

- Fluralaner contributes to the control of the environmental flea population in areas visited by treated dogs.

Fluralaner has demonstrated significantly greater efficacy than other currently available molecules. Similarly, in vitro studies showed that parasites with reduced sensitivity to other molecules did not exhibit any resistance to fluralaner (against aminidines, organophosphates, macrocyclic cyclodienes, phenylpyrazoles, benzophenyl ureas, pyrethroids, or carbamates). To date, there are no reports of resistance to fluralaner in fleas or ticks on dogs. Isoxazolines do not appear to exhibit cross-resistance with other antiparasitics that act on the same receptors.

#### Moxidectin

It is a modern avermectin-second generation macrocyclic lactone- of the milbemycin family. It is an active parasiticide against a large number of internal and external parasites. It is active against the larval stages (L3, L4) of *Dirofilaria immitis* and against various stages of gastrointestinal nematodes: adults of *Toxocara canis*, L4 larvae and immature stages (L5) of *Ancylostoma* spp., L4 of *Dirofilaria immitis* and immature stages (L5) of *Angiostrongylus vasorum*.

It has a similar structure to the avermectins (ivermectin and doramectin). Although all of these molecules have the same mode of action, moxidectin has a lower molecular weight, greater hydrophobicity, and greater lipophilicity affinity than the others.

It acts by affecting the activity of chloride channels in the nervous system of nematodes and arthropods. It binds to receptors that increase membrane permeability to chloride ions, resulting in an irreversible state of rest. This inhibits the electrical activity of neurons in nematodes and muscle cells in arthropods, producing ataxia, paralysis, and subsequent death of the parasite. Avermectins also increase the release of GABA (gamma-aminobutyric acid) in presynaptic neurons. GABA acts as an inhibitory neurotransmitter and blocks postsynaptic stimulation of the adjacent nematode neuron or arthropod muscle fiber.

It interferes with the reproduction of parasites through an unknown mechanism, causing a reduction in oviposition in ticks, abnormal egg formation in nematodes, and sterility of males and females of the genus *Dirofilaria*. Moxidectin via Topical, is active against larvae (L3 and L4) of *Dirofilaria immitis*, but not against adult worms. The larvicidal effect on *Dirofilaria immitis* larvae has been shown to last for more than 60 days and on *D. immitis* larvae infesting the host for up to 30 days prior to treatment.

#### Praziquantel

It is a synthetic isouquinoline-pyrazine derivative. Praziquantel is rapidly absorbed through the surface of parasites and affects membrane permeability in cestodes, interfering with divalent cation fluxes, especially calcium ion homeostasis, which is thought to contribute to rapid muscle contraction and vacuolization. This results in severe damage to the parasite's tegument (via focal vacuolization), contraction and paralysis, metabolic disruption, and ultimately leads to parasite death and expulsion. Disintegrated and partially digested fragments may occasionally be observed in the feces.

#### Pharmacokinetics

##### Fluralaner

Fluralaner is rapidly absorbed and distributed from the topical site of administration to the coat, skin and underlying tissues, from where it is slowly adsorbed into the vascular system, reaching its maximum plasma concentration between 3 and 21 days after application. Between days 7 and 63, a plateau is observed in the animal's plasma, after which the concentration gradually decreases. It is well distributed in the tissues and reaches its maximum concentrations in adipose tissue, followed by the liver, muscle and kidney. The prolonged systemic persistence, its slow elimination from plasma (t½ = 21 days) and the lack of extensive metabolic concentrations of fluralaner during the interval between treatments. It is slowly eliminated from plasma and is excreted unchanged in feces (90%), with very little via the kidneys.

#### Moxidectin

Moxidectin is more lipophilic than ivermectin and other avermectins and is stored in fat. This may explain its longer residence time in the body. It has a wide distribution from the bloodstream to different tissues. Moxidectin's high lipophilicity facilitates its deposition in adipose tissue (more than in any other tissue), which could act as a drug depot, contributing to its long persistence and long-acting effect in the body. Moxidectin has a larger volume of distribution and a much longer elimination half-life than ivermectin.

Moxidectin is readily and rapidly absorbed systemically after topical dosing, reaching peak plasma concentrations within 1–5 days of application. It is slowly eliminated from plasma (t½ = 26 days) through biliary excretion (undergoing very limited biotransformation by hydroxylation) and is finally excreted in the feces, almost unchanged.

#### Praziquantel

Administered topically, praziquantel is absorbed into the bloodstream. After absorption, the drug is distributed to all organs. Praziquantel is metabolized into inactive forms in the liver and excreted in the bile. Within 24 hours, more than 95% of the administered dose is excreted; only traces of unmetabolized praziquantel are excreted equally in urine and feces.

#### Target Species

##### Dogs

##### Indications for Use

For the treatment and control of mixed infestations caused by ectoparasites and ectoparasites in dogs, whenever concomitant action against ticks, fleas, mites, nematodes, and cestodes is required, simultaneously preventing drofilariosis. The action against ectoparasites lasts for 12 weeks. When administered repeatedly at 12-week intervals, it continuously prevents drofilariosis caused by *Dirofilaria immitis* (heartworm).

##### Ectoparasites

- Treatment and prevention of flea infestations (*Ctenocephalides felis* and *Ctenocephalides canis*). Additionally, it controls flea infestations in the environment and areas where the animal has access.
- Treatment and prevention of tick infestations (*Ixodes ricinus*, *Ixodes hexagonus*, *Ixodes scapularis*, *Ixodes holocyclus*, *Dermacentor reticulatus*, *Dermacentor variabilis* and *Rhipicephalus sanguineus*) (adults and juveniles).
- Skin mite infestations: demodicosis (*Demodex canis*) and sarcoptic mange (*Sarcoptes scabiei var canis*).
- Ear mite infestations (*Otodectes cynotis*).
- Control of flea allergy dermatitis (FAD) as part of a therapeutic strategy.
- Protection against infections by *Babesia canis* (transmitted by ticks of the genus *Dermacentor reticulatus*).

##### Nematodes

- Treatment of gastrointestinal nematode infections - roundworms, hookworms and whipworms - (L4 larvae, L5 immature adults and adults of *Toxocara canis*, *Ancylostoma caninum* and *Uncinaria stenocephala*, adults of *Ancylostoma braziliense*, *Toxascaris leonina* and *Trichuris vulpis*).
- Prevention of drofilariosis (L3 and L4 larvae) and treatment of circulating microfilariae of *Dirofilaria immitis*.
- Prevention (L3 larvae of *Dirofilaria repens*), treatment of subcutaneous drofilariosis (adult stages of *Dirofilaria repens*), and reduction of circulating microfilariae (*Dirofilaria repens*).

##### Cestodes (tapeworms)

- *Echinococcus multilocularis*, *Echinococcus granulosus* (hydatid cyst tapeworm).
- *Taenia hydatigena*, *Taenia pisiformis*, *Taenia taeniformis*.
- *Dipylidium caninum*.

##### Additional considerations regarding the indications for use

- The product's effectiveness is linked to the attachment of fleas and ticks to the host and the onset of feeding, thereby exposing them to fluralaner. This effect occurs within 8 hours of attachment for fleas and 12 hours of attachment for ticks.
- The preventive effect against re-infestations is the result of the additional activity, the reduction in egg production (fleas die before producing viable eggs), the inability of the eggs (very low concentrations of fluralaner stop the production of viable eggs by fleas) and its effect against the development of immature stages (ticks) and persists for up to 12 weeks after a single administration.
- The preventive effect on flea and tick control after one application has been shown to last for at least 96 days.
- **Atrevia® 360° Spot On** contributes to environmental flea population control in areas visited by treated dogs. Its environmental effect is capable of reducing flea infestations on untreated dogs living in the same environment as treated dogs.
- In laboratory studies, fluralaner has also shown efficacy against soft tick (*Aedes aegypti*) and calliphora (*Lucilia cuprina*) larvae, adult females of *Rhipicephalus (Boophilus) microplus*, and mosquito (*Anopheles gambiae*) nymphs.
- **Atrevia® 360° Spot On** is not effective against adult *Dirofilaria immitis*. However, accidental administration to dogs infected with adult heartworm should not pose safety concerns. Dogs living in heartworm-endemic areas (or those that have traveled to endemic areas) may be infected with adult heartworms. Maintaining the efficacy of macrocyclic lactones is essential for the control of *Dirofilaria immitis*. To minimize the risk of resistance selection, it is recommended that dogs be tested for circulating antigens and microfilariae in the blood at the beginning of each preventative treatment season. Only negative animals should be treated.

##### Route of Administration and Dosage, Considerations and Guidelines for Correct Administration

**Atrevia® 360° Spot On** is administered topically (spot-on) according to the animal's weight. Five pipette presentations are available, which are administered according to the following table (doses correspond to 25-56 mg fluralaner/kg, 2.5-6.6 mg moxidectin/kg, and 10-22 mg/kg praziquantel, within each weight range).

| Presentation                         | Pet size     | Body Weight   | Pipettes               |                        |                          |                           |
|--------------------------------------|--------------|---------------|------------------------|------------------------|--------------------------|---------------------------|
|                                      |              |               | Pipette 0.45 mL        | Pipette 0.89 mL        | Pipette 1.78 mL          | Pipette 3.54 mL           |
|                                      |              |               | Fluralaner<br>11.56 mg | Moxidectin<br>2.28 mg  | Praziquantel<br>46.35 mg |                           |
|                                      |              |               | Fluralaner<br>11.56 mg | Moxidectin<br>2.28 mg  |                          | Praziquantel<br>103.0 mg  |
|                                      |              |               | Fluralaner<br>46.35 mg | Moxidectin<br>91.67 mg |                          |                           |
|                                      |              |               |                        |                        | Fluralaner<br>183.84 mg  | Moxidectin<br>366.68 mg   |
|                                      |              |               |                        |                        |                          | Praziquantel<br>500.02 mg |
| <b>Atrevia® 360° Spot On Mini</b>    | Mini Dogs    | 2.25 - 4.5 Kg |                        |                        |                          |                           |
| <b>Atrevia® 360° Spot On Small</b>   | Small Dogs   | 4.5 - 9 kg    |                        |                        |                          |                           |
| <b>Atrevia® 360° Spot On Medium</b>  | Medium Dogs  | 9 - 18 Kg     |                        |                        |                          |                           |
| <b>Atrevia® 360° Spot On Large</b>   | Large Dogs   | 18 - 37 Kg    |                        |                        |                          |                           |
| <b>Atrevia® 360° Spot On X-Large</b> | X-Large Dogs | 37 - 55 kg    |                        |                        |                          |                           |

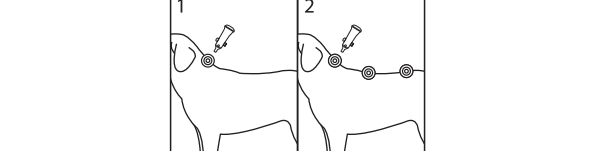
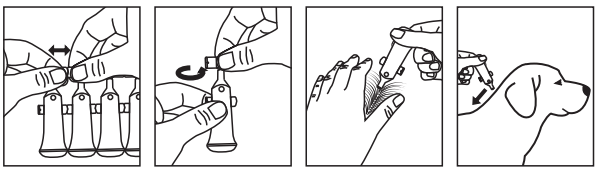
\* For dogs weighing more than 55 kg, administer an appropriate combination of two pipettes. Underdosing could result in product ineffectiveness and promote the development of resistance.

##### Dosage, frequency and method of administration:

Administer one pipette of **Atrevia® 360° Spot On** every 12 weeks. The product can be administered year-round.

##### Application Form

Immediately before use, open the box, and remove the pipette. To open, hold the pipette upright (tip facing upward). Turn the cap one full turn counterclockwise. Remove the cap. The pipette is now open and ready for administration. The dog should stand or lie down with its back horizontal. Place the tip of the pipette vertically against the skin (parting the hair well) between the dog's shoulder blades, at the level of the withers (1). Gently squeeze the pipette and apply the entire contents **directly to the dog's skin** either in one spot if the volume is less than 1 mL (dogs up to 10 kg), or in several spots (2) along the dorsal line from the shoulder to the base of the tail. Administer no more than approximately 1 mL of solution per spot, as some may drip or spill.



##### On the use of the combination

**Atrevia® 360° Spot On** should only be used when concomitant treatment for ectoparasites, nematodes, and cestodes is indicated. If a mixed infestation does not coexist, a narrower-spectrum antiparasitic should be recommended. Treatment with **Atrevia® 360° Spot On** should be based on veterinary diagnosis, the local epidemiological situation, and/or the epidemiological situation in the area the dog has visited or will visit. If, based on professional advice, further administration of the product is required, any subsequent administration should follow the minimum 12-week interval schedule.

##### Ectoparasites

One dose of **Atrevia® 360° Spot On** is effective for the treatment of fleas and ticks for 12 weeks, eliminates ear mite infestations within 1 month, and demodicosis and notoedric mange infestations within 2-3 months. The absence of mites can be confirmed by two consecutive monthly skin scrapings. If a mite infestation recurs, consult your veterinarian. For the treatment of notoedric mange mite infestations, for demodicosis, mange mites, or mixed infestations, administer a single dose. However, if necessary, treatment should be repeated until skin scrapings—no more than one month apart—are negative on at least two consecutive occasions. It is advisable to also treat any underlying disease. If the mite infestation recurs, consult your veterinarian. It helps significantly reduce clinical signs associated with mites, such as plaques, scales, and crusts; comedones, papules, and pustules; alopecia; and erythema.

Treatment with **Atrevia® 360° Spot On** can be started at any time of year, preferably starting one month before fleas become active and then continuing continuously according to the aforementioned time interval. In areas where fleas are present year-round, treatment should be extended year-round without interruption. To prevent the possibility of flea reinfestation, it is recommended to treat all pets in the household at the same time.

Fleas and ticks need to feed on the dog to be exposed; therefore, the risk of contracting parasitic diseases during the initial period cannot be ruled out.

##### Nematodes

**Atrevia® 360° Spot On** can be used as part of a seasonal ectoparasite treatment for dogs with diagnosed gastrointestinal nematode coinfections. A single treatment is effective for the treatment of gastrointestinal nematodes. When necessary, dogs can be treated again at 12-week intervals. If additional nematode treatment is required within 12 weeks of the next treatment, the nematode treatment should be continued with a specific product. Similarly, at the discretion of a qualified veterinarian, **Atrevia® 360° Spot On may be restarted** as part of a comprehensive 3-monthly treatment. If, after 12 weeks, concomitant nematode treatment is not required, the seasonal flea and/or tick treatment can be continued with another ectoparasitic product.

##### Dirofilariosis and angiostrongylosis

One dose of **Atrevia® 360° Spot On** prevents angiostrongylosis (*A. vasorum*) and heartworm disease (*D. immitis*) for one month. It is effective against new *D. immitis* larvae (L3) for 60 days after administration and is effective against *D. immitis* larvae (L3 and L4) that have infested the dog within the previous 30 days. Therefore, for continuous heartworm prevention, dogs should be treated every 12 weeks.

If used as a substitute for another angiostrongylus or heartworm preventative, the first dose of **Atrevia® 360° Spot On** should be administered 30 days after the last dose of the previous veterinary medicinal product. In endemic areas, dogs should receive angiostrongylus preventative, or heartworms at monthly intervals. **Atrevia® 360° Spot On** may be administered again at 12 weeks' notice, if necessary, and the alternate preventative treatment may be discontinued up to 30 days later. It is recommended that heartworm prevention treatment be continued for at least one month after the last exposure to mosquitoes.

Dogs living in heartworm-endemic areas, or those traveling to these areas, may be infected with adult heartworms. Therefore, it is recommended that animals 6 months or older living in endemic areas be screened for adult heartworm infestations before applying **Atrevia® 360° Spot On**. This is because no therapeutic effect has been established against adult forms of *Dirofilaria immitis*. For the prevention of heartworm disease in dogs that will be temporarily in endemic areas, **Atrevia® 360° Spot On** should be applied before the dog's first exposure to mosquitoes and should continue to be applied every 12 weeks until the dog returns to a non-endemic area. The period between treatment and return from endemic areas should not exceed 8 weeks.

##### Cestodes

For the treatment and control of *Echinococcus* spp., *Taenia* spp., *Dipylidium caninum*, **Atrevia® 360° Spot On** should be applied once as a single treatment. If additional tapeworm treatment is required within 12 weeks of the next treatment, tapeworm treatment should be continued with a dedicated product, similarly, and at the discretion of a healthcare professional, **Atrevia® 360° Spot On may be restarted** as part of a comprehensive 3-month treatment. If concomitant tapeworm treatment is not required after 12 weeks, seasonal flea and/or tick treatment may be continued with another antiparasitic product.

##### Puppies

They should be weighed regularly. Rapidly growing puppies that exceed the initial weight range during the retreatment interval can be retreated for fleas and ticks at 2-month intervals. Treatment can be adapted by the veterinarian to accommodate individual weight changes. Treatment of puppies under 9 weeks of age and/or dogs weighing less than 2.25 kg should be based on a benefit-risk assessment conducted by the responsible veterinarian.

##### Endurance

Parasite resistance to any group of antiparasitic agents can develop after frequent and repeated use of a product from that

group. Therefore, the use of **Atrevia® 360° Spot On** should be based on a medical evaluation of each individual case and on local epidemiological information on the current susceptibility of the target dogs, in order to reduce the likelihood of future resistance due to selection.

##### Tolerance and Safety

##### Fluralaner

It has been proven safe in:

- Studies have shown that **Atrevia®** (brand name of fluralaner) It is completely safe for use in the treatment and control of major ectoparasites in naturally infested canines.
- Dogs older than 8 weeks. Treatment every 2 months has been shown to be well tolerated.
- Reproductive, pregnant, or lactating females. In a reproductive study, adult Beagle dogs were treated at up to 3 times the recommended dose, 3 treatments at 8-week intervals, initiated 12 weeks (males) and 4 weeks (females) before anticipated mating. Treatment continued in males until delivery of females, and in females until weaning of pups. No adverse effects were observed in adults, including their reproductive performance, or the number of puppies born or survived.

- Puppies from 8 weeks of age or over 2 kg. Indeed, during three treatments with shorter intervals (8 weeks) than those recommended, Beagle puppies treated at 1, 3, and 5 times the maximum recommended dose (25 to 60 mg/kg) tolerated the treatment very well. No dose-related effects were observed on food consumption, body weight, clinical parameters, physical variables, or clinical pathology.

- Collie breed dogs and dogs lacking multidrug resistance protein 1 (MDR1). The safety and tolerance of fluralaner has been measured in Collie breed dogs with a proven mutation in the MDR1 gene (multidrug resistance gene), treating them with 168 mg/kg of low (3 times the recommended dose). Evidence that fluralaner is very safe in dogs with this genetic condition, since no clinical signs associated with neurotoxicity were observed, and no adverse reactions were evident during the 112 days of post-treatment observation. This was also evidenced in healthy Beagle breed dogs, administered doses of up to 280 mg/kg (5 times the recommended dose), at 8-week intervals, not giving rise to any findings related to the treatments that could be contrasted by clinical and pathological observation or in macro and microscopic post-mortem examination.

From the above it follows that, according to the maximum dose used in studies with fluralaner - 280 mg/kg (more than 11 times the clinical dose) - it presents a safety dose up to 8 times higher than that of other isoxazolines.

Safety data collected on fluralaner during field studies in Europe and the U.S. showed that treated animals generally tolerated the product well at the recommended dose. In European studies, mild and transient diarrhea, vomiting, lack of appetite, and excessive salivation were observed in 1.6% of dogs in the first few days after treatment. Studies conducted with **Atrevia®** (the brand name of fluralaner) showed that it is very well tolerated, reporting adverse effects in only 1.3% of cases.

Regarding owner safety, since fluralaner is administered orally and acts systemically, no chemical residues are found on dogs' coats after treatment. Therefore, unlike topically administered products, there is no risk of contamination or toxicity to other animals, including humans (especially children), from direct contact with treated animals.

Finally, considering its mechanism of action, fluralaner is extremely selective for arthropod receptors compared to those of mammals, including humans, which further extends its large safety margin.

##### Moxidectin

Milbemycins are generally not toxic to mammals because they lack glutamate-activated chloride channels and because these compounds do not readily cross the blood-brain barrier, where mammalian GABA receptors are located. Therefore, moxidectin is a safe drug that can be used several times the therapeutic dose without causing clinical signs of toxicity in most domestic animals.

Eighteen beagle dogs received a dose of 250 mg/kg and eighteen dogs received a dose of 1000 mg/kg of oral moxidectin. The drug was well tolerated by the dogs, with no apparent clinical toxicity or emesis.

Groups of purebred Beagle dogs (6/sex/dose) received diets containing 0, 260, 520, or 1150 mcg/kg/day for 52 weeks. No signs of toxicity occurred and body weight remained comparable to controls throughout the study. There were no abnormalities in hematologic parameters, clinical chemistry, or urinalysis, and ophthalmoscopic examinations were normal. No gross or microscopic abnormalities were observed at necropsy.

The use of moxidectin as an antiparasitic and filaricidal preventative has no effects on fertility or reproductive performance, no teratogenic effects, and no restrictions on pregnant females.

Regarding moxidectin hypersensitivity, recent scientific studies have determined that hypersensitivity to macrocyclic lactones is individual, caused by a mutation in the MDR1 locus, with a consequent deficiency in P-glycoprotein (P-gp), a protein that affects the transport of this drug (frequent in the Collie breed and various shepherds). P-gp is a transmembrane glycoprotein that modulates the intracellular to extracellular transport of certain molecules, including avermectins, and limits the accumulation of several substrates in potentially sensitive tissues. In the mouse strain with this deficiency, it was found that the concentration in the brain was 90 times higher and between 3 and 4 times higher in other tissues than in mice without the P-gp deficiency. Therefore, it is concluded that the presence of P-gp in the blood-brain barrier, in the intestinal mucosa and in the placenta, appears to be the protective barrier against the adverse effects of avermectins.

Ivermectin and doramectin have been shown to have greater affinity for P-gp compared to moxidectin. Hypersensitivity symptoms may include neurological signs such as depression, ataxia, and blindness.

##### Praziquantel

- In dogs, daily administration of 60 to 180 mg/kg for 4 weeks was not toxic.
- Puppies aged 4 to 5 weeks tolerated doses of 55 mg/kg orally (2.1 to 2.5 times the recommended dose in **Atrevia® 360°**) or parenteral without undesirable effects.
- Praziquantel offers a high safety margin (40 times the recommended dose) in dogs and cats.

##### Adverse Reactions

- Drugs in the isoxazole class have been warned to have the potential to cause neurological adverse effects (e.g., muscle tremors, ataxia, seizures) in dogs and cats. These effects have also been observed in patients with no history of neurological disorders.
- Mild and transient skin adverse reactions may occur at the application site (alopecia, erythema, skin peeling and itching).
- In dogs, daily administration of 60 to 180 mg/kg for 4 weeks was not toxic.
- Apart from the possible adverse reactions mentioned above, dogs generally tolerate the three compounds in **Atrevia® 360° Spot On very well** at therapeutic doses.
- A potential mistake when treating dogs—one that can cause overdoses and should therefore be avoided—is giving puppies or small animals pipettes approved only for larger dogs.
- If you observe or suspect any serious or other reactions not listed above, contact your veterinarian immediately.

##### Contraindications

- Do not use in case of known hypersensitivity or any of the active substances.
- Although at the recommended doses, moxidectin has been well tolerated in dogs with multidrug-resistant protein 1 (MDR1) deficiency – unless the risk/benefit ratio at the discretion of a professional warrants it and the absence of P-glycoprotein (P-gp) deficiency is confirmed – it is **NOT** recommended to administer to dogs of the Collie breed (Border Collie, Shetland Shepherd, Australian Shepherd, Longhaired Whippet) and English Shepherds (Bottal) and related breeds or their crosses since they have a higher risk of developing neurotoxicity even at the recommended doses.
- Do not use in dogs with severe liver disease or severe hypoproteinaemia.

##### Precautions for Use in Animals

- Avoid contact of the product with the animal's eyes, nose, and/or mouth. If accidental eye contact occurs, rinse eyes immediately with clean water. If eye irritation persists, consult a veterinarian.
- Do not administer on irritated and/or injured skin.
- Do not inject, administer orally or by any other route other than topically, as directed.
- Apply as indicated above to avoid licking and/or ingestion of the product.
- Prevent recently treated animals from licking each other.
- Prevent treated dogs from coming into contact with untreated animals, children, or furniture until the area is dry.
- It is not recommended for use in dogs under 8 weeks of age or weighing less than 2.25 kg. If necessary, treatment of animals under 8 weeks of age and/or weighing less than 2.25 kg should be based on a benefit-risk assessment by the responsible veterinarian.
- Shampooing or immersing the animal in water immediately after treatment may reduce the product's effectiveness. Therefore, treated animals should not be bathed until the solution has dried (48 hours after application). The effectiveness of the product has not been demonstrated in these cases.
- Do not administer **Atrevia® 360° Spot On** to smaller animals, approved for dogs with a larger body weight.
- Prevent recently treated animals from licking each other.
- Although the active ingredients in **Atrevia® 360° Spot On** have been shown to be safe during pregnancy, lactation, and breeding dogs, the safety of the combination has not been demonstrated during these stages. Unless the risk/benefit ratio warrants it in the judgment of a professional, its use is not recommended in these animals.
- At the start of treatment, the risk of transmission of ectoparasite-mediated diseases is greatly reduced due to the rapid onset of action of **Atrevia® 360° Spot On**. However, since parasites must begin feeding on the pet to be exposed, the risk of transmission of these diseases cannot be excluded.
- To help control the flea population, it is recommended to treat all dogs in the household with **Atrevia® 360° Spot On** at the same time.
- Fleas often infest the pet's bedding, basket, and regular resting areas, such as carpets and textiles, which should be treated with a suitable insecticide and vacuumed out in the case of a massive infestation at the beginning of treatment.
- Fluralaner is a member of the isoxazole class. This class has been associated with neurological adverse reactions

including tremors, ataxia, and seizures. Seizures have been reported in dogs receiving isoxazole-class medications, even in dogs with no history of seizures. Use with caution in dogs with a history of seizures or neurological disorders.

- **Atrevia® 360° Spot On** contains moxidectin (a macrocyclic lactone), so it should always be used under veterinary supervision. If it is used in Collies, Border Collies, Australian Shepherds and other shepherds, Whippets and related breeds, or their crosses, special care should be taken with the dosage (always adjusting to the lower range) and recommended frequencies. In these cases, it is recommended to check whether the patient has P-glycoprotein (P-gp) deficiency.
- Patients must test negative for heartworm disease before starting **Atrevia® 360° Spot On** preventative treatment.
- For dogs that have experienced or are suspected of having an overdose, it is strongly recommended to consult with a 24-hour poison control center that specializes in providing specific information for veterinary patients.
- Do not administer together with other macrocyclic lactones.
- Do not administer to seriously debilitated animals.
- Keep the product in its original packaging until ready to use.
- Agrovet Market SA is not responsible for the consequences arising from the use (of the product) other than that indicated in this insert.

##### Precautions to be Taken by the Person Applying the Product

- The medicine should not be used by people with hypersensitivity to the active substances.
- Do not smoke, drink or eat during application.
- Preferably, wear gloves when administering the product and wash your hands after handling the pipettes.
- Accidental ingestion of this product may cause adverse effects, such as transient excretory neurological signs. If this occurs, consult a physician immediately and show this insert or the **Atrevia® 360° Spot On** box.
- Keep the medicine in its original container. Use pipettes should be disposed of immediately in accordance with current regulations. In case of accidental ingestion, consult a doctor and show this insert or the product box.
- Avoid direct contact of the product with skin and/or mucous membranes. In very rare cases, adverse skin reactions have been reported after skin contact. If this occurs, consult a doctor and show him or her this insert or the product box. Whenever possible, wear gloves when handling the product.
- If skin contact occurs, wash the affected area immediately with soap and water.
- The application site may take up to 48 hours to dry, avoid direct contact with your skin until this time has elapsed.
- In case of contact with eyes, rinse immediately with plenty of water. May cause eye irritation.
- Flammable. Keep away from heat, sparks, flames, or other ignition sources.
- In case of spillage, remove excess product with paper and clean the area with detergent.

##### Interactions with other medicinal products and other forms of interaction

- Due to its high plasma protein binding, fluralaner may act competitively with other drugs with similar pharmacological characteristics, including nonsteroidal anti-inflammatory drugs (maropitant, NSAIDs, warfarin, etc.). These interactions are unlikely to be of clinical interest, as the increased free drug concentrations will be balanced by increased clearance.
- Moxidectin, as a macrocyclic lactone, is a substrate for P-glycoprotein (P-gp). Therefore, during treatment with this product, other products that may inhibit P-gp (cyclosporine, ketoconazole, spirosporol, verapamil, other macrocyclic lactones, etc.) should only be used concomitantly according to a risk/benefit assessment by the responsible veterinarian.
- Simultaneous administration of praziquantel and dexamethasone may reduce the plasma concentration of praziquantel.
- The safety of fluralaner in combination with other active ingredients such as deltamethrin, milbemycin oxime, moxidectin, pyrantel, ivermectin, or praziquantel has been documented.

##### Storage

Store in a cool, dry place in its original packaging, protected from light. Do not store above 30°C. Keep out of reach of children and pets.

##### Commercial Presentation

**Atrevia® 360° Spot On** is available in five presentations: 11.56/6.6/46.35 mg (Mini), 22.8/3.2/22.8/91.67 mg (Small), 47.14/4.5/74.1/53.4 mg (Medium), 91.4/2.9/49/366.68 mg (Large) and 137.2/3.2/137.2/350.02 mg (X-Large) of fluralaner/moxidectin

de pulgas o garrapatas de los perros. Al parecer las isoxazolinas no tienen resistencia cruzada con otros antiparasitarios que actúan sobre los mismos receptores.

**Moxidectina**

Es una avermectina moderna (actona macrocíclica de segunda generación) de la familia de la milbemicina. Es un parasicida activo frente a gran número de parásitos internos y externos. Es activa frente a las fiasas larvas L3, L4 y L5 de *Dirofilaria immitis* y frente a diversos estadios de nemátodos gastrointestinales: adultos de *Toxocara canis*, larvas de L4 y estadios inmaduros (L5) de *Ancylostoma* spp., L4 de *Dirofilaria immitis* y estadios inmaduros (L5) de *Angiostrongylus vasorum*.

Posee una estructura similar a las avermectinas, (ivermectina y doramectina). Aunque todas estas moléculas tienen el mismo modo de acción, la moxidectina tiene un menor peso molecular, mayor hidrofobicidad y afinidad lipofílica que las demás.

Actúa afectando la actividad de los canales de cloro en el sistema nervioso de los nematodos y artrópodos. Se une a los canales que incrementan la permeabilidad de la membrana a los iones clúrico con la consecuente inducción a un estado de reposo reversible. Esto inhibe la actividad eléctrica de las neuronas en los nemátodos y en las células musculares en los artrópodos, produciendo ataxia, parálisis y posterior muerte del parásito. Las avermectinas también aumentan la liberación del GABA (ácido gamma aminobutírico) en las neuronas presinápticas. El GABA actúa como neurotransmisor iniciador y bloquea la estimulación post sináptica de la neurona adyacente del nematodo o de la fibra muscular del artrópodo.

Interfiere en la reproducción de parásitos a través de un mecanismo desconocido, causando reducción en la oviposición en garrapatas, formación de huevos anormales en nemátodos y machos y hembras del género *Dirofilaria*. La moxidectina por vía topocal, es activa frente a larvas (L3 y L4) de *Dirofilaria immitis*, pero no frente a gusanos adultos. Se ha demostrado que el efecto larvicida sobre las larvas de *Dirofilaria immitis* dura más de 60 días y sobre las larvas de *D. immitis* que infestaban al hospedador hasta 30 días antes del tratamiento.

**Praziquantel**

Es un derivado sintético de la isoquinolina-pirazina. El praziquantel se absorbe rápidamente a través de la superficie de los parásitos y afecta la permeabilidad de la membrana en los cestodos, interfiriendo en los flujos de cationes divalentes, especialmente en la homeostasis del ion calcio, que se cree que contribuye a la rápida contractura muscular y vasculización. Esto resulta en el regurgitado del parásito (por vasculización focal), contracción y parálisis, interrupción del metabolismo, y finalmente conduce a la muerte y expulsión del parásito. De forma ocasional pueden observarse fragmentos desintegrados y parcialmente digeridos en las heces.

**Farmacocinética**

*Furilaraner*

Furilaraner se absorbe y distribuye rápidamente de la zona tópic de administración hasta el pelaje, la piel y los tejidos subyacentes, desde donde se absorbe lentamente hacia el sistema vascular, llegando a sus concentraciones máximas en plasma entre 3 y 21 días luego de la aplicación. Entre el día 7 y 63 se observa una meseta en el plasma del animal, después de lo cual la concentración disminuye poco a poco. Se destruye bien en los tejidos y alcanza su máxima concentración en el tejido graso, seguido por el riñón. La moxidectina se acumula en la grasa (por vasculización focal), contractura y parálisis, interrupción del metabolismo, y finalmente conduce a la muerte y expulsión del parásito. De forma ocasional pueden observarse fragmentos desintegrados y parcialmente digeridos en las heces.

**Moxidectina**

La moxidectina es de naturaleza más lipofílica que la ivermectina y otras avermectinas y se almacena en la grasa. Esta puede ser la explicación de su mayor permanencia en el cuerpo. Tiene una amplia distribución desde el torrente sanguíneo a diferentes tejidos. La alta lipofilia de la moxidectina facilita su deposición en el tejido adiposo (más que en cualquier otro tejido), lo que podría actuar como un depósito de fármacos que contribuye a la larga persistencia y a su efecto de larga acción en el cuerpo. La moxidectina tiene un mayor volumen de distribución y una vida media de eliminación mucho más larga que la ivermectina.

La moxidectina se absorbe fácil y rápidamente de forma sistémica después de la desfosforilación tópica, alcanzando las concentraciones máximas en el plasma en un plazo de 1-5 días después de su aplicación. Se elimina lentamente del plasma (t½ = 26 días) mediante la excreción biliar (sufriendo una muy limitada biotransformación por hidroxilación), finalmente es excretada con las heces, casi de manera intacta.

**Praziquantel**

Administrado por vía topocal, praziquantel se absorbe hacia el torrente sanguíneo. Después de la absorción, la droga es distribuida a todos los órganos. El praziquantel es metabolizado en formas inactivas en el hígado y excretado en la bile. Dentro de las 24 horas, se excreta más del 95% de la dosis administrada, excretándose solamente trazas de praziquantel sin metabolizar a través de la orina y las heces por igual.

**Especies de Destino**

Caninos.

**Indicaciones de Uso**

Para el tratamiento y control de infestaciones mixtas causadas por endoparásitos y ectoparásitos en perros, siempre que se requiera una acción concomitante contra garrapatas, pulgas, ácaros, nemátodos y cestodos; previniendo simultáneamente la dirofilariosis. La acción contra ectoparásitos dura 12 semanas. Cuando se administra repetidamente a intervalos de 12 semanas, previene de forma continuada la dirofilariosis producida por *Dirofilaria immitis* (gusano del corazón).

**Ectoparásitos:**

- Tratamiento y prevención de las infestaciones por pulgas (*Ctenocephalides felis* y *Ctenocephalides canis*). Adicionalmente controla la infestación de pulgas en el medio ambiente y áreas donde el animal tiene acceso.
- Tratamiento y prevención de las infestaciones por garrapatas (*Ixodes ricinus*, *Ixodes hexagonus*, *Ixodes scapularis*, *Ixodes holocyclus*, *Dermacentor reticulatus*, *Dermacentor variabilis* y *Rhipicephalus sanguineus* (adultas y juveniles)).
- Tratamiento de las infestaciones por ácaros de la piel: demodicosis (*Demodex canis*) y sarna sarcóptica (*Sarcoptes scabiei* var. *canis*).
- Tratamiento de las infestaciones por ácaros de del oído (*Otodectes cynotis*).
- Control de la dermatitis alérgica por picadura de pulgas (DAPP), como parte de una estrategia terapéutica.
- Protección contra infecciones por *Babesia canis* (transmitida por garrapatas del género *Dermacentor* reticulatus).

**Nemátodos:**

- Tratamiento de las infecciones por nemátodos gastrointestinales: ascáridos, anelostomas y tricúridos (larvas L4, adultos inmaduros L5 y adultos de *Toxocara canis*, *Ancylostoma caninum* y *Uncinaria stenocephala*, adultos de *Ancylostoma braziliense*, *Toxascaris leonina* y *Trichuris vulpis*).
- Prevención de dirofilariosis (larvas L3 y L4) y tratamiento de microfilarias circulantes de *Dirofilaria immitis*.
- Prevención (larvas L5 de *Dirofilaria repens*), tratamiento de la dirofilariosis subcutánea (estadios adultos de *Dirofilaria repens*), y reducción de microfilarias circulantes (*Dirofilaria repens*).

**Cestodos (tenias):**

- Echinococcus multilocularis*, *Echinococcus granulosus* (tenia del quiste hidatídico),
- Taenia hydatigena*, *Taenia pisiformis*, *Taenia taeniformis*,
- Dipylidium caninum*.

**Consideraciones adicionales con respecto a las indicaciones de uso:**

- La efectividad del producto está ligada a la fijación de pulgas y garrapatas al huésped y al inicio de su alimentación para así exponerse al furilaraner. Este efecto se da dentro de las 8 horas pos fijación en el caso de pulgas y 12 horas pos fijación en el caso de garrapatas.

El efecto preventivo frente a las reinstestaciones es el resultado de la actividad aductiva, de la reducción en la producción de huevos (las pulgas mueren antes de producir huevos viables), de la inviabilidad de los mismos (concentraciones muy bajas de furilaraner detienen la producción de huevos viables por las pulgas) y por su efecto contra el desarrollo de estadios inmaduros (garrapatas) y persiste hasta 12 semanas tras una única administración.

- Se ha demostrado que el efecto residual sobre el control de pulgas y garrapatas, luego de una aplicación, se mantiene hasta por un mínimo de 95 días.
- Atrevia® 360° Spot On** contribuye al control de la población medio ambiental de pulgas en áreas visitadas por los perros tratados. Su efecto ambiental es capaz de reducir las infestaciones de pulgas en caninos no tratados que vivan en el mismo ambiente que caninos tratados.
- En estudios de laboratorio, furilaraner ha mostrado también eficacia contra larvas de mosquitos (*Aedes aegypti*) y cañifandos (*Lucilia cuprina*), hembras adultas de *Rhipicephalus (Rhipicephus) microplus*, y rinitas de garrapatas iblandas (*Gnathostatos moultoni*).
- Atrevia® 360° Spot On** no es eficaz frente a adultos de *Dirofilaria immitis*. Sin embargo la administración accidental a perros infectados con gusanos del corazón adultos no debe plantar problemas de seguridad. Los perros que vivan en zonas endémicas de dirofilaria (o los que hayan viajado a zonas endémicas) podrían estar infectados con adultos de dirofilaria. El mantenimiento de la eficacia de las lactonas macrocíclicas es fundamental para el control de *Dirofilaria immitis*. Para minimizar el riesgo de selección de resistencias, se recomienda que los perros sean examinados para detectar antígenos circunfiales y microfilarias en la sangre al comienzo de cada temporada de tratamiento preventivo. Solo deberían tratarse animales negativos.

**Via de Administración y Dosis, Consideraciones y Directivas para su Correcta Administración**

**Atrevia® 360° Spot On** se administra por vía topocal (unción dorsal puntual) de sero al peso del animal. Para ello, hay cinco presentaciones de pipetas que se administran de acuerdo con la siguiente tabla (las dosis corresponden a 25-56 mg de furilaraner/kg, a 2-5-6 mg de moxidectina/kg y a 10-22 mg de praziquantel, dentro de cada rango de peso):

| Presentación                         | Tamaño del Perro | Peso Corporal | Pipetas                                    |                                   |                                   |                                    |                                    |
|--------------------------------------|------------------|---------------|--|-----------------------------------|-----------------------------------|------------------------------------|------------------------------------|
|                                      |                  |               | Pipeta 0.45 ml                             | Pipeta 0.9 ml                     | Pipeta 1.78 ml                    | Pipeta 3.56 ml                     | Pipeta 5.34 ml                     |
|                                      |                  |               | Furilaraner<br>Moxidectina<br>Praziquantel | 115.65 mg<br>11.56 mg<br>46.35 mg | 228.72 mg<br>22.87 mg<br>91.67 mg | 457.46 mg<br>45.74 mg<br>183.34 mg | 914.92 mg<br>91.49 mg<br>366.68 mg |
| <b>Atrevia® 360° Spot On Mini</b>    | Perros Miniatura | 2.25 - 4.5 Kg |  |                                   |                                   |                                    |                                    |
| <b>Atrevia® 360° Spot On Small</b>   | Perros Pequeños  | 4.5 - 9 kg    |  |                                   |                                   |                                    |                                    |
| <b>Atrevia® 360° Spot On Medium</b>  | Perros Medianos  | 9 - 18 kg     |  |                                   |                                   |                                    |                                    |
| <b>Atrevia® 360° Spot On Large</b>   | Perros Grandes   | 18 - 37 kg    |  |                                   |                                   |                                    |                                    |
| <b>Atrevia® 360° Spot On X-Large</b> | Perros Grandes   | 37 - 55 kg    |  |                                   |                                   |                                    |                                    |

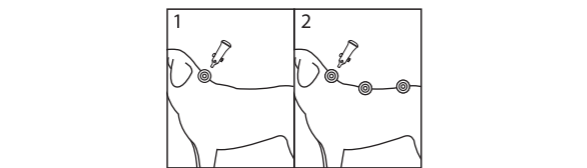
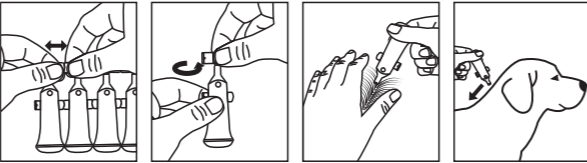
\* Para perros que pesen más de 55 kg, administrar una combinación apropiada de dos pipetas. La subfosforilación podría dar lugar a irritación del punto y favorecer el desarrollo de resistencia.

**Frecuencia de dosis y forma de administración:**

Administre una pipeta de **Atrevia® 360° Spot On** cada 12 semanas. El producto se puede administrar durante todo el año.

**Forma de Aplicación**

Inmediatamente antes de usar, abra la caja y extraiga la pipeta. La pipeta debe sujetarse en posición vertical (con la punta hacia arriba); para abrirla. El tapón debe girarse una vuelta completa en el sentido contrario a las agujas del reloj. Retirar el tapón. La pipeta ya está abierta y lista para su administración. El perro debe permanecer de pie o echado con el lomo horizontal. Situar la punta de la pipeta de manera vertical contra la piel (abriendo bien el pelo) entre las escupulas del perro, a la altura de la cruz (1). Presionar suavemente la pipeta y aplicar todo el contenido **directamente sobre la piel del perro** en un punto, si el volumen es menor a 1 mL, perros hasta 10 kg) o en los cuatro puntos (2) a lo largo de la línea dorsal desde el hombro hasta la base de la cola. Procure administrar no más de 1 mL (aproximadamente) de solución por punto pues parte de la solución podría gotear o derramarse.



**Sobre el uso de la combinación**

**Atrevia® 360° Spot On** solo debe utilizarse cuando se indique el mismo tiempo el tratamiento de ectoparásitos, nemátodos y cestodos. De no coexistir una infestación mixta, se debería recomendar un antiparasitario de espectro más reducido. El tratamiento con **Atrevia® 360° Spot On** debe basarse en el diagnóstico veterinario, la situación epidemiológica local y/o la situación epidemiológica de las zonas que el perro haya visitado a su vida. Si la opinión profesional se requiere una nueva administración del producto, cualquier administración subsiguiente debería seguir el programa de intervalos mínimos de 12 semanas.

**Ectoparásitos**

Una dosis de **Atrevia® 360° Spot On** es eficaz para el tratamiento de pulgas y garrapatas por 12 semanas, elimina las infestaciones de ácaros del oído en 1 mes y sarna demodéctica y notodéctica en 23 meses. La ausencia de ácaros puede confirmarse mediante dos raspados de piel mensuales consecutivos. Si se repite la infestación de ácaros, consulte con su veterinario. Para el tratamiento de infestaciones por ácaros de la sarna notodéctica, ácaros de la sarna demodéctica, o infestaciones de dirofilariosis, administrar una única dosis. Sin embargo, de ser necesario, el tratamiento debería repetirse hasta que los raspados de piel -con un mes de diferencia- sean negativos en al menos dos ocasiones consecutivas. Es aconsejable tratar también cualquier enfermedad subyacente. Si se repite la infestación de ácaros, consulte con su veterinario. Ayuda a reducir significativamente los signos clínicos relacionados a las ascariosis, como son la presencia de placas, escamas y costras; comedones; púrpulas y pústulas; alopecia y eritema.

El tratamiento con **Atrevia® 360° Spot On** puede iniciarse en cualquier época del año, preferentemente iniciando un mes antes de que las pulgas se vuelvan activas y luego, continuamente de acuerdo con el intervalo de tiempo mencionado previamente. En áreas donde las pulgas están presentes durante todo el año, el tratamiento deberá extenderse durante todo el año, sin interrupción. Para erradicar la posibilidad de reinfección de pulgas, se recomienda tratar a todos los animales de la casa al mismo tiempo.

Las pulgas y garrapatas necesitan alimentarse en el perro para exponerse; por lo tanto, no puede descartarse el riesgo de contagio de enfermedades transmisibles por parásitos durante el periodo inicial.

**Nemátodos**

**Atrevia® 360° Spot On** puede utilizarse como parte del tratamiento estacional contra ectoparásitos en perros con infecciones por nemátodos gastrointestinales diagnosticadas. Un solo tratamiento es eficaz para el tratamiento de nemátodos gastrointestinales. Cuando sea necesario, los perros pueden ser tratados de nuevo a intervalos de 12 semanas De requerirse, un tratamiento adicional contra nemátodos; entre las 12 semanas del siguiente tratamiento, se debería continuar con el tratamiento de nemátodos con un producto específico, de igual manera, siempre a criterio profesional, podría volver a administrarse **Atrevia® 360° Spot On** como parte de un tratamiento integral cada 3 meses. Si luego de las 12 semanas, no se requiere un tratamiento concomitante contra nemátodos puede seguirse el tratamiento estacional contra pulgas y/o garrapatas con otro producto ectoparasitario.

**Dirofilariosis y angiostrongilosis**

Una dosis de **Atrevia® 360° Spot On** previene la angiostrongilosis (*A. vasorum*) y dirofilariosis (*D. immitis*) por un mes. Es efectivo frente a nuevas infestaciones por larvas de *D. immitis* (L3) durante 60 días después de su administración y es efectivo frente a larvas de *D. immitis* (L3 y L4) que hayan infestado al perro los 30 días previos. Por lo tanto, para una protección continua frente a la dirofilariosis, los perros deben ser tratados cada 12 semanas.

Si se usa como sustituto a otro preventivo contra angiostrongilosis o dirofilaria, la primera dosis de **Atrevia® 360° Spot On** debe administrarse luego de 30 días a partir de la última dosis del anterior medicamento veterinario. En las zonas endémicas, los perros deberían recibir tratamientos preventivos frente a seurostrongilosis o dirofilarias a intervalos mensuales, pudiéndose a criterio del veterinario de ser el caso, volver a administrarse **Atrevia® 360° Spot On** las 12 semanas suspendiendo el tratamiento preventivo alterno hasta 30 días después. Se recomienda que el tratamiento de prevención de dirofilarias se continúe hasta por lo menos un mes después de la última exposición a los mosquitos.

Los perros que habitan zonas endémicas de filarias, o aquellos que viajen a las mismas, podrían estar infestados por filarias adultas. En este sentido, se recomienda que los animales de 6 meses o mayores, que vivan en zonas endémicas, sean revisados para descartar infestaciones por dirofilarias adultas antes de la aplicación de **Atrevia® 360° Spot On**. Esto porque no se ha establecido efecto terapéutico frente a formas adultas de *Dirofilaria immitis*. Para la prevención de la dirofilariosis en perros que viajen a estar temporalmente en zonas endémicas, **Atrevia® 360° Spot On** debería aplicarse antes de la primera exposición a los mosquitos y debería continuar aplicándose cada 12 semanas hasta que el perro vuelva a un área no endémica. El periodo entre el tratamiento y el regreso desde las áreas endémicas no debe exceder de los 8 semanas.

**Cestodos**

Para el tratamiento y control de *Echinococcus* spp., *Taenia* spp., *Dipylidium caninum*, **Atrevia® 360° Spot On** debe ser aplicado una vez como tratamiento único. De requerirse, un tratamiento adicional contra cestodos en el caso de pulgas del siguiente tratamiento, se debería continuar con el tratamiento de cestodos con un producto específico, de igual manera, siempre a criterio profesional, podría volver a administrarse **Atrevia® 360° Spot On** como parte de un tratamiento integral cada 3 meses. Si luego de las 12 semanas, no se requiere un tratamiento concomitante contra tenias puede seguirse el tratamiento adicional contra pulgas y/o garrapatas con otro producto ectoparasitario.

**Cachorros**

Deben ser pesados regularmente. Los cachorros de rápido crecimiento que superan la banda de peso inicial durante el periodo de re-tratamiento, pueden volver a tratarse para pulgas y garrapatas a intervalos de 2 meses. El tratamiento puede ser adaptado por el veterinario para adaptarse a los cambios de peso individuales. El tratamiento de cachorros de menos de 8 semanas de edad y/o de perros de menos de 2.25 kg de peso debe realizarse en base a la evaluación beneficio-riesgo realizada por el veterinario responsable.

**Resistencia**

La resistencia parasitaria a cualquier grupo de antiparasitarios puede desarrollarse luego de usar frecuentemente y de forma repetida un producto de dicho grupo. Por lo tanto el uso de **Atrevia® 360° Spot On** deberá basarse en la evaluación médica de cada caso individual y en la información epidemiológica local sobre la susceptibilidad actual de los perros destino, a fin de reducir la probabilidad de una futura resistencia por selección.

**Tolerancia y Seguridad**

*Furilaraner*

Ha sido demostrado ser seguro en:

- Estudios realizados demostraron que **Atrevia®** (marca de furilaraner) es completamente seguro para su uso en el tratamiento y control de los principales ectoparásitos en caninos naturalmente infestados.
- Perros mayores de 8 semanas: Se ha demostrado que el tratamiento durante 2 meses es bien tolerado.
- Hembras reproductoras, gestantes o lactando: En un estudio reproductivo, perros adultos Beagle se trataron hasta 3 veces la dosis recomendada, 3 tratamientos a intervalos de 8 semanas, iniciados 2 semanas (machos) y 4 semanas (hembras) antes de la cópula prevista. El tratamiento continuó en los machos hasta el parto de las hembras, y en las hembras hasta el destete de las crías. No se observaron efectos adversos ni en los adultos, ni en su rendimiento reproductivo, ni en el número de cachorros nacidos ni sobrevivientes.
- Cachorros desde las 8 semanas de edad o mayores a 2 kg. En efecto, durante tres tratamientos con intervalos menores (8 semanas) a los recomendados; cachorros Beagle tratados a 1, 3 y 5 veces la dosis máxima recomendada (1.25 a 6.0 mg/kg), toleraron muy bien el tratamiento. No se observaron efectos dosis dependientes relacionados con el producto en el consumo de comida, peso corporal, parámetros clínicos, variables físicas, o patología clínica.
- Perros de raza Collie (perros que carecen de proteína de resistencia múltiforma 1 (MDR1)): La seguridad y tolerancia de *furilaraner* se ha medido en perros de raza Collie con comprobada mutación del gen MDR1 (gen resistente a múltiples fármacos), tratándolos con 168 mg/kg de p.v. (3 veces la dosis recomendada), evidenciándose que *furilaraner* es muy seguro en perros con esta condición genética, ya que no se observó ningún signo clínico que se asocie a neurotoxicidad, además no se evidenció ninguna reacción adversa durante los 112 días de observación post tratamiento). Lo mismo se evidenció<sup>1</sup> en perros de raza Beagle, sarnos, administrándoles dosis de hasta 280 mg/kg (5 veces la dosis recomendada), en intervalos de 8 semanas, no dando lugar a ningún hallazgo relacionado a los tratamientos que pudieron ser contrastados mediante la observación clínica, patológica o en el examen post-mortem macro y microscópico.

De lo antes se desprende que, de acuerdo a la dosis máxima utilizada en los estudios con *furilaraner*-280 mg/kg (más de 11 veces la dosis clínica<sup>1</sup>), éste presenta una dosis de seguridad hasta 8 veces más elevada que la de otras isoxazolinas. Datos de seguridad recogidos sobre *furilaraner* durante estudios de campo en Europa y los EE.UU. mostraron que, por lo general, los animales tratados toleran bien el producto a la dosis recomendada. En los estudios europeos, diarrea, vómito, falta de apetito y salivación excesiva de carácter leve y pasajero se observaron en el 6% de los perros los primeros días tras el tratamiento. Estudios realizados demostraron en **Atrevia®** (marca de furilaraner) es muy bien tolerado, reportando efectos adversos en solo el 1.36% de los casos.

Respecto a la seguridad del propietario, al ser *furilaraner* de administración oral y actuar sistémicamente, no se encuentran residuos químicos sobre el pelaje de los perros tras el tratamiento. Por ello, el contacto de los productos para administración tópica, no hay riesgo de contaminación en otros animales, seres humanos (pobre todo niños) por contacto directo con los animales tratados.

Finalmente, teniendo en cuenta su mecanismo de acción, *furilaraner* es extremadamente selectivo para los receptores de artrópodos con respecto a los de los mamíferos, incluidos seres humanos, lo que extiende aún más su gran margen de seguridad.

**Moxidectina**

Las milbemicinas generalmente no son tóxicas para los mamíferos, ya que estos no tienen canales de cloruro activados por glutamato y porque estos compuestos no atraviesan fácilmente la barrera hematoencefálica en la que se encuentran los receptores GABA de mamíferos. Por ello, la moxidectina, es un fármaco seguro que puede usarse varias veces la dosis terapéutica sin presentar cuadros clínicos de intoxicación en la mayoría de los animales domésticos.

Dieciocho perros Beagle recibieron una dosis de 250 mg/kg y dieciocho perros recibieron una dosis de 1000 mg/kg de moxidectina oral. El fármaco fue bien tolerado por los perros, sin toxicidad clínica aparente ni emesis.

Grupos de perros Beagle de raza pura (6 / sexo / dosis) recibieron dietas que contenían 0, 260, 520 o 1150 mcg/kg/ día, por 52 semanas. No se produjeron signos de toxicidad y el peso corporal se mantuvo comparable a los controles durante todo el estudio. No hubo anomalías en los parámetros hematológicos, bioquímica clínica o análisis de orina, y los exámenes oftalmoscópicos fueron normales. No se observaron anomalías macroscópicas o microscópicas en la necropsia.

El uso de moxidectina como antiparasitario y preventivo de filariosis, no tiene efectos sobre la fertilidad, performance reproductiva, no tiene efectos teratogénicos y no tiene restricciones en hembras preñadas.

Con respecto a la hypersensibilidad a la moxidectina, estudios científicos recientes han determinado que la hypersensibilidad a las lactonas macrocíclicas es individual, producida por la mutación a nivel del locus MDR1, con la consiguiente deficiencia de glicoproteína P (P-Gp), proteína que afecta el transporte de esta droga (frecuente en la raza Collie y diversos pastores). La P-Gp es una glicoproteína transmembrana que modula el transporte intracelular a extraoelral de ciertas moléculas, incluyendo las avermectinas y limita la acumulación de varios sustratos en tejidos potencialmente sensibles. En la capa de ratones con esta deficiencia, se comprobó que la concentración en el cerebro era 90 veces mayor y entre 3 y 4 veces mayor en otros tejidos que en los ratones sin deficiencia de la P-Gp. Por esto, se concluye que la presencia de P-gp en la barrera hematoencefálica, en la mucosa intestinal y en la placenta, parece ser la barrera protectora contra los efectos adversos de las avermectinas.

Se ha demostrado que la ivermectina y doramectina tienen mayor afinidad por la go-P en comparación con la moxidectina. Dentro de los signos de hypersensibilidad se puede presentar signos neurológicos como depresión o ataxia y tridípnea.

**Praziquantel**

- En perros, la administración diaria de 60 a 180 mg/kg durante 4 semanas no resultó tóxico.
- Cachorros de 4 a 8 semanas toleraron dosis de 56 mg/kg por vía oral (2, 1 a 5 veces la dosis recomendada en **Atrevia® 360° Spot On Mini**).
- El praziquantel ofrece un alto margen de seguridad (40 veces la dosis recomendada) en perros y gatos.

**Reacciones Adversas**

- Se ha advertido que los fármacos de la clase de las isoxazolinas tienen el potencial de causar efectos adversos neurológicos (por ejemplo, temblores musculares, ataxia, convulsiones) en perros y gatos. Estos efectos también se han observado en pacientes sin antecedentes de trastornos neurológicos.
- Pueden aparecer reacciones adversas cutáneas y transitorias en el lugar de aplicación (alopécia, eritema, descamación de la piel y prurito).
- En casos poco frecuentes, los efectos adversos notificados en la asociación furilaraner/moxidectina incluyen vómitos, diarrea, letargo, hinchamiento, anorexia, proeza, taquicardia, midriasis y ALI leve/daña (más del doble del rango superior de referencia de 100 U/L) en ausencia de signos clínicos). Dichos efectos adversos se notificaron en una proporción similar a la de los grupos de control.
- Puede presentarse hiperactivación y disnea después de lamer el lugar de aplicación.
- Los efectos adversos son poco probables cuando se administra praziquantel a las dosis recomendadas.
- Aparte de las posibles reacciones adversas mencionadas, en general los perros toleran muy bien los tres compuestos de **Atrevia® 360° Spot On** a las dosis recomendadas.
- Un error potencial al tratar perros - que puede causar sobredosis y por ello debe evitarse- es la administración a cachorros o animales pequeños que se piedad apropiada solo para perros de mayor tamaño.
- Si observa o sospecha de alguna reacción grave u otras no mencionadas, contacte a su veterinario de inmediato.

**Contraindicaciones**

- No usar en caso de hypersensibilidad conocida a alguna de las sustancias activas.
- Aunque a las dosis recomendadas, la moxidectina ha sido bien tolerada en perros con proteína 1-múltiresistente deficiente (MDR1) -salvo la relación riesgo/beneficio a criterio profesional lo amerite y se constate la no deficiencia de glicoproteína P (P-Gp). **NO** se recomienda administrar a perros de la raza Collie (Border Collie, Shetland Shepherd, Australian Shepherd, Longhaired Whippet) y perros pastores ingleses (Border) y las razas relacionadas o sus cruces ya que tienen un mayor riesgo de desarrollar neurotoxicidad incluso a las dosis recomendadas.
- No usar en perros con hepatopatías graves o hipoproteinemias severa.

**Precauciones para su Uso en los Animales**

- Evitar el contacto del producto con los ojos nariz, y/o boca del animal. Si ocurre un contacto ocular accidental, enjuagar los ojos inmediatamente con agua limpia. Si la irritación ocular persiste, consultar al veterinario.
- No administrar sobre piel irritada y/o con lesiones.
- No inyectar, no administrar por vía oral ni por cualquier otro vía que no sea la topocal, tal cual lo indicado.
- Aplicar tal y como se indica más arriba para evitar lamedas y/o consumo accidental del producto.
- Evitar que el (los) animales tratados recientemente se laman entre sí.
- Evitar que los perros tratados entren en contacto con animales no tratados, niños o muelles hasta que la zona esté seca.
- No se recomienda su uso en perros menores de 8 semanas de edad y/o de perros de menos de 2.25 kg de peso. De ser necesario, el tratamiento de animales de menos de 8 semanas de edad y/o de menos de 2.25 kg de peso debe realizarse en base a la evaluación beneficio-riesgo realizada por el veterinario responsable.
- El lavado con champú o la inmersión del animal en agua directamente después del tratamiento puede reducir la eficacia del producto. Por lo tanto, los animales tratados no deben ser bañados hasta que la solución se haya secado; (48 horas siguientes a la aplicación). La eficacia del medicamento no ha sido demostrada en estos casos.
- No administrar **Atrevia® 360° Spot On** a animales de menor peso, aprobados para perros de mayor peso corporal.
- No administrar **Atrevia® 360° Spot On** a animales menores de 8 semanas de edad.
- Aunque los compuestos activos de **Atrevia® 360° Spot On** han demostrado ser seguros en gestación, lactancia y en perros reproductores; no ha quedado demostrada la seguridad de la combinación durante estas etapas. Salvo que la relación riesgo/beneficio a criterio profesional lo amerite, no se recomienda su uso en estos animales.
- Al iniciar el tratamiento, el riesgo de transmisión de enfermedades mediadas por ectoparásitos se reduce en gran porcentaje debido al rápido inicio de la acción de **Atrevia® 360° Spot On**. Sin embargo, en la medida de que los parásitos deben iniciar la alimentación en la mascota para estar expuestos, no puede excluirse el riesgo de la transmisión de dichas enfermedades.
- Para ayudar al control de la población de pulgas, se recomienda tratar a todos los perros de la casa con **Atrevia® 360° Spot On** en mismo tiempo.

- Con frecuencia, las pulgas infestan la cesta, cama y zonas habituales de descanso del animal, como alfombras y textiles, que deberían tratarse con un insecticida adecuado y aspirarse en caso de infestación masiva al comienzo del tratamiento.
- Furilaraner es miembro de la clase isoxazolina. Esta clase se ha asociado con reacciones adversas neurológicas que incluyen temblores, ataxia y convulsiones. Se han reportado en humanos en perros que reciben medicamentos de clase isoxazolina, incluso en perros sin antecedentes de convulsiones. Usar con precaución en perros con antecedentes de convulsiones o trastornos neurológicos.
- Atrevia® 360° Spot On** contiene moxidectina (una lactona macrocíclica), por lo que se utilizará siempre bajo supervisión veterinaria. Si se decide usar en las razas Collie, Scottish Border Collie, Pastor Australiano y otros pastores, Whippet<sup>1</sup> y razas relacionadas<sup>2</sup> o sus cruces se deberá tener un cuidado especial con la dosis (ajustar siempre al rango menor) y frecuencias recomendadas. En estos casos, se recomienda chequear si el paciente presenta o no la deficiencia de glicoproteína P (P-Gp).
- Los pacientes deben ser negativos a la dirofilariosis antes de comenzar el tratamiento preventivo **Atrevia® 360° Spot On**.
- Para los perros que han experimentado o se sospecha de que han experimentado una sobredosis, se recomienda encarecidamente consultar con un centro de consulta de envenenamiento de 24 horas que se especializa en proporcionar información específica para los pacientes veterinarios.
- No administrar conjuntamente con otros lactonas macrocíclicas.
- No administrar a animales sensibles debilitados.
- Mantener el producto en su envase original hasta su uso.
- Agrovet Market S.A. no se responsabiliza por las consecuencias derivadas por el uso (del producto) diferente al indicado en este inserto.