoir TRIFEXIS. En Amérique du Nord, la résistance aux
376 médicaments de certaines souches de *Dirofilaria immitis* semble se manifester dans la
377 classe des lactones macrocycliques. Par conséquent, les tests de dépistage réguliers
378 des vers du cœur constituent une partie importante de tout programme de prévention
379 de cette affection. Il revient au vétérinaire de déterminer à quelle fréquence le
380 dépistage doit être effectué d'après le risque d'infection dans la région et les
381 déplacements antérieurs de l'animal. Les chiens infectés devraient être traités par un
382 adulticide afin d'éliminer les vers du cœur adultes. TRIFEXIS n'est pas efficace contre
383 les vers *D. immitis* adultes. Bien que le nombre de microfilaires en circulation puisse
384 diminuer après le traitement, TRIFEXIS n'est pas indiqué pour l'élimination des
385 microfilaires (voir **INNOCUITÉ CHEZ L'ANIMAL**).

386

387 Des réactions d'hypersensibilité légères et transitoires se manifestant par une
388 respiration laborieuse, des vomissements, de la salivation et de la léthargie ont été
389 observées chez certains chiens traités par l'oxime de milbémycine présentant un grand
390 nombre de microfilaires en circulation. Ces réactions sont probablement causées par la
391 libération de protéines par les microfilaires mortes ou mourantes.

392

393 Il faut utiliser TRIFEXIS avec prudence chez les chiennes reproductrices (voir
394 **INNOCUITÉ CHEZ L'ANIMAL**). L'innocuité de TRIFEXIS chez les chiens mâles
395 destinés à la reproduction n'a pas été évaluée.

396

397 Il semblerait que les chiots âgés de moins de 14 semaines soient pris de
398 vomissements plus souvent que les autres.

399

400 **Mise en garde :**

401 Garder hors de la portée des enfants.

402

403 **Réactions indésirables :**

404 Bien que toutes les réactions indésirables ne soient pas déclarées, les renseignements
405 qui suivent sont fondés sur la déclaration volontaire des effets indésirables des
406 médicaments après leur approbation. Il n'est pas toujours possible d'évaluer de
407 manière fiable la fréquence de telles réactions ou d'établir une relation de cause à effet
408 avec l'exposition au produit en se fondant sur ces données.

409 Les rapports de pharmacovigilance sur les réactions indésirables associées à
410 TRIFEXIS indiquent que les vomissements ont été rarement observés peu après
411 l'administration (signalés chez plus de 1 mais moins de 10 animaux sur 1 000). Dans la
412 majorité des cas, les vomissements ont été transitoires et bénins et n'ont pas nécessité
413 de traitement symptomatique. La léthargie, l'anorexie/la baisse de l'appétit, la diarrhée
414 et le prurit sont survenus rarement (signalés chez plus de 1 mais moins de 10 animaux
415 sur 10 000). Les tremblements musculaires, l'ataxie et les convulsions ont également
416 été rares.

417
418 Il est connu que certains colleys et d'autres chiens montrant une carence en
419 glycoprotéines P (p. ex., porteurs d'une mutation génétique MDR ou ABCB1-1-delta)
420 sont plus sensibles aux médicaments de la classe des lactones macrocycliques. De tels
421 chiens peuvent être vulnérables à la toxicité des lactones macrocycliques en cas de
422 surdosage ou lorsque celles-ci sont utilisées conjointement avec d'autres médicaments
423 de la même classe (voir **INNOCUITÉ CHEZ L'ANIMAL**).

424
425 Après avoir reçu du spinosad, l'un des ingrédients de TRIFEXIS, en association avec
426 des doses d'ivermectine élevées supérieures à la dose approuvée, certains chiens ont
427 présenté les signes cliniques suivants, associés à la toxicité de l'ivermectine :
428 tremblements/spasmes, salivation/ptyalisme, crises convulsives, ataxie, mydriase,
429 cécité et désorientation. On a toutefois établi que le spinosad peut être administré en
430 toute sécurité en association avec des médicaments préventifs contre le ver du cœur
431 lorsque ceux-ci sont administrés conformément aux directives de l'étiquette.

432
433 Lors d'une étude bien contrôlée menée sur le terrain aux États-Unis auprès de
434 352 chiens (176 traités par TRIFEXIS et 176 traités par un comparateur actif), aucun
435 effet indésirable grave n'a été associé à l'emploi de TRIFEXIS. Toutes les réactions ont
436 été considérées bénignes.

437
438 Toutes les réactions indésirables potentielles ont été consignées pendant l'étude de
439 180 jours. Les réactions qui sont survenues à une incidence de plus de 1 % (taux
440 mensuel moyen) au cours de l'un des six mois d'observation sont présentées dans le
441 tableau ci-dessous. L'effet indésirable signalé le plus souvent chez les chiens traités par
442 TRIFEXIS a été le vomissement.

443
444 Taux mensuel moyen (%) de chiens présentant des réactions indésirables
445

Réaction indésirable	Comprimés à croquer TRIFEXIS ^a	Comprimés du comparateur actif ^a
Vomissements	6,13	3,08
Prurit	4,00	4,91
Léthargie	2,63	1,54
Diarrhée	2,25	1,54
Dermatite	1,47	1,45

Rougeur de la peau	1,37	1,26
Diminution de l'appétit	1,27	1,35
Rougeur des oreilles	1,18	0,87

^a n = 176 chiens

446
447

448 Au cours de l'étude américaine, un chien ayant reçu TRIFEXIS a présenté une seule
449 crise convulsive légère environ deux heures et demie après avoir reçu la deuxième
450 dose mensuelle. Le chien n'a pas été retiré de l'étude – il a reçu quatre autres doses
451 mensuelles après cet épisode et a terminé l'étude sans autre incident.

452

453 Dans le cadre d'études menées sur le terrain aux États-Unis et en Europe, aucun
454 chien n'a présenté de crise convulsive après avoir reçu le spinosad seul à des
455 doses thérapeutiques comprises entre 30 et 60 mg/kg, y compris quatre chiens
456 présentant des antécédents d'épilepsie. Quatre chiens épileptiques qui ont reçu
457 une dose supérieure à la dose maximale recommandée de 60 mg/kg ont
458 présenté au moins une crise convulsive dans la semaine suivant l'administration
459 de la deuxième dose de spinosad, mais pas après l'administration des première
460 et troisième doses.

461

462 PHARMACOLOGIE

463

464 **Mode d'action :**

465 Chez les insectes, TRIFEXIS agit principalement en activant les récepteurs de
466 l'acétylcholine nicotinique (nAChR). Le spinosad n'interagit pas avec les sites de liaison
467 connus d'autres insecticides agissant sur les récepteurs GABA ou nicotiques comme
468 les néonicotinoïdes, les fiproles, les milbémycines, les avermectines et les cyclodiènes.
469 Les insectes traités par le spinosad présentent des contractions musculaires
470 involontaires et des tremblements résultant de l'activation des neurones moteurs.
471 L'hyperstimulation prolongée provoquée par le spinosad entraîne la prostration, la
472 paralysie et la mort des puces. La toxicité sélective du spinosad pour les insectes et
473 non pour les vertébrés peut être attribuable à sa sensibilité différente pour les
474 récepteurs de l'acétylcholine nicotinique des insectes par rapport à ceux des vertébrés.

475

476 L'oxime de milbémycine agit en se liant aux canaux à ions chlorure glutamate-
477 dépendants des cellules nerveuses et musculaires des invertébrés. La perméabilité
478 accrue de la membrane cellulaire aux ions chlorure entraîne l'hyperpolarisation des
479 cellules touchées, puis la paralysie et la mort subséquentes des parasites ciblés. Il se
480 peut aussi que l'oxime de milbémycine agisse en perturbant, chez les invertébrés, la
481 transmission neuronale dans laquelle intervient notamment l'acide gamma-
482 aminobutyrique (GABA).

483

484 **Efficacité :**

485 *Prévention de la maladie des vers du cœur :*

486 Au cours d'une étude provocation en laboratoire bien contrôlée, TRIFEXIS administré
487 une fois par mois pendant trois mois consécutifs a été efficace à 100 % contre

488 l'infection par le ver du cœur. L'administration de deux doses mensuelles consécutives
489 n'a pas été efficace à 100 % contre l'infection par le ver du cœur. Cette étude a été
490 menée au moyen d'un isolat de ver du cœur provenant de Georgie (souche MP3). Au
491 cours d'une autre étude de laboratoire bien contrôlée, l'administration d'une dose
492 unique de TRIFEXIS a été efficace à 100 % contre la maladie des vers du cœur
493 provoquée au moyen d'un isolat de ver du cœur provenant du Michigan (souche
494 Michigan).

495

496 Au cours d'une étude bien contrôlée de six mois menée sur le terrain aux États-Unis au
497 moyen de TRIFEXIS, aucun chien n'a été infecté par le ver du cœur d'après les
498 résultats d'un test de détection de l'antigène du ver du cœur effectué à la fin de l'étude
499 et répété trois mois plus tard.

500

501 *Traitement et prévention des infestations de puces :*

502 Dans une étude de laboratoire bien contrôlée, TRIFEXIS a démontré une efficacité de
503 100 % dès le lendemain de son administration et de 100 % au 30^e jour.

504

505 *Traitement et maîtrise des infections par les nématodes intestinaux :*

506 Dans des études de laboratoire bien contrôlées, TRIFEXIS a permis d'éliminer ≥ 90 %
507 des infestations par les ascaris adultes, les trichures adultes et les ankylostomes
508 adultes, qu'elles aient été d'origine naturelle ou expérimentale.

509

510 *Palatabilité :*

511 TRIFEXIS est un comprimé à croquer aromatisé. Au cours d'une étude menée sur le
512 terrain auprès de 175 chiens appartenant à des clients d'établissements vétérinaires
513 auxquels on a offert TRIFEXIS un fois par mois pendant 6 mois, les chiens ont
514 consommé 54 % des comprimés seuls, sous forme de gâteries, et 33 % avec de la
515 nourriture. Les 13 % de doses restants ont été administrés comme tous autres
516 médicaments en comprimés.

517

518 **Innocuité chez l'animal :**

519 TRIFEXIS a été évalué auprès de chiens en bonne santé de races pures et croisées
520 dans le cadre d'études cliniques et de laboratoire bien contrôlées. Aucun chien n'a été
521 retiré des études menées sur le terrain en raison de réactions indésirables liées au
522 traitement.

523

524 Dans une étude sur la marge d'innocuité de l'oxime de milbémycine et du spinosad,
525 TRIFEXIS a été administré par voie orale à des beagles âgés de 8 semaines à des
526 doses correspondant à 1 fois (1X), à 3 fois (3X) et à 5 fois (5X) les doses de la moitié
527 supérieure de l'intervalle posologique thérapeutique recommandé, tous les 28 jours
528 pour un total de 6 traitements. Des vomissements ont été observés dans tous les
529 groupes, y compris chez les animaux témoins, à des fréquences semblables. Les
530 réactions indésirables notées durant l'étude ont été le ptyalisme, des tremblements, une
531 diminution du niveau d'activité, la toux et la vocalisation.

532

533 Le poids des animaux témoins et des animaux traités était comparable tout au long de
534 l'étude. Le traitement par TRIFEXIS n'a été associé à aucun changement cliniquement
535 significatif des paramètres hématologiques ou biochimiques cliniques ni à des
536 modifications macroscopiques à l'autopsie. Un chien du groupe 5X a présenté une
537 lipidose glomérulaire minime observée à l'examen histologique, mais la portée clinique
538 de cette observation est inconnue.

539

540 Les concentrations plasmatiques de spinosyne A, de spinosyne D, de milbémycine A₃
541 5-oxime et de milbémycine A₄ 5-oxime ont augmenté au cours de l'étude. À chaque
542 administration, les concentrations plasmatiques de spinosyne A et de spinosyne D
543 étaient plus élevées que proportionnelles à la dose pour les doses 1X à 5X. Les
544 concentrations plasmatiques de milbémycine A₄ 5-oxime ont semblé être
545 proportionnelles à la dose pour les doses 1X à 5X jusqu'à la fin de l'étude. Les
546 concentrations plasmatiques de spinosad et d'oxime de milbémycine indiquent que les
547 expositions générales prévues ont été atteintes durant l'étude.

548

549 Dans une étude menée auprès de colleys sensibles aux avermectines, TRIFEXIS a été
550 administré par voie orale tous les 28 jours, à des doses correspondant à 1 fois, à 3 fois
551 et à 5 fois les doses de la moitié supérieure de l'intervalle posologique thérapeutique
552 recommandé. Aucun signe d'hypersensibilité aux avermectines n'a été observé après
553 l'administration de TRIFEXIS à ces chiens durant toute l'étude. Les réactions
554 indésirables observées dans les groupes de traitement ont été des vomissements et de
555 la diarrhée. Le poids des animaux de tous les groupes de traitement était comparable à
556 celui des animaux témoins. On n'a constaté aucun changement cliniquement significatif
557 des paramètres hématologiques et biochimiques cliniques entre le début et la fin de
558 l'étude, et tous les chiens ont été considérés comme étant en santé pendant toute la
559 durée de l'étude.

560

561 Dans une étude sur l'innocuité menée chez des chiens infectés par des vers du cœur,
562 TRIFEXIS a été administré par voie orale tous les 28 jours, à des doses correspondant
563 à 1 fois, à 3 fois et à 5 fois les doses de la moitié supérieure de l'intervalle posologique
564 thérapeutique recommandé à des beagles infectés par des vers du cœur adultes et
565 ayant des microfilaries circulantes, pour un total de 3 traitements. On a constaté des
566 vomissements chez 1 chien du groupe 1X, chez 3 chiens du groupe 3X et chez 1 chien
567 du groupe 5X. Tous les épisodes de vomissements sauf un ont été observés le jour
568 même du traitement, au cours du premier cycle de traitement. Les vomissements
569 étaient légers et sont disparus sans traitement. Des réactions d'hypersensibilité n'ont
570 été observées dans aucun des groupes de traitement. Le traitement a fait baisser le
571 nombre de microfilaries.

572

573 Dans une étude sur l'innocuité de l'oxime de milbémycine et du spinosad sur la
574 reproduction, TRIFEXIS a été administré par voie orale à des chiennes à des doses
575 correspondant à 1 fois et à 3 fois les doses de la moitié supérieure de l'intervalle
576 posologique thérapeutique recommandé, tous les 28 jours, avant l'accouplement,
577 durant la gestation et pendant une période de lactation de 6 semaines. Les chiennes
578 chez lesquelles des battements cardiaques fœtaux ont été confirmés à l'échographie

579 ont été retenues aux fins d'évaluation de l'innocuité du produit sur la reproduction. Une
580 femelle du groupe 3X et une femelle du groupe 1X ne sont pas devenues gestantes. On
581 n'a observé aucune réaction indésirable liée au traitement ni aucun signe de toxicité
582 propre aux avermectines chez les femelles. Les femelles du groupe 3X ont perdu du
583 poids pendant la période de 6 semaines avant l'accouplement, tandis que celles du
584 groupe témoin ont pris du poids pendant cette période. Le poids des femelles des
585 groupes traités était comparable à celui des femelles du groupe témoin pendant la
586 gestation et après la mise bas lors de l'étude. La durée de la gestation, le poids moyen
587 des chiots de la portée, la taille de la portée, le nombre de chiots mort-nés, le taux de
588 survie des chiots et la proportion de chiots ayant des malformations étaient
589 comparables entre les groupes traités et le groupe témoin. Les malformations notées
590 dans le groupe 1X étaient les suivantes : un chiot avait une fente palatine et un autre
591 chiot de la même portée présentait une anophtalmie, une fusion des narines, un palais
592 mal formé, une hydrocéphalie, un omphalocèle et une malposition des testicules; un
593 chiot avait une malformation de l'extrémité antérieure de la vessie et d'un vaisseau
594 sanguin ombilical; et un chiot présentait une persistance du canal artériel. Dans le
595 groupe 3X, 3 chiots d'une même portée présentaient une persistance du canal artériel.
596 Dans le groupe témoin, un chiot avait une malformation du sternum et un autre
597 présentait une persistance du canal artériel et une malposition de la veine cave
598 supérieure. Les observations cliniques notées chez les chiots des groupes traités et du
599 groupe témoin étaient comparables, sauf pour un chiot du groupe 1X qui était plus petit
600 et qui avait moins de coordination que les autres chiots de la même portée, et qui
601 présentait des tremblements lorsqu'il était excité. On ne sait pas s'il existe une
602 corrélation entre le traitement par le spinosad et l'oxime de milbémycine et l'absence de
603 conception des deux femelles des groupes 1X et 3X, les malformations observées chez
604 les chiots et l'état du chiot chétif du groupe 1X. La fréquence des cas de fente palatine
605 n'avait rien d'anormal d'après les données historiques du centre de reproduction.

606

607 **Entreposage :**

608 Conserver entre 20 et 25 °C; variations permises entre 15 et 30 °C.

609

610 **Présentation :**

611 TRIFEXIS est offert en cinq concentrations. Chaque concentration est présentée dans
612 un emballage de couleur distincte contenant 6 comprimés aromatisés.

613

614

615 140 mg de spinosad et 2,3 mg d'oxime de milbémycine

616 270 mg de spinosad et 4,5 mg d'oxime de milbémycine

617 560 mg de spinosad et 9,3 mg d'oxime de milbémycine

618 810 mg de spinosad et 13,5 mg d'oxime de milbémycine

619 1 620 mg de spinosad et 27 mg d'oxime de milbémycine

620

621 Trifexis, Elanco et la barre diagonale sont des marques de commerce d'Elanco ou de
622 ses sociétés affiliées.

623

624 Elanco Canada Limited

625 150 Research Lane, Suite 120
626 Guelph, Ontario, N1G 4T2
627 Canada
628 (800) 265-5475
629
630 CA4332 DIN 02375451
631 CA4333 DIN 02375478
632 CA4334 DIN 02375486
633 CA4335 DIN 02375494
634 CA4336 DIN 02375524
635