

Atrevia 360®

ECTO-endoparásitos Oral de Múltiple Acción con 12 Semanas de Protección contra Ectoparásitos

Tabletas Blandas Masticables (Soft Chews) Altamente Palatables

Controla Pulgas, Garrapatas, Ácaros, Nemátodos del Corazón, Gastrointestinales y Pulmonares, Tenias y Otros en Perros

Uso Veterinario



Composición del Principio Activo	
Cada 1,000 mg contienen:	
Fluralaner.....	125 mg
Moxidectina.....	1 mg
Praziquantel.....	25 mg
Excipientes y saborizantes c.s.p.....	1,000 mg (1g)

Composición por Tableta	
1. Atrevia 360® X-Mini® (1.25 a 2.5 kg)	
Cada tableta masticable de 500 mg contiene:	
Fluralaner.....	62.5 mg
Moxidectina.....	0.5 mg
Praziquantel.....	12.5 mg
Excipientes y saborizantes c.s.p.....	1 tableta

2. Atrevia 360® Mini® (2.5 a 5 kg)	
Cada tableta masticable de 1,000 mg contiene:	
Fluralaner.....	125 mg
Moxidectina.....	1 mg
Praziquantel.....	25 mg
Excipientes y saborizantes c.s.p.....	1 tableta

3. Atrevia 360® Small® (5 a 10 kg)	
Cada tableta masticable de 2,000 mg contiene:	
Fluralaner.....	250 mg
Moxidectina.....	2 mg
Praziquantel.....	50 mg
Excipientes y saborizantes c.s.p.....	1 tableta

4. Atrevia 360® Medium® (10 a 20 kg)	
Cada tableta masticable de 4,000 mg contiene:	
Fluralaner.....	500 mg
Moxidectina.....	4 mg
Praziquantel.....	100 mg
Excipientes y saborizantes c.s.p.....	1 tableta

5. Atrevia 360® Large® (20 a 40 kg)	
Cada tableta masticable de 8,000 mg contiene:	
Fluralaner.....	1,000 mg
Moxidectina.....	8 mg
Praziquantel.....	200 mg
Excipientes y saborizantes c.s.p.....	1 tableta

6. Atrevia 360® X-Large® (40 a 56 kg)	
Cada tableta masticable de 11,200 mg contiene:	
Fluralaner.....	1400 mg
Moxidectina.....	11.2 mg
Praziquantel.....	280 mg
Excipientes y saborizantes c.s.p.....	1 tableta

Forma Farmacéutica.

Atrevia 360® es una tableta blanda, masticable y de muy agradable sabor para los perros. Es de base circular, color marrón a marrón oscuro, con presencia de puntos blancos.

Características

Atrevia 360® es un novedoso tratamiento antiparasitario sistémico integral (endo y ectoparasitario) sistémico, en base a *fluralaner*, *moxidectina* y *praziquantel* que protege a los perros contra pulgas, garrapatas y ácaros por 12 semanas y contra un gran número de parásitos internos (nemátodos gastrointestinales, del pulmón, del corazón, tricúridos, céstodos o tenias entre otros). Puede utilizarse en animales infestados o como preventivo. Controla la infestación de pulgas en el medio ambiente y áreas donde el perro tratado tiene acceso. Empezia su acción en 1 ½ horas, en 8 horas elimina las pulgas y en 12 horas todos los ectoparásitos sensibles. Existen 6 presentaciones comerciales de acuerdo al peso del perro.

En esta combinación fija, la moxidectina y el praziquantel proporcionan una eficacia antinematódica y anticéstdica complementaria a través de distintos mecanismos de acción.

Atrevia 360® es altamente efectivo contra los principales ectoparásitos del perro: 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*, *Ixodes* spp.: ninfas y larvas) 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., *Trichodectes canis*) y chinches o chinichas (*Triatoma infestans*), vector que transmite la enfermedad de chagas (trpanosomiasis americana).

De la misma forma, **Atrevia 360®** actúa contra formas adultas y/o inmaduras de los nemátodos (Áscaris, Tricúridos y Ancylostomas) del perro: *Dirofilaria immitis*, *Toxocara canis*, *Toxocara cati*, *Toxascaris leonina*, *Trichuris vulpis*, *Ancylostoma caninum*, *Ancylostoma Braziliense*, *Ancylostoma* *DeBaeforme*, *Uncinaria stenocephala*, *Angiostrongylus vasorum*.

Atrevia 360® también actúa contra todos los céstodos del perro: *Echinococcus multilocularis*, *Echinococcus granulosus* (tenia del quiste hídrico), *Taenia hydatigena*, *Taenia pisiformis*, *Taenia taeniformis* y *Dipylidium caninum*.

Atrevia 360® puede utilizarse desde las 8 semanas y 1.25 kg de peso. Por su acción sistémica, no requiere de precauciones adicionales para que la mascota tratado entre en contacto con otros animales o seres humanos.

Mecanismo de Acción y Farmacodinamia

Fluralaner

Es una molécula nueva perteneciente a la clase de las isoxazolinas. Representa una nueva clase de parasitocida potente para el control de pulgas, garrapatas y ácaros en perros. Es un potente bloqueador que actúa de forma antagónica no competitiva sobre los canales de cloruro de los receptores ionotrópicos (receptores de ácido y aminoabiútrico (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 *fluralaner* comienza a eliminar pulgas (*Ctenocephalides felis*) en el perro desde una 1 hora posterior al tratamiento.
- La administración oral de *fluralaner* a través de comprimidos masticables ha demostrado eficacia en el control de infestaciones de pulgas y garrapatas hasta por 12 semanas en perros.
- Se ha demostrado que *fluralaner* puede interferir con la oviposición (puesta de huevos), el desarrollo larvario (indicando así su acción larvicida) y la reproducción (en *Ctenocephalides felis*) in vitro.
- Fluralaner* 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, fenilpirazoles, benzotrién-ureas, pteridíoles 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.

Moxidectina

Es una lactona macrocíclica de segunda generación de la familia de la milbemicina. Es un parasitocida activo frente a gran número de parásitos internos y externos. Es activa frente a las fases larvarias (L3, L4) de *Dirofilaria immitis*. Es activa frente a diversos estados de nemátodos gastrointestinales: adultos de *Toxocara canis*, larvas de L4 y estados inmaduros (L5) de *Ancylostoma* spp., L4 de *Dirofilaria immitis* y estados 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 nemátodos y artrópodos. Se une a los receptores que incrementan la permeabilidad de la membrana a los iones cloruro con la consecuente inducción a un estado de reposo irreversible. 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, afectan el sistema nervioso de los nemátodos, se recomienda que los perros sean examinados para detectar antígenos circulantes y microfilarias en la sangre al comienzo de cada temporada de tratamiento preventivo. Sólo deberán tratar animales negativos.

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 de ruminantes y esterilidad de machos y hembras del género *Dirofilaria*.

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 celular. Produce un efecto de relajación muscular divalente, especialmente en la homeostasis del ion calcio, que se cree que contribuye a la rápida contracción muscular y vacuolización. Esto resulta en un daño severo en el tegumento del parásito (por vacuolización 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

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 pos tratamiento.

La persistencia prolongada sistémica, su eliminación lenta desde el plasma (t½ = 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 t½. 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 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.

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 tiempo de 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 dosificación oral, alcanzando las concentraciones máximas en el plasma en un plazo de 2.4 horas (t_{max}) después de su administración y con una biodisponibilidad del 66.9%.

A dosis de 250 y 1000 mcg/kg por vía oral en perros, se estableció que la moxidectina es un fármaco de baja depuración con un volumen de distribución relativamente alto, lo que resulta en un vida media terminal media de 458 h. Apparentemente, las hembras tienen una vida media de eliminación más larga que los machos. La absorción es muy rápida por vía oral con una media de vida media de absorción de 0.6 h y un T_{max} de 2.4 - 2.75 h. Los niveles plasmáticos de moxidectina son dosis-dependientes y su biodisponibilidad disminuye significativamente con el ayuno.

La moxidectina se elimina lentamente del plasma (vida media de aproximadamente 11 días) mediante la excreción biliar y la eliminación a través de las heces con pequeñas contribuciones de aclaramiento metabólico.

La baja tasa de depuración y el alto volumen de distribución resultan en su prolongada vida media de eliminación. La vía de metabolización es principalmente por mecanismos biliares (sufriendo una muy limitada biotransformación por hidroxilación), finalmente excretada con las heces, casi de manera intacta.

Praziquantel

Administrado por vía oral, praziquantel se absorbe casi completamente en el tracto intestinal. Después de la absorción, la droga es distribuida a todos órganos. El praziquantel es metabolizado en formas inactivas en el hígado y secretado en la bile. Es excretado dentro de las 24 horas más del 95% de la dosis administrada. Sólo se excretan trazas de praziquantel sin metabolizar. En las administraciones siguientes del medicamento a perros, se alcanzaron las concentraciones máximas en plasma de praziquantel en aproximadamente 2.5 horas.

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 céstodos, previniendo simultáneamente la dirofilariosis y angiostrongilosis. La acción contra ectoparásitos dura 12 semanas.

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*).
- Tratamiento de las infestaciones por chinches o chinichas de la especie *Triatoma infestans*.
- Tratamiento y prevención de infestaciones por piojos chupadores (*Linognathus* spp.) y masticadores (*Trichodectes canis*) por 7 semanas.
- 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 -áscaridos, ancylostomas 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 L3 de *Dirofilaria repens*), tratamiento de la dirofilariosis subcutánea (estados adultos de *Dirofilaria repens*), y reducción de microfilarias circulantes (*Dirofilaria repens*).
- Prevención de la angiostrongilosis: larvas L4 y adultos inmaduros (L5) de *Angiostrongylus vasorum*.
- Tratamiento de las infecciones por *Angiostrongylus vasorum* y *Crenosoma vulpis*.

- Prevención de la espirocerosis (*Spirocerca lupi*).
- Tratamiento de Eucetes (syn. Capillaria) boehmi (adultos).
- Tratamiento del verme ocular *Thelazia callipaeda* (adultos).
- Céstodos (tenias)
- Echinococcus multilocularis*, *Echinococcus granulosus* (tenia del quiste hídrico).
- 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 huéspedes 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 reinfecciones es el resultado de la actividad adultocida, 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 persistente 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 98 días.
- Atrevia 360®** 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, *fluralaner* ha mostrado también eficacia contra larvas de mosquitos (*Aedes aegypti*) y calañidos (*Lucilia cuprina*), hembras adultas de *Rhipicephalus* (*Boophilus*) *microplus*, y ninfas de garrapatas blandas (*Imatodorus robustus*).
- Atrevia 360®** no es eficaz frente a adultos de *Dirofilaria immitis*. Sin embargo la administración accidental a perros infectados con gusanos del corazón adultos no debe plantear 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* del canino. Para minimizar el riesgo de selección de resistencias, se recomienda que los perros sean examinados para detectar antígenos circulantes y microfilarias en la sangre al comienzo de cada temporada de tratamiento preventivo. Sólo deberán tratar animales negativos.

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

Atrevia 360® se administra por vía oral, de acuerdo con la siguiente tabla (las dosis corresponden a 25-56 mg de fluralaner/kg, a 200-400 mcg de moxidectina/kg y a 5-10 mg/kg de praziquantel, dentro de cada rango de peso):

Producto	Tamaño de la mascota	Peso Corporal	Atrevia 360® Tabletas Blandas Masticables					
			Tableta 500mg Fluralaner 125mg Moxidectina 1mg Praziquantel 25mg	Tableta 1000mg Fluralaner 250mg Moxidectina 2mg Praziquantel 50mg	Tableta 2000mg Fluralaner 500mg Moxidectina 4mg Praziquantel 100mg	Tableta 4000mg Fluralaner 1000mg Moxidectina 8mg Praziquantel 200mg	Tableta 8000mg Fluralaner 2000mg Moxidectina 16mg Praziquantel 400mg	Tableta 11200mg Fluralaner 2800mg Moxidectina 22mg Praziquantel 560mg
Atrevia 360® X-Mini®	Perros Extra Med.	1.25 - 2.5 kg	▲					
Atrevia 360® Mini®	Perros Med.	2.5 - 5 kg	▲					
Atrevia 360® Small®	Perros Pequeños	5 - 10 kg						
Atrevia 360® Medium®	Perros Medianos	10 - 20 kg						
Atrevia 360® Large®	Perros Grandes	20 - 40 kg				▲		
Atrevia 360® X-Large®	Perros Gigantes	40 - 56 kg					▲	

Frecuencia de dosis y forma de administración:

- Administre un comprimido de **Atrevia 360®** cada 12 semanas. El producto se puede administrar durante todo el año. **Atrevia 360®** debe administrarse con alimento o inmediatamente antes o después de haber comido. No divida las tabletas.
- Atrevia 360®** es una tableta altamente palatable, suave y masticable, lo que facilita su administración. Alternativamente, de ser el caso, puede administrarse con el alimento o abriendo la boca del animal y colocando la comprimido en la parte posterior profunda de la lengua como cualquier otro medicamento.

Sobre el uso de la combinación

Atrevia 360® sólo debe utilizarse cuando se indique al mismo tiempo el tratamiento de ectoparásitos y nemátodos. De no coexistir una infestación mixta, se debería recomendar un antiparasitario de espectro más reducido. El tratamiento con **Atrevia 360®** debe basarse en el diagnóstico veterinario, la situación epidemiológica local y/o la situación epidemiológica de las zonas que el perro haya visitado o vaya a visitar. Si a 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®** es eficaz para el tratamiento de pulgas y garrapatas por 12 semanas, elimina las infestaciones de ácaros del oído y sarna sarcóptica en 2-3 meses, y la infestación de ácaros de la sarna demodéctica en 42 días. 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 sarcóptica, ácaros de la sarna demodéctica, o infestaciones mixtas, 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 acaroosis, como son la presencia de placas, escamas y costras; comedones, pápulas y pústulas; alopecia y eritema.

El tratamiento con **Atrevia 360®** puede iniciarse en cualquier época del año, preferentemente iniciando un mes antes de que las pulgas se vuelvan activas y luego, continuando 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.

Nemátodos

Atrevia 360® puede utilizarse como parte del tratamiento estacional contra ectoparásitos en perros con confeccionates por nemátodos gastrointestinales diagnosticados. Un solo tratamiento es eficaz para el tratamiento de nemátodos gastrointestinales. 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®** como parte de un tratamiento integral cada 3 meses. Si luego de las 12 semanas, no se requiriese un tratamiento concomitante contra nemátodos puede seguirse el tratamiento estacional contra pulgas y/o garrapatas con otro producto ectoparasitario.

Dirofilariosis y angiostrongilosis

El fluralaner ha demostrado que previene la angiostrongilosis (A. vasorum) y dirofilariosis (D. immitis) por un mes. Si se usa como sustituto a otro preventivo contra angiostrongilus o dirofilaria, la primera dosis de **Atrevia 360®** debe administrarse luego de 30 días a partir de la última dosis del anterior medicamento en perros. En las zonas endémicas, los perros deberán recibir tratamientos preventivos frente a angiostrongilus o dirofilarias a intervalos mensuales, pudiéndose a criterio del veterinario de ser el caso, volver a administrarse **Atrevia 360®** a 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.

Céstodos

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

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. El tratamiento de cachorros de menos de 8 semanas de edad y/o de perros de menos de 1.25 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

***Atrevia® XR** ha demostrado tener un 92% de efectividad en casos muy graves de acaroosis, ya sean demodicosis, escabiosis o sarnas mixtas, luego de 1 aplicación.

de manera repetida un producto de dicho grupo. Por lo tanto, el uso de **Atrevia 360®** deberá basarse en la evaluación médica de cada caso individual y en la información sobre la susceptibilidad actual de los perros destino, a fin de reducir la probabilidad de una futura resistencia por selección.

Tolerancia y Seguridad

Ha demostrado ser seguro en:

- Estudios realizados demostraron que **Atrevia® XR** (marca de fluralaner) 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 cada 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 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:** 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, variables 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

Atrevia 360°®

Multi-Action Oral Ecto-endoparasiticide with 12 Weeks of Ectoparasite Protection

Highly Palatable Soft Chewable Tablets

Controls Fleas, Ticks, Mites, Heart, Gastrointestinal and Lung Nematodes, Tapeworms and Others in Dogs

Veterinary Use



Composition of Active Ingredient

Each 1,000 mg contains:	
Fluralaner.....	125 mg
Moxidectin.....	1 mg
Praziquantel.....	25 mg
Excipients and flavourings q.s.ad.	1,000 mg (1g)

Composition per Tablet

Each 500 mg chewable tablet contains:	
Fluralaner.....	62.5 mg
Moxidectin.....	0.5 mg
Praziquantel.....	12.5 mg
Excipients and flavourings q.s.ad.	1 tablet

2. Atrevia 360° Mini® (2.5 to 5 kg)

Each 1,000 mg chewable tablet contains:	
Fluralaner.....	125 mg
Moxidectin.....	1 mg
Praziquantel.....	25 mg
Excipients and flavourings q.s.ad.	1 tablet

3. Atrevia 360° Small® (5 to 10 kg)

Each 2,000 mg chewable tablet contains:	
Fluralaner.....	250 mg
Moxidectin.....	2 mg
Praziquantel.....	50 mg
Excipients and flavourings q.s.ad.	1 tablet

4. Atrevia 360° Medium® (10 to 20 kg)

Each 4,000 mg chewable tablet contains:	
Fluralaner.....	500 mg
Moxidectin.....	4 mg
Praziquantel.....	100 mg
Excipients and flavoring q.s.ad.	1 tablet

5. Atrevia 360° Large® (20 to 40 kg)

Each 8,000 mg chewable tablet contains:	
Fluralaner.....	1,000 mg
Moxidectin.....	8 mg
Praziquantel.....	200 mg
Excipients and flavoring q.s.ad.	1 tablet

6. Atrevia 360° X-Large® (40 a 56 kg)

Each 11,200 mg chewable tablet contains:	
Fluralaner.....	1,400 mg
Moxidectin.....	11.2 mg
Praziquantel.....	280 mg
Excipients and flavoring q.s.ad.	1 tablet

Pharmaceutical Form.

Atrevia 360° is a soft, chewable and very pleasant tasting tablet for dogs. It has a circular base, brown to dark brown in color, with the presence of white dots.

Features

Atrevia 360°® is a novel systemic antiparasitic treatment (endo and ectoparasitic) based on fluralaner¹, moxidectin² and praziquantel³ that protects dogs against fleas, ticks and mites for 12 weeks and against a large number of internal parasites (gastrointestinal, lung, heart nematodes, cestodes or tapeworms, among others). It can be used in infested animals or as a preventive. Controls flea infestation in the environment and areas where the treated dog has access. It starts its action in 1 ½ hours, in 8 hours it eliminates fleas and in 12 hours all sensitive ectoparasites. There are 6 commercial presentations according to the weight of the dog.

In this fixed combination, moxidectin and praziquantel provide complementary antinematode and anticestode efficacy through different mechanisms of action.

Atrevia 360°® is highly effective against the main ectoparasites of the dog fleas (*Ctenocephalides felis* and *Ctenocephalides canis*), ticks of several species in dogs (*Rhipicephalus sanguineus*, *Ixodes hexagonus*, *Ixodes scapularis*, *Ixodes ricinus*, *Ixodes holocyclus*, *Dermacentor reticulatus*, *Dermacentor variabilis*, *Ixodes* spp. nymphs and larvae) and skin and ear mites (*Demodex canis*, *Sarcoptes scabiei var.canis* and *Otodectes cynotis*). Effectiveness has also been observed against other ectoparasites such as lice (*Linognathus* spp., *Trichodectes canis*) and bedbugs (*Triatoma infestans*), the vector that transmits Chagas disease (*American trypanosomiasis*).

Similarly, **Atrevia 360°**® acts against adult and/or immature forms of nematodes (Ascaris, whipworms and Ancylostomes) of the dog, *Dirofilaria immitis*, *Toxocara canis*, *Toxocara cati*, *Toxascaris leonina*, *Trichuris vulpis*, *Ancylostoma caninum*, *Ancylostoma braziliense*, *Ancylostoma tubaeforme*, *Uncinaria stenocephala*, *Angiostrongylus vasorum*.

Atrevia 360°® also acts against all dog tapeworms: *Echinococcus multilocularis*, *Echinococcus granulosus* (hydatid cyst tapeworm), *Taenia hydatigena*, *Taenia pisiformis*, *Taenia taeniformis* and *Dipylidium caninum*.

Atrevia 360°® can be used from the age of 8 weeks and 1.25 kg of weight. Due to its systemic action, it does not require additional precautions for the treated pet to come into contact with other animals or humans.

Mechanism of Action and Pharmacodynamics

Fluralaner

Fluralaner is a new 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 blocker that acts non-competitively antagonistically on ionotropic receptor chloride channels (γ-aminobutyric acid (GABA) and L-glutamate receptors) of the arthropod nervous system. It is much more selective for arthropod receptors than for mammalian receptors, including humans (hence its large margin of safety). Such coupling to the chloride channels of nerve and muscle cells blocks the transmission of nerve impulses from the parasite. Fleas, ticks, mites and other affected ectoparasites are paralyzed and die quickly.

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. Thus, ectoparasites are affected and die when exposed to the dog's blood.

The life cycle of the ectoparasite is interrupted because:

- An orally administered dose of fluralaner begins to eliminate fleas (Ctenocephalides felis) in the dog within 1 hour after treatment.
- Oral administration of fluralaner via chewable tablets has shown efficacy in controlling flea and tick infestations for up to 12 weeks in dogs.

- It has been shown that fluralaner can interfere with oviposition (egg laying), larval development (indicating larvicidal action) and reproduction of fleas (Ctenocephalides felis) in vitro.
- Fluralaner contributes to the control of the environmental flea population in areas visited by treated dogs.
- Fluralaner has demonstrated a significantly higher efficacy than other currently available molecules. Likewise, in vitro studies demonstrated that parasites with reduced sensitivity to other molecules did not possess any resistance to the action of Fluralaner (against aminides, organophosphates, cyclodienes, macrocyclic lactones, phenylpyrazoles, benzophenyl-ureas, pyrethroids and carbamates). To date, there are no reports of resistance to fluralaner by fleas or ticks on dogs. It appears that isoxazolines have no cross-resistance with other antiparasitics that act on the same receptors.

Moxidectin

It is a second-generation macrocyclic lactone of the milbemycin family. It is a parasiticide active against a large number of internal and external parasites. It is active against the larval stages (L3, L4) of *Dirofilaria immitis*. It is active against various stages of gastrointestinal nematodes: adults of *Toxocara canis*, larvae of L4 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 these molecules have the same mode of action, moxidectin has a lower molecular weight, higher hydrophobicity and lipophilic 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 with consequent induction of an irreversible quiescent state. 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 pre-synaptic neurons. GABA acts as an inhibitory neurotransmitter and blocks postsynaptic stimulation of the adjacent nematode neuron or arthropod muscle fiber.

It interferes with parasite reproduction through an unknown mechanism, causing reduced oviposition in ticks, abnormal egg formation in ruminant nematodes and sterility of males and females of the genus *Dirofilaria*.

Praziquantel

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

Pharmacokinetics

Fluralaner

It is easily and rapidly absorbed after single dose oral administration, having a very long residual period. Due to the reduced bioavailability of the drug on an empty stomach, fluralaner should be administered with food. Fluralaner is distributed systemically and reaches the highest concentrations in fat tissue, followed by liver, kidney and muscle. Single doses of 12.5, 25 and 50 mg/kg b.w. have been shown to result in verification of the maximum plasma concentration (C_{max}) on day 1 post-treatment.

Prolonged systemic persistence, slow elimination from plasma (t½ = 12 days) and lack of extensive metabolism provide effective fluralaner concentrations during the inter-dose interval (still quantifiable at >10 ng/mL on day 84 of treatment). Quantifiable drug concentrations may remain (less than necessary for effectiveness) 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.

Moxidectin

Moxidectin is more lipophilic in nature than ivermectin and other avermectins and is stored in fat. This may be the explanation for its longer residence time in the body. It has a wide distribution from the bloodstream to different tissues. The high lipophilicity of moxidectin facilitates its deposition in adipose tissue (more than in any other tissue), which could act as a drug reservoir 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 oral dosing, reaching peak plasma concentrations within 2.4 hours (t_{max}) after administration and with a bioavailability of 66.9%.

At doses of 250 and 1000 mcg/kg orally in dogs, moxidectin was established to be a low clearance drug with a relatively high volume of distribution, resulting in a mean terminal half-life of 458 h. Apparently, females have a longer elimination half-life than males. Absorption is very rapid by the oral route with a mean absorption half-life of 0.6 h and a T_{max} of 2.4 - 2.75 h. Plasma levels of moxidectin are dose-dependent and its bioavailability decreases significantly with fasting.

Moxidectin is slowly eliminated from plasma (half-life of approximately 11 days) by biliary excretion and elimination through feces with small contributions from metabolic clearance.

The low clearance rate and high volume of distribution result in its prolonged elimination half-life.The route of metabolism is mainly by biliary mechanisms (undergoing very limited biotransformation by hydroxylation), finally excreted with the feces, almost intact.

Praziquantel

Administered orally, praziquantel is almost completely absorbed in the intestinal tract. After absorption, the drug is distributed to all organs. Praziquantel is metabolized to inactive forms in the liver and secreted into the bile. More than 35% of the administered dose is excreted within 24 hours. Only trace amounts of unmetabolized praziquantel are excreted. In subsequent administrations of the drug to dogs, peak plasma concentrations of praziquantel were reached in approximately 2.5 hours.

Target Species

Dogs.

Indications for Use

For the treatment and control of mixed infestations caused by endoparasites and ectoparasites in dogs, whenever a concomitant action against ticks, fleas, mites, nematodes and cestodes is required; simultaneously preventing dirofilariasis and angiostrongylosis. Action against ectoparasites lasts 12 weeks.

Ectoparasites:

- Treatment and prevention of flea infestations (*Ctenocephalides felis* and *Ctenocephalides canis*). Additionally 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)).
- Treatment of skin mite infestations: demodicosis (*Demodex canis*) and sarcoptic mange (*Sarcoptes scabiei var.canis*).
- Treatment of ear mite infestations (*Otodectes cynotis*).
- Treatment of infestations by bedbugs of the species *Triatoma infestans*.
- Treatment and prevention of infestations by sucking lice (*Linognathus* spp.) and chewing lice (*Trichodectes canis*) for 7 weeks.
- Control of flea allergy dermatitis (FAD) as part of a therapeutic strategy.
- Protection against Babesia canis infections (transmitted by ticks of the genus *Dermacentor reticulatus*).

Nematodes:

- Treatment of gastrointestinal nematode infections - ascariids, ancylostomes and trichurids - (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 dirofilariasis (larvae L3 and L4) and treatment of circulating microfilariae of *Dirofilaria immitis*.
- Prevention (L3 larvae of *Dirofilaria repens*), treatment of subcutaneous dirofilariasis (adult stages of *Dirofilaria repens*), and reduction of circulating microfilariae (*Dirofilaria repens*).
- Prevention of angiostrongylosis. L4 larvae and immature adults (L5) of *Angiostrongylus vasorum*.
- Treatment of *Angiostrongylus vasorum* and *Crenosoma vulpis* infections.
- Prevention of Spirocerosis (*Spirocerca lupi*).
- Treatment of Eucelosis (syn. Capillaria) boehmi (adults).
- Treatment of ocular vermin *Thelazia callipaeda* (adults).

Cestodes (tapeworms)

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

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 beginning 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 reinfections is the result of additional activity, reduction in egg production (fleas die before producing viable eggs), egg non-viability (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.
- It has been demonstrated that the residual effect on flea and tick control, after a single application, is maintained for a minimum of 98 days.
- Atrevia 360°**® contributes to the control of the environmental flea population in areas visited by treated dogs. Its environmental effect is able to reduce flea infestations in untreated dogs living in the same environment as treated dogs.
- In laboratory studies, fluralaner has also shown efficacy against mosquito larvae (*Aedes aegypti*) and callitrichids (*Lucilia cuprina*), adult female *Rhipicephalus* (*Boophilus*) *microplus*, and soft tick nymphs (*Ornithodoros moubate*).
- Atrevia 360°**® is not effective against adult *Dirofilaria immitis*. However, accidental administration to dogs infected with adult heartworms should not pose safety concerns. Dogs living in dirofilaria endemic areas (or those that have traveled to endemic areas) could be infected with adult dirofilariae. Maintaining the efficacy of macrocyclic lactones is critical 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 preventive treatment session. Only negative animals should be treated.

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

Atrevia 360°® is administered orally, according to the following table (dosages correspond to 25-56 mg fluralaner/kg, 200-400 mcg moxidectin/kg and 5-10 mg/kg praziquantel, within each weight range):

Atrevia 360°® Soft Chews						
Product	Pet size	Body weight	Tablet 500 mg Fluralaner 0.5 mg Moxidectin 0.5 mg Praziquantel 2.5 mg	Tablet 1,000 mg Fluralaner 1 mg Moxidectin 1 mg Praziquantel 2.5 mg	Tablet 2,000 mg Fluralaner 2 mg Moxidectin 2 mg Praziquantel 5 mg	Tablet 4,000 mg Fluralaner 4 mg Moxidectin 4 mg Praziquantel 10 mg
Atrevia 360° X-Large®	Extra Mini Dogs	1.25 - 2.5 kg	⬆			
Atrevia 360° Large®	Mini Dog	2.5 - 5 kg		⬆		
Atrevia 360° Small®	Small dog	5 - 10 kg			⬆	
Atrevia 360° Medium®	Medium dog	10 - 20 kg				⬆
Atrevia 360° Large®	Large dog	20 - 40 kg				⬆
Atrevia 360° X-Large®	Giant Dogs	40 - 56 kg				⬆

Dosage frequency and route of administration:

- Administer one tablet of **Atrevia 360°**® every 12 weeks. The product can be administered throughout the year.
- Atrevia 360°**® should be administered with food or immediately before or after eating. Do not spit the tablets.
- Atrevia 360°**® is a highly palatable, soft and chewable tablet, which facilitates administration. Alternatively, if necessary, it can be administered with the feed or by opening the animal's mouth and placing the tablet on the deep back of the tongue like any other medication.

About the use of the combination

Atrevia 360°® should only be used when treatment of ectoparasites and nematodes is indicated at the same time. In the absence of mixed infestation, a narrower spectrum antiparasitic should be recommended. Treatment with **Atrevia 360°**® should be based on the veterinary diagnosis, the local epidemiological situation and/or the epidemiological situation in the areas the dog has visited or will visit. If, in professional opinion, re-administration of the product is required, any subsequent administration should follow the 12-week minimum interval schedule.

Ectoparasites

One dose of **Atrevia®** is effective for the treatment of fleas and ticks for 12 weeks, eliminates ear mite and sarcoptic mange infestations in 2-3 months, and demodectic mange mite infestations in 42 days. The absence of mites can be confirmed by two consecutive monthly skin scrapings. If mite infestation recurs, consult your veterinarian. For treatment of sarcoptic mange mite, demodectic mange mite, or mixed infestations, administer a single dose⁴. However, if necessary, treatment should be repeated until skin scrapings - one month apart - are negative on at least two consecutive occasions. It is advisable to treat any underlying disease as well. If mite infestation recurs, consult your veterinarian. It helps to significantly reduce the clinical signs related to acroasis, such as the presence of plaques, scales and crusts; comedones, papules and pustules; alopecia and erythema.

Treatment with **Atrevia 360°**® can be initiated 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 reinfestation, it is recommended to treat all animals in the house at the same time.

Nematodes

Atrevia 360°® can be used as part of the seasonal treatment against ectoparasites in dogs with diagnosed gastrointestinal nematode co-infestations. A single treatment is effective for the treatment of gastrointestinal nematodes. If additional treatment against nematodes is required within 12 weeks of the next treatment, the nematode treatment should be continued with a specific product; similarly, always at professional discretion, **Atrevia 360°**® could be re-administered as part of an integral treatment every 3 months. If after 12 weeks, concomitant treatment against nematodes is not required, seasonal treatment against fleas and/or ticks can be continued with another ectoparasitic product.

Dirofilariasis and angiostrongylosis

Fluralaner has been shown to prevent angiostrongylosis (*A. vasorum*) and dirofilariasis (*D. immitis*) for one month. If used as a substitute for another angiostrongylus or dirofilaria preventive, the first dose of **Atrevia 360°**® should be administered 30 days after the last dose of the previous veterinary drug. In endemic areas, dogs should receive preventive treatments against angiostrongylus or dirofilariae at monthly intervals, and at the discretion of the veterinarian, if necessary, **Atrevia 360°**® should be re-administered after 12 weeks, suspending the alternate preventive treatment until 30 days later. It is recommended that dirofilaris prevention treatment be continued until at least one month after the last exposure to mosquitoes.

Cestodes

For the treatment and control of *Echinococcus* spp., *Taenia* spp. and *Dipylidium caninum*, **Atrevia 360°**® should be applied once as a single treatment. If an additional treatment against cestodes is required within 12 weeks of the following treatment, the treatment of cestodes should be continued with a specific product; similarly, always at professional discretion, **Atrevia 360°**® could be re-administered as part of an integral treatment every 3 months. If after 12 weeks, concomitant treatment against tapeworms is not required, seasonal treatment against fleas and/or ticks can be continued with another ectoparasitic product.

Puppies

Puppies should be weighed regularly. Rapidly growing puppies that exceed the initial weight band during the re-treatment interval can be re-treated for fleas and ticks at 2 month intervals. Treatment can be tailored by the veterinarian to accommodate individual weight changes. Treatment of puppies less than 8 weeks of age and/or dogs weighing less than 1.25 kg should be carried out based on the benefit-risk assessment performed by the responsible veterinarian.

Resistance

Parasite resistance to any group of antiparasitics may develop after frequent and repeated use of a product from that group. Therefore, the use of **Atrevia 360°**® should be based on medical evaluation of each individual case and local epidemiological information on the current susceptibility of the target dogs, in order to reduce the likelihood of future resistance by selection.

Tolerance and Safety

Fluralaner

Has been shown to be safe in:

- Studies conducted demonstrated that **Atrevia® XR** (brand name of fluralaner) is completely safe for use in the treatment and control of major ectoparasites in naturally infested canines.

⁴ **Atrevia® XR** has been shown to be 92% effective in very severe cases of acroasis, whether demodicosis, scabies or mixed scabies, after 1 application.

- Dogs older than 8 weeks: Treatment every 2 months has been shown to be well tolerated.

- Breeding, 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) prior to anticipated copulation. Treatment continued for females until delivery of the puppies and for females until weaning of the offspring. No adverse effects were observed on either the adults, their reproductive performance, or the number of pups born or surviving.

- Puppies from 8 weeks of age. Indeed, during three treatments at intervals shorter (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 product-related dose-dependent effects on food consumption, body weight, clinical parameters, physical variables, or clinical pathology were observed.

- Collie dogs and dogs lacking multidrug resistance protein 1 (MDR1). The safety and tolerance of fluralaner has been measured in Collie breed dogs with proven mutation of the MDR1 gene (multidrug resistant gene), treating them with 168 mg/kg b.w. (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 reaction was evidenced during the 112 days of post-treatment observation⁵. The same was evidenced⁶ in healthy Beagle breed dogs, administered doses of up to 280 mg/kg (5 times the recommended dose), at intervals of 8 weeks, not giving rise to any finding related to the treatments that could be contrasted by means of clinical and 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, in general, treated animals tolerated the product well at the recommended dose. In the European studies, mild, transient diarrhea, vomiting, lack of appetite and excessive salivation were observed in 1.6% of dogs in the first days after treatment. Studies showed that **Atrevia® XR** (fluralaner brand) is very well tolerated, reporting adverse effects in only 1.36% of the cases.

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

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

Moxidectin

Milbemycins are generally not toxic to mammals because mammals do not have glutamate-activated chloride channels and because these compounds do not readily cross the blood-brain barrier where mammalian GABA receptors are located. Moxidectin, therefore, is a safe drug that can be used several times the therapeutic dose without presenting clinical signs of intoxication 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 hematological parameters, clinical chemistry or urinalysis, and ophthalmoscopic examinations were normal. No gross or microscopic abnormalities were observed at necropsy.

The use of moxidectin as antiparasitic and preventive of filariasis, has no effects on fertility, reproductive performance, has no teratogenic effects and has no restrictions in pregnant females.

Regarding hypersensitivity to moxidectin, recent scientific studies have determined that hypersensitivity to macrocyclic lactones is individual, produced by mutation at the MDR1 locus, with the consequent deficiency of 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 various substrates in potentially sensitive tissues.