Atrevia® XR Large

Ectoparasiticida Oral de Acción Inmediata y de 3 Meses de Duración

Tabletas Blandas Masticables (Soft Chews) Altamente Palatables

Controla Pulgas, Garrapatas y Ácaros en Perros

Uso Veterinario

petmedica

Composición
Perros large (20 a 40 kg)
Cada tableta masticable de 8,000 mg contiene:
Fluralaner..... 1 g
Excipientes y saborizantes c.s.p..... 1tableta

Forma Farmacéutica
Atrevia® XR Large es una tableta blanda, masticable y de muy agradable sabor para los perros. Es de color marrón (de claro a oscuro) en forma de cono trunco. Puede presentar un aspecto marmoleado, moteado, o ambos.

Características
Atrevia® XR Large es un novedoso tratamiento ectoparasitario sistémico contra pulgas, garrapatas y ácaros, en base a *fluralaner*[1], que protege a los perros por 3 meses. 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 90 minutos y mata a las pulgas en 8 horas y a las garrapatas en 12 horas. Existen 4 presentaciones comerciales de acuerdo al peso del perro.

Atrevia® XR Large es altamente efectivo contra pulgas (*Ctenocephalides felis* y *Ctenocephalides canis*), garrapatas de diferentes especies en perros (*Rhipicephalus sanguineus, Ixodes hexagonus, Ixodes scapularis, Ixodes ricinus, Ixodes holocyclus, Dermacentor reticulatus, Dermacentor variabilis, Ixodes* spp.: ninfas y larvas) *y ácaros de la piel y oído* (*Demodex canis, Sarcoptes scabiei var.canis y Otodectes cynotis)*. También se ha observado efectividad contra otros ectoparásitos como piojos (*Linognathus spp.*) y chinches o chirimachas (*Triatoma infestans*), vector que transmite la enfermedad de chagas (tripanosomiasis americana).

Atrevia® XR Large puede utilizarse desde las 8 semanas y 2 kg de peso y puede administrarse sin restricciones en reproductores, hembras en gestación y lactación, lo mismo que en perros de raza Collie. 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, Farmacocinética y Farmacodinamia
Atrevia® XR Large contiene *fluralaner*, molécula nueva perteneciente a la clase de las isoxazolinas. Representa una nueva clase de parasiticida potente para el control de pulgas, garrapatas y ácaros en perros. Es un potente bloqueador de canales iónicos que actúa de forma antagónica no competitiva sobre los canales de cloruro de los receptores ionotrópicos (receptores de ácido γ-aminobutírico (GABA) y L-glutamato-) del sistema nervioso de los artrópodos. Es mucho más selectivo para los receptores de artrópodos que de mamíferos, incluidos seres humanos (de allí su gran margen de seguridad). Dicho acople a los canales de cloruro de las células nerviosas y musculares, bloquea la transmisión de los impulsos nerviosos del parásito. Pulgas, garrapatas, ácaros y otros ectoparásitos afectados quedan paralizados y mueren rápidamente.

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

El ciclo de vida del ectoparásito se ve interrumpido porque:
- Una dosis administrada vía oral de *fluralaner*[2] comienza a eliminar pulgas (*Ctenocephalides felis*) en el perro desde los 90 minutos posteriores al tratamiento.
- La administración oral de *fluralaner*[2] a través de tabletas masticables ha demostrado efectividad en el control de infestaciones de pulgas y garrapatas hasta por un mínimo de 98 días en perros.
- Se ha demostrado que *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*[2] contribuye al control de la población medio ambiental de pulgas en áreas visitadas por los perros tratados.

Fluralaner ha demostrado una eficacia significativamente superior a otras moléculas actualmente disponibles. De la misma manera, estudios "in vitro" demostraron que los parásitos con sensibilidad reducida a otras moléculas no poseían ninguna resistencia a la acción de *fluralaner* (frente a amidinas, organofosforados, ciclodienos, lactonas macrocíclicas, fenilpirazoles, benzofenil-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 isoxazolinas no tienen resistencia cruzada con otros antiparasitarios que actúan sobre los mismos receptores.

Fluralaner se absorbe fácil y rápidamente después de la administración oral a dosis única, teniendo un periodo residual muy amplio. Debido a la reducida biodisponibilidad del fármaco en ayunas, *fluralaner* debe administrarse con alimentos. *Fluralaner* se distribuye sistémicamente y alcanza las concentraciones más altas en tejido graso, seguido por el hígado, riñón y músculo. Se ha demostrado que dosis únicas de 12.5, 25 y 50 mg/kg de p.v., resultaron en la verificación de la concentración máxima (C_{max}) en plasma en el día 1 pos 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 Cmax 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 9,3 y 16,2 días después de su administración oral.

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

Especies de Destino
Caninos.

Indicaciones de Uso
Para el control de infestaciones de los principales ectoparásitos en perros (garrapatas, pulgas y ácaros) durante 12 semanas. Insecticida y acaricida sistémico de acción inmediata y larga duración.
- Tratamiento y prevención de las infestaciones por pulgas (*Ctenocephalides felis y Ctenocephalides canis*). Adicionalmente controla la infestación de pulgas en el medio ambiente y áreas donde el animal tiene acceso.
- Tratamiento y prevención de las infestaciones por garrapatas (*Ixodes ricinus, Ixodes hexagonus, Ixodes scapularis, Ixodes holocyclus, Dermacentor reticulatus, Dermacentor variabilis y Rhipicephalus sanguineus* (adultas y juveniles).
- Tratamiento de las infestaciones por ácaros de la piel: demodicosis (*Demodex canis*) y sarna sarcóptica (*Sarcoptes scabiei var.canis*).
- Tratamiento de las infestaciones por ácaros de del oído *(Otodectes cynotis)*.
- Tratamiento de las infestaciones por chinches o chirimachas de la especie *Triatoma infestans*.
- Tratamiento y prevención de infestaciones por piojos *(Linognathus spp.)* por 7 semanas.
- Control de la dermatitis alérgica por picadura de pulgas (DAPP), como parte de una estrategia terapéutica.
- Prevención de la transmisión de *Babesia canis* (causante de la babesiosis canina), transmitida por garrapatas del género *Dermacentor reticulatus*.

Consideraciones adicionales con respecto a las indicaciones de uso:
- La efectividad del producto está ligada a la fijación de pulgas y garrapatas al huésped y al inicio de su alimentación para así exponerse al fluralaner. Este efecto se da dentro de las 8 horas pos fijación en el caso de pulgas y 12 horas pos fijación en el caso de garrapatas.
- El efecto preventivo frente a las reinfestaciones es el resultado de la actividad adulticida, 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 estadíos inmaduros (garrapatas) y persiste hasta 12 semanas tras una única administración.
- Se ha demostrado que el efecto residual de **Atrevia® XR** sobre el control de pulgas y garrapatas, luego de una aplicación, se mantiene hasta por un mínimo de 98 días.
- **Atrevia® XR** contribuye al control de la población medio ambiental de pulgas en áreas visitadas por los perros tratados. En efecto, se ha demostrado que el efecto ambiental de **Atrevia® XR** es capaz de reducir las infestaciones de pulgas en caninos no tratados que vivan en el mismo ambiente que caninos tratados.
- En estudios de laboratorio, *fluralaner* ha mostrado también eficacia contra larvas de mosquitos *(Aedes aegypti)* y calífaridos *(Lucilia cuprina)*, hembras adultas de *Rhipicephalus (Boophilus) microplus*, y ninfas de garrapatas blandas *(Ornithodoros moubata)*.

Vía de Administración y Dosis, Consideraciones y Directivas para su Correcta Administración
Atrevia® XR Large se administra por vía oral, de acuerdo con la siguiente tabla (las dosis corresponden a 25-56 mg de fluralaner/kg de peso vivo dentro de cada rango de peso):

Atrevia® XR Tabletas Blandas Masticables						
Producto	*Tamaño de la mascota*	*Peso Corporal*	*Tableta 1,000 mg Fluralaner 125 mg*	*Tableta 2,000 mg Fluralaner 250 mg*	*Tableta 4,000 mg Fluralaner 500 mg*	*Tableta 8,000 mg Fluralaner 1 g*
Atrevia® XR Mini	Perros Mini	2 - 4.5 Kg	▲			
Atrevia® XR Small	Perros Pequeños	4.5 - 10 Kg		▲		
Atrevia® XR Medium	Perros Medianos	10 - 20 Kg			▲	
Atrevia® XR Large	Perros Grandes	20 - 40 Kg				▲

• Para perros que pesen más de 40 kg, administrar una combinación apropiada de tabletas.

Frecuencia de dosis:
- Administre una tableta de **Atrevia® XR** cada 3 meses. El producto se puede administrar durante todo el año. **Atrevia® XR** debe administrarse con alimento o inmediatamente antes o después de haber comido. No divida las tabletas.
- Para el tratamiento de sarna demodéctica, sarcóptica y/u otodéctica, administrar una dosis única. Dado que la sarna demodéctica es multifactorial, es recomendable diagnosticar y tratar cualquier enfermedad subyacente. La necesidad y la frecuencia del retratamiento deben seguir los consejos del médico veterinario.
- La ausencia de ácaros puede confirmarse mediante dos raspados consecutivos cada 15-30 días. Si se repitiese la infestación de ácaros, consulte con su veterinario. Para las infestaciones por ácaros del oído es necesario un control veterinario 28 días después del tratamiento. El veterinario decidirá si es necesario algún tratamiento adicional.
- La aplicación de **Atrevia® XR** ayudó a reducir significativamente los signos clínicos relacionado a las acarosis, como son la presencia de placas, escamas y costras; comedones, pápulas y pústulas; alopecia y eritema.

Atrevia® XR Large es una tableta altamente palatable, suave y masticable, lo que facilita su administración por su alta aceptación. Alternativamente, de ser el caso, puede administrarse con el alimento o abriendo la boca del animal y colocando la tableta en la parte posterior profunda de la lengua como cualquier otro medicamento.

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

En perros mayores de 8 semanas, se ha demostrado que el tratamiento cada 2 meses es bien tolerado. Los cachorros deben ser pesados regularmente. Los cachorros de rápido crecimiento que superan la banda de peso inicial durante el intervalo de re-tratamiento, pueden volver a tratarse para pulgas y garrapatas a intervalos de 2 meses. El tratamiento puede ser adaptado por el veterinario para adaptarse a los cambios de peso individuales.

Estudios realizados no evidenciaron diferencias estadísticas entre el tratamiento con **Atrevia® XR** y otro producto comercial en base a fluralaner.

Tolerancia y Seguridad
Estudios realizados demostraron que **Atrevia® XR** es completamente seguro para su uso en el tratamiento y control de los principales ectoparásitos en caninos naturalmente infestados.

Fluralaner ha demostrado ser seguro en:
- *Hembras reproductoras, gestantes o lactando.* En un estudio reproductivo, perros adultos Beagle se trataron hasta 3 veces la dosis recomendada, 3 tratamientos a intervalos de 8 semanas, iniciados 12 semanas (machos) y 4 semanas (hembras) antes de la cópula prevista. El tratamiento continuó en los machos hasta el parto de las hembras, y en las hembras hasta el destete de las crías. No se observaron efectos adversos ni en los adultos, ni en su rendimiento reproductivo, ni en el número de cachorros nacidos ni sobrevivientes.
- *Cachorros desde las 8 semanas de edad o mayores a 2 kg,*. En efecto, durante tres tratamientos con intervalos menores (8 semanas) a los recomendados; cachorros *Beagle* tratados a 1, 3 y 5 veces la dosis máxima recomendada (= 25 a ~60 mg/kg), toleraron muy bien el tratamiento. No se observaron efectos dosis dependientes relacionados con el producto en el consumo de comida, peso corporal, parámetros clínicos, variable físicas, o patología clínica.
- *Perros de raza Collie y perros que carecen de proteína de resistencia multifármaco 1 (MDR1).* La seguridad y tolerancia de *fluralaner* se ha medido en perros de raza Collie con comprobada mutación del gen MDR1 (gen resistente a múltiples fármacos), tratándolos con 168 mg/kg de p.v. (3 veces la dosis recomendada), evidenciándose que *fluralaner* es muy seguro en perros con esta condición genética, ya que no se observó ningún signo clínico que se asocie a neurotoxicidad, además no se evidencio ninguna reacción adversa durante los 112 días de observación post tratamiento[1]. Lo mismo se evidenció[1] en perros de raza Beagle, sanos, administrándoles dosis de hasta 280 mg/kg (5 veces la dosis recomendada), en intervalos de 8 semanas, no dando lugar a ningún hallazgo relacionado a los tratamientos que pudieron ser contrastados mediante la observación clínica, patológica o en el examen post-morten macro y microscópico.

De lo anterior se desprende que, de acuerdo a la dosis máxima utilizada en los estudios con *fluralaner* -280 mg/kg (más de 11 veces la dosis clínica)-, éste presenta una dosis de seguridad hasta 8 veces más elevada que la de otras isoxazolinas.

Datos de seguridad recogidos sobre *fluralaner* durante estudios de campo en Europa y los EE.UU. mostraron que, por lo general, los animales tratados toleran bien el producto a la dosis recomendada. En los estudios europeos, diarrea, vómito, falta de apetito y salivación excesiva de carácter leve y pasajero se observaron en 1.6% de los perros los primeros días tras el tratamiento. Estudios realizados demostraron que **Atrevia® XR** es muy bien tolerado, reportando efectos adversos en sólo el 1.36% de los casos.

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

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

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

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

Precauciones
- No usar en perros menores a 8 semanas de edad ni de menos de 2 kg de peso.
- No partir o dividir las tabletas de **Atrevia® XR Large**.
- No administrar **Atrevia® XR Large** a animales de menor peso, aprobados para perros de mayor peso corporal.
- No administrar **Atrevia® XR Large** a intervalos menores a 8 semanas.
- 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® XR Large.** Sin embargo, en la medida de que los parásitos deben iniciar la alimentación en la mascota para estar expuestos a *fluralaner*, no puede excluirse el riesgo de la transmisión de dichas enfermedades.
- Para ayudar al control de la población de pulgas, se recomienda tratar a todos los animales de la casa con **Atrevia® XR Large** al mismo tiempo.
- Con frecuencia, las pulgas infestan la cesta, cama y zonas habituales de descanso del animal, como alfombras y textiles, que deberían tratarse con un insecticida adecuado y aspirarse en caso de infestación masiva al comienzo del tratamiento.
- *Fluralaner* es miembro de la clase isoxazolina. Esta clase se ha asociado con reacciones adversas neurológicas que incluyen temblores, ataxia y convulsiones. Se han reportado convulsiones en perros que reciben medicamentos de clase isoxazolina, incluso en perros sin antecedentes de convulsiones. Usar con precaución en perros con antecedentes de convulsiones o trastornos neurológicos.
- Mantener el producto en el blíster de aluminio hasta su uso.
- No comer, tomar bebidas o fumar mientras se manipulan las tabletas.
- Lavarse las manos luego de la manipulación de las tabletas.
- Agrovet Market S.A. no se responsabiliza por las consecuencias derivadas por el uso (del producto) diferente al indicado en este inserto.

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

Almacenamiento
Conservar en un lugar fresco y seco, en su envase original, protegido de la luz entre 15°C y 30ºC. Mantener alejado del alcance de los niños y de los animales domésticos.

Presentación Comercial
Atrevia® XR Large se presenta en:
Caja x 1, 2 ó 4 tabletas blandas masticables (soft chews) en blíster aluminizado sellado x 8,000 mg - Perros Large.

Reg. SENASA Perú: F.87.31.N.0478

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

Importado y distribuido en Ecuador por Grupo Grandes S.A.
Calle N74 C y Calle E4. Quito

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

VENTA BAJO RECETA

petmedica®
Fortaleciendo vínculos

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

Agrovet MARKET

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

Atrevia® XR Large

Oral Ectoparasiticide of Immediate Action and 3 months Duration

Highly Palatable Soft Chews

Controls Fleas, Ticks and Mites on Dogs

Veterinary Use

petmedica

Composition
Large dogs (20 to 40 kg)
Each 8,000 mg chewable tablet contains:

Fluralaner.....	1 g
Excipients and flavorings.... q.s.ad.....	1 tablet

Pharmaceutical form
Atrevia® XR Large is a soft, chewable tablet with a very pleasant taste for dogs. It is brown in color (light to dark) in the shape of a truncated cone. It can appear marbled, mottled, or both.

Features
Atrevia® XR Large is a novel systemic ectoparasitic treatment against fleas, ticks and mites, based on fluralaner[1], which protects dogs for 03 months. You can use it on infested animals or as a preventive. Control flea infestation in the environment and areas where the treated dog has access. It begins its action in 90 minutes and kills fleas in 8 hours and ticks in 12 hours. There are 4 commercial presentations according to the weight of the dog.

Atrevia® XR Large is highly effective against fleas (*Ctenocephalides felis* and *Ctenocephalides canis*), ticks of different species in dogs (*Rhipicephalus sanguineus, Ixodes hexagonus, Ixodes scapularis, Ixodes ricinus, Ixodes holocyclus, Dermacentor reticulatus, and Dermacentor reticulatus* var. skin and ear (*Demodex canis, Sarcoptes scabiei* var. *canis and Otodectes cynotis*). Effectiveness has also been observed against other ectoparasites such as lice (*Linognathus spp.*) and bed bugs (*Triatoma infestans*), a vector that transmits Chagas disease (American trypanosomiasis).

Atrevia® XR Large can be used from 8 weeks old and 2 kg of weight and can be administered without restrictions in young or adult dogs, breeders, pregnant and lactating females, as well as in Collie breed dogs. Due to its systemic action, it does not require additional precautions for the treated pet to come into contact with other animals or humans.

Mechanism of Action, Pharmacokinetics and Pharmacodynamics
Atrevia® XR Large contains *fluralaner*, a new molecule belonging to the class of isoxazolines. It represents a new class of potent parasiticide for the control of fleas, ticks and mites in dogs. It is a powerful blocker that acts in a non-competitive antagonistic way on the chloride channels of ionotropic receptors (γ-aminobutyric acid (GABA) and L-glutamate receptors) of the arthropod nervous system. It is much more selective for receptors in arthropods than in mammals, including humans (hence its large margin of safety). This coupling to the chloride channels of nerve and muscle cells blocks the transmission of nerve impulses from the parasite. Fleas, ticks, mites and other affected ectoparasites are paralyzed and die quickly.

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

The life cycle of the ectoparasite is interrupted because:

- An orally administered dose of *fluralaner*[2] begins to eliminate fleas (*Ctenocephalides felis*) in the dog from 90 minutes after treatment.
- Oral administration of *fluralaner*[2] through chewable tablets has been shown to be effective in controlling flea and tick infestations for up to a minimum of 98 days in dogs.
- It has been shown that *fluralaner* can interfere with oviposition (egg laying), larval development (thus indicating its larvicidal action) and flea (*Ctenocephalides felis*) reproduction in vitro.
- *Fluralaner*[2] contributes to the control of the environmental population of fleas in areas visited by treated dogs.

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 did not have any resistance to the action of *fluralaner* (against amidines, organophosphates, cyclodienes, macrocyclic lactones, phenylpyrazoles, benzophenyl-ureas, pyrethroids or carbamates) . To date, there are no reports of resistance to *fluralaner* by fleas or ticks of dogs. Isoxazolines do not appear to be cross-resistant with other antiparasitics that act on the same receptors.

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

Long-term systemic persistence, slow clearance from plasma ($t_{1/2}$ = 12 days), and lack of extensive metabolism provide effective concentrations of fluralaner during the interval between doses. Individual variation was observed in C_{max} and t1/2. Peak concentrations of fluralaner can be considered to be 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 dose of fluralaner is excreted unchanged in the faeces, its main route of elimination. The renal route is the minor route of elimination.

Target Species
Dogs.

Indications of use
For the control of infestations of the main ectoparasites in dogs (ticks, fleas and mites) during 12 weeks. Insecticide and systemic acaricide of immediate action.

- Treatment and prevention of flea infestations *(Ctenocephalides felis* and *Ctenocephalides canis)*. Additionally, it controls the infestation of fleas in the environment and areas where the animal has access.
- Treatment and prevention of infestations by ticks *(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 infestations by ear mites (*Otodectes cynotis*).
- Treatment of infestations by bed bugs of the *Triatoma infestans* species.
- Treatment and prevention of lice infestations (*Linognathus spp.*) for 7 weeks.
- Control of flea bite allergy dermatitis (FAD), as part of a therapeutic strategy.
- Protection against infections by *Babesia canis* (transmitted by ticks of the genus *Dermacentor reticulatus*).

Additional considerations regarding indications for use:

- The effectiveness of the product is linked to the attachment of fleas and ticks to the host and at 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 adulticidal activity, a reduction in egg production (fleas die before producing viable eggs), and their non-viability (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 up to 12 weeks after a single administration of **Atrevia® XR Large**.
- The residual effect of **Atrevia® XR** on flea and tick control, after one application, has been shown to be maintained for a minimum of 98 days.
- **Atrevia® XR** contributes to the control of the environmental population of fleas in areas visited by treated dogs. Indeed, it has been shown that the environmental effect of **Atrevia® XR** is capable of reducing flea infestations in untreated canines living in the same environment as treated canines.
- In laboratory studies, fluralaner has also shown efficacy against mosquito larvae (*Aedes aegypti*) and caliphariids (*Lucilia cuprina*), adult female *Rhipicepha*lus (*Boophilus*) *microplus*, and nymphs of soft ticks (*Ornithodoros moubata*).

Route of Administration and Dosage, Considerations and Guidelines for its Correct Administration
Atrevia® XR Large is administered orally, according to the following table (the doses correspond to 25-56 mg of fluralaner/ kg of body weight within each weight range):

Atrevia® XR Soft chewable tablets						
Product	*Pet's size*	*Body weight*	*Tablet 1,000 mg Fluralaner 125 mg*	*Tablet 2,000 mg Fluralaner 250 mg*	*Tablet 4,000 mg Fluralaner 500 mg*	*Tablet 8,000 mg Fluralaner 1 g*
Atrevia® XR Mini	Mini dogs	2 - 4.5 Kg.	△			
Atrevia® XR Small	Small dogs	4.5 - 10 Kg.		△		
Atrevia® XR Medium	Medium dogs	10 - 20 Kg.			△	
Atrevia® XR Large	Large dogs	20 - 40 Kg.				△

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

Dosage frequency:

- Administer one **Atrevia® XR** tablet every 3 months. The product can be administered throughout the year. **Atrevia® XR** should be administered with food or immediately before or after eating. Do not divide the tablets.
- For the treatment of demodectic, sarcoptic and/or otodectic scabies, administer a single dose. Since demodectic mange is multifactorial, it is advisable to diagnose and treat any underlying disease. The need and frequency of retreatment should follow the advice of the veterinarian.
- The absence of mites can be confirmed by two consecutive scrapings every 15-30 days. If the mite infestation recurs, consult your veterinarian. For ear mite infestations, a veterinary check is necessary 28 days after treatment. The vet will decide if any additional treatment is necessary.
- The application of **Atrevia® XR** helped to significantly reduce the clinical signs related to acarosis, such as the presence of plaques, scales and crusts; papules and pustules; alopecia and erythema.

Atrevia® XR Large is a highly palatable, soft and chewable tablet, which facilitates its administration. Alternatively, if applicable, it can be administered with food or by opening the animal's mouth and placing the tablet in the deep back of the tongue like any other medicine.

Treatment with **Atrevia® XR Large** can be started at any time of the year, preferably starting one month before the 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 the animals in the house at the same time.

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

Studies carried out did not show statistical differences between treatment with **Atrevia® XR** and another commercial product based on fluralaner.

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

Fluralaner has been shown to be safe in:

- *Breeding, pregnant or lactating females.* In a reproductive study, adult Beagle dogs were treated up to 3 times the recommended dose, 3 treatments at 8 week intervals, starting 12 weeks (males) and 4 weeks (females) prior to anticipated copulation. Treatment continued in males until the females were delivered, and in females until the offspring were weaning. No adverse effects were observed either in the adults, nor in their reproductive performance, nor in the number of puppies born or survivors.
- *Puppies from 8 weeks of age or over 2 kg.* Indeed, during three treatments with intervals shorter (8 weeks) than those recommended; Beagle puppies treated at 1, 3 and 5 times the maximum recommended dose (for effect at 120 days: = 25 to ~ 60 mg/kg), tolerated the treatment very well. No dose-dependent effects related to the product were observed on food consumption, body weight, clinical parameters, physical variables, or clinical pathology.
- *Collie breed dogs and dogs lacking multi-drug resistance protein 1 (MDR1).* The safety and tolerance of fluralaner has been measured in Collie dogs with a proven mutation of the MDR1 gene (multidrug resistant gene), treating them with 168 mg/kg of b.w. (3 times the recommended dose for the effect at 120 days), showing that fluralaner is very safe in dogs with this genetic condition, since no clinical signs associated with neurotoxicity were observed, in addition, no adverse reaction was observed during the 112 days of post-treatment observation[1]. The same was observed[1] in healthy Beagle breed dogs, administering doses of up to 280 mg/kg (5 times the recommended dose for the effect at 120 days), at intervals of 8 weeks, not giving rise to any findings related to the treatments. that could be contrasted by clinical and pathological observation or in the macro and microscopic post-mortem examination.

From the foregoing, it follows that, according to the maximum dose used in the studies with fluralaner -280 mg/kg (more than 11 times the clinical dose for the effect at 120 days) - it presents a safety dose of up to 8 times. higher than that of other isoxazolines.

Safety data collected on fluralaner during field studies in Europe and the USA showed that treated animals generally tolerate the product well at the recommended dose. In European studies, mild and transient diarrhea, vomiting, poor appetite and excessive salivation were observed in 1.6% of dogs in the first few days after treatment. Studies have shown that **Atrevia® XR** is very well tolerated, reporting adverse effects in only 1.36% of cases.

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

Finally, taking into account its action mechanism, fluralaner is extremely selective for arthropod receptors over those of mammals, including humans, further extending its large margin of safety.

Adverse reactions

- Tolerance and safety studies with **Atrevia® XR** reported unwanted reactions in 1.36% of the treated animals, being vomiting (0.54%) diarrhea, lethargy and polydipsia (0.27% each) the only ones found.
- Despite the fact that there are reports of neurological reactions due to individual causes after the application of fluralaner, in studies carried out with **Atrevia® XR** no case could be evidenced. However, if any are reported, an immediate visit to the veterinarian should be made to evaluate the animal.
- In general, dogs tolerate fluralaner very well at the therapeutic dose apart from the possible adverse reactions mentioned.
- A potential mistake when treating dogs that can cause overdose and therefore should be avoided is the administration to small dogs of tablets approved only for larger dogs.
- 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 or to any excipient.
- There are no known contraindications to the use of the product.
- Do not use in dogs with severe liver disease or severe hypoproteinemia.

Precautions

- Do not use in dogs less than 8 weeks old or less than 2 kg in weight.
- Do not split or divide the **Atrevia® XR Large** tablets.
- Do not administer **Atrevia® XR Large** to animals of less weight, approved for dogs of greater body weight.
- Do not administer **Atrevia® XR Large** at intervals of less than 8 weeks.
- When starting treatment, the risk of transmission of diseases mediated by ectoparasites is greatly reduced due to the rapid onset of action of **Atrevia® XR Large**. However, as the parasites must initiate feeding in the pet to be exposed to fluralaner, the risk of the transmission of these diseases cannot be excluded.
- To help control the flea population, it is recommended to treat all the animals in the house with **Atrevia® XR Large** at the same time.
- Fleas frequently infest the animal's basket, bedding, and usual resting areas, such as carpets and textiles, which should be treated with a suitable insecticide and vacuumed in case of massive infestation at the beginning of treatment.
- *Fluralaner* is a member of the isoxazoline class. This class has been associated with neurological adverse reactions including tremors, ataxia, and seizures. Seizures have been reported in dogs receiving isoxazoline class medications, even in dogs without a history of seizures. Use cautiously in dogs with a history of seizures or neurological disorders.
- Keep the product in the aluminum blister until use.
- Do not eat, drink or smoke while handling the tablets.
- Wash your hands after handling the tablets.
- Agrovet Market S.A. is not responsible for the consequences derived from the use (of the product) different from that indicated in this insert.

Interactions with other drugs and other forms of interaction

- None known.
- Due to its high binding to plasma proteins, fluralaner could act competitively with other drugs with similar pharmacological characteristics; including non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs), warfarin, etc. Incubation of fluralaner in the presence of carprofen or warfarin in dog plasma at expected maximum plasma concentrations did not reduce the binding of fluralaner, carprofen, or warfarin proteins.
- The safety of fluralaner in combination with other active substances such as deltamethrin, milbemycin oxime, moxidectin, pyrantel, ivermectin or praziquantel has been documented.

Storage
Store in a cool and dry place, in its original container, protected from light between 15 °C and 30 °C. Keep out of the reach of children and pets.

Commercial presentation
Atrevia® XR Large is presented in:
Box x 1, 2 or 4 soft chews in sealed aluminized blister x 8,000 mg - Large Dogs.

Reg. SENASA Peru: F.87.31.N.0478

petmedica®
Strengthening bonds

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

4236ØPER0003 V1.1121

Agrovet MARKET

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