

For 3 months effectiveness (1 mL/3 kg)

Dog Weight Range (kg)				mL	Dog Weight Range (kg)				mL
2,00	3,00	kg	1,0		33,00	36,00	kg	12,0	
3,00	6,00	kg	2,0		36,00	39,00	kg	13,0	
6,00	9,00	kg	3,0		39,00	42,00	kg	14,0	
9,00	12,00	kg	4,0		42,00	45,00	kg	15,0	
12,00	15,00	kg	5,0		45,00	48,00	kg	16,0	
15,00	18,00	kg	6,0		48,00	51,00	kg	17,0	
18,00	21,00	kg	7,0		51,00	54,00	kg	18,0	
21,00	24,00	kg	8,0		54,00	57,00	kg	19,0	
24,00	27,00	kg	9,0		57,00	60,00	kg	20,0	
27,00	30,00	kg	10,0		60,00	63,00	kg	21,0	
30,00	33,00	kg	11,0		63,00	66,00	kg	22,0	
* For heavier dogs, increase at a rate of 1 mL/3 kg									

- For the treatment of demodectic, sarcoptic and/or otodectic mange, administer a single dose. Since demodectic mange is multifactorial, it is advisable to diagnose and treat any underlying disease. The need for and frequency of retreatment should follow the advice of the veterinarian.
- The absence of mites can be confirmed by two consecutive scrapings every 15-30 days. If mite infestation recurs, consult your veterinarian. For ear mite infestations, a veterinary check-up is necessary 28 days after treatment. Your veterinarian will decide if any further treatment is necessary.
- The application of **Atrevia® Versa Gel** helped to significantly reduce the clinical signs related to acarosis, such as the presence of plaques, scales and crusts; papules and pustules; alopecia and erythema.

Atrevia® Versa Gel is a gel Highly palatable bioadhesive, which makes it easy to administer due to its high acceptance and level of adherence in the oral cavity. Alternatively, if necessary, it can be administered by opening the animal's mouth and placing the tip of the syringe in the deep back part of the tongue like any other medication. The syringe cannula facilitates this operation.

Treatment with **Atrevia® Versa Gel** can be started at any time of the year, preferably starting one month before fleas become active and then continuously according to the time interval mentioned above. In areas where fleas are present throughout the year, treatment should be extended throughout the year, without interruption. To eradicate the possibility of flea re-infestation, it is recommended to treat all animals in the household at the same time.

In dogs older than 8 weeks, treatment every 2 months has been shown to be well tolerated. Puppies should be weighed regularly. Rapidly growing puppies that outgrow the initial weight band during the re-treatment interval may be re-treated for fleas and ticks at 2-month intervals. Treatment may be adapted by the veterinarian to suit individual weight changes.

Studies have not shown statistical differences between treatment with **Atrevia® Versa Gel** and other commercial products based on fluralaner.

Tolerance and Safety

Studies have shown that **Atrevia® Versa Gel** is completely safe for use in the treatment and control of the main ectoparasites in naturally infested canines.

Fluralaner has been shown to be safe in:

- Breeding, pregnant or lactating females. In a reproductive study, adult Beagle dogs were treated up to 3 times the recommended dose, 3 treatments at 8-week intervals, initiated 12 weeks (males) and 4 weeks (females) prior to expected mating. Treatment continued in males until delivery of females, and in females until weaning of pups. No adverse effects were observed in adults, their reproductive performance, or the number of pups born or surviving.
- Puppies from 8 weeks of age or over 2 kg. Indeed, during three treatments with shorter intervals (8 weeks) than 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-dependent effects related to the product were observed in food consumption, body weight, clinical parameters, physical variables, or clinical pathology.
- Collie dogs and dogs lacking multidrug resistance protein 1 (MDR1). The safety and tolerance of fluralaner has been measured in Collie dogs with proven mutation of the MDR1 gene (multidrug resistance gene), treating them with 168 mg/kg of bw (3 times the recommended dose), showing 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 observed during the 112 days of observation post treatment¹. The same¹ was observed in healthy Beagle dogs, administering doses of up to 280 mg/kg (5 times the recommended dose), at intervals of 8 weeks, without giving rise to any findings related to the treatments that could be contrasted through clinical, pathological observation or in the macro and microscopic post-mortem examination.

It follows from the above that, according to the maximum dose used in the 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 USA showed that the product is generally well tolerated by treated animals at the recommended dose. In the European studies, mild and transient diarrhea, vomiting, loss of appetite and excessive salivation were observed in 1.6% of dogs in the first few days after treatment. Studies have shown that **Atrevia® Versa Gel** is very well tolerated, with adverse events reported in only 1.36% of cases.

Regarding the owner's safety, since fluralaner is administered orally and acts systemically, no chemical residues are found on the dogs' fur after treatment. Therefore, unlike products for topical administration, there is no risk of contamination or toxicity in other animals or humans (especially children) through 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.

Adverse Reactions

- Tolerance and safety studies with **Atrevia®** reported adverse reactions in 1.36% of treated

animals, with vomiting (0.54%) diarrhea, lethargy and polydipsia (0.27% each) being the only ones found.

- Although there are reports of neurological reactions due to individual causes after the application of fluralaner, no cases were found in studies carried out with **Atrevia®**. However, if any are reported, an immediate visit to the veterinarian should be made for the animal to be evaluated.
- In general, dogs tolerate fluralaner very well at the therapeutic dose apart from the possible adverse reactions mentioned.
- If you observe or suspect any serious reaction or any other reaction not mentioned, contact your veterinarian immediately.

Contraindications

- Do not use in case of known hypersensitivity to any of the active substances or any of the excipients.
- There are no known contraindications for the use of the product.
- Do not use in dogs with severe liver disease or severe hypoproteinemia.

Precautions

- Do not use in dogs under 8 weeks of age or less than 2 kg of body weight.
- By initiating treatment, the risk of transmission of ectoparasite-mediated diseases is greatly reduced due to the rapid onset of action of **Atrevia® Versa Gel**. However, as parasites must begin feeding on the pet to be exposed to fluralaner, the risk of transmission of such diseases cannot be excluded.
- To help control the flea population, it is recommended to treat all animals in the home with **Atrevia® Versa Gel** at the same time.
- Fleas often infest the animal's basket, bedding and usual resting areas, such as carpets and textiles, which should be treated with a suitable insecticide and vacuumed in case of massive infestation at the beginning of treatment. Fluralaner is a member of the isoxazoline class. This class has been associated with neurologic adverse reactions including tremors, ataxia, and seizures. Seizures have been reported in dogs receiving isoxazoline class medications, even in dogs with no history of seizures. Use with caution in dogs with a history of seizures or neurologic disorders.
- Do not eat, drink or smoke while handling the product. Wash hands after handling the product.
- Agrovet Market SA is not responsible for the consequences arising from the use (of the product) other than that indicated in this insert.

Interactions with other medicinal products and other forms of interaction

- None known.
- Due to its high binding to plasma proteins, fluralaner could act competitively with other drugs with similar pharmacological characteristics; among them non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs), warfarin, etc. The incubation of fluralaner in the presence of carprofen or warfarin in the dog's plasma at maximum expected plasma concentrations did not reduce the protein binding of fluralaner, carprofen or warfarin.
- The safety of fluralaner associated 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® Versa Gel is presented in:
Syringe x 4 mL
Syringe x 7 mL
Syringe x 15 mL

Some presentations may not be available in some markets.

Reg. SENASA Peru: F.087.035.N.00809.

Atrevia® is a registered trademark of Agrovet Market S.A.
Petmedica® is a division of Agrovet Market Animal Health

Manufactured in Peru by Pharmadix Corp, S.A.C.
for and under license of Agrovet Market S.A.

petmedica⁺
Strengthening bonds

Av. Canada 3792-3798, San Luis, Lima 15021 - Peru.
(51) 2 300 300
ventas@agrovetmarket.com
agrovetmarket.com

Agrovet
MARKET

Atrevia® Versa Gel

Ectoparasitario Oral Versátil de Acción Inmediata y de hasta 3 Meses de Duración, Controla Pulgas, Garrapatas y Ácaros en Perros

Gel Bioadhesivo Altamente Palatable

Uso Veterinario



Composición

Cada mL contiene:
Fluralaner..... 75 mg
Excipientes c.s.p..... 1 mL

Forma Farmacéutica.

Atrevia® Versa Gel es un gel bioadhesivo de muy agradable sabor para los perros.

Características

Atrevia® Versa Gel es un novedoso tratamiento ectoparasitario sistémico versátil contra pulgas, garrapatas y ácaros, el primer gel del mundo en base a fluralaner¹. Controla la infestación de pulgas en el medio ambiente y áreas donde el perro tratado tiene acceso. Empieza su acción en 90 minutos y mata a las pulgas en 4 y a las garrapatas en 12 horas.

Atrevia® Versa Gel es un gel ectoparasiticida bioadhesivo de fácil aplicación y acción prolongada, que además de su agradable sabor, tiene un alto grado de adhesión a la mucosa oral de los perros tratados lo cual facilita su dosificación.

Atrevia® Versa Gel es un medicamento muy versátil pues:

1. Puede utilizarse en animales infestados o como preventivo
2. Puede proteger a los perros por 1 mes o por 3 meses (dependiendo de la dosis).
3. Puede usarse cualquiera de sus 3 presentaciones comerciales en cualquier tamaño de perro, sólo se debe siempre considerar la dosis por kg.

Atrevia® Versa Gel es altamente efectivo contra pulgas (*Ctenocephalides felis* y *Ctenocephalides canis*), garrapatas de diferentes especies en perros (*Rhipicephalus sanguineus*, *Ixodes hexagonus*, *Ixodes scapularis*, *Ixodes ricinus*, *Ixodes holocyclus*, *Dermacentor reticulatus*, *Dermacentor variabilis*) y ácaros de la piel y oído (*Demodex canis*, *Sarcoptes scabiei var. canis* y *Otodectes cynotis*). También se ha observado efectividad contra otros ectoparásitos como piojos (*Linognathus spp.*) y chinches o chirimachas (*Triatoma infestans*), vector que transmite la enfermedad de chagas (trpanosomiasis americana), *Babesia canis*, *Aedes aegypti*, *Lucilia cuprina*, *Rhipicephalus microplus*, *Ornithodoros moubata*.

Mecanismo de Acción, Farmacocinética y Farmacodinamia

Atrevia® Versa Gel contiene fluralaner, molécula nueva perteneciente a la clase de las isoxazolinas. Representa una nueva clase de parasiticida potente para el control de pulgas, garrapatas y ácaros en perros. Es un potente bloqueador de canales iónicos que actúa de forma antagónica no competitiva sobre los canales de cloruro de los receptores ionotrópicos (receptores de ácido γ-aminobutírico (GABA) y L-glutamato-) del sistema nervioso de los artrópodos. Es mucho más selectivo para los receptores de artrópodos que de mamíferos, incluidos seres humanos (de allí su gran margen de seguridad). Dicho acople a los canales de cloruro de las células nerviosas y musculares, bloquea la transmisión de los impulsos nerviosos del parásito. Pulgas, garrapatas, ácaros y otros ectoparásitos afectados quedan paralizados y mueren rápidamente.

Fluralaner actúa de modo sistémico, es decir, tras la ingestión, se absorbe a la sangre, rápidamente a través de la cual se distribuye por todo el cuerpo del animal tratado. Es así que los ectoparásitos se afectan y mueren cuando se exponen a la sangre del perro.

El ciclo de vida del ectoparásito se ve interrumpido porque:

- Una dosis administrada vía oral de fluralaner² comienza a eliminar pulgas (*Ctenocephalides felis*) en el perro desde los 90 minutos posteriores al tratamiento.
- La administración oral de fluralaner² ha demostrado efectividad en el control de infestaciones de pulgas y garrapatas hasta por un mínimo de 98 días en perros.
- Se ha demostrado que fluralaner² puede interferir con la oviposición (puesta de huevos) y el desarrollo larvario (indicando así su acción larvicida) y la reproducción de pulgas (*Ctenocephalides felis*) in vitro.
- Fluralaner² contribuye al control de la población medio ambiental de pulgas en áreas visitadas por los perros tratados.

Fluralaner ha demostrado una eficacia significativamente superior a otras moléculas actualmente disponibles. De la misma manera, estudios "in vitro" demostraron que los parásitos con sensibilidad reducida a otras moléculas no poseían ninguna resistencia a la acción de fluralaner (frente a amidinas, organofosforados, ciclodienos, lactonas macrocíclicas, fenipirazoles, benzo fenil-ureas, pietroides ni carbamatos). A la fecha, no hay reportes de resistencia al fluralaner por parte de pulgas o garrapatas de los perros. Al parecer las isoxazolinas no tienen resistencia cruzada con otros antiparasitarios que actúan sobre los mismos receptores.

Fluralaner se absorbe fácil y rápidamente después de la administración oral a dosis única, teniendo un periodo residual muy amplio. Debido a la reducida biodisponibilidad del fármaco en ayunas, fluralaner debe administrarse con alimentos. Fluralaner se distribuye sistémicamente y alcanza las concentraciones más altas en tejido graso, seguido por el hígado, riñón y músculo. Se ha demostrado que dosis únicas de 12.5, 25 y 50 mg/kg de p.v., resultaron en la verificación de la concentración máxima (C_{max}) en plasma en el día 1 posttratamiento.

La persistencia prolongada sistémica, su eliminación lenta desde el plasma (t_½ =12 días) y la falta de un metabolismo extenso, proporciona concentraciones efectivas de *fluralaner* durante el intervalo entre dosis (siendo aún cuantificable, >10 ng/mL, en el día 84 de tratamiento). Concentraciones cuantificables del fármaco pueden permanecer (menos de lo necesario para la efectividad) hasta por 112 días. Se observó variación individual en la C_{max} y la t_½. Se puede considerar que las concentraciones máximas de fluralaner se alcanzan entre 2 horas y 3 días y la vida media de eliminación oscila entre 9,3 y 16,2 días después de su

¹ El nombre químico de fluralaner es (±)-4-[5-(3,5-diclorofenil)-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il]-2-metil-N-[2-oxo-2-(2,2,2-trifluoroetilamino) etil] benzamida.

² Atrevia® XR

administración oral.

Aproximadamente, el 90% de la dosis de fluralaner se elimina sin alteración excretado con las heces, su principal vía de eliminación. La vía renal es la menor vía de eliminación.

Especies de Destino

Caninos.

Indicaciones de Uso

- Para el control de infestaciones de los principales ectoparásitos en perros (garrapatas, pulgas y ácaros) durante 4 semanas o 12 semanas (dependiendo de la dosis utilizada). Insecticida y acaricida sistémico de acción inmediata y larga duración.
- 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*).
 - Tratamiento de las infestaciones por chinches o chirimachas de la especie *Triatoma infestans*.
 - Tratamiento y prevención de infestaciones por piojos (*Linognathus spp.*) por 7 semanas.
 - Control de la dermatitis alérgica por picadura de pulgas (DAPP), como parte de una estrategia terapéutica.
 - Prevención de la transmisión de *Babesia canis* (causante de la babesiosis canina), transmitida por garrapatas del género *Dermacentor reticulatus*.

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 fluralaner. 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 reinfestaciones es el resultado de la actividad adulta, 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 fluralaner 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 a la dosis mayor.
- **Atrevia® Versa Gel** contribuye al control de la población medio ambiental de pulgas en áreas visitadas por los perros tratados. En efecto, se ha demostrado que el efecto ambiental de **Atrevia® Versa Gel** 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, fluralaner ha mostrado también eficacia contra larvas de mosquitos (*Aedes aegypti*) y califánidos (*Lucilia cuprina*), hembras adultas de *Rhipicephalus (Boophilus) microplus*, y ninfas de garrapatas blandas (*Ornithodoros moubata*).

Vía de Administración y Dosis, Consideraciones y Directivas para su Correcta Administración
Atrevia® Versa Gel se administra por vía oral, de acuerdo al periodo de actividad deseado:

Actividad por un mes: 1 mL/7.5 kg (10 mg/kg)

Actividad por 3 meses: 1 mL / 3 kg (25 mg/kg)

Rendimiento (Kg/p.v.) por Presentación Comercial vs. Tiempo de Protección

Duración del Efecto	Dosis		Rendimiento por Presentación Comercial		
	mg/kg	kg por cada mL	4 mL	7 mL	15 mL
1 mes	10	1 mL por cada 7.5 Kg	30.0 kg	52.5 kg	112.5 kg
3 meses	25	1 mL por cada 3 Kg	12.0 kg	21.0 kg	45.0 kg

Frecuencia de dosis

A dosis de 10 mg/kg:

- Administre **Atrevia® Versa Gel** cada 30 días. El producto se puede administrar durante todo el año. **Atrevia® Versa Gel** debe administrarse con alimento o inmediatamente antes o después de haber comido.
- Esta dosis se recomienda para una aplicación mensual en animales adultos o en animales jóvenes durante sus primeras desparasitaciones.

El cuadro a continuación muestra de manera práctica la administración mensual en mL del producto por rango de peso de la mascota:

Para efectividad de 1 mes (1 mL/7.5 kg)

Rango de Peso del Perro (kg)		mL	Rango de Peso del Perro (kg)		mL		
2,00	3,75	kg	0,5**	30,00	37,50	kg	5,0
3,75	7,50	kg	1,0	37,50	45,00	kg	6,0
7,50	15,00	kg	2,0	45,00	52,50	kg	7,0
15,00	22,50	kg	3,0	52,50	60,00	kg	8,0
22,50	30,00	kg	4,0	60,00	67,50	kg	9,0
* Para perros de mayor peso, aumentar a razón de 1 mL/7,5 kg							

** Se recomienda utilizar la jeringa de 4 o 7 mL

Nota: La presentación de 15 mL debe ser recomendada solamente para perros mayores a 3,75 kg ante la imposibilidad de la jeringa de brindar una dosis menor a 1 mL de manera precisa. Para perros menores a 3,75 kg utilizar las presentaciones comerciales menores (jeringas de 4 o 7 mL).

A dosis de 25 mg/kg:

- Administre **Atrevia® Versa Gel** cada 3 meses. El producto se puede administrar durante todo el año. **Atrevia® Versa Gel** debe administrarse con alimento o inmediatamente antes o después de haber comido.

El cuadro a continuación muestra de manera práctica la administración trimestral en mL del producto por rango de peso de la mascota:

Para efectividad de 3 meses (1 mL/3 kg)

Rango de Peso del Perro (kg)				Rango de Peso del Perro (kg)			
		mL				mL	
2.00	3.00	kg	1.0	33.00	36.00	kg	12.0
3.00	6.00	kg	2.0	36.00	39.00	kg	13.0
6.00	9.00	kg	3.0	39.00	42.00	kg	14.0
9.00	12.00	kg	4.0	42.00	45.00	kg	15.0
12.00	15.00	kg	5.0	45.00	48.00	kg	16.0
15.00	18.00	kg	6.0	48.00	51.00	kg	17.0
18.00	21.00	kg	7.0	51.00	54.00	kg	18.0
21.00	24.00	kg	8.0	54.00	57.00	kg	19.0
24.00	27.00	kg	9.0	57.00	60.00	kg	20.0
27.00	30.00	kg	10.0	60.00	63.00	kg	21.0
30.00	33.00	kg	11.0	63.00	66.00	kg	22.0

• Para perros de mayor peso, aumentar a razón de 1 mL/3 kg

- Para el tratamiento de sarna demodéctica, sarcóptica y/u otodéctica, administrar una dosis única. Dado que la sarna demodéctica es multifactorial, es recomendable diagnosticar y tratar cualquier enfermedad subyacente. La necesidad y la frecuencia del retratamiento deben seguir los consejos del médico veterinario.
- La ausencia de ácaros puede confirmarse mediante dos raspados consecutivos cada 15-30 días. Si se repitese la infestación de ácaros, consulte con su veterinario. Para las infestaciones por ácaros del oído es necesario un control veterinario 28 días después del tratamiento. El veterinario decidirá si es necesario algún tratamiento adicional.
- La aplicación de **Atrevia® Versa Gel** ayudó a reducir significativamente los signos clínicos relacionado a las acarosis, como son la presencia de placas, escamas y costras; comedones, pápulas y pústulas; alopecia y eritema.

Atrevia® Versa Gel es una gel bioadhesivo altamente palatable, lo que facilita su administración por su alta aceptación y su nivel de adherencia en la cavidad bucal. Alternativamente, de ser el caso, puede administrarse abriendo la boca del animal y colocando la punta de la jeringa en la parte posterior profunda de la lengua como cualquier otro medicamento. La cánula de la jeringa facilita esta operación.

El tratamiento con **Atrevia® Versa Gel** 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 reinfestación de pulgas, se recomienda tratar a todos los animales de la casa al mismo tiempo. En perros mayores de 8 semanas, se ha demostrado que el tratamiento cada 2 meses es bien tolerado. Los cachorros deben ser pesados regularmente. Los cachorros de rápido crecimiento que superan la banda de peso inicial durante el intervalo 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.

Estudios realizados no evidenciaron diferencias estadísticas entre el tratamiento con **Atrevia® Versa Gel** y otros productos comerciales en base a fluralaner.

Tolerancia y Seguridad

Estudios realizados demostraron que **Atrevia® Versa Gel** es completamente seguro para su uso en el tratamiento y control de los principales ectoparásitos en caninos naturalmente infestados. Fluralaner ha demostrado ser seguro en:

- 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 12 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 (= 25 a ~60 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, variable físicas, o patología clínica.
- Perros de raza Collie y perros que carecen de proteína de resistencia multifármaco 1 (MDR1). La seguridad y tolerancia de fluralaner 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 fluralaner 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 evidencio ninguna reacción adversa durante los 112 días de observación post tratamiento¹. Lo mismo se evidenció¹ en perros de raza Beagle, sanos, 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 anterior se desprende que, de acuerdo a la dosis máxima utilizada en los estudios con fluralaner ~280 mg/kg (más de 11 veces la dosis clínica)-, éste presenta una dosis de seguridad hasta 8 veces más elevada que la de otras isoxazolinás.

Datos de seguridad recogidos sobre fluralaner 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 1.6% de los perros los primeros días tras el tratamiento. Estudios realizados demostraron que **Atrevia® Versa Gel** es muy bien tolerado, reportando efectos adversos en sólo el 1.36% de los casos.

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

Finalmente, teniendo en cuenta su mecanismo de acción, fluralaner 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.

Reacciones Adversas

- Estudios de tolerancia y de seguridad con **Atrevia®** reportaron reacciones no deseadas en el 1.36% de los animales tratados, siendo vómitos (0.54%) diarrea, letargo y polidipsia (0.27% cada una) las únicas encontradas.
- A pesar de que existen reportes de reacciones neurológicas por causas individuales luego de la aplicación del fluralaner, en estudios realizados con **Atrevia®** no pudo evidenciarse algún caso. Sin embargo, de reportarse alguno, se debe realizar una visita inmediata al médico veterinario para la evaluación del animal.
- En general los perros toleran muy bien el fluralaner a la dosis terapéutica aparte de las posibles reacciones adversas mencionadas.
- Si observa o sospecha de alguna reacción grave u otras no mencionadas, contacte a su veterinario de inmediato.

Contraindicaciones

- No usar en caso de hipersensibilidad conocida a alguna de las sustancias activas o a algún excipiente.
- No hay contraindicaciones conocidas para el uso del producto.
- No usar en perros con hepatopatías graves o hipoproteinemias severa.

Precauciones

- No usar en perros menores a 8 semanas de edad ni de menos de 2 kg de peso.
- 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® Versa Gel**. Sin embargo, en la medida de que los parásitos deben iniciar la alimentación en la mascota para estar expuestos a fluralaner, 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 animales de la casa con **Atrevia® Versa Gel** al 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.
- Fluralaner es miembro de la clase isoxazolina. Esta clase se ha asociado con reacciones adversas neurológicas que incluyen temblores, ataxia y convulsiones. Se han reportado convulsiones 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.
- No comer, tomar bebidas o fumar mientras se manipula el producto.
- Lavarse las manos luego de la manipulación del producto.
- Agrovet Market S.A. no se responsabiliza por las consecuencias derivadas por el uso (del producto) diferente al indicado en este inserto.

Interacciones con otros medicamentos y otras formas de interacción

- Ninguna conocida.
- Por su alta unión a las proteínas plasmáticas, fluralaner podría actuar competitivamente con otros medicamentos de similares características farmacológicas; entre ellas antiinflamatorios no esteroides (AINEs), warfarina, etc. La incubación de fluralaner en presencia de carprofeno o warfarina en el plasma del perro a concentraciones plasmáticas máximas esperadas no redujo la unión a las proteínas de fluralaner, carprofeno o warfarina.
- La seguridad de fluralaner asociado a otros principios activos como deltametrina, milbemicina oxima, moxidectina, pirantel, ivermectina o praziquantel ha sido documentada.

Almacenamiento

Conservar en un lugar fresco y seco, en su envase original, protegido de la luz. No almacenar por encima de 30°C. Mantener alejado del alcance de los niños y de los animales domésticos.

Presentación Comercial

Atrevia® Versa Gel se presenta en:

Jeringa x 4 mL
Jeringa x 7 mL
Jeringa x 15 mL

Puede que alguna de las presentaciones no estén disponibles en algunos mercados.

Reg. SENASA Perú: F.087.035.N.00809.

Atrevia® es una marca registrada de Agrovet Market S.A.
Petmedica® es una división de Agrovet Market Animal Health

Importado y distribuido en Ecuador por AgrovetMarket del Ecuador S.A.S. Italia N32-10 y Mariana de Jesús, Quito.

Fabricado en Perú por Pharmadix Corp. S.A.C.
Av. Santa Lucía Nro. 218 - Urb. Ind. La Aurora - Ate. Lima - Perú.
para y bajo licencia de Agrovet Market S.A.

VENTA BAJO RECETA

petmedica⁺
Fortaleciendo vínculos

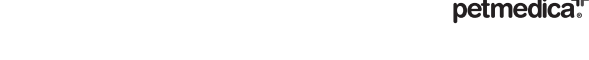
Av. Canadá 3792-3798, San Luis. Lima 15021 - Perú
(511) 2 300 300
ventas@agrovetmarket.com
agrovetmarket.com

Atrevia® Versa Gel

Ectoparasitic with Immediate Action and up to 3 Months of Duration. Controls Fleas, Ticks and Mites in Dogs

Highly Palatable Bioadhesive Gel

Veterinary Use



Composition
Each mL contains:
Fluralaner..... 75 mg
Excipients q.s.ad..... 1 mL

Pharmaceutical Form

Atrevia® Versa Gel is a bioadhesive gel with a very pleasant taste for dogs.

Features

Atrevia® Versa Gel is a novel, versatile systemic ectoparasitic treatment against fleas, ticks and mites, the world's first gel based on fluralaner¹. It controls flea infestations in the environment and areas where the treated dog has access. It begins to act in 90 minutes and kills fleas in 8 hours and ticks in 12 hours.

Atrevia® Versa Gel is an ectoparasiticide, bioadhesive gel Easy-to-apply, long-acting that, in addition to its pleasant taste, it has a great adhesion to the oral mucosa of treated dogs, making dosing easier.

Atrevia® Versa Gel is a very versatile medication since:

1. It can be used on infested animals or for prevention.
2. It can protect dogs for 1 month or 3 months (depending on the dosage).
3. Any of its 3 commercial presentations can be used on any size dog, only the dose per kg should always be considered.

Atrevia® Versa Gel is highly effective against fleas (*Ctenocephalides felis* and *Ctenocephalides canis*), ticks of different species in dogs (*Rhipicephalus sanguineus*, *Ixodes hexagonus*, *Ixodes scapularis*, *Ixodes ricinus*, *Ixodes holocyclus*, *Dermacentor reticulatus*, *Dermacentor variabilis*) and skin and ear mites (*Demodex canis*, *Sarcoptes scabies var.canis* and *Otodectes cynotis*). Effectiveness has also been observed against other ectoparasites such as lice (*Linognathus spp.*) and bugs or *Triatoma infestans*, vector that transmits Chagas disease (American trypanosomiasis), *Babesia canis*, *Aedes aegypti*, *Lucilia cuprina*, *Rhipicephalus microplus*, *Ornithodoros moubata*.

Mechanism of Action, Pharmacokinetics and Pharmacodynamics

Atrevia® Versa Gel contains fluralaner, a novel molecule belonging to the isoxazoline class . It represents a new class of potent parasiticide for the control of fleas, ticks and mites in dogs. It is a potent ion channel blocker that acts in a non-competitive antagonistic manner on the chloride channels of ionotropic receptors (gamma-aminobutyric acid (GABA) and L-glutamamate receptors) of the nervous system of arthropods. It is much more selective for arthropod receptors than for mammals, including humans (hence its large safety margin). This coupling to the chloride channels of nerve and muscle cells, blocking the transmission of nerve impulses from the parasite. Affected fleas, ticks, mites and other ectoparasites become paralyzed and die rapidly.

Fluralaner acts systemically, i.e. after ingestion, it is absorbed into the bloodstream, through which it is rapidly distributed throughout the body of the treated animal. This is how ectoparasites are affected and die when they are exposed to the dog's blood.

The life cycle of the ectoparasite is interrupted because:

- An orally administered dose of fluralaner² begins to eliminate fleas (*Ctenocephalides felis*) in the dog from 90 minutes after treatment.
- Oral administration of fluralaner² has been shown to be effective in controlling flea and tick infestations for up to a minimum of 98 days in dogs.
- Fluralaner² has been shown to interfere with oviposition (egg laying), larval development (thus indicating its larvicidal action) and reproduction of fleas (*Ctenocephalides felis*) in vitro.
- Fluralaner² contributes to the control of the environmental flea population in areas visited by treated dogs.

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

Fluralaner is readily and rapidly absorbed after oral administration in a single dose, with a very long residual half-life. Due to the reduced bioavailability of the drug in the fasting state, fluralaner should be administered with food. Fluralaner is distributed systemically and reaches the highest concentrations in fatty tissue, followed by the liver, kidney and muscle. It has been shown that single doses of 12.5, 25 and 50 mg/kg of body weight resulted in the verification of the maximum concentration (C_{max}) in plasma on day 1 post-treatment.

Prolonged systemic persistence, slow elimination from plasma (t½ = 12 days) and lack of extensive metabolism provide effective concentrations of fluralaner throughout the interdose interval (with concentrations still quantifiable, >10 ng/mL, on day 84 of treatment). Quantifiable drug concentrations (less than required for effectiveness) may persist for up to 112 days. Individual variation in C_{max} and t½ was observed. Peak concentrations of fluralaner can be considered to be reached between 2 hours and 3 days and the elimination half-life ranges from 9.3 to 16.2 days after oral administration.

Approximately 90% of the fluralaner dose is eliminated unchanged in the feces, its main route of elimination. The renal route is the minor route of elimination.

Target Species

Dogs.

Indications for Use

- For the control of infestations of the main ectoparasites in dogs (ticks, fleas and mites) for 4 weeks or 12 weeks (depending on the dose used). Systemic insecticide and acaricide with immediate and long-lasting action.
- Treatment and prevention of flea infestations (*Ctenocephalides felis* and *Ctenocephalides canis*). Additionally, it controls flea infestation 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).
 - Treatment of skin mite infestations: demodicosis (*Demodex canis*) and sarcoptic mange (*Sarcoptes scabies var.canis*).
 - Treatment of ear mite (*Otodectes*) infestations cynotis).
 - Treatment of infestations by bed bugs or *Triatoma infestans* species .
 - Treatment and prevention of lice infestations (*Linognathus spp.*) for 7 weeks.
 - Control of flea allergy dermatitis (FAD), as part of a therapeutic strategy.
 - Prevention of the transmission of *Babesia canis* (causing canine babesiosis), transmitted by ticks of the genus *Dermacentor reticulatus*.

Additional considerations regarding indications for use:

- The effectiveness of the product is linked to the attachment of fleas and ticks to the host and the start of their feeding in order to be exposed to fluralaner. This effect occurs within 8 hours after attachment in the case of fleas and 12 hours after attachment in the case of ticks.
- The preventive effect against re-infestations is the result of the adjuvicial activity, the reduction in egg production (fleas die before producing viable eggs), the non-viability 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 up to 12 weeks after a single administration at the highest dose.
- **Atrevia® Versa Gel** contributes to the control of the environmental flea population in areas visited by treated dogs. Indeed, it has been shown that the environmental effect of **Atrevia® Versa Gel** is capable of reducing flea infestations in untreated canines living in the same environment as treated canines.
- In laboratory studies, fluralaner has also shown efficacy against mosquito larvae (*Aedes aegypti*) and bloodworms (*Lucilia cuprina*), adult females of *Rhipicephalus* (*Boophilus microplus*, and nymphs of soft ticks (*Ornithodoros moubata*).

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

Atrevia® Versa Gel is administered orally, according to the desired period of activity:

Activity for one month: 1 mL/7.5 kg (10 mg/kg)
Activity for 3 months: 1 mL/3 kg (25 mg/kg)

Performance (Kg/b.w.) per Commercial Presentation vs. Protection Time

Effect Duration	Dose		Performance per Commercial Presentation		
	mg/kg	kg por cada mL	4 mL	7 mL	15 mL
1 month	10	1 mL per each 7.5 Kg	30.0 kg	52.5 kg	112.5 kg
3 months	25	1 mL per each 3 Kg	12.0 kg	21.0 kg	45.0 kg

Dosage frequency

At a dose of 10 mg/kg:

- Administer **Atrevia® Versa Gel** every 30 days. The product can be administered year-round.
- **Atrevia® Versa Gel** should be administered with food or immediately before or after eating.
- This dose is recommended for a monthly application in adult animals or in young animals during their first deworming.

The following table shows recommended monthly administration in mL of the product by weight range:

For 1-month effectiveness (1 mL/7.5 kg)

Dog Weight Range (kg)		mL		Dog Weight Range (kg)		mL	
2,00	3,75	kg	0,5**	30,00	37,50	kg	5,0
3,75	7,50	kg	1,0	37,50	45,00	kg	6,0
7,50	15,00	kg	2,0	45,00	52,50	kg	7,0
15,00	22,50	kg	3,0	52,50	60,00	kg	8,0
22,50	30,00	kg	4,0	60,00	67,50	kg	9,0
• For heavier dogs, administer at a rate of 1 mL/7,5 kg							

** It is recommended to use 4 or 7 mL syringes

Note: The 15 mL presentation should only be recommended for dogs over 3.75 kg due to the impossibility of accurately dosing less than 1 mL with this syringe. For dogs under 3.75 kg, use smaller commercial presentations (4 or 7 mL syringes).

At a dose of 25 mg/kg:

- Administer **Atrevia® Versa Gel** every 3 months. The product can be administered throughout the year.
- **Atrevia® Versa Gel** should be administered with food or immediately before or after eating.

The table below shows in a practical way the quarterly administration in mL of the product by pet weight range:

¹ The chemical name of fluralaner is (±)-4-[5-(3,5-dichlorophenyl)-5-(trifluoromethyl)-4,5-dihydroisoxazol-3-yl]-2-methyl-N-[2-oxo-2-(2,2,2-trifluoroethylamino) ethyl] benzamide.

² Atrevia® XR

Agrovet
MARKET