

Atrevia® Trio Cats Spot On

Antiparasitario Tópico de Múltiple Acción con 12 Semanas de Protección

Solución Tópica de Unión Dorsal Puntual

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

Uso Veterinario

Composición del Principio Activo

Cada mL contiene:	
Fluralaner.....	281.25 mg
Moxidectina.....	14.00 mg
Praziquantel.....	90.00 mg
Excipientes.....c.s.p.	1.00 mL

Composición por Pipeta

1. Atrevia® Trio Cats Spot On Small (1.2 a 2.8 kg)

Cada pipeta de 0.40 mL contiene:	
Fluralaner.....	112.50 mg
Moxidectina.....	5.60 mg
Praziquantel.....	36.00 mg
Excipientes.....c.s.p.	0.40 mL

2. Atrevia® Trio Cats Spot On Medium (2.9 a 6.25 kg)

Cada pipeta de 0.89 mL contiene:	
Fluralaner.....	250.313 mg
Moxidectina.....	12.46 mg
Praziquantel.....	80.10 mg
Excipientes.....c.s.p.	0.89 mL

3. Atrevia® Trio Cats Spot On Large (6.3 a 12.5 kg)

Cada pipeta de 1.79 mL contiene:	
Fluralaner.....	503.43 mg
Moxidectina.....	25.06 mg
Praziquantel.....	161.10 mg
Excipientes.....c.s.p.	1.79 mL

Forma Farmacéutica.

Atrevia® Trio Cats Spot On es una solución transparente incolora a amarilla de uso topocal mediante punción dorsal puntual (spot on) para su administración en gatos exclusivamente.

Características

Atrevia® Trio Cats Spot On es un novedoso tratamiento antiparasitario sistémico integral, en base a *fluralaner*¹, *moxidectina*² y *praziquantel*³ que protege a los gatos 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). Administrado cada 12 semanas, también previene continuamente la dirofilariosis (gusano del corazón). Puede utilizarse en animales infestados o como preventivo.

Controla la infestación de pulgas en el medio ambiente y áreas donde el gato tratado tiene acceso. Empieza su acción en 1 % horas, en 8 horas elimina las pulgas y en 12 horas todos los ectoparásitos sensibles. Existen 3 presentaciones comerciales de acuerdo al peso del gato.

Las características del fluralaner (principalmente la de duración prolongada), le confieren a **Atrevia® Trio Cats Spot On** una alta capacidad para el manejo y control de ectoparásitos, además de reducir sustancialmente o incluso eliminar el riesgo de enfermedades relacionadas con estos vectores por -incluso más- de 12 semanas. En esta combinación fija, la moxidectina y el praziquantel proporcionan una eficacia antinematódica y anticestódica complementaria a través de distintos mecanismos de acción.

Atrevia® Trio Cats Spot On es altamente efectivo contra los principales ectoparásitos del gato: pulgas (*Ctenocephalides felis*), garrapatas de diferentes especies en gatos (*Ixodes ricinus*, *Ixodes holocyclus*, *Ixodes hexagonus*, *Rhipicephalus sanguineus* y *Dermacentor reticulatus* (adultas y juveniles)), ácaros de la piel (*Demodosis* (*Demodex gato* y *Demodex cati*), sama notodéica (*Notodreus cati*), infestaciones por *Lymnacus radovsky* y ácaros del oído (*Otodectes cynotis*). Las pulgas y garrapatas deben adherirse al hospedador y comenzar a alimentarse para quedar expuestas a la sustancia activa.

De la misma forma, **Atrevia® Trio Cats Spot On** actúa contra formas adultas y/o inmaduras de los nemátodos (Áscaris, Tricúridos y Ancylostomas) del gato. También actúa contra los céstodos del gato: *Taenia taeniformis* y *Dipylidium caninum*.

Atrevia® Trio Cats Spot On puede utilizarse desde las 9 semanas de edad siempre que cumplan con el peso indicado (véase cuadro de rango de pesos en el inserto).

Mecanismo de Acción y Farmacodinamia

Fluralaner

Es una 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 gatos. Es un potente bioqueador 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 su administración tópica, se absorbe a la sangre, 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 gato.

El ciclo de vida del ectoparásito se ve interrumpido porque:

- La eficacia contra garrapatas y pulgas se alcanza dentro de las primeras 48 horas tras el tratamiento tópica.
- La administración topocal de *fluralaner* a través de punción dorsal ha demostrado eficacia en el control de infestaciones de pulgas y garrapatas hasta por 12 semanas en gatos.
- Se ha demostrado que *fluralaner* puede interferir con la oviposición (puesta de huevos), el desarrollo larvario (indicando así su acción larvicida) y la reproducción de pulgas (*Ctenocephalides felis*) *in vitro*.
- *Fluralaner* contribuye al control de la población medio ambiental de pulgas en áreas visitadas por los gatos 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 poseen ninguna resistencia a la acción de *fluralaner* (frente a amidinas, organofosforados, ciclohidros lactonas macrocíclicas, fenilpírazoles, benzofenil-ureas, pteridíoles ni carbamatos). A la fecha, no hay reportes de resistencia al *fluralaner* por parte de pulgas o garrapatas de los gatos. Al parecer las isoxazolinas no tienen resistencia cruzada con otros antiparasitarios que actúan sobre los mismos receptores.

Moxidectina

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

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

Actúa afectando la actividad de los canales de cloro en el sistema nervioso de los 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 aumentan la liberación del GABA (ácido gamma aminobutírico) en las neuronas pre-sinápticas. El GABA actúa como neurotransmisor inhibitor y bloquea la estimulación post sináptica de la neurona adyacente del nematodo o de la fibra muscular del artrópodo.

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

Praziquantel

Es un derivado sintético de la isouquinolina-pirazina. El praziquantel se absorbe rápidamente a través de la superficie de los parásitos y afecta la permeabilidad de la membrana en los céstodos, interfiriendo en los flujos de cationes divalentes, 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

Fluralaner se distribuye rápidamente de la zona tópica de administración hasta el pelaje, la piel y los tejidos subyacentes, desde donde se adsorbe lentamente hacia el sistema vascular, llegando a sus concentraciones máximas en plasma entre 3 y 21 días luego de la aplicación. Entre el día 7 y 63 se observa una meseta en el plasma del animal, después de lo cual la concentración disminuye poco a poco. Se distribuye bien en los tejidos y alcanza su máxima concentración en el tejido graso, seguido por el hígado, el músculo y el riñón. La persistencia prolongada sistémica, su eliminación lenta desde el plasma (t½ = 21 días) y la falta de un metabolismo extenso, proporciona concentraciones efectivas de fluralaner durante el intervalo entre tratamientos. Se elimina lentamente del plasma y se excreta en heces sin alteración (90%) y muy poco por vía renal.

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

Praziquantel

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

Especies de Destino

Felinos.

Indicaciones de Uso

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

Ectoparásitos:

- Tratamiento y prevención de las infestaciones por pulgas (*Ctenocephalides felis*). 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 holocyclus*, *Ixodes hexagonus*, *Rhipicephalus sanguineus* y *Dermacentor reticulatus* (adultas y juveniles).
- Tratamiento de las infestaciones por ácaros de la piel: demodocosis (*Demodex gato* y *Demodex cati*), infestaciones por *Lymnacus radovsky* y sama notodéica (*Notodreus cati*).
- Tratamiento de las infestaciones por ácaros de del oído (*Otodectes cynotis*).
- Control de la dermatitis alérgica por picadura de pulgas (DAPP), como parte de una estrategia terapéutica.

Nemátodos:

- Tratamiento de las infecciones por nematodos gastrointestinales -áscaridos, anquilostomas y tricúridos- (larvas L4, adultos inmaduros L5 y adultos de *Toxocara* spp., *Ancylostoma* spp., *Toxascaris* spp.).
- Prevención de dirofilariosis (larvas L3 y L4) y tratamiento de microfilarias circulantes de *Dirofilaria immitis*.
- Prevención y tratamiento (adultos) de infestaciones pulmonares por *Aelurostrongylus* spp.

Céstodos (tenias)

- *Dipylidium caninum* (adultos maduros e inmaduros)
- *Taenia taeniformis* (adultos).

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 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 persiste hasta 12 semanas tras una administración.
- **Atrevia® Trio Cats Spot On** contribuye al control de la población medio ambiental de pulgas en áreas visitadas por los animales tratados. Su efecto ambiental es capaz de reducir las infestaciones de pulgas en felinos no tratados que vivan en el mismo ambiente que felinos tratados.
- En estudios de laboratorio, *fluralaner* ha mostrado también eficacia contra larvas de mosquitos (*Aedes aegypti*) y calígrafos (*Lucilia cuprina*), hembras adultas de *Rhipicephalus* (*Boophilus*) *microplus*, y ninfas de garrapatas blandas (*Ornithodoros moubata*).
- **Atrevia® Trio Cats Spot On** no es eficaz frente a adultos de *Dirofilaria immitis*. Sin embargo la administración accidental a gatos infectados con gusanos del corazón adultos no debe plantear problemas de seguridad. Los gatos que viven en zonas endémicas de dirofilaria (o los que hayan viajado a zonas endémicas) podrán estar infectados con adultos de dirofilaria. El mantenimiento de la eficacia de las lactonas macrocíclicas es fundamental para el control de *Dirofilaria immitis*. Para minimizar el riesgo de selección de resistencias, se recomienda que los gatos sean examinados para detectar antígenos circulantes y microfilarias en la sangre al comienzo de cada temporada de tratamiento preventivo. Sólo deberán tratar animales negativos.

Vía de Administración y Dosis

Atrevia® Trio Cats Spot On se administra por vía tópica (unión dorsal puntual) de acuerdo al peso del animal. Para ello, hay tres presentaciones de pipetas que se administran de acuerdo con la siguiente tabla (las dosis corresponden a 40-94 mg de fluralaner/kg, a 2-4.7 mg de moxidectina/kg y a 12.8-30 mg/kg de praziquantel, dentro de cada rango de peso):

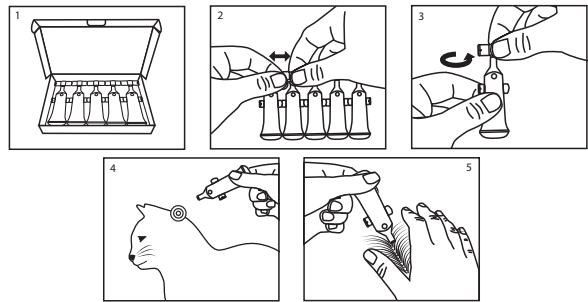
Atrevia® Trio Cats Spot On					
Pipetas					
Presentación	Tamaño de la mascota	Peso Corporal	Pipeta 0.40 mL Fluralaner 112.5 mg Moxidectina 5.6 mg Praziquantel 36 mg	Pipeta 0.89 mL Fluralaner 250.313 mg Moxidectina 12.46 mg Praziquantel 80.1 mg	Pipeta 1.79 mL Fluralaner 503.43 mg Moxidectina 25.06 mg Praziquantel 161.10 mg
Atrevia® Trio Cats Spot On Small	Gatos Pequeños	1.2 - 2.8 Kg			
Atrevia® Trio Cats Spot On Medium	Gatos Medianos	2.9 - 6.25 Kg			
Atrevia® Trio Cats Spot On Large	Gatos Grandes	6.3 - 12.5 Kg			

* Para gatos que pesen más de 12.5 kg, administrar una combinación apropiada de pipetas.

Frecuencia de dosis y forma de administración:

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

Forma de Aplicación



1. Retirar la pipeta de la caja.
 2. Sostener la pipeta por la base en posición vertical, la punta debe estar hacia arriba.
 3. Girar la tapa hasta romper el sello.
 4. Identificar un punto medio entre las orejas y la base del cráneo del gato (tal y como se indica en la imagen).
 5. Separar el pelaje y aplicar directamente la pipeta, aplicando todo el producto en un solo punto **sobre la piel del gato**.
- En casos de pesos mayores a 6.25 kg, se recomienda aplicar en 2 puntos distintos de la zona delimitada (entre las orejas y la base del cráneo del gato).

Consideraciones y Directivas para su Correcta Administración

- Para una aplicación óptima, el animal debe estar parado firme (en sus 4 patas, en posición recta horizontal).
- Evitar aplicar la pipeta con el gato en movimiento.
- En casos de gatos de manto largo, se deberá tener especial cuidado para que el producto alcance directamente la piel seca.
- Asegurese que el producto no quede al alcance del lamido del gato, de no ser así pueden originarse lesiones por el lamido del animal.

Sobre el uso de la combinación

Atrevia® Trio Cats Spot On solo debe utilizarse cuando se indique al mismo tiempo el tratamiento de ectoparásitos, nemátodos y céstodos. De no coexistir una infestación mixta, se debería recomendar un antiparasitario de espectro más reducido. El tratamiento con **Atrevia® Trio Cats Spot On** debe basarse en el diagnóstico veterinario, la situación epidemiológica local y/o la situación epidemiológica de las zonas que el gato 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® Trio Cats Spot On** es eficaz para el tratamiento de pulgas y garrapatas por 12 semanas, elimina las infestaciones de ácaros del oído en 1 mes y sarna demodéica y notodéica en 2-3 meses. La ausencia de ácaros puede confirmarse mediante dos raspados de piel mensuales consecutivos. Si se repite la infestación de ácaros, consulte con su veterinario. Para el tratamiento de infestaciones por ácaros de la sarna notodéica, ácaros de la sarna demodéica, 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, púlpulas y pustulas; alopecia y entena.

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

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

Nemátodos

Atrevia® Trio Cats Spot On puede utilizarse como parte del tratamiento estacional contra ectoparásitos en gatos con coinfecciones por nemátodos gastrointestinales diagnosticadas. Un solo tratamiento es eficaz para el tratamiento de nemátodos gastrointestinales. Cuando sea necesario, los gatos pueden ser tratados de nuevo a intervalos de 12 semanas. De requerirse, un tratamiento adicional contra nemátodos entre las 12 semanas del siguiente tratamiento, se debería continuar con el tratamiento de nemátodos con un producto específico, de igual manera, siempre a criterio profesional, podría volver a administrarse **Atrevia® Trio Cats Spot On** 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 e infestaciones por parásitos pulmonares

Una dosis de **Atrevia® Trio Cats Spot On** previene la *aelurostrongilosis* (*Aelurostrongylus abstrusus*). También previene la dirofilariosis (*D. immitis*). Es efectivo frente a nuevas infestaciones por larvas de *D. immitis* (L3) durante 60 días después de su administración y es efectivo frente a larvas de *D. immitis* (L3 y L4) que hayan infestado al gato en los 30 días previos. Por lo tanto, para una prevención continua frente a la dirofilariosis, los gatos deben ser tratados cada 12 semanas.

Si se usa como sustituto a otro preventivo contra aelurostrongilosis o dirofilaria, la primera dosis de **Atrevia® Trio Cats Spot On** debe administrarse luego de 30 días a partir de la última dosis del anterior medicamento veterinario. En las zonas endémicas, los gatos deberán recibir tratamientos preventivos frente a aelurostrongilosis o dirofilarias a intervalos mensuales, pudiéndose a criterio del veterinario -de ser el caso-, volver a administrarse **Atrevia® Trio Cats Spot On** 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.

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

Céstodos

Para el tratamiento y control de *Taenia* spp. y *Dipylidium caninum*, **Atrevia® Trio Cats Spot On** 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® Trio Cats Spot On** 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.

Resistencia

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

Tolerancia y Seguridad

- No se observaron reacciones adversas después de la administración tópica de fluralaner + moxidectina a gatitos de 9 a 13 semanas de edad con un peso corporal entre 0.9 y 1.9 kg tratados con sobredosis de hasta 5 veces la dosis máxima recomendada en tres ocasiones a intervalos inferiores a los recomendados (intervalos de 6 semanas).
- El praziquantel ofrece un alto margen de seguridad (40 veces la dosis recomendada) en perros y gatos.

Reacciones Adversas

- Se ha advertido que los fármacos de la clase de las isoxazolinas tienen el potencial de causar efectos adversos neurológicos (por ejemplo, temblores musculares, ataxia, convulsiones) en perros y gatos. Estos efectos también se han observado en pacientes sin antecedentes de trastornos neurológicos.
- Pueden aparecer reacciones adversas cutáneas leves y transitorias en el lugar de aplicación (alopecia, descamación de la piel y prurito).
- En casos poco frecuentes, los efectos adversos notificados en la asociación fluralaner/moxidectina incluyenon vómitos, diarrea, letargo, hematemesis, preeia, taquipnea, midriasis y ALT elevada (más del doble del rango superior de referencia de 100 UI/L en ausencia de signos clínicos). Dichos efectos adversos se notificaron en una proporción similar a la de los grupos de control.
- Se observó hipersalivación en la mayoría de gatos que recibieron productos tópicos de fluralaner por vía oral -a la dosis tóxica máxima- en condiciones experimentales. Puede presentarse hipersalivación y disnea después de lamer el lugar de aplicación.
- Los efectos adversos son poco probables cuando se administra praziquantel a las dosis recomendadas.
- Aparte de las posibles reacciones adversas mencionadas, en general los gatos toleran muy bien los tres compuestos de **Atrevia® Trio Cats Spot On** a las dosis terapéuticas.
- Un error potencial al tratar gatos -que puede causar sobredosis y por ello debe evitarse- es la administración a gatitos pequeños de pipetas aprobadas sólo para gatos de mayor tamaño.
- Si observa o sospecha de alguna reacción grave u otras no mencionadas, contacte a su veterinario de inmediato.

Contraindicaciones

- No usar en caso de hipersensibilidad conocida a alguna de las sustancias activas.
- No usar en gatos con hepatopatías graves o hipoproteíнемia severa.

Precauciones para su Uso en los Animales

- Evitar colocar muy por encima de las orejas porque el producto puede derramarse por gravedad a los ojos del animal.
- Evitar el contacto del producto con los ojos nariz, y/o boca del animal. Si ocurre un contacto ocular accidental, enjuagar los ojos inmediatamente con agua limpia. Si la irritación ocular persiste, consultar al veterinario.
- No administrar sobre piel irritada y/o con lesiones.
- No inyectar, no administrar por vía oral ni por cualquier otra vía que no sea la tópica, tal cual lo indicado.
- Aplicar tal y como se indica más arriba para evitar lamidos y/o ingestión del producto.
- Evitar que el (los) animales tratados recientemente se laman entre sí.
- Evitar que los gatos tratados entren en contacto con animales no tratados, niños o muebles hasta que la zona esté seca.
- No se recomienda su uso en gatos menores a 9 semanas de edad ni de menor al peso aprobado según cada presentación (véase cuadro de rango de pesos en el inserto). De ser necesario, el tratamiento de gatitos de menos de 9 semanas de edad y/o de menos del peso recomendado.
- El lavado con champú o la inmersión del animal en agua directamente después del tratamiento puede reducir la eficacia del producto. Por lo tanto, los animales tratados no deben ser bañados hasta que la solución se haya secado (48 horas siguientes a la aplicación). La eficacia del medicamento no ha sido demostrada en estos casos.

- No dividir las dosis de una pipeta de **Atrevia® Trio Cats Spot On**.
- No administrar **Atrevia® Trio Cats Spot On** a animales de menor peso aprobados (véase cuadro de rango de pesos en el inserto) para gatos de mayor peso corporal.
- No administrar **Atrevia® Trio Cats Spot On** en intervalos menores a 8 semanas.
- Aunque los compuestos activos de **Atrevia® Trio Cats Spot On** han demostrado ser seguros en gestación, lactancia y en gatos reproductores, no ha quedado demostrada la seguridad de la combinación durante estas etapas. Salvo que la relación riesgo/beneficio a criterio profesional lo amerite, no se recomienda su uso en estos animales.
- Al iniciar el tratamiento, el riesgo de transmisión de enfermedades mediadas por ectoparásitos se reduce en gran porcentaje debido al rápido inicio de la acción de **Atrevia® Trio Cats Spot On**. Sin embargo, en la medida de que los parásitos deben iniciar la alimentación en la mascota para estar expuestos, no puede excluirse el riesgo de la transmisión de dichas enfermedades.
- Para ayudar al control de la población de pulgas, se recomienda tratar a todos los gatos de la casa con **Atrevia® Trio Cats Spot On** 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 gatos que reciben medicamentos de clase isoxazolina, incluso en gatos sin antecedentes de convulsiones. Usar con precaución en gatos con antecedentes de convulsiones o trastornos neurológicos.
- Los pacientes deben ser negativos a la dirofilariosis antes de comenzar el tratamiento preventivo **Atrevia® Trio Cats Spot On**.
- Para los gatos que han experimentado o se sospecha que han experimentado una sobredosis, se recomienda encarecidamente consultar con un centro de consulta de envenenamiento de 24 horas que se especializa en proporcionar información específica para los pacientes veterinarios.
- No administrar conjuntamente con otros lactonas macrocíclicas.
- No administrar a animales seriamente debilitados.
- Mantener el producto en su envase original hasta su uso.
- Agrovet Market S.A. no se responsabiliza por las consecuencias derivadas por el uso (del producto) diferente al indicado en este inserto.

Precauciones que Debe Tomar la Persona que Aplique el Producto

- El medicamento no debe ser utilizado por personas con hipersensibilidad a las sustancias activas.
- Fumar, beber ni comer durante la aplicación.
- Lavar las manos inmediatamente después de su uso.
- La ingestión accidental del producto podría tener efectos adversos, como signos neurológicos excitatorios transitorios. De darse el caso, consulte con un médico inmediatamente y muéstrele este inserto o la caja de **Atrevia® Trio Cats Spot On**.

Mantenga el medicamento en su envase original. Las pipetas usadas deben desecharse inmediatamente de acuerdo a las normativas vigentes. En caso de ingestión accidental, consulte con un médico y muéstrele este inserto o la caja del producto.

Atrevia® Trio Cats Spot On

Multi-Action Topical Antiparasitic with 12 Weeks of Protection

Topical Solution

Controls Fleas, Ticks, Mites, Heart, Gastrointestinal and Pulmonary Nematodes, Tapeworms and Others in Cats

Veterinary Use

petmedica[†]

Composition of Active Pharmaceutical Ingredient

Each 0.40 mL contains:	
Fluralaner.....	281.25 mg
Moxidectin.....	14.00 mg
Praziquantel.....	90.00 mg
Excipients..... q.s.ad.	1.00 mL

Composition per Pipette

1. Atrevia® Trio Cats Spot On Small (1.2 to 2.8 kg)

Each 0.40 mL pipette contains:	
Fluralaner.....	112.50 mg
Moxidectin.....	5.60 mg
Praziquantel.....	36.00 mg
Excipients..... q.s.ad.	0.40 mL

2. Atrevia® Trio Cats Spot On Medium (2.9 to 6.25 kg)

Each 0.89 mL pipette contains:	
Fluralaner.....	250.313 mg
Moxidectin.....	12.46 mg
Praziquantel.....	80.10 mg
Excipients..... q.s.ad.	0.89 mL

3. Atrevia® Trio Cats Spot On Large (6.3 to 12.5 kg)

Each 1.79 mL pipet contains:	
Fluralaner.....	503.43 mg
Moxidectin.....	25.06 mg
Praziquantel.....	161.10 mg
Excipients..... q.s.ad.	1.79 mL

Pharmaceutical Form

Atrevia® Trio Cats Spot On is a transparent, colorless to yellow solution for topical use by punctual dorsal puncture (spot on) for administration in cats exclusively.

Features

Atrevia® Trio Cats Spot On is a novel comprehensive antiparasitic treatment, based on *fluralaner*¹, *moxidectin*² and *praziquantel*³ that protects cats against fleas, ticks and mites for 12 weeks and against a large number of parasites: internal (gastrointestinal nematodes, lung, heart, whipworm, cestodes or tapeworms among others). Administered every 12 weeks, it also continuously prevents dirofilariasis (heartworm). It can be used in infested animals or as a preventative.

Control flea infestation in the environment and areas where the treated cat has access. It begins its action in 1 ½ hours, in 8 hours it eliminates fleas and in 12 hours all sensitive ectoparasites. There are 3 commercial presentations according to the weight of the cat.

The characteristics of fluralaner (mainly that of prolonged duration), give **Atrevia® Trio Cats Spot On** a high capacity for the management and control of ectoparasites, in addition to substantially reducing or even eliminating the risk of diseases related to these vectors by even more than 12 weeks. In this fixed combination, moxidectin and praziquantel provide complementary antinematode and anticestode efficacy through different mechanisms of action.

Atrevia® Trio Cats Spot On is highly effective against the main cat ectoparasites: fleas (*Ctenocephalides felis*), ticks of different species in cats (*Ixodes ricinus*, *Ixodes holocyclus*, *Ixodes hexagonus*, *Rhipicephalus sanguineus* and *Dermacentor reticulatus*: nymphs and larvae), mites of the skin (*Demodex cati*), *Demodex gatoi* and *Demodex cati*), notoedric mange (*Notedres cati*), infestations by *Lynxacarus radovskyi* and ear mites (*Otodectes cynotis*). Fleas and ticks must attach to the host and begin feeding to be exposed to the active substance.

In the same way, **Atrevia® Trio Cats Spot On** acts against adult and/or immature forms of nematodes (*Acaris*, Whipworms and *Ancylostoma*) in cats. It also acts against the cestodes of the cat. *Taenia taeniformis* and *Dipylidium caninum*.

Atrevia® Trio Cats Spot On can be used from 9 weeks of age as long as they meet the indicated weight (see weight range chart in the leaflet).

Mechanism of Action and Pharmacodynamics

Fluralaner It is a new molecule belonging to the class of isoxazolines. It represents a new class of powerful parasiticide for the control of fleas, ticks and mites in cats. It is a potent blocker that acts in a non-competitive antagonistic manner on the chloride channels of ionotropic receptors (γ-aminobutyric acid (GABA) and L-glutamate-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). 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 quickly die.

Fluralaner acts systemically, that is, after its topical administration, it is absorbed into the blood, through which it is distributed throughout the body of the treated animal. Thus, the ectoparasites are affected and die when exposed to the cat's blood.

The life cycle of the ectoparasite is interrupted because:

- Efficacy against ticks and fleas is achieved within the first 48 hours after topical treatment.
- The topical administration of *fluralaner* through dorsal puncture has shown efficacy in the control of flea and tick infestations for up to 12 weeks in cats.
- *Fluralaner* has been shown to interfere with oviposition (egg laying), larval development (thus indicating its larvicidal action) and reproduction of fleas (*Ctenocephalides felis*) in vitro.
- *Fluralaner* contributes to the control of the environmental population of fleas in areas visited by treated cats.

Fluralaner has shown significantly higher efficacy than other currently available molecules. In the same way, "in vitro" studies showed that parasites with reduced sensitivity to other molecules had no resistance to the action of *fluralaner* (against amidines, organophosphates, macrocyclic cyclodione lactones, phenylpyrazoles, benzophenyl-ureas, pyrethroids or carbamates). To date, there are no reports of resistance to *fluralaner* by cat fleas or ticks. It seems that isoxazolines do not have cross-resistance with other antiparasitics that act on the same receptors.

Moxidectin

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

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

It works by affecting the activity of chloride channels in the nervous system of nematodes and arthropods. It binds to receptors that increase the permeability of the membrane to chloride ions with the consequent induction of an irreversible resting 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 GABA (gamma aminobutyric acid) release from presynaptic neurons. GABA acts as an inhibitory neurotransmitter and blocks post-synaptic 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 nematodes, and sterility in males and females of the genus *Dirofilaria*. Topical moxidectin is active against *Dirofilaria immitis* larvae (L3 and L4), but not against adult worms. The larvicidal effect on *Dirofilaria immitis* larvae has been shown to last for more than 60 days and on *D. immitis* larvae infesting the host for up to 30 days prior to treatment.

Praziquantel

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

Pharmacokinetics

Fluralaner

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

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. Moxidectin has a larger volume of distribution and a much longer elimination half-life than ivermectin.

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

Praziquantel

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

Target Species

Cats.

Indications

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

Ectoparasites:

- Treatment and prevention of infestations by fleas (*Ctenocephalides felis*). Additionally, it controls the infestation of fleas in the environment and areas where the animal has access.
- Treatment and prevention of tick infestations: *Ixodes ricinus*, *Ixodes holocyclus*, *Ixodes hexagonus*, *Rhipicephalus sanguineus* and *Dermacentor reticulatus* (adults and juveniles).
- Treatment of infestations by skin mites: demodicosis (*Demodex gatoi* and *Demodex cati*), infestations by *Lynxacarus radovskyi* and notoedric mange (*Notedres cati*).
- Treatment of infestations by ear mites (*Otodectes cynotis*).
- Control of allergic dermatitis caused by flea bites (DAPP), as part of a therapeutic strategy.

Nematodes:

- Treatment of infections by gastrointestinal nematodes -ascaris, hookworms and whipworms- (L4 larvae, L5 immature adults and adults of *Toxocara spp.*, *Ancylostoma spp.*, *Toxascaris spp.*
- Prevention of heartworms (L3 and L4 larvae) and treatment of circulating microfilariae of *Dirofilaria immitis*.
- Prevention and treatment (adults) of pulmonary infestations by *Aelurostrongylus* spp.

Cestodes (tapeworms)

- *Dipylidium caninum* (mature and immature adults).
- *Taenia taeniformis* (adults).

Additional considerations regarding indications for use

The effectiveness of the product is linked to the attachment of fleas and ticks to the host and to the beginning of their feeding in order to be exposed to fluralaner. This effect occurs within 8 hours post fixation in the case of fleas and 12 hours post fixation in the case of ticks.

- The preventive effect against reinfestations is the result of the additional activity, the reduction in egg production (fleas die before producing viable eggs), their inviability (very low concentrations of fluralaner stop production of viable eggs by fleas) and for its effect against the development of immature stages (ticks) and persists for up to 12 weeks after a single administration.
- **Atrevia® Trio Cats Spot On** contributes to the control of the environmental population of fleas in areas visited by treated animals. Its environmental effect is capable of reducing flea infestations in untreated cats that live in the same environment as treated cats.
- In laboratory studies, *fluralaner* has also shown efficacy against larvae of mosquitoes (*Aedes aegypti*) and calliforids (*Lucilia cuprina*), adult females of *Rhipicephalus (Boophilus) microplus*, and nymphs of soft ticks (*Ornithodoros moubata*).
- **Atrevia® Trio Cats Spot On** is not effective against adults of *Dirofilaria immitis*. However, accidental administration to cats infected with adult heartworms should not raise safety concerns. Cats living in heartworm-endemic areas (or those who have traveled to endemic areas) may be infected with adult heartworms. Maintaining the efficacy of macrocyclic lactones is essential for the control of *Dirofilaria immitis*. To minimize the risk of resistance selection, it is recommended that cats be tested for circulating antigens and blood microfilariae at the beginning of each preventive treatment session. Only negative animals should be treated.

Route of Administration and Dose

Atrevia® Trio Cats Spot On is administered topically (punctual dorsal anointing) according to the weight of the animal. For this, there are three presentations of pipettes that are administered according to the following table (the doses correspond to 40-94 mg of fluralaner/kg, 2-4.7 mg of moxidectin/kg and 12.8-30 mg/kg of praziquantel, within each weight range).

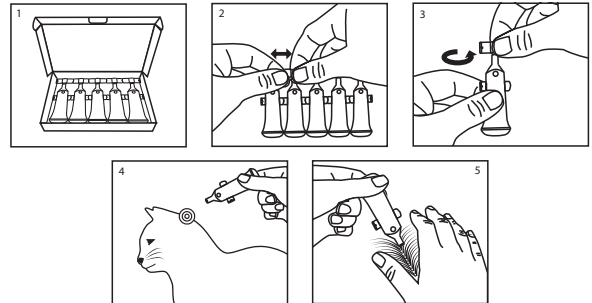
Atrevia® Trio Cats Spot On Pipettes					
Presentation	Size of the Pet	Body Weight	Pipette 0.40 mL. Fluralaner 112.5 mg Moxidectin 5.6 mg Praziquantel 36 mg	Pipette 0.89 mL. Fluralaner 250.313 mg Moxidectin 12.46 mg Praziquantel 80.1 mg	Pipette 1.79 mL. Fluralaner 503.43 mg Moxidectin 25.06 mg Praziquantel 161.10 mg
Atrevia® Trio Cats Spot On Small	Small Cats	1.2 - 2.8 Kg			
Atrevia® Trio Cats Spot On Medium	Medium Cats	2.9 - 6.25 Kg			
Atrevia® Trio Cats Spot On Large	Large Cats	6.3 - 12.5 Kg			

* For cats weighing more than 12.5 kg, administer an appropriate combination of pipettes.

Dose frequency and method of administration:

- Administer one pipette of **Atrevia® Trio Cats Spot On** every 12 weeks. The product can be administered throughout the year.

Directions



1. Remove the pipette from the box.
2. Hold the pipette by the base in a vertical position, the tip facing upwards.
3. Twist the lid until you hear the click.
4. Identify a midpoint between the cat's ears and the base of its skull (as indicated in the image).
5. Separate the coat and gently squeeze the pipette, applying the entire product in a single spot **on the cat's skin**. For weights over 6.25 kg, it is recommended to apply in 2 different spots of the defined area (between the ears and the base of the cat's skull).

Considerations and Directives for its Correct Administration

- For optimal application, the animal must be standing firmly (on its 4 legs, in a straight horizontal position).
- Avoid applying the pipette while the cat is in motion.
- In cases of cats with long coats, special care must be taken so that the product reaches dry skin directly.
- Make sure that the product is not within reach of the cat's licking, otherwise injuries may occur due to the animal's licking.

About the use of the combination

Atrevia® Trio Cats Spot On should only be used when the treatment of ectoparasites, nematodes and cestodes is indicated at the same time. If a mixed infestation does not coexist, a narrower spectrum antiparasitic should be recommended. Treatment with **Atrevia® Trio Cats Spot On** should be based on the veterinary diagnosis, the local epidemiological situation and/or the epidemiological situation of the areas that the cat has visited or is going to visit. If a new administration of the product is required in professional opinion, any subsequent administration should follow the schedule of minimum intervals of 12 weeks.

Ectoparasites

One dose of **Atrevia® Trio Cats Spot On** is effective for the treatment of fleas and ticks for 12 weeks, eliminates ear mite infestations in 1 month and demodicosis and notched mange in 2-3 months. The absence of mites can be confirmed by two consecutive monthly skin scrapings. If mite infestation recurs, consult your veterinarian. For the treatment of infestations by notched mange mites, demodicosis mange mites, or mixed infestations, administer a single dose. However, if necessary, the treatment should be repeated until the skin scrapings -within a month of difference- are negative on at least two consecutive occasions. It is advisable to also treat any underlying disease. If mite infestation recurs, consult your veterinarian. Helps to significantly reduce the clinical signs related to mites, such as the presence of plaques, scales and scabs, papules and pustules; alopecia and erythema.

Treatment with **Atrevia® Trio Cats Spot On** can be started at any time of the year, preferably starting one month before fleas become active and then continuously according to the previously mentioned time interval. 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.

Fleas and ticks need to feed on the cat to expose themselves; therefore, the risk of contagion of diseases transmitted by parasites during the initial period cannot be ruled out.

Nematodes

Atrevia® Trio Cats Spot On can be used as part of the seasonal treatment against ectoparasites in cats with diagnosed co-infestations with heartworm. A single treatment is effective for the treatment of gastrointestinal roundworms. When necessary, cats can be re-treated at 12-week intervals. If additional nematode treatment is required within 12 weeks of the next treatment, nematode treatment with a specific product should be continued; In the same way, always according to professional criteria, **Atrevia® Trio Cats Spot On** could be re-administered as part of a comprehensive treatment every 3 months. If, after 12 weeks, a concomitant treatment against nematodes is not required, the seasonal treatment against fleas and/or ticks with another ectoparasitic product can be followed.

Heartworm and lungworm infestations

One dose of **Atrevia® Trio Cats Spot On** prevents *aelurostrongylus* (*Aelurostrongylus abstrusus*). Also prevents heartworm (*D. immitis*). It is effective against *D. immitis* larvae (L3) for 60 days after administration and is effective against *D. immitis* larvae (L3 and L4) that have infested the cat in the previous 30 days. Therefore, for continued prevention against heartworm, cats should be treated every 12 weeks.

If used as a substitute for another aelurostrongyles or heartworm preventative, the first dose of **Atrevia® Trio Cats Spot On** should be administered 30 days after the last dose of the previous veterinary medicinal product. In endemic areas, cats should receive preventive treatments against aelurostrongyles or heartworms at monthly intervals, and at the discretion of the veterinarian. If applicable, **Atrevia® Trio Cats Spot On** can be administered again after 12 weeks, suspending the alternate preventive treatment, up to 30 days later. It is recommended that heartworm prevention treatment be continued until at least one month after the last exposure to mosquitoes.

Cats living in or traveling to endemic heartworm areas may be infested with adult heartworms. In this sense, it is recommended that animals 6 months or older, living in endemic areas, be checked to rule out infestations by adult heartworms before applying. This is because no therapeutic effect has been established against the adult forms of *Dirofilaria immitis*. For heartworm prevention in cats temporarily going to endemic areas, **Atrevia® Trio Cats Spot On** should be applied prior to first exposure to mosquitoes and should continue to be applied every 12 weeks until the cat returns to a non-endemic area. The period between treatment and return from endemic areas should not exceed 8 weeks.

Cestodes

For the treatment and control of, *Taenia* spp. and *Dipylidium caninum*, **Atrevia® Trio Cats Spot On** should be applied once as a single treatment. If an additional treatment against cestodes is required within 12 weeks of the following treatment, treatment of cestodes should be continued with a specific product; In the same way, always according to professional criteria, **Atrevia® Trio Cats Spot On** could be re-administered as part of a comprehensive treatment every 3 months. If concomitant treatment against tapeworms is not required after 12 weeks, the seasonal treatment against fleas and/or ticks with another ectoparasitic product can be followed.

Resistance

Parasitic resistance to any group of antiparasitics can develop after frequent and repeated use of a product from that group. Therefore, the use of **Atrevia® Trio Cats Spot On** should be based on the medical evaluation of each individual case and on local epidemiological information on the current susceptibility of the target cats, in order to reduce the probability of future resistance by selection.

Tolerance and Security

- No adverse reactions were observed after topical administration of fluralaner + moxidectin to kittens 9 to 13 weeks of age with a body weight between 0.9 and 1.9 kg treated with overdoses of up to 5 times the maximum recommended dose on three occasions at intervals lower than recommended (8-week intervals).
- Praziquantel offers a high margin of safety (40 times the recommended dose) in dogs and cats.

Adverse Reactions

- Drugs of the isoxazoline class have been noted to have the potential to cause neurological adverse effects (eg, muscle tremors, ataxia, seizures) in dogs and cats. These effects have also been observed in patients with no history of neurological disorders.
- Mild and transient adverse skin reactions may appear at the application site (alopecia, skin desquamation and pruritus).
- In rare cases, adverse events reported in the fluralaner/moxidectin combination included vomiting, diarrhoea, lethargy, hematemesia, pyrexia, tachypnoea, mydriasis and elevated ALT (more than twice the upper reference range of 100 IU/L in the absence of Clinical signs). These adverse effects were reported in a similar proportion to the control groups.
- Hypersalivation was observed in the majority of cats receiving fluralaner topical products orally - at the maximum topical dose - under experimental conditions. Hypersalivation and dyspnea may occur after licking the application site.
- Adverse effects are unlikely when praziquantel is administered at recommended doses.
- Apart from the possible adverse reactions mentioned, cats generally tolerate the three compounds of **Atrevia® Trio Cats Spot On** very well at therapeutic doses.
- A potential error when treating cats - which can cause overdose and therefore should be avoided - is the administration to small kittens of pipettes approved only for larger cats.
- If you observe or suspect any serious reaction or others not mentioned, contact your veterinarian immediately.

Contraindications

- Do not use in case of known hypersensitivity to any of the active substances.
- Do not use in cats with severe liver disease or severe hypoproteinaemia.

Precautions for Use in Animals

- Avoid the application too close to the ears since the product can spill due to gravity into the animal's eyes.
- Avoid contact of the product with the eyes, nose, and/or mouth of the animal. If accidental eye contact occurs, rinse eyes immediately with clean water. If eye irritation persists, consult a veterinarian.
- Do not administer on irritated and/or injured skin.
- Do not inject, do not administer orally or by any other route that is not topical, as indicated.
- Apply as indicated above to avoid licking and/or ingesting the product.
- Prevent the recently treated animal(s) from licking each other.
- Prevent treated cats from coming into contact with untreated animals, children or furniture until the area is dry.
- Its use is not recommended in cats under 9 weeks of age or less than the approved weight according to each presentation (see weight range table in the leaflet). If necessary, treatment of kittens less than 9 weeks of age and/or less than the recommended weight should be carried out based on the benefit-risk assessment carried out by the responsible veterinarian.

- Shampooing or immersing the animal in water directly after treatment may reduce the effectiveness of the product. Therefore, treated animals should not be bathed until the solution has dried. (48 hours after application). The efficacy of the drug has not been demonstrated in these cases.
- Do not divide the doses of a pipette of **Atrevia® Trio Cats Spot On**.
- Do not administer **Atrevia® Trio Cats Spot On** to animals of lower approved weights for heavier body weight cats (see weight range chart table in leaflet).
- Do not administer **Atrevia® Trio Cats Spot On** at intervals of less than 8 weeks.
- Although the active compounds of **Atrevia® Trio Cats Spot On** have proven to be safe in pregnancy, lactation and in reproductive cats; the safety of the combination during these stages has not been established. Unless the risk/benefit ratio warrants it according to professional criteria, its use in these animals is not recommended.
- When starting treatment, the risk of transmission of diseases mediated by ectoparasites is greatly reduced due to the rapid onset of action of **Atrevia® Trio Cats Spot On**. However, to the extent that parasites must initiate feeding in the pet to be exposed, the risk of transmission of such diseases cannot be excluded.
- To help control the flea population, it is recommended to treat all cats in the house with **Atrevia® Trio Cats Spot On** at the same time.
- Frequently, fleas infest the animal's basket, bedding and habitual 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 the treatment.
- *Fluralaner* is a member of the isoxazoline class. This class has been associated with neurological adverse reactions including tremors, ataxia, and seizures. Seizures have been reported in cats receiving isoxazoline class medications, even in cats with no history of seizures. Use cautiously in cats with a history of seizures or neurological disorders.
- Patients must be heartworm negative before starting **Atrevia® Trio Cats Spot On** preventive treatment.
- For cats that have experienced or are suspected of experiencing an overdose, consultation with a 24-hour poison consultation center that specializes in providing specific information for veterinary patients is strongly recommended.
- Do not administer together with other macrocyclic lactones.
- Do not administer to seriously weakened animals.
- Keep the product in its original container until use.
- Agrovet Market S.A. is not responsible for the consequences derived from the use (of the product) other than that indicated in this leaflet.

Precautions to be Taken by the Person Applying the Product

- The drug should not be used by people with hypersensitivity to the active substances.
- Do not smoke, drink or eat during the application.
- Wash hands immediately after use.
- Accidental ingestion of the product could have adverse effects, such as transient excitatory neurological signs. If this is the case, consult a doctor immediately and show him this leaflet or the box of **Atrevia® Trio Cats Spot On**.
- Keep the medication in its original container. Used pipettes must be disposed of immediately in accordance with current regulations. In case of accidental ingestion, consult a doctor and show him this leaflet or the product box.
- Avoid direct skin and/or mucous contact with the product. In very isolated homes, adverse skin reactions have been reported after skin contact. If this is the case, consult a doctor and show him this leaflet or the product box. To the extent possible, wear gloves when handling the product.
- If skin contact occurs, wash affected area immediately with soap and water.
- The application site can take up to 48 hours to dry, avoid direct contact with your cat until after that period of time.
- In case of contact with eyes, rinse immediately with plenty of water. May cause eye irritation.
- Flammable. Keep away from heat, sparks, flames or other sources of ignition.
- In case of spillage, remove excess product with paper and clean the area with detergent.

Interactions With Other Drugs and Other Forms of Interaction

- None known. However consider:
 - Due to its high binding to plasmatic proteins, *fluralaner* could act competitively with other drugs with similar pharmacological characteristics, including non-steroidal anti-inflammatory drugs (nonopioid, NSAIDs, warfarin, etc). These interactions are unlikely to be of clinical interest, as increased free drug concentrations will be balanced by increased clearance.
 - Simultaneous administration of praziquantel and dexamethasone may reduce the plasma concentration of praziquantel.
 - The safety of fluralaner associated with other products or active principles such as vaccines, antibiotics, deltamethrin, milbemycin oxime, moxidectin, pyrantel, ivermectin or praziquantel has been documented.

Storage

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

Commercial Presentation

Atrevia® Trio Cats Spot On is available in three presentations:

Box x 1 or 5 plastic pipettes x 0.40 mL - Small
Box x 1 or 5 plastic pipettes x 0.89 mL - Medium
Box x 1 or 5 plastic pipettes x 1.79 mL - Large.

Atrevia® Trio Cats Spot On Small: Reg. SENASA Peru: F009.037.N.00479; BOLIVIA SENASAG Reg. PUV- N° 011858/24; Costa Rica: Reg. MAG MV-7706; Reg. Ecuador: RIP-02-FAR-01343; Reg. El Salvador: MV-0166122025; Reg. Guatemala: MV-645; Reg. Kuwait: 2067; Mexico: REGISTRO Q-0616-121; Reg. Nicaragua: MV-15725; Reg. Panama: MV-10237; Reg. Venezuela: INSAI2041PI01N0530119.

Atrevia® Trio Cats Spot On Medium: Reg. SENASA Peru: F087.033.N.00621; BOLIVIA SENASAG Reg. PUV-N° 011897/24; Costa Rica: Reg. MAG MV-7705; Reg. Ecuador: RIP-02-FAR-01486; Reg. El Salvador: MV-0167122025; Reg. Guatemala: MV-644; Reg. Kuwait: 2068; Mexico: REGISTRO Q-0616-122; Reg. Nicaragua: MV-15724; Reg. Panama: MV-10355; Reg. Venezuela: INSAI2041PI01N0530118.

Atrevia® Trio Cats Spot On Large: Reg. SENASA Peru: F087.037.N.00626; BOLIVIA SENASAG Reg. PUV- N° 011903/24; Costa Rica: Reg. MAG MV-7704; Reg. Ecuador: RIP-02-FAR-01347; Reg. El Salvador: MV-0168122025; Reg. Guatemala: MV-643; Reg. Kuwait: 2069; Mexico: REGISTRO Q-061