

to the action of *Fluralaner* against amides, organophosphates, cyclodienes, macrocyclic lactones, phenylpyrazoles, benzophenyl-ureas, pyrethrins and carbamates). To date, there are no reports of resistance to *fluralaner* by fleas or ticks on dogs. It appears that isoaxazolines 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 *Anisakis vulgaris*.

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, adult egg formation in ruminant nematodes and sterility of males and females of the genus *Dirofilaria*.

Praziquantel

It is a synthetic derivative of isoquinoline-pyrazine. Praziquantel is rapidly absorbed across the surface of parasites and affects membrane permeability to cestodes, interfering with divalent cation fluxes, especially calcium ion homeostasis. It causes rhythmic, rapid muscle contraction and vacuolation. This results in severe damage to the parasite integument (by focal vacuolation), 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. Following liver, kidney and muscle, single doses of 12.5, 25 and 50 mg/kg bw, 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 (t_{1/2} = 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 t_{1/2} 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 lipid solubility 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 systematically 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 long time 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 95% 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 ectoparasites 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 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 - ascarids, *Ancylostoma* and *trichurids* - (L4 larvae, L5 immature adults and adults of *Toxocara canis*, *Ancylostoma caninum* and *Uncinaria stercoralis*, adults of *Ancylostoma braziliense*, *Toxascaris leonina* and *Trichurus vulpis*).
- Prevention of *Dirofilaria immitis* (L3 larvae and L4 and L5) and treatment of circulating microfilariae of *Dirofilaria immitis*, Prevention (L3 larvae of *Dirofilaria repens*), treatment of subcutaneous *Dirofilaria immitis* (adult stages of *Dirofilaria repens*), and reduction of circulating microfilariae (*Dirofilaria repens*).
- Treatment of angiostrongylus (L4 larvae and immature adults (L5) of *Angiostrongylus vasorum*, Prevention of *Angiostrongylus vasorum* and *Crenosoma vulpis* infections.
- Treatment of *Spinturnix spinturnix* (adults).
- Treatment of *Eucoleus* (syn. *Capillaria*) boophilus (adults).
- Treatment of ocular venere *Trichozaia caliginea* (adults).

Cestodes (tapeworms)

- *Echinococcus multilocularis*, *Echinococcus granulosus* (hydatid cyst tapeworm).
- *Taenia hydatigena*, *Taenia pisiformis*, *Taenia taeniiformis*.
- *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 adulticidal 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.

In the study it was demonstrated that the residual effect on flea and tick control after a single application, is maintained for a minimum of 90 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 *culex tritaeniorhynchus*, *Culex pipiens*), adult female *Rhipecephalus* (*Boophilus microplus*) and soft tick nymphs (*Oribatellidae* molting).

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 immitis* endemic areas (or those that have traveled to endemic areas) could be infected with adult *Dirofilaria immitis*. 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 season. 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 (doses 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 25 mg Moxidectin 0.9 mg Praziquantel 12.7 mg	Tablet 1,000 mg Fluralaner 50 mg Moxidectin 1.8 mg Praziquantel 25 mg	Tablet 2,000 mg Fluralaner 100 mg Moxidectin 3.6 mg Praziquantel 50 mg	Tablet 4,000 mg Fluralaner 200 mg Moxidectin 7.2 mg Praziquantel 100 mg
Atrevia® 360° X-Mini	Extra Mini Dogs	1.25 - 2.5 Kg	△	△	△	△
Atrevia® 360° Mini	Min 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	△	△	△	△

* For dogs weighing more than 40 kg, administer an appropriate combination of tablets.

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 split 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 be used when treatment of ectoparasites and nematodes is indicated at the same time. In the case 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, eliminating 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 dose*. 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 acarosis, such as the presence of plaques, scales and crusts; comedones; papules and pustules; alopecia and erythema.

It has been demonstrated that ivermectin and doramectin have a higher affinity for P-gp compared to moxidectin. Signs of hypersensitivity may include neurological signs such as depression or ataxia and bradypnea.

Praziquantel:

- In dogs, daily administration of 60 to 180 mg/kg for 4 weeks was not toxic.
- Puppies aged 4 to 6 weeks tolerated doses of 55 mg/kg orally (5 to 10 times the recommended dose in **Atrevia® 360°**) or parenterally without undesirable effects.
- Praziquantel offers a high margin of safety (40 times the recommended dose) in dogs and cats.

Adverse reactions:

- The most frequent adverse reactions of *fluralaner* in tolerance and field studies in dogs - isolated cases (1.6% - were in (decreasing order): vomiting, loss of appetite, diarrhea, lethargy, polydipsia (excessive thirst) and tachypnoea.
- Tolerance and safety studies with **Atrevia® XR** (*fluralaner* brand) reported similar undesirable reactions also in 1.36% of the animals tested, with vomiting (0.54%), diarrhea, lethargy and polydipsia (0.27% each) being the only ones encountered.
- Although there are reports of neurological reactions due to individual causes after the application of *fluralaner*, in studies with **Atrevia® 360°** no neurological adverse effects could be demonstrated. However, if any case is reported, an immediate visit to the veterinarian should be made for further evaluation of the animal.
- Moxidectin toxicity is associated with vomiting, diarrhea, ataxia, weakness, tremors and nervousness.
- Adverse effects are unlikely when praziquantel is administered at recommended doses.
- Apart from the possible adverse reactions mentioned above, dogs generally tolerate the three compounds in **Atrevia® 360°** very well at therapeutic doses.
- A potential error when treating dogs - which may cause overdose - and should therefore be avoided - is the administration to small dogs of tablets approved only for larger dogs.
- If you observe or suspect any serious reactions or other reactions not mentioned, contact your veterinarian immediately.

Contraindications:

- There is no use in case of known hypersensitivity to any of the active substances.
- Although at the recommended doses, moxidectin has been well tolerated in dogs with mulidrug resistant protein (P-gp) deficiency. **Atrevia® 360°** is not recommended to administer to dogs of 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 substances in potentially sensitive tissues. In the strain of mice with this deficiency, the concentration in the brain was found to be 90 times higher and 3 to 4 times higher in other tissues than in mice without P-gp deficiency. Therefore, it is concluded that the presence of P-gp in the blood-brain barrier, in the intestinal mucosa and in the placenta, appears to be the protective barrier against the adverse effects of avermectins.
- It has been demonstrated that ivermectin and doramectin have a higher affinity for P-gp compared to moxidectin. Signs of hypersensitivity may include neurological signs such as depression or ataxia and bradypnea.

Characteristics:

Atrevia® 360° es un nuevo tratamiento antiparasitario sistémico integral (endo y ectoparasitario) sistémico, en base a *fluralaner*, moxidectina y praziquantel que protege a los perros contra pulgas, parásitos y ácaros por 12 semanas y contra un gran número de parásitos internos (hemátodos gástricos/intestinales, del pulmón, del corazón, tricúridos, cestodos o ténias 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. Empieza su acción en 1 ½ horas y en 8 horas elimina las pulgas y en 12 horas todos los ectoparásitos sensibles. Existe 5 presentaciones diferentes de acuerdo al peso del perro.

En esta combinación fija, la moxidectina y el praziquantel proporcionan una eficacia antihelmática y anticestódica 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*), garrafas de estímulos en perros (*Rhipecephalus sanguineus*, *Ixodes hexagonus*, *Ixodes scapularis*, *Ixodes holocyclus*, *Dermacentor reticulatus*, *Dermacentor variabilis*, *Ixodes spp.* y *Ixodes trianguliceps*) y ácaros de la piel y uñas (*Demodex canis*, *Sarcopeltis scabiei varacanis* y *Otodectes cynotis*). También se ha observado efectividad contra otros ectoparásitos como piojos (*Linognathus spp.*, *Trichodectes canis* y *Trichodectes corynorhini*), chinches y chincharcas (*Triatomae spp.*, *Trichodectes canis*, *Triatomae americanae*), etc.

De la misma forma, **Atrevia® 360°** actúa contra formas adultas y/o imaduras de los nemátodos (*Ascaris*, *Tricúridos* y *Ancylostomas* del perro). *Dirofilaria immitis*, *Toxocara canis*, *Toxocara cati*, *Toxascaris leonina*, *Trichurus vulpis*, *Ancylostoma caninum*, *Ancylostoma brasiliense*, *Ancylostoma tubaeforme*, *Uncinaria stercoralis*, *Angiostrongylus vasorum*.

Atrevia® 360° también actúa contra todos los cestodos del perro: *Echinococcus multilocularis*, *Echinococcus granulosus* (tenia del quiste hidatídico), *Taenia hydatigena*, *Taenia pisiformis*, *Taenia taeniiformis* 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 tratada entre en contacto con otros animales o seres humanos.

Mecanismo de Acción y Farmacodinamia:

Fluralaner:

Es una molécula nueva perteneciente a la clase de los isoxazolines. Representa una nueva clase de parásitida para el control de pulgas, garrafas y ácaros en perros. Es un potente bloquante que actúa sobre los receptores GABA (GABA_A) y GABA_B (GABA_B-receptor) 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 aporte a los canales de cloro de las células nerviosas y musculares, bloquea la transmisión de los impulsos nerviosos del parásito. Pulgas, garrafas, 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 expone 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 garrafas hasta por 12 semanas en perros.

Additional considerations regarding indications for use:

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.
- 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 ovulation. Treatment continued in males until delivery of the females, and in females until weaning and 12 hours after attachment in the case of ticks.
- 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 adulticidal 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.
- Patients should be negative for dirofilariasis before starting **Atrevia® 360°** preventive treatment. Do not administer together with other macrocyclic lactones.
- Keep the product in the aluminum blister until use.
- Do not eat, drink or smoke while handling the tablets.
- Wash hands after handling the tablets.
- Accidental ingestion of the product could have adverse effects, such as transient excitatory neurological signs. In this case, consult a physician immediately and show him/her this insert, the blister or the box of **Atrevia® 360°**.
- Agrovet Market S.A. is not responsible for the consequences derived from the use (of the product) different from the one indicated in this leaflet.

Interactions with other medicines and other forms of interaction:

- None known to be important. However, consider:
- Because of its high plasma protein binding, *fluralaner* could act competitively with other drugs of similar pharmacological characteristics, including non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs), warfarin, etc.
- Safety and tolerance of *fluralaner* in the presence of carprofen, warfarin in dog plasma at expected peak plasma concentrations did not reduce the plasma concentrations of *fluralaner*.
- Studies showed that **Atrevia® XR** (*fluralaner* brand) is very well tolerated, reporting adverse effects in only 1.36% of the cases.

Composición del Principio Activo:

Cada 1.000 mg contiene:
Fluralaner.....125 mg
Moxidectina.....1 mg
Praziquantel.....25 mg
Exipientes y saborizantes.....c.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

- Se ha demostrado que fluralaner puede interferir con la oviposición (puesta de huevos), el desarrollo larvario (indicando así su acción larvicia) 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 perros tratados.

Fluralaner ha demostrado una eficacia significativamente superior a otras moléculas actualmente disponibles. De las moléculas estudiadas, solo fluralaner ha mostrado una actividad larvicia completa en todos los perros que no poseían ninguna resistencia a la acción de fluralaner (frente a arácnidos, organofosforados, citoferonias lactonas macrocíclicas, fenilpirazoles benzofenón-ureas, piretroides ni carbamatos). A la fecha, no hay reportes de resistencia al fluralaner por parte de pulgas o garrapatas de los perros. Al parecer las ixodiazonas no tienen resistencia cruzada con otros antiparásitos que actúan sobre los mismos receptores.

Moxiciclina
Es una lactona macrocíclica de segunda generación de la familia de la milbemicina. Es un parasitido 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 gasterintestinales: adultos de *Toxocara canis*, larvas de L4 y estadios inmaduros (L5) de *Ancylostoma spp.*, L4 de *Dirofilaria immitis* y estadios inmaduros (L5) de *Anisakis* y *Anisotomiasis vasorum*.

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

Actúa afectando la actividad de los canales de calcio en los sistemas nerviosos de los nemátodos y artrópodos. Se une a los receptores que incrementan la permeabilidad de la membrana a los cínes, dando así la consecuencia indirecta de un estadio de reposo irreversible. Esto inhibe la actividad eléctrica de los nervios y los nemátodos y en las células musculares en los artrópodos, produciendo ataxia, parálisis y posterior muerte del parásito. Las avermectinas también aumenta la liberación del GABA (ácido gamma aminobutírico) en las neuronas pre-sinápticas. El GABA actúa como neurotransmisor inhibitor y bloques la estimulación post sináptica de la neurona adyacente del nemátodo 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 de rumiantes y esterilidad de machos y hembras del género *Dirofilaria*.

Praziquantel
Es un derivado sintético de la quinuclidinona-pirimida. El praziquantel se absorbe rápidamente través de la superficie de los parásitos y afecta la permeabilidad de la membrana en los cestodos, interfiriendo en los flujos de iones divalentes, especialmente en la homeostasis del ion calcio, que se cree contribuye a la rápida contracción muscular y vacuolación. Esto resulta en un daño severo en el tegumento del parásito (parvacuolación focal, contracción y parálisis, interrupción del metabolismo, y finalmente conduce a la muerte y expulsión del parásito. De forma similar pueden observarse fragmentos desintegrados y parcialmente devorados en los heces.

Farmacocinética
Perros:
Se absorbe fácil y rápidamente después de la administración oral a dosis única, teniendo un período residual muy amplio. Debido a la reducida biodisponibilidad del fármaco en aves, fluralaner debe administrarse con alimentos. Se absorbe rápidamente sistémicamente y alcanza las concentraciones más altas en el tejido graso, seguido por el hígado y el riñón. Se absorbe rápidamente (entre 25-40 mg/kg de p.v.) resultando en la verificación de la concentración máxima (C_{max}) en plasma en el día 1 post tratamiento.

La persistencia prolongada sistémica, su eliminación lenta desde el plasma (t_{1/2} = 12 días) y la falta de un metabolismo extenso proporciona concentraciones efectivas de fluralaner durante el intervalo entre dosis (siendo aún cuantificable >10 ng/ml, en el día 84 de tratamiento). Concentraciones cuantificables del fármaco pueden permanecer (menos de lo necesario para la efectividad) hasta por 112 días. Se observó variación individual en la C_{max} y la t_{1/2}. 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 5.3 y 16.2 días después de su administración oral.

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

Milbemicina
La milbemicina es de naturaleza más lipídica que la ivermectina y otras avermectinas y se almacena en la grasa. Esto puede ser la explicación de su mayor tiempo de permanencia en el cuerpo. Tiene una amplia distribución dentro del torrente sanguíneo a diferentes tejidos. La alta lipofilia de la milbemicina facilita su depósito 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 milbemicina tiene un mayor volumen de distribución y una vida media de eliminación mucho más larga que la ivermectina.

La milbemicina se absorbe fácil y rápidamente de forma sistemática después de la dosificación oral, alcanzando las concentraciones máximas en el plasma en un plazo de 24 horas (t_{max}) después de su administración y una biodisponibilidad del 60-70%.

A dosis de 250 mg/kg, por vía oral en perros, se estableció que la milbemicina es un fármaco de baja depuración y un volumen de distribución relativamente alto, con una vida media terminal media de 45.8 h. Aparentemente, 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 0.65 h y un T_{max} de 2.4-2.75 h. Los niveles plasmáticos de milbemicina son dosis-dependientes y su biodisponibilidad disminuye significativamente con el aumento.

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

La baja tasa de depuración y el alto volumen de distribución resultan en una 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. Dado que la absorción es rápida, la droga es distribuida a todos órganos. El praziquantel es metabolizado en formas inactivas en el hígado y secretado en la bilis. Es excretado dentro de las 24 horas más del 95% de la dosis administrada. Sólo se excretan trazas de praziquantel en metabolito. En las administraciones siguientes del medicamento a perros, se alcanzan las concentraciones máximas en plasma de praziquantel en aproximadamente 2.5 horas.

Especie de Destino
Caninos:
Para el tratamiento y control de infestaciones mixtas causadas por endoparásitos y ectoparásitos en perros, siempre que se requiera una acción concomitante contra garrapatas, pulgas, ácaros, nemátodos y cestodos; previniendo simultáneamente la dirofilariasis y angiotriangiosis. La acción contra ectoparásitos dura 12 semanas.

Indicaciones de Uso
Para el tratamiento y control de infestaciones mixtas causadas por endoparásitos y ectoparásitos en perros, siempre que se requiera una acción concomitante contra garrapatas, pulgas, ácaros, nemátodos y cestodos; previniendo simultáneamente la dirofilariasis y angiotriangiosis. 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*; *Ixodes spp. nymphs* y *adults*; y *juveniles*).
- Tratamiento de las infestaciones por ácaros de la piel: *Demodex canis* y *Sarcopeltis scabiei variscans* (*Demodex canis*, *Demodex sp.* y *scabiei variscans*).
- Tratamiento de las infestaciones por ácaros del oído (*Otodectes cynotis*).
- Tratamiento de las infestaciones por chinches o chinimachas de la especie *Tritoma infestans*.
- Tratamiento y prevención de las infestaciones por piojos chupadores (*Lingnophagus 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*.
- Tratamiento de las infecciones por nemátodos gastrointestinales -ascáridos, anquilostomas y tricúridos- (larvas L4, adultos inmaduros L5 y adultos de *Toxocara canis*, *Ancylostoma caninum* y *Uncinaria stenocephala*, adultos de *Ancylostoma brasiliense*, *Toxocara leonina* y *Trichurus vulpis*).
- Protección contra infecciones por *Babesia canis* transmitida por garrapatas del género *Dermacentor reticulatus*.

Nemátodos:
- Tratamiento de las infecciones por nemátodos gastrointestinales -ascáridos, anquilostomas y tricúridos- (larvas L4, adultos inmaduros L5 y adultos de *Toxocara canis*, *Ancylostoma caninum* y *Uncinaria stenocephala*, adultos de *Ancylostoma brasiliense*, *Toxocara leonina* y *Trichurus vulpis*).
- Prevención de dirofilariasis (larvas L3 y L4) y tratamiento de microfilarias circulantes de *Dirofilaria immitis*.

- Prevención (larvas L3 de *Dirofilaria repens*), tratamiento de la dirofilariasis subcutánea (estadios adultos de *Dirofilaria repens*), y tratamiento de microfilarias circulantes (*Dirofilaria repens*).
- Prevención de *Anisotomiasis canis* larvas L4 y estadios inmaduros (L5) de *Anisakis* vasorum.
- Tratamiento de las infestaciones por *Anisakis* vasorum y *Chrysotilus vulpis*.
- Prevención de la esporocercosis (*Spirocerca lupi*).
- Tratamiento de *Eucecrops* (syn. *Capillaria boehmi*) adultos.
- Tratamiento del verme ocular (*Thelazia callipaeda*) adultos.

Cestodos (tenias)
- Echinococcus multilocularis, *Echinococcus granulosus* (tenia del quiste hidatídico).
- Taenia hydatigena, *Taenia solifasciata*, *Taenia taeniiformis*, *Taenia ovis*.

Consideraciones adicionales con respecto a las indicaciones de uso:

- La efectividad (actividad larvicia) es similar a la fijación de pulgas y garrapatas al huésped y al inicio de su alimentación para así expusos 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 larvicio de las reinfestaciones es el resultado de la actividad aditiva, de la reducción en la producción de huevos (las pulgas mueren antes de producir huevos viables) y por su efecto contra el desarrollo de estadios inmaduros (garrapatas) y persiste hasta 12 semanas tras una única administración.

- Se ha demostrado que el efecto residual sobre el control de pulgas y garrapatas, luego de una aplicación, se mantiene hasta por un mínimo de 98 días.

- **Atrevia® 360°** contiene el producto de la marca *Atrevia® XR* (moxidectina) de *Dirofilaria immitis* es completamente seguro para uso en perros de tamaño grande y medianos y control de pulgas en caninos.

- 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 y la dosis recomendada, 3 tratamientos a intervalos de 8 semanas iniciadas 12 semanas (machos) y 14 semanas (hembras) desde el primer tratamiento. No se observaron efectos adversos a los perros tratados.

- Se han 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°** contiene el producto de la marca *Atrevia® XR* (moxidectina) de *Dirofilaria immitis* es completamente seguro para uso en perros de tamaño grande y medianos y control de pulgas en caninos.

- Perros infectados con gusanos del corazón adulto: Sin embargo la administración aditiva, de acuerdo a los resultados de estudios realizados, no se observaron efectos dependientes relacionados con el producto en el consumo de comida, peso corporal, parámetros clínicos, variable física, o patología clínica.

- **Atrevia® 360°** no es eficaz frente a adultos de *Dirofilaria immitis*. Sin embargo la administración aditiva a perros infectados con gusanos del corazón adulto no reduce plantear problemas de seguridad. Los resultados que vienen de estudios realizados en perros de la raza Collie, no se observaron efectos adversos a los perros tratados.

- **Atrevia® 360°** no es eficaz frente a adultos de *Dirofilaria immitis*. Sin embargo la administración aditiva a perros infectados con gusanos del corazón adulto no reduce plantear problemas de seguridad. Los resultados que vienen de estudios realizados en perros de la raza Collie, no se observaron efectos adversos a los perros tratados.

- **Atrevia® 360°** no es eficaz frente a adultos de *Dirofilaria immitis*. Sin embargo la administración aditiva a perros infectados con gusanos del corazón adulto no reduce plantear problemas de seguridad. Los resultados que vienen de estudios realizados en perros de la raza Collie, no se observaron efectos adversos a los perros tratados.

- **Atrevia® 360°** no es eficaz frente a adultos de *Dirofilaria immitis*. Sin embargo la administración aditiva a perros infectados con gusanos del corazón adulto no reduce plantear problemas de seguridad. Los resultados que vienen de estudios realizados en perros de la raza Collie, no se observaron efectos adversos a los perros tratados.

- **Atrevia® 360°** no es eficaz frente a adultos de *Dirofilaria immitis*. Sin embargo la administración aditiva a perros infectados con gusanos del corazón adulto no reduce plantear problemas de seguridad. Los resultados que vienen de estudios realizados en perros de la raza Collie, no se observaron efectos adversos a los perros tratados.

- **Atrevia® 360°** no es eficaz frente a adultos de *Dirofilaria immitis*. Sin embargo la administración aditiva a perros infectados con gusanos del corazón adulto no reduce plantear problemas de seguridad. Los resultados que vienen de estudios realizados en perros de la raza Collie, no se observaron efectos adversos a los perros tratados.

- **Atrevia® 360°** no es eficaz frente a adultos de *Dirofilaria immitis*. Sin embargo la administración aditiva a perros infectados con gusanos del corazón adulto no reduce plantear problemas de seguridad. Los resultados que vienen de estudios realizados en perros de la raza Collie, no se observaron efectos adversos a los perros tratados.

- **Atrevia® 360°** no es eficaz frente a adultos de *Dirofilaria immitis*. Sin embargo la administración aditiva a perros infectados con gusanos del corazón adulto no reduce plantear problemas de seguridad. Los resultados que vienen de estudios realizados en perros de la raza Collie, no se observaron efectos adversos a los perros tratados.

- **Atrevia® 360°** no es eficaz frente a adultos de *Dirofilaria immitis*. Sin embargo la administración aditiva a perros infectados con gusanos del corazón adulto no reduce plantear problemas de seguridad. Los resultados que vienen de estudios realizados en perros de la raza Collie, no se observaron efectos adversos a los perros tratados.

- **Atrevia® 360°** no es eficaz frente a adultos de *Dirofilaria immitis*. Sin embargo la administración aditiva a perros infectados con gusanos del corazón adulto no reduce plantear problemas de seguridad. Los resultados que vienen de estudios realizados en perros de la raza Collie, no se observaron efectos adversos a los perros tratados.

- **Atrevia® 360°** no es eficaz frente a adultos de *Dirofilaria immitis*. Sin embargo la administración aditiva a perros infectados con gusanos del corazón adulto no reduce plantear problemas de seguridad. Los resultados que vienen de estudios realizados en perros de la raza Collie, no se observaron efectos adversos a los perros tratados.

- **Atrevia® 360°** no es eficaz frente a adultos de *Dirofilaria immitis*. Sin embargo la administración aditiva a perros infectados con gusanos del corazón adulto no reduce plantear problemas de seguridad. Los resultados que vienen de estudios realizados en perros de la raza Collie, no se observaron efectos adversos a los perros tratados.

- **Atrevia® 360°** no es eficaz frente a adultos de *Dirofilaria immitis*. Sin embargo la administración aditiva a perros infectados con gusanos del corazón adulto no reduce plantear problemas de seguridad. Los resultados que vienen de estudios realizados en perros de la raza Collie, no se observaron efectos adversos a los perros tratados.

- **Atrevia® 360°** no es eficaz frente a adultos de *Dirofilaria immitis*. Sin embargo la administración aditiva a perros infectados con gusanos del corazón adulto no reduce plantear problemas de seguridad. Los resultados que vienen de estudios realizados en perros de la raza Collie, no se observaron efectos adversos a los perros tratados.

- **Atrevia® 360°** no es eficaz frente a adultos de *Dirofilaria immitis*. Sin embargo la administración aditiva a perros infectados con gusanos del corazón adulto no reduce plantear problemas de seguridad. Los resultados que vienen de estudios realizados en perros de la raza Collie, no se observaron efectos adversos a los perros tratados.

- **Atrevia® 360°** no es eficaz frente a adultos de *Dirofilaria immitis*. Sin embargo la administración aditiva a perros infectados con gusanos del corazón adulto no reduce plantear problemas de seguridad. Los resultados que vienen de estudios realizados en perros de la raza Collie, no se observaron efectos adversos a los perros tratados.

- **Atrevia® 360°** no es eficaz frente a adultos de *Dirofilaria immitis*. Sin embargo la administración aditiva a perros infectados con gusanos del corazón adulto no reduce plantear problemas de seguridad. Los resultados que vienen de estudios realizados en perros de la raza Collie, no se observaron efectos adversos a los perros tratados.

- **Atrevia® 360°** no es eficaz frente a adultos de *Dirofilaria immitis*. Sin embargo la administración aditiva a perros infectados con gusanos del corazón adulto no reduce plantear problemas de seguridad. Los resultados que vienen de estudios realizados en perros de la raza Collie, no se observaron efectos adversos a los perros tratados.

- **Atrevia® 360°** no es eficaz frente a adultos de *Dirofilaria immitis*. Sin embargo la administración aditiva a perros infectados con gusanos del corazón adulto no reduce plantear problemas de seguridad. Los resultados que vienen de estudios realizados en perros de la raza Collie, no se observaron efectos adversos a los perros tratados.

- **Atrevia® 360°** no es eficaz frente a adultos de *Dirofilaria immitis*. Sin embargo la administración aditiva a perros infect