

NEXGARD COMBO

Package Insert [English]

VETERINARY USE ONLY

DIN 02511231

PrNexGard COMBO™

(Esafoxolaner, eprinomectin and praziquantel)

Topical solution for cats

DESCRIPTION: NexGard COMBO is a spot-on solution for cats. The active ingredients are esafoxolaner (an ectoparasiticide of the isoxazoline family), eprinomectin (an endectocide of the macrocyclic lactone class) and praziquantel (a synthetic isoquinoline-pyrazine derivative endoparasiticide).

INDICATIONS: NexGard COMBO topical solution for cats, is indicated for:

- the treatment and control of flea (*Ctenocephalides felis*) infestations by killing adult fleas,
- the treatment and control of *Ixodes scapularis* (Blacklegged Ticks) and *Amblyomma americanum* (Lone Star Ticks),
- the treatment of ear mites (*Otodectes cynotis*),
- the prevention of heartworm disease (*Dirofilaria immitis*),
- the treatment and control of intestinal cestode infections caused by the adult tapeworms *Dipylidium caninum* and *Echinococcus multilocularis*
- the treatment and control of intestinal nematode infections caused by adult *Toxocara cati*; in cats and kittens 8 weeks of age and older.

DOSAGE AND ADMINISTRATION: NexGard COMBO is applied topically on a monthly basis as specified below.

While an effective treatment for its labeled parasite indications as a single dose (see Efficacy), repeat monthly dosing may be used to prevent re-infestation/infection based on the epidemiology and regional risk of the specific labeled ecto/endoparasite.

Prevention of heartworm disease by killing *Dirofilaria immitis* larvae should start within 1 month after the first expected exposure to mosquitoes and should be continued until at least 1 month after the last exposure to mosquitoes.

NEXGARD COMBO

Select the appropriate applicator size for the weight of the cat and administer the entire contents of the unit dose applicator topically, on the neck between the base of the skull and the shoulder blades, as specified in the following table:

Cat weight (kg)	Volume of unit dose (mL)	(S)-afoxolaner (mg)	Eprinomectin (mg)	Praziquantel (mg)
< 2.5 kg	0.3	3.60	1.20	24.9
2.5 - 7.4 kg	0.9	10.8	3.60	74.7
> 7.4 kg	Appropriate combination of applicators			

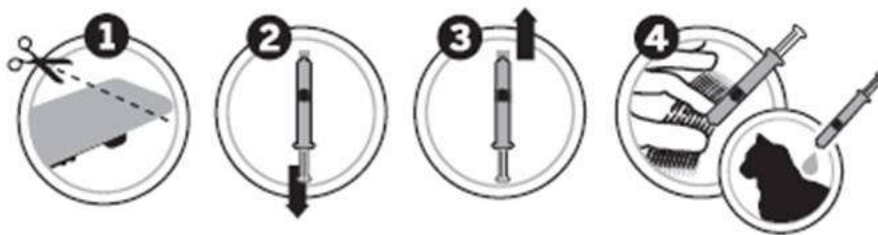
The dose ranges are 1.44 – 4.24 mg/kg for esafoxolaner, 0.48-1.44 mg/kg for eprinomectin and 10-29.9 mg/kg for praziquantel.

NexGard COMBO should be applied such that the risk of the treated cat, nursing kittens, other household cats, or other pets, licking or coming in contact with the medication is minimized (see CAUTIONS).

Administration to queens should be delayed until at least the 7th day post-partum.

Method of administration:

As shown below, **1.** use a pair of scissors to cut the blister along the dotted line, and then pull back the blister backing. Remove the applicator from the package and hold it upright. **2.** Pull back the plunger slightly, **3.** twist and pull off the cap. **4.** Part the cat's fur on the midline of the neck, between the base of the skull and the shoulder blades until the skin is visible. Place the tip of the applicator on the skin and apply the entire content directly onto the skin in one spot. If the weight of the cat requires a second application, apply the contents in the same manner as described above, in the same location.



CAUTIONS: NexGard COMBO is for topical, spot-on application only. Do not administer orally. Cats may salivate excessively if administered orally or ingested by licking/grooming the application site (see ANIMAL SAFETY). Apply NexGard COMBO to the skin where the cat cannot lick it off, such as the dorsal area of the neck or between the shoulder blades. Animals should not lick each other following treatment. Keep out of the cat's eyes.

NEXGARD COMBO

Do not wash the cat following product application because the effectiveness of the product under these circumstances has not been tested. Oiliness, wetness or deposits may be observed at the application site for up to 24 hours after administration.

The safety of **Nexgard COMBO** has not been evaluated in breeding male (tom) cats.
The safety of **NexGard COMBO** in kittens less than 8 weeks of age has not been evaluated.

Esafoxolaner is a member of the isoxazoline class. This class has been associated with neurological adverse reactions including tremors, ataxia, and seizures. Neurologic adverse reactions have been reported in cats receiving isoxazoline class drugs, even in cats without a history of Neurological disorders. Use with caution in cats with a history of neurological disorders.

Ticks and fleas need to start feeding on the host to become exposed to esafoxolaner, therefore the risk of transmission of parasitic borne diseases cannot be excluded.

To reduce re-infestation from emergence of new fleas, it is recommended that all animals in a household be treated. All stages of fleas can infest the cat's basket, bedding and resting areas such as carpets and soft furnishings.

Cats in areas endemic for heartworm, or those which have travelled to endemic areas, may be infected with adult heartworms. It is recommended that all cats, living in areas endemic for heartworm, should be tested for existing infection before being treated with **NexGard COMBO** for heartworm prevention.

For the treatment and control of *Amblyomma americanum*, the time to achieve >90% effectiveness is 72 hours.

Following treatment of *Otodectes cynotis*, the ears may need to be cleaned of debris.

For use in cats with or at risk for mixed infections and infestations by cestodes, nematodes and ectoparasites. The product is indicated when all three groups of parasites are targeted at the same time.

WARNINGS:

- Keep out of reach of children.
- When handling the product, wear disposable latex or nitrile gloves to prevent accidental topical exposure.
- Wash hands after application.
- Avoid handling the treated animal and contact with the application site until the application site is no longer noticeable following treatment.
- Recently treated cats should not sleep with their owners until the treated area is no longer noticeable.
- **NexGard COMBO** can cause eye irritation. In case of accidental eye exposure, flush eyes thoroughly with water.

NEXGARD COMBO

- In case of accidental ingestion, or if skin/eye irritation occurs, seek medical attention immediately.

ADVERSE REACTIONS:

Although not all adverse reactions are reported, the following information is based on voluntary post-approval drug experience reporting. It is generally recognized that this results in significant under-reporting. The adverse events listed here reflect reporting and not necessarily causality. The reported adverse events, listed below by body system in decreasing order of frequency, were observed very rarely (in less than 1 animal per 10 000 treated):

Digestive tract disorders: hypersalivation, vomiting, diarrhea

Systemic disorders: lack of efficacy, anorexia, lethargy, death

Application site disorders: application site hair change, application site pruritus

Neurological disorders: ataxia, muscle tremor

In a multi-centred USA field study evaluating the efficacy of **NexGard COMBO** when administered topically against flea infestations and flea allergy dermatitis in 244 cats once monthly for 3 months, the adverse reactions reported unreflective of causality and occurring in more than one percent of the cats were: emesis (6.6%), application site hair change (3.7%), anorexia (2.9%), lethargy (2.5%), trauma NOS (2.5%), bacterial skin infection (1.6%), pruritus (1.6%), sneezing (1.6%), death (1.2%), desquamation (1.2%), diarrhea (1.2%), epiphora (1.2%), hypersalivation (1.2%) and hyperthermia (1.2%).

There were 3 deaths in the **NexGard COMBO** group and 2 deaths in the positive control group. Of the three deaths reported in the **NexGard COMBO** group, one cat died 4 days after the second treatment. The cat was diagnosed with restrictive cardiomyopathy on post mortem examination. The second cat, an 18 week old kitten was found dead 20 days after the third treatment. On post mortem examination, the kitten had congestive heart failure secondary to cardiomyopathy. The third cat had vomiting, decreased appetite, jaundice and increased liver enzymes. Findings at necropsy were pancreatitis, cholangitis and enteritis with severe hepatic lipidosis. The two positive control cats were euthanized, one after it was paralyzed and the second when it was diagnosed with an esophageal mass. Product causality could not be confirmed in the cases with fatal outcomes.

CLINICAL PHARMACOLOGY:

Mode of Action:

Esafoxolaner is the active (S)-enantiomer of afoxolaner and acts as an antagonist at ligand-gated chloride channels, in particular those gated by the neurotransmitter GABA (gamma-aminobutyric acid). Isoxazolines, among the chloride channel modulators, bind to a distinct and unique target site within the insect GABACls, thereby blocking pre- and post-synaptic transfer of chloride ions across cell membranes. Prolonged esafoxolaner-induced hyperexcitation results in uncontrolled activity of the central nervous system and death of insects and acarines. The selective toxicity of afoxolaner between insects, acarines and mammals may be inferred by the differential sensitivity

NEXGARD COMBO

of the insects and acarines' GABA receptors versus mammalian GABA receptors. Fleas and ticks are eliminated in 24 and 48 hours respectively after treatment.

Eprinomectin binds selectively and with high affinity to glutamate-gated chloride ion channels which occur in invertebrate nerve or muscle cells. This leads to an increase in the permeability of the cell membrane to chloride ions with hyperpolarisation of the nerve or muscle cell, resulting in paralysis and death of the parasites.

Praziquantel is rapidly absorbed via the surface of the parasites and affects membrane permeability in cestodes, influencing divalent cation fluxes, particularly calcium ion homeostasis, which is thought to contribute to the rapid muscle contraction and vacuolization. This results in severe damage to the parasite integument, contraction and paralysis, disruption of metabolism and finally leads to death and expulsion of the parasite. Disintegrated and partially digested fragments may occasionally be seen in the feces.

Pharmacokinetics:

Esafoxolaner is systemically absorbed from the topical application site, reaching a maximum concentration in plasma in a median time of 7 days after application. Esafoxolaner is slowly eliminated from plasma ($t_{1/2} = 22$ to 29 days) and excreted in feces and urine.

Eprinomectin is systemically absorbed from the topical application site, reaching a maximum concentration in plasma between 8 and 48 hours after application. Eprinomectin is slowly eliminated from plasma ($t_{1/2} = 10$ days) and excreted in feces.

Praziquantel is systemically absorbed from the topical application site, reaching a maximum concentration in plasma between 2 and 32 hours after application. Praziquantel is slowly eliminated from plasma ($t_{1/2} = 4 - 10$ days) and excreted in urine.

The pharmacokinetic profiles of esafoxolaner, praziquantel and eprinomectin are not affected by co-administration.

EFFICACY:

Treatment and control of flea infestations:

In two controlled laboratory studies, conducted in the USA and South Africa, **NexGard COMBO** used as a single-dose topical treatment was effective and provided ≥ 95 % efficacy against fleas (*C. felis*), one month after application.

In a US field trial, **NexGard COMBO** also showed ectoparasiticidal effects against both adult fleas and the viability of the flea eggs. Flea egg viability was reduced 8 days after treatment until day 31. Cats with pre-existing signs of flea allergy dermatitis showed improvement in alopecia, miliary dermatitis, excoriations, scaling and erythema as a direct result of eliminating the flea during the study.

Treatment and control of tick infestations:

NEXGARD COMBO

In two controlled laboratory studies, **NexGard COMBO** demonstrated that a single topical monthly administration, is well tolerated and efficacious (> 95% effective through day 32) against Blacklegged ticks (*I. scapularis*). Additionally, the **NexGard COMBO** treated group, had in both studies, statistically significant differences for dead tick counts when compared with the placebo control group, at all-time points ($P < 0.0005$ and $P \leq 0.0234$ respectively).

In two controlled laboratory studies, **NexGard COMBO** demonstrated that a single topical monthly administration, is well tolerated and efficacious (> 90% effective through day 33) against Lone Star ticks (*A. americanum*). Additionally, the **NexGard COMBO** treated group, had in both studies, statistically significant differences for dead tick counts when compared with the placebo control group, at all-time points ($P < 0.0001$).

Treatment and control of ear mites:

In two controlled laboratory studies and a field study conducted in Greece and Hungary, administration of **NexGard COMBO** at the recommended treatment dose is effective (percentage of efficacy > 96.5%) in the treatment of *Otodectes cynotis* infestations in cats.

Heartworm Prevention:

In two controlled laboratory studies, administration of a single dose of **NexGard COMBO**, at the minimum recommended dose, was well-tolerated and provided 100% efficacy in the prevention of induced heartworm (*Dirofilaria immitis*) infection, in cats.

Treatment and control of nematode infestations:

In two controlled laboratory studies, administration of a single dose of **NexGard COMBO**, at its minimum dose, is highly efficacious and safe for the treatment of *Toxocara cati*. The percentage efficacy in both laboratory studies was (98.8 – 100 %: $P < 0.0001$).

Treatment and control of cestode infections:

In a controlled laboratory study, administration of a single topical dose of **NexGard COMBO**, at the recommended minimum dose, provided 100% effectiveness against an experimental infection of the adult tapeworm (*Echinococcus multilocularis*).

In two controlled laboratory studies, administration of a single topical dose of **NexGard COMBO**, was greater than 97% effective for the treatment of the tapeworm *Dipylidium caninum* in cats.

NEXGARD COMBO

ANIMAL SAFETY:

Margin-of-safety study in kittens:

Safety of NexGard COMBO has been demonstrated at 1X, 3X and 5X the maximum topical dose in 4 male and 4 female healthy kittens per group. The kittens were aged 8-9 weeks at the beginning of the study; and were treated 6 times at four-week intervals. At 5X the maximum dose, a single adverse neurological reaction that included hypoactivity, increased respiratory rate, dilated pupils, dorsal recumbency, ataxia, inability to stand, mild tremors and hypothermia was observed 8 hours after the third treatment in one male cat and it was reversible with supportive treatment. Mild pupillary dilation was observed in all treatment groups.

Oral administration study in kittens:

In case of an accidental oral exposure, a study to determine the safety of NexGard COMBO in 7-9 week old kittens administered once orally at the maximum label dose was conducted, All 8 treated cats immediately exhibited hypersalivation after oral administration. No other reaction to treatment or abnormal health observations were observed during the 14 day study. No treatment-related changes were observed in any of the hematology, plasma chemistry or urinalysis parameters assessed.

Pregnancy and lactation:

A negative controlled, blinded, randomized safety study was conducted on twenty-nine adult queens treated topically with Nexgard Combo every 28 days during the pre-mating, mating, pregnancy, and lactation periods, until 56 days post-partum. There were 10 control queens, 9 queens in the 1x group and 10 queens in the 3x group. The pregnancy rate was 90% in the control and 3x groups and 77% in the 1x group. The difference in pregnancy rates between the groups was not statistically different. The mean number of kittens born alive to the queens in each group was 3.7 for the control group, 5.1 for the 1x group and 5.7 for the 3x group. The difference between the control and 3x group was statistically significant ($p=0.0150$). One kitten in the 3x group born with an open fontanelle was euthanized. Eighty-one percent of the control kittens were weaned compared to 86% of kittens in the 1x group and 98% of kittens in the 3x group. The number of weaned kittens between the control group and the 3x group was significantly different ($p=0.0134$). Vision, hearing and testicle descent were not evaluated. NexGard COMBO was demonstrated to be safe with no serious adverse effects when used in non-pregnant, pregnant and lactating queens, for the queens and their offspring, at the maximum exposure topical dose as well as at 3x the maximum exposure dose.

STORAGE: Store at temperature between 15-30°C. Keep the unused applicator in the blister and in the outer carton in order to protect from light. Opened applicators should be disposed of immediately.

HOW SUPPLIED: NexGard COMBO is presented in unit dose syringe-shaped applicators containing 0.3 mL or 0.9 mL solution, closed with a cap and placed in individual plastic blisters.

The 0.3 mL applicators are available in cartons of 1, 3, 4, 6 or 15 applicator(s) of 0.3 mL each.

NEXGARD COMBO

The 0.9 mL applicators are available in cartons of 1, 3, 4, 6 or 15 applicator(s) of 0.9 mL each.

Not all pack sizes may be marketed.

Boehringer Ingelheim Animal Health Canada Inc.
5180 South Service Road
Burlington, ON L7L 5H4

NEXGARD COMBO™ is a trademark of Boehringer Ingelheim Animal Health France, used under license.

NEXGARD COMBO

Package Insert [French]

USAGE VÉTÉRINAIRE SEULEMENT

DIN 02511231

PrNexGard COMBO^{MC}

(esafoxolaner, éprinomectine et praziquantel)

Solution topique pour chats

DESCRIPTION : NexGardCOMBO est un traitement cutané localisé (solution topique) pour chats. Les ingrédients actifs sont l'esafoxolaner (ectoparasiticide de la famille des isoxazolines), l'éprinomectine (endectocide de la classe des lactones macrocycliques) et le praziquantel (endoparasiticide synthétique dérivé de la pyrazine et de l'isoquinoline).

INDICATIONS : La solution topique pour chats NexGard COMBO est indiquée pour :

- le traitement et la maîtrise des infestations de puces (*Ctenocephalides felis*) en tuant les puces adultes;
- le traitement et la maîtrise des tiques à pattes noires (*Ixodes scapularis*) et des tiques étoilées d'Amérique (*Amblyomma americanum*);
- le traitement des mites d'oreilles (*Otodectes cynotis*);
- la prévention de la dirofilariose (*Dirofilaria immitis*);
- le traitement et la maîtrise des infections intestinales causées par les cestodes suivants : ténias adultes *Dipylidium caninum* et *Echinococcus multilocularis*;
- le traitement et la maîtrise des infections intestinales causées par les nématode adulte de *Toxocara cati* chez les chats et les chatons âgés de 8 semaines ou plus.

POSOLOGIE ET ADMINISTRATION : NexGard COMBO est appliqué topiquement une fois par mois conformément aux directives ci-dessous.

Même si une seule dose est efficace contre les parasites indiqués sur l'étiquette (voir Efficacité), une dose peut être appliquée chaque mois pour prévenir les réinfestations/infections en fonction de l'épidémiologie des ecto/endoparasites indiqués et du risque régional qu'ils présentent.

La prévention de la dirofilariose par l'élimination des larves de *Dirofilaria immitis* doit commencer dans un délai de 1 mois après la première exposition prévue aux moustiques et doit se poursuivre jusqu'à au moins 1 mois après la dernière exposition aux moustiques.

Sélectionner le bon format d'applicateur en fonction du poids du chat et appliquer la totalité du contenu de l'applicateur unidose par voie topique, sur le cou entre la base du crâne et les omoplates comme l'indique le tableau suivant :

NEXGARD COMBO

Poids du chat (kg)	Volume de la dose unitaire (mL)	(S)-afoxolaner (mg)	Éprinomectine (mg)	Praziquantel (mg)
< 2,5 kg	0,3	3,60	1,20	24,9
2,5 - 7,4 kg	0,9	10,8	3,60	74,7
> 7,4 kg	Combinaison appropriée d'applicateurs			

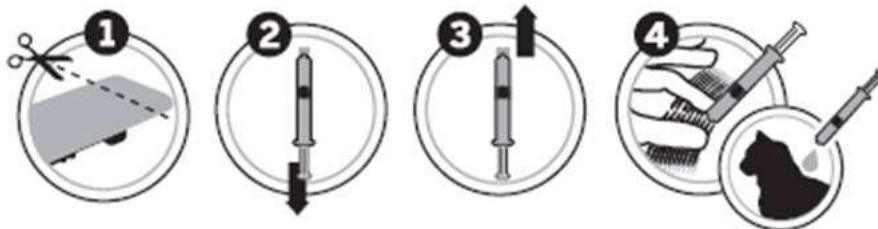
Les marges de doses sont de 1,44 à 4,24 mg/kg pour l'esafoxolaner, de 0,48 à 1,44 mg/kg pour l'éprinomectine et de 10 à 29,9 mg/kg pour le praziquantel.

NexGard COMBO doit être appliqué de manière à minimiser le risque que le chat traité, les chatons allaités, les autres chats de la maison ou les autres animaux de compagnie lèchent ou entrent en contact avec le médicament (voir MISES EN GARDE).

L'administration aux chattes doit être retardée, au minimum, jusqu'au 7^e jour suivant la mise bas.

Méthode d'application :

Voir les figures ci-dessous. **1.** Utiliser une paire de ciseaux pour couper la plaquette alvéolée le long de la ligne pointillée, puis retirer l'applicateur de l'emballage. **2.** Tenir l'applicateur à la verticale et tirer légèrement sur le piston. **3.** Tourner et retirer le capuchon. **4.** Séparer la fourrure du chat sur la ligne médiane du cou entre la base du crâne et les omoplates jusqu'à ce que la peau soit visible. Placer le bout de l'applicateur sur la peau et appliquer la totalité du contenu directement sur la peau au même endroit. Si le poids du chat nécessite une deuxième application, appliquer le contenu de la même manière décrite précédemment, au même endroit.



PRÉCAUTIONS : NexGard COMBO est une solution topique pour traitement cutané localisé seulement. Ne pas l'administrer par voie orale. Les chats peuvent saliver excessivement s'il est administré par voie orale ou ingéré par léchage ou toilettage du point d'application (voir ÉTUDE D'INNOCUITÉ CHEZ LES ANIMAUX CIBLES). Appliquer NexGard COMBO sur la peau où le chat ne peut pas le lécher, comme sur la région dorsale du cou ou entre les omoplates. Les animaux ne doivent pas pouvoir se lécher mutuellement à la suite du traitement. Éviter tout contact avec les yeux du chat.

Ne pas laver le chat après l'application du produit puisque son efficacité n'a pas été évaluée dans ces circonstances. Un aspect huileux, humide ou des dépôts peuvent être observés sur le site d'application jusqu'à 24 heures après l'administration.

NEXGARD COMBO

L'innocuité de **NexGard COMBO** n'a pas été évaluée chez les chats reproducteurs.

L'innocuité de **NexGard COMBO** n'a pas été évaluée chez les chatons âgés de moins de 8 semaines.

L'esafoxolaner est un membre de la classe des isoxazolines. Cette classe a été associée à des réactions indésirables neurologiques, y compris des tremblements, une ataxie et des crises d'épilepsie. Des réactions neurologiques ont été signalées chez des chats recevant des médicaments de la classe des isoxazolines, y compris chez des chats sans antécédents de troubles neurologiques. Utiliser avec prudence chez les chats ayant des antécédents de troubles neurologiques.

Les puces et les tiques doivent commencer à se nourrir sur l'hôte pour être exposées à l'esafoxolaner, raison pour laquelle on ne peut pas exclure le risque de transmission de maladies transmises par les parasites.

Pour réduire le risque de réinfestation par l'émergence de nouvelles puces, il est recommandé de traiter tous les animaux du foyer. Tous les stades de puces peuvent infester le panier, les couvertures et les aires de repos du chat comme les tapis et les textiles d'ameublement.

Les chats qui vivent ou voyagent dans des régions où la dirofilariose est endémique peuvent être infestés de vers du cœur adultes. Il est recommandé que tous les chats vivant dans des régions où la dirofilariose est endémique soient testés pour le dépistage d'une infection existante avant d'être traités par **NexGard COMBO** pour la prévention de la dirofilariose.

Le délai requis pour atteindre une efficacité > 90 % avec le traitement et la maîtrise de l'infection par *Amblyomma americanum* est de 72 heures.

Après le traitement pour l'infection par *Otodectes cynotis*, il pourrait être nécessaire de nettoyer les débris dans les oreilles.

Utiliser chez les chats atteints ou à risque d'infections et d'infestations mixtes par cestodes, nématodes et ectoparasites. Ce produit est indiqué lorsque ces trois groupes sont ciblés en même temps.

MISES EN GARDE :

- Garder hors de la portée des enfants.
- Lors de la manipulation du produit, porter des gants jetables en latex ou en nitrile pour éviter toute exposition topique accidentelle.
- Se laver les mains après l'application du produit.
- Éviter de manipuler l'animal traité ou de toucher le point d'application jusqu'à ce qu'il ne soit plus visible après le traitement.
- Il est recommandé de ne pas laisser les chats traités récemment dormir avec leurs propriétaires jusqu'à ce que la région traitée ne soit plus visible.

NEXGARD COMBO

- **NexGard COMBO** peut causer une irritation des yeux. Si le produit entre en contact accidentellement avec les yeux, rincer abondamment avec de l'eau.
- En cas d'ingestion accidentelle ou d'irritation de la peau ou des yeux, demander immédiatement conseil à votre médecin au sujet du traitement approprié.

RÉACTIONS INDÉSIRABLES :

Bien que les réactions indésirables ne soient pas toutes déclarées, l'information qui suit est fondée sur la déclaration volontaire de l'expérience avec le médicament après son homologation. Il est généralement reconnu que ceci entraîne une sous-déclaration importante. Les manifestations indésirables énumérées ici reflètent les déclarations volontaires, mais pas nécessairement la causalité. Les réactions indésirables signalées, indiquées ci-dessous par système organique par ordre décroissant de fréquence, n'ont été observées que très rarement (chez moins d'un animal sur 10 000 animaux traités) :

Troubles de l'appareil digestif : hypersalivation, vomissements, diarrhée

Troubles systémiques : manque d'efficacité, anorexie, léthargie, décès

Troubles au site d'application : changement de la pilosité au site d'application, prurit au site d'application

Troubles neurologiques : ataxie, tremblements musculaires

Dans le cadre d'une étude multicentrique menée sur le terrain aux États-Unis visant à évaluer l'efficacité de **NexGard COMBO**, administré par voie topique une fois par mois pendant 3 mois à 244 chats, contre les infestations de puces et la dermatite allergique causée par les puces, les réactions indésirables signalées ne reflètent pas la causalité et survenues chez plus d'un pour cent des chats étaient les suivantes : vomissements (6,6 %), changement d'apparence des poils au point d'application (3,7 %), anorexie (2,9 %), léthargie (2,5 %), traumatisme non autrement précisé (2,5 %), infection bactérienne cutanée (1,6 %), prurit (1,6 %), éternuements (1,6 %), mort (1,2 %), desquamation (1,2 %), diarrhée (1,2 %), épiphora (1,2 %), salivation excessive (1,2 %) et hyperthermie (1,2 %).

Il y a eu 3 décès dans le groupe **NexGard COMBO** et 2 décès dans le groupe témoin positif. En ce qui a trait aux trois décès signalés dans le groupe **NexGard COMBO**, un chat est mort 4 jours après le deuxième traitement. Un diagnostic de cardiomyopathie restrictive a été posé lors de l'examen post-mortem. Le deuxième chat, un chaton de 18 semaines, a été retrouvé mort 20 jours après le troisième traitement. Lors de l'examen post-mortem, le chaton présentait une insuffisance cardiaque congestive secondaire à une cardiomyopathie. Le troisième chat avait présenté des vomissements, une diminution de l'appétit, une jaunisse et une augmentation des enzymes hépatiques. L'autopsie a révélé une pancréatite, une angiocholite et une entérite avec lipidose hépatique grave. Les deux chats témoins positifs ont été euthanasiés, l'un après qu'il ait été paralysé et le second, suite au diagnostic d'une masse œsophagienne. Le lien avec le produit n'a pas pu être confirmé dans les cas ayant eu une issue fatale.

NEXGARD COMBO

PHARMACOLOGIE CLINIQUE :

Mode d'action :

L'esafoxolaner est le (S)-énantiomère actif de l'afoxolaner et agit comme antagoniste des canaux chlorure dépendants d'un ligand, en particulier ceux dépendants du neurotransmetteur GABA (acide gamma-aminobutyrique). Les isoxazolines, qui font partie des modulateurs de canaux chlorure, se lient à un site cible unique et distinct dans les canaux chlorure GABA des insectes (canaux chlorure dépendants du GABA), bloquant ainsi le transfert présynaptique et postsynaptique des ions chlorures à travers les membranes cellulaires. L'hyperexcitation prolongée induite par l'esafoxolaner provoque une activité anarchique du système nerveux central des insectes et des acariens, et leur mort. La toxicité sélective de l'afoxolaner entre les insectes, les acariens et les mammifères peut s'expliquer par la sensibilité différentielle des récepteurs GABA des insectes et des acariens par rapport à celle des récepteurs GABA des mammifères. Les puces et les tiques sont éliminées en 24 à 48 heures respectivement après le traitement.

L'éprinomectine se lie sélectivement et avec une grande affinité aux canaux à ions chlorures dépendants du glutamate dans les cellules musculaires ou nerveuses des invertébrés. Cette liaison augmente la perméabilité des membranes cellulaires aux ions chlorures avec une hyperpolarisation des cellules musculaires ou nerveuses, ce qui entraîne la paralysie et la mort des parasites.

Le praziquantel est rapidement absorbé par la surface des parasites et affecte la perméabilité des membranes cellulaires chez les cestodes, ce qui influe sur les flux de cations divalents, plus particulièrement l'homéostasie des ions calciques, ce qui contribuerait à la vacuolisation et à la contraction rapides des muscles. Cela inflige de graves lésions au tégument des parasites, des contractions musculaires et une paralysie, perturbe le métabolisme et entraîne finalement la mort et l'expulsion des parasites. Des fragments désintégrés et partiellement digérés peuvent parfois être observés dans les selles.

Pharmacocinétique :

L'esafoxolaner est absorbé par tout l'organisme à partir du point d'application topique, et atteint une concentration plasmatique maximale dans un délai médian de 7 jours après l'application. L'esafoxolaner est éliminé lentement du plasma ($t_{1/2}$ = de 22 à 29 jours) et excrété dans les selles et l'urine.

L'éprinomectine est absorbée par tout l'organisme à partir du point d'application topique, et atteint une concentration plasmatique maximale dans un délai de 8 à 48 heures après l'application. L'éprinomectine est éliminée lentement du plasma ($t_{1/2}$ = 10 jours) et excrétée dans les selles.

Le praziquantel est absorbé dans tout l'organisme à partir du point d'application topique, et atteint une concentration plasmatique maximale dans un délai de 2 à 32 heures après l'application. Le praziquantel est éliminé lentement du plasma ($t_{1/2}$ = de 4 à 10 jours) et excrété dans l'urine.

NEXGARD COMBO

Les profils pharmacocinétiques de l'esafoxolaner, du praziquantel et de l'éprinomectine ne sont pas affectés par une administration concomitante.

EFFICACITÉ :

Traitement et maîtrise des infestations de puces :

Dans deux études de laboratoire contrôlées menées aux États-Unis et en Afrique du Sud, l'utilisation du traitement topique unidose **NexGard COMBO** a été efficace avec une efficacité ≥ 95 % contre les puces (*C. felis*), un mois après l'application.

Dans une étude sur le terrain, menée aux États-Unis, il a été démontré que **NexGard COMBO** avait des effets ectoparasitocides contre les puces adultes et la viabilité des œufs de puces. La viabilité des œufs de puces a été réduite 8 jours après le traitement jusqu'au 31^e jour. Les chats présentant des signes pré-existants de dermatite allergique aux piqûres de puces ont présenté une amélioration de l'alopécie, de la dermatite miliaire, des excoriations, de la desquamation et de l'érythème comme résultat direct de l'élimination des puces durant l'étude.

Traitement et maîtrise des infestations de tiques :

Dans deux études de laboratoire contrôlées, **NexGard COMBO** s'est avéré, comme traitement topique unidose appliqué mensuellement, bien toléré et efficace (> 95 % d'efficacité jusqu'au jour 32) contre les tiques à pattes noires (*I. scapularis*). De plus, le groupe traité par **NexGard COMBO** a présenté dans les deux études des différences statistiquement significatives dans le nombre de tiques tuées par rapport au groupe témoin qui a reçu un placebo, à tous les points dans le temps ($p < 0,0005$ et $p \leq 0,0234$, respectivement).

Dans deux études de laboratoire contrôlées, **NexGard COMBO** s'est avéré, comme traitement topique unidose appliqué mensuellement, bien toléré et efficace (> 90 % d'efficacité jusqu'au jour 33) contre les tiques étoilées d'Amérique (*A. americanum*). De plus, le groupe traité par **NexGard COMBO** a présenté dans les deux études des différences statistiquement significatives dans le nombre de tiques tuées par rapport au groupe témoin qui a reçu un placebo, à tous les points dans le temps ($p < 0,0001$).

Traitement et maîtrise des mites d'oreilles :

Dans deux études de laboratoire et une étude sur le terrain contrôlées et menées en Grèce et en Hongrie, l'application de **NexGard COMBO** à la dose thérapeutique recommandée s'est avérée efficace (pourcentage d'efficacité $> 96,5$ %) dans le traitement des infestations d'*Otodectes cynotis* chez les chats.

Prévention de la dirofilariose :

Dans deux études de laboratoire contrôlées, l'application d'une dose unique de **NexGard COMBO** à la dose minimale recommandée a été bien tolérée et a conféré une efficacité de 100 % chez les chats dans la prévention des infections provoquées par le ver du cœur (*Dirofilaria immitis*).

NEXGARD COMBO

Traitement et maîtrise des infestations de nématodes :

Dans deux études de laboratoire contrôlées, l'application d'une dose unique de **NexGard COMBO** à sa dose minimale a été très efficace et sûre pour le traitement de *Toxocara cati*. Le pourcentage d'efficacité était de 98,8 à 100 % ($p < 0,0001$) dans les deux études de laboratoire.

Traitement et maîtrise des infections par cestodes :

Dans une étude de laboratoire contrôlée, l'application d'une dose topique unique de **NexGard COMBO** à la dose minimale recommandée a été efficace à 100 % contre l'infection expérimentale de ténias adultes (*Echinococcus multilocularis*).

Dans deux études de laboratoire contrôlées, l'application d'une dose topique unique de **NexGard COMBO** a été associée à une efficacité supérieure à 97 % pour le traitement des ténias *Dipylidium caninum* chez les chats.

ÉTUDE D'INNOCUITÉ CHEZ LES ANIMAUX CIBLES :

Étude de la marge d'innocuité chez les chatons :

L'innocuité de **NexGard COMBO** a été démontrée avec l'application d'une dose équivalente, de 3 fois et de 5 fois la dose topique maximale chez 4 chatons mâles et 4 chatons femelles en santé par groupe. Les chatons étaient âgés de 8 à 9 semaines au début de l'étude et ont été traités 6 fois à quatre semaines d'intervalle. À 5 fois la dose maximale, une seule réaction neurologique indésirable incluant l'hypoactivité, une fréquence respiratoire accrue, des pupilles dilatées, un décubitus dorsal, une ataxie, une incapacité à se tenir debout, des tremblements légers et une hypothermie, a été observée 8 heures après le troisième traitement chez un chaton mâle et cette réaction a été réversible avec l'administration d'un traitement d'appoint. Une légère dilatation des pupilles a été observée dans tous les groupes de traitement.

Étude de l'administration par voie orale chez les chatons :

En cas d'exposition orale accidentelle, une étude de détermination de l'innocuité de l'administration unique de **NexGard COMBO** par voie orale à la dose maximale indiquée a été menée chez des chatons âgés de 7 à 9 semaines. Les huit chats traités ont immédiatement présenté de l'hypersalivation après l'administration par voie orale. Aucune autre réaction au traitement ni aucun autre état de santé anormal n'ont été observés durant l'étude de 14 jours. Aucun changement lié au traitement n'a été observé dans les paramètres d'hématologie, de chimie plasmatique et d'analyse des urines évalués.

Gestation et lactation :

Une étude sur l'innocuité à contrôle négatif, à l'insu et à répartition aléatoire a été menée auprès de vingt-neuf chattes adultes traitées par voie topique par Nexgard Combo tous les 28 jours durant les périodes de pré-accouplement, d'accouplement, de gestation et de lactation, jusqu'à 56 jours suivant la mise bas. L'étude comprenait 10 chattes témoins, 9 chattes dans le groupe 1x et 10 chattes dans le groupe 3x. Le taux de gestation était de 90 % dans les groupes témoin et 3x et de 77 % dans le groupe 1x. La différence du taux de gestation entre les groupes n'était pas statistiquement significative. Le nombre moyen de chatons nés vivants des chattes de chaque groupe était de 3,7 pour le groupe témoin, 5,1 pour le groupe 1x et 5,7 pour le groupe 3x. La différence entre le groupe témoin et le groupe 3x était statistiquement significative ($p=0,0150$). Un chaton du groupe 3x né

NEXGARD COMBO

avec une fontanelle ouverte a été euthanasié. Quatre-vingt-un pour cent des chatons du groupe témoin ont été sevrés comparativement à 86 % des chatons du groupe 1x et 98 % des chatons du groupe 3x. Le nombre de chatons sevrés entre le groupe témoin et le groupe 3x était significativement différent ($p=0,0134$). La vision, l'audition et la descente des testicules n'ont pas été évaluées. Il a été démontré que **NexGard COMBO** est sécuritaire, pour les chattes et leur progéniture, et sans effet indésirable grave lorsqu'il est administré à des chattes non gestantes, gestantes et allaitantes à la dose d'exposition topique maximale et jusqu'à 3 fois la dose d'exposition maximale.

ENTREPOSAGE : Entreposer à une température de 15 à 30 °C. Conserver les applicateurs inutilisés dans la plaquette alvéolée et dans l'emballage pour les protéger de la lumière. Les applicateurs ouverts doivent être immédiatement éliminés.

PRÉSENTATION : **NexGard COMBO** est offert en applicateurs unidoses sous forme de seringues contenant 0,3 mL ou 0,9 mL de solution, fermés par un capuchon et placés individuellement dans une plaquette alvéolée.

Les applicateurs de 0,3 mL sont offerts en boîtes de 1, 3, 4, 6 ou 15 applicateur(s) de 0,3 mL chacun.

Les applicateurs de 0,9 mL sont offerts en boîtes de 1, 3, 4, 6 ou 15 applicateur(s) de 0,9 mL chacun.

Les divers formats peuvent ne pas tous être offerts sur le marché.

Boehringer Ingelheim Santé Animale Canada Inc.
5180 South Service Road
Burlington ON L7L 5H4

NEXGARD COMBO^{MC} est une marque de commerce de Boehringer Ingelheim Santé Animale France, utilisée sous licence.

NEXGARD COMBO

Outer Label-Carton

Front Panel

VETERINARY USE ONLY

DIN 02511231

PrNexGard COMBO™

(Esafoxolaner, eprinomectin and praziquantel)

Topical Solution for cats (< 2.5 kg) (2.5 - 7.4 kg)

ACTIVE INGREDIENTS: Each mL contains 12 mg of esafoxolaner, 4 mg of eprinomectin and 83 mg of praziquantel.

WARNINGS: Keep out of reach of children. Avoid contact with the application site following treatment. Wash hands after administering the product. See package insert for complete Warnings.

3/6 x 0.3 mL/0.9 mL

Back Panel

USAGE VÉTÉRINAIRE SEULEMENT

DIN 02511231

PrNexGard COMBO^{MC}

(esafoxolaner, éprinomectine et praziquantel)

Solution topique pour chats (< 2,5 kg) (de 2,5 à 7,4 kg)

INGRÉDIENTS ACTIFS : Chaque mL contient 12 mg d'esafoxolaner, 4 mg d'éprinomectine et 83 mg de praziquantel.

MISES EN GARDE : Garder hors de la portée des enfants. Éviter tout contact avec le point d'application à la suite du traitement. Se laver les mains après l'application du produit. Voir la notice d'emballage pour obtenir toutes les mises en garde.

3/(6 x 0,3 mL/0,9 mL)

NEXGARD COMBO

Side Panel 1

INDICATIONS: Flea, tick, roundworm, and tapeworm treatment and control, and heartworm prevention

DOSAGE AND ADMINISTRATION: Administer the entire contents of a unit applicator topically once a month.

SEE PACKAGE INSERT FOR COMPLETE DIRECTIONS

STORAGE: Store at temperature between 15- 30°C. Keep the unused product in the box and protect from light.

Boehringer Ingelheim Animal Health Canada Inc.
5180 South Service Road, Burlington, ON L7L 5H4

Side Panel 2

INDICATIONS : Traitement et maîtrise des puces, tiques, ascaris, et ténias, et prévention du ver du cœur.

POSOLOGIE ET ADMINISTRATION : Appliquer la totalité du contenu d'un applicateur unidose sur la peau, une fois par mois.

VOIR LA NOTICE D'EMBALLAGE POUR OBTENIR LE MODE D'EMPLOI COMPLET

ENTREPOSAGE : Entreposer à une température de 15 à 30 °C. Conserver les applicateurs inutilisés dans la boîte à l'abri de la lumière.

Boehringer Ingelheim Santé Animale Canada Inc.
5180 South Service Road, Burlington (Ontario) L7L 5H4

Top Flap

PrNexGard COMBO™

(Esafoxolaner, eprinomectin and praziquantel)

Topical Solution for Cats/ Solution topique pour chats (< 2.5 kg) (2.5 - 7.4 kg)

3/6 x 0.3 mL/0.9 mL

Lot:

EXP:

Bottom Flap

(Bar Code)

NEXGARD COMBO

Inner Label-Blister Pack and Unit Applicator

Blister Pack

DIN 02511231

PrNexGard COMBO^{TM/MC}

(esafoxolaner, eprinomectin and praziquantel)

(esafoxolaner, éprinomectine et praziquantel)

Topical Solution for Cats/ Solution topique pour chats (< 2.5 kg) (2.5 - 7.4 kg)

Net 1 dose 0.3 mL/0.9 mL

LOGO

Lot:

Exp:

Unit Applicator

NexGard COMBO

0.3 mL/0.9 mL

Lot:

EXP: