

revolution PLUS

(selamectin and sarolaner topical solution)

PRECAUCIÓN:

La ley Federal (EE.UU.) restringe el uso de este medicamento por o siguiendo la orden de un veterinario autorizado.

DESCRIPCIÓN:

REVOLUTION PLUS (solución tópica de selamectina y sarolaner) para gatos está disponible como una solución incolora a amarilla, lista para su uso en tubos de una sola dosis, para el tratamiento tópico (dérmico) de gatos y gatitos de ocho semanas de edad y mayores. La fórmula de cada tubo proporciona un mínimo de 2,7 mg/lb (6 mg/kg) de peso corporal de selamectina y 0,45 mg/lb (1,0 mg/kg) de peso corporal de sarolaner. Ingredientes inactivos: Éter metílico de dipropilenglicol, alcohol isopropílico, hidroxitolueno butilado.

La selamectina es un miembro de la clase de parasiticidas macrocíclicos de lactona y su nombre químico es 25-ciclohexil-4"-O- de (2,6-dideoxi-3-Ometil- α -l-arabino-hexopiranosil)-5-demetoxi-25-de (1-metilpropil)-22,23-dihidro-5-(hidroxiimino)-avermectina A1a.

Sarolaner es miembro de la clase de parasiticidas de isoxazolina y su nombre químico es 1(5"-((5S)-5-(3,5-Dicloro-4-fluorofenil)-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-3"-3"-H-spiro(azetidina-3,1"-2)benzofurano)-1-il)-1-(2-(metilsulfonato)etanona. REVOLUTION PLUS contiene el S-enantiómero de sarolaner.

INDICACIONES:

REVOLUTION PLUS se recomienda para la prevención de la cardiopatía causada por el parásito *Dirofilaria immitis*. REVOLUTION PLUS mata pulgas adultas (*Ctenocephalides felis*) y se utiliza para el tratamiento y prevención de infestaciones de pulgas; el tratamiento y control de infestaciones de garrapatas *Ixodes scapularis* (garrapata de patas negras), *Amblyomma maculatum* (garrapata de la costa del Golfo) y *Dermacentor variabilis* (garrapata americana del perro); el tratamiento y control de las infestaciones de ácaros en las orejas (*Otodectes cynotis*) y el tratamiento y el control de las infecciones por ascárideos (*Toxocara cati*) y anquilostoma intestinal (*Ancylostoma tubaeforme*), por el lapso de un mes en gatos y gatitos a partir de la octava semana de vida y mayores, y que pesen 2,8 libras (1,27 kilos) o más.

DOSIS Y ADMINISTRACIÓN:

La dosis mínima recomendada es de 2,7 mg de selamectina por libra (6 mg/kg) de peso corporal y 0,45 mg de sarolaner por libra (1 mg/kg) de peso corporal.

Se debe aplicar todo el contenido de un solo tubo (o dos tubos en combinación para gatos que pesen más de 22 libras) de REVOLUTION PLUS de manera tópica siguiendo las indicaciones de la siguiente tabla.

Peso corporal (libras)	Color de la tapa del tubo	Volumen del tubo (ml.)	Contenido del tubo	
			Selamectina (mg/tubo)	Sarolaner (mg/tubo)
2,8 - 5,5	oro	0,25	15	2,5
5,6 - 11	naranja	0,5	30	5
11,1 - 22*	verde	1	60	10

* Los gatos que pesen más de 22 libras deben ser tratados con la combinación apropiada de tubos.

Recomendado para usarse en gatos y gatitos de 8 semanas de edad o más.

Antes de su primer uso, un veterinario o un técnico veterinario deberá demostrar o instruir al dueño de la mascota sobre la técnica apropiada para aplicar REVOLUTION PLUS de forma tópica a gatos y gatitos.



Presione la tapa con firmeza hacia abajo para perforar el sello en el tubo REVOLUTION PLUS; un sonido de clic le indicará que la tapa ha perforado con éxito el sello. Retire la tapa y compruebe que la punta del tubo esté abierta. Para suministrar el producto, separe el pelo de la parte posterior del animal, en la base del cuello, delante de los omóplatos, hasta que la piel sea visible. Coloque la punta del tubo sobre la piel y apriete el tubo 3 o 4 veces para vaciar todo su contenido directamente sobre la piel en un solo lugar. Manteniendo el tubo apretado, aléjelo del líquido y levántelo para quitarlo. Compruebe que el tubo está vacío.

No frote el producto en la piel que contiene alcohol, no debe aplicarse sobre pieles lesionadas. Evite el contacto entre el producto y los dedos. No aplique cuando la capa de pelo esté mojada. Es posible que en algunos gatos se observe rigidez en el pelo, formación de mechones, decoloración del pelo o un ligero residuo de polvo en el lugar de tratamiento. Todos estos efectos son temporales y no afectan la seguridad ni la eficacia del producto. Deseche los tubos vacíos en la basura común de su hogar.

No se ha evaluado la eficacia de REVOLUTION PLUS contra *D. immitis* después del baño. Bañar o lavar al gato con champú 24 horas después del tratamiento no reduce la eficacia de la selamectina tópica, uno de los ingredientes de REVOLUTION PLUS para combatir al parásito *D. immitis*.

Tratamiento y prevención de pulgas

A fin de tratar y prevenir las infestaciones de pulgas, se puede comenzar a utilizar REVOLUTION PLUS en cualquier época del año. Se debe administrar REVOLUTION PLUS todo el año a intervalos mensuales o al menos un mes antes de que las pulgas se vuelvan activas. Si un gato ya está infestado de pulgas al momento de administrar la primera dosis de REVOLUTION PLUS, las pulgas adultas del animal morirán antes de que puedan poner huevos. Sin embargo, es posible que una infestación ambiental continúe por un corto tiempo después de comenzar el tratamiento con

REVOLUTION PLUS debido al desarrollo de pulgas adultas de los huevos que fueron puestos antes de que comenzara el tratamiento.

Tratamiento y control de garrapatas

A fin de tratar y controlar las infestaciones de *Ixodes scapularis*, *Amblyomma maculatum* y *Dermacentor variabilis*, se puede comenzar a utilizar REVOLUTION PLUS en cualquier época del año. Se debe administrar REVOLUTION PLUS todo el año a intervalos mensuales o al menos un mes antes de que las garrapatas se vuelvan activas.

Prevención de dirofilariasis

Para prevenir la dirofilariasis, es necesario administrar REVOLUTION PLUS cada mes. REVOLUTION PLUS debe aplicarse durante todo el año o al menos un mes después de la primera exposición del animal a los mosquitos, y mensualmente a partir de esa fecha hasta el final de la temporada de mosquitos. Se debe administrar la dosis final en el transcurso de un mes después de la última exposición a los mosquitos. En caso de que se salte una dosis y se exceda un intervalo mensual entre las dosis, la administración inmediata de REVOLUTION PLUS y la reanudación de la dosis mensual minimizarán la oportunidad de que se desarrolle dirofilariasis. Al sustituir otro producto preventivo mensual contra la dirofilariasis en un programa de prevención de la enfermedad, la primera dosis de REVOLUTION PLUS debe administrarse dentro del mes siguiente a la última dosis del medicamento anterior.

La selamectina, uno de los ingredientes activos de REVOLUTION PLUS, es un compuesto de lactona macrocíclico. Estos compuestos actúan eficazmente contra el desarrollo de gusanos adultos de dirofilariasis cuando se administran a los gatos en el plazo de un mes después de la exposición a las larvas infecciosas *Dirofilaria immitis* (L.). Este producto elimina de forma eficaz el estadio tisular de las larvas de dirofilariasis durante un mes después de la infección. Los gatos con antecedentes desconocidos de dirofilariasis que arrojaron resultados negativos antes de que se iniciara con REVOLUTION PLUS pueden estar hospedando infecciones pre-patentarias al momento en que se inició el tratamiento con REVOLUTION PLUS. Se recomienda realizar pruebas a estos animales de 3 a 4 meses después de iniciar el tratamiento con REVOLUTION PLUS para confirmar su estado negativo de dirofilariasis.

Si el veterinario lo considera oportuno, los gatos de ≥ 6 meses de edad pueden ser examinados para determinar la presencia de infecciones existentes de dirofilariasis antes de comenzar el tratamiento con REVOLUTION PLUS. A los gatos que ya están infectados se les puede dar REVOLUTION PLUS cada mes para prevenir más infecciones.

Tratamiento y control de los ácaros en las orejas

Para el tratamiento de las infestaciones de ácaros en las orejas (*Otodectes cynotis*), se recomienda administrar REVOLUTION PLUS una sola dosis tópica. No se debe aplicar en el canal auditivo. Con el uso mensual de REVOLUTION PLUS se controla cualquier infestación posterior de ácaros en las orejas. Se recomienda la limpieza de las orejas infestadas para eliminar los residuos.

Tratamiento y control de nematodos

Para tratar las infecciones por ascárideos (*Toxocara cati*) y anquilostoma intestinal (*Ancylostoma tubaeforme*), REVOLUTION PLUS se debe aplicar una sola vez en una dosis tópica. El uso mensual de REVOLUTION PLUS permite controlar cualquier infección posterior por ascárideo o anquilostoma intestinal.

CONTRAINDICACIONES:

No se conocen contraindicaciones para el uso de REVOLUTION PLUS.

ADVERTENCIAS:

Advertencias para las personas:

No es para uso humano. Mantenga este y todos los medicamentos fuera del alcance de los niños.

En las personas, REVOLUTION PLUS puede ser irritante para la piel y los ojos. REVOLUTION PLUS y la solución tópica de selamectina contienen alcohol isopropílico y el conservante butilhidroxitolueno (BHT). En raras ocasiones se han detectado reacciones como urticaria, picazón y enrojecimiento de la piel en seres humanos después de un contacto dérmico accidental con la solución tópica de selamectina. Las personas con hipersensibilidad conocida a la solución tópica de selamectina deben tomar precauciones o consultar a un profesional de la salud antes de aplicar este producto a un gato. Lávese las manos después de cada aplicación y enjuague inmediatamente con agua y jabón cualquier producto que entre en contacto con la piel. En caso de que se produzca contacto con los ojos, enjuáguelos abundantemente con agua; si usa lentes de contacto, enjuague primero los ojos, luego retire los lentes de contacto y siga enjuagando durante 5 a 10 minutos y consiga atención médica. Si una persona lo ingiere, consulte a un médico inmediatamente. La hoja de datos de seguridad (SDS) contiene información más detallada sobre la seguridad laboral. Para obtener una copia de la SDS o para reportar una presunta reacción adversa, llame a Zoetis al 1-888-963-8471.

Inflamable: consérvese lejos del calor, chispas, llamas abiertas u otras fuentes de ignición.

PRECAUCIONES:

Sarolaner, uno de los ingredientes de REVOLUTION PLUS, pertenece a la clase de la isoxazolina. Esta clase ha sido relacionada con reacciones neurológicas adversas, como temblores, ataxia y convulsiones. Se han reportado reacciones neurológicas adversas en gatos que reciben tratamiento con medicamentos de la clase de la isoxazolina, incluso en gatos sin antecedentes de trastornos neurológicos. Se recomienda usarlo con precaución en gatos con antecedentes de trastornos neurológicos.

No se ha evaluado el uso seguro de REVOLUTION PLUS en gatitos menores de 8 semanas de edad. No se ha evaluado el uso seguro de REVOLUTION PLUS crías de gatos, en gatas preñadas o en gatos en periodo de lactancia.

REACCIONES ADVERSAS:

En un estudio de campo sobre la seguridad y eficacia, se administró REVOLUTION PLUS a gatos con pulgas. En total, 430 gatos participaron en el estudio (282 tratados con REVOLUTION PLUS y 148 tratados con imidacloprid + moxidectina una vez al mes para tres tratamientos). En el período de estudio de 90 días, se registraron todas las observaciones de reacciones adversas potenciales. La siguiente tabla presenta las reacciones reportadas en el grupo REVOLUTION PLUS.

Reacción adversa	REVOLUTION PLUS (n = 282)	Imidacloprid + moxidectina (n = 148)
Letargo	12 (4,3 %)	1 (0,7 %)
Lesiones en la piel*	10 (3,5 %)	3 (2,0 %)
Anorexia	9 (3,2 %)	3 (2,0 %)
Prurito	7 (2,5 %)	3 (2,0 %)
Conjuntivitis	7 (2,5 %)	1 (0,7 %)
Estornudos	6 (2,1 %)	1 (0,7 %)
Cambios del pelaje en el sitio de administración del medicamento (alopecia)	5 (1,8 %)	0 (0,0 %)
Lesiones en el sitio de administración del medicamento (costras)	2 (0,7 %)	0 (0,0 %)

*Lesiones no relacionadas con el sitio de aplicación del medicamento.

En un segundo estudio de campo sobre la seguridad y eficacia, se administró REVOLUTION PLUS a 124 gatos con ácaros en las orejas. Emesis, dermatitis y eczema y prurito fueron algunas de las reacciones adversas mostradas en los gatos tratados con REVOLUTION PLUS.

En un tercer estudio de campo sobre la seguridad y eficacia, se administró REVOLUTION PLUS a 70 gatos con anquilostomas. Diarrea, anorexia, emesis y letargo fueron algunas de las reacciones adversas mostradas en los gatos tratados con REVOLUTION PLUS.

Experiencia en el mercado exterior: Se registraron de forma voluntaria los siguientes eventos adversos durante el uso posterior a la aprobación del producto en gatos en mercados extranjeros: ataxia, convulsiones y temblores.

Para reportar reacciones adversas, llame a Zoetis Inc. al 1-888-963-8471. Para obtener más información sobre la presentación de informes sobre experiencias de medicamentos adversos para medicamentos animales, comuníquese con la FDA al 1-888-FDA-VETS o consulte <http://www.fda.gov/AnimalVeterinary/SafetyHealth>.

FARMACOLOGÍA CLÍNICA:

Después de la administración tópica de REVOLUTION PLUS, la selamectina y el sarolaner se absorben bien con una biodisponibilidad absoluta media de 40,5 % y 57,9 %, respectivamente, y se distribuyen de forma sistémica. En gatos, la selamectina y el sarolaner son compuestos de baja liquidación con una larga vida media de 12,5 días y 41,5 días después de la administración tópica, respectivamente. Después de la dosis intravenosa, la depuración corporal total para la selamectina fue de 10,2 ml/kg/hora y para el sarolaner fue de 3,41 ml/kg/hora. El volumen de distribución en condiciones estables fue de 1,26 L/kg para la selamectina y 3,87 L/kg para el sarolaner. La principal vía de eliminación de ambos fármacos es la excreción hepatobiliar (aproximadamente el 50 % de la dosis excretada en heces).

Después de repetidas dosis mensuales de REVOLUTION PLUS, hubo un aumento proporcional menor a la dosis en la concentración plasmática máxima (C_{max}) y el área bajo la curva de concentraciones plasmáticas (AUC) de sarolaner y selamectina. Se observó la acumulación de sarolaner y selamectina en la meseta de C_{max} después de la 6ª dosis de sarolaner y la 3ª dosis de selamectina.

FORMA DE ACCIÓN:

REVOLUTION PLUS contiene dos ingredientes farmacéuticos activos, selamectina y sarolaner. La selamectina es un compuesto semisintético de la clase avermectina. La selamectina paraliza y/o mata una gran cantidad de parásitos invertebrados a través de la interferencia con la conductancia de su canal de cloruro, lo que provoca la interrupción de la neurotransmisión normal. Esto inhibe la actividad eléctrica de las células nerviosas de los nematodos y de las células musculares de los artrópodos, lo que provoca su parálisis y/o muerte. Sarolaner es un acaricida e insecticida que pertenece a la familia de las isoxazolininas. El objetivo principal del sarolaner en insectos y acarinas es el bloqueo funcional de los canales de cloruro ligados (receptores GABA y receptores de glutamato). Sarolaner bloquea los canales de cloruro de GABA y glutamato en el sistema nervioso de insectos y acarinas. La interrupción de estos receptores por el sarolaner previene la absorción de iones de cloruro por los canales de iones GABA y glutamato, lo que provoca un aumento de la estimulación nerviosa y la muerte del parásito en cuestión. Sarolaner exhibe una mayor potencia funcional para bloquear los receptores de insectos/acarina en comparación con los receptores de mamíferos.

EFICACIA:

Tratamiento y prevención de pulgas

En un estudio de laboratorio bien controlado, REVOLUTION PLUS comenzó a matar pulgas en las primeras 12 horas de tratamiento y mató a más del 98 % de las pulgas en un lapso de 24 horas. Durante las infestaciones semanales posteriores, REVOLUTION PLUS comenzó a matar pulgas en 6 horas y mató a $\geq 93,8$ % de las pulgas en 12 horas, hasta el día 28.

En un estudio de campo multicéntrico de 90 días en los Estados Unidos, realizado en hogares con infestaciones de pulgas, la efectividad de REVOLUTION PLUS contra las pulgas fue de 97,2 %, 99,5 %, y 99,8 % cuando se evaluó en los días 30, 60, y 90, respectivamente. Los gatos con señales de dermatitis por alergia a las pulgas mostraron mejoría en su alopecia, dermatitis/pyodermitis, prurito, eritema y pápulas, y descamación, como un resultado directo de la eliminación de las pulgas.

En otros dos estudios de laboratorio bien controlados, hubo una reducción del 100 % en el conteo de pulgas adultas en relación con una infestación existente y una reinfestación semanal durante al menos 35 días. En uno de estos estudios en los que se examinó la puesta de huevos de pulga, no se encontraron huevos de pulga de gatos tratados con REVOLUTION PLUS hasta el día 22 y el día 36. Se encontraron cuatro huevos de pulga de un gato el día 29, pero ninguno de estos cuatro huevos eclosionó y se convirtió en pulga adulta. Las pulgas de los gatos de control continuaron produciendo huevos durante todo el estudio, con conteos que oscilaron entre 110 y 1.256 huevos por gato.

En conjunto, los datos de los cuatro estudios (tres de laboratorio y uno de campo) demuestran que REVOLUTION PLUS mata a las pulgas antes de que puedan poner huevos, lo que impide que se desarrollen más infestaciones de pulgas tan pronto como se inicie el tratamiento de la infestación de pulgas existente.

Tratamiento y control de garrapatas

En estudios de laboratorio bien controlados, REVOLUTION PLUS comenzó a matar las garrapatas *Ixodes scapularis* en las primeras 24 horas de su administración y demostró $\geq 93,3$ % de efectividad 48 horas después de la reinfestación durante un mes. REVOLUTION PLUS demostró $\geq 91,6$ % de efectividad contra *Amblyomma maculatum* 48 horas después de la infestación durante un mes. A las 72 horas después de la infestación, REVOLUTION PLUS demostró $\geq 93,5$ % de efectividad contra *Dermacentor variabilis* durante un mes.

Prevención de dirofilariasis

En dos estudios de laboratorio bien controlados, una sola dosis tópica de REVOLUTION PLUS fue 100 % efectiva para prevenir el desarrollo de gusanos de dirofilariasis en gatos inoculados con larvas infecciosas de *Dirofilaria immitis* 30 días antes de iniciar el tratamiento.

Tratamiento y control de los ácaros en las orejas

En un estudio de laboratorio bien controlado, una sola dosis tópica de REVOLUTION PLUS arrojó una efectividad de >99 % contra una infestación de *Otodectes cynotis* existente a los 30 días después del tratamiento.

En un estudio de campo multicéntrico realizado en hogares con infestaciones existentes de *Otodectes cynotis*, el 94,4 % de los gatos del grupo tratado con REVOLUTION PLUS obtuvieron resultados negativos en cuanto a la presencia de ácaros en las orejas a los 30 días.

Tratamiento y control de nematodos

En estudios de laboratorio bien controlados se demostró la eliminación de las infecciones por anquilostoma intestinal (*Ancylostoma tubaeforme*) y de ascáride (*Toxocara cati*).

En un estudio de campo multicéntrico de 60 días, la efectividad de REVOLUTION PLUS para reducir el recuento de óvulos fecales de *Ancylostoma tubaeforme* fue de 99,4 % y 99,7 % en los días 30 y 60, respectivamente.

SEGURIDAD ANIMAL:

Margen de los estudios de seguridad: Se realizó un estudio exploratorio y dos estudios de margen crucial de seguridad con REVOLUTION PLUS. En el primer estudio, REVOLUTION PLUS se aplicó de forma tópica a gatitos de ocho semanas de edad a dosis de 12/2 (selamectina/sarolaner) mg/kg (1X), 36/6 mg/kg (3X), 45/7,5 mg/kg (3,75X), y 60/10 mg/kg (5X) cada 28 días durante ocho dosis consecutivas. En el día 115 del estudio, una gata del grupo 3,75X fue encontrada muerta. El motivo resultó ser una hemorragia en múltiples tejidos como consecuencia de un bajo recuento de plaquetas. Se desconoce el papel del medicamento en este evento. Entre el resto de los gatos no se observaron cambios significativos relacionados con REVOLUTION PLUS referentes al examen físico, peso corporal, patología clínica (hematología, coagulación y química sérica), patología gruesa, histopatología o peso de los órganos.

En el segundo estudio, REVOLUTION PLUS se aplicó de forma tópica a gatos de 9 meses de edad a dosis de 1X, 3X y 5X cada 28 días durante seis dosis consecutivas. En todos los grupos de tratamiento se produjeron cambios esporádicos en el aspecto del lugar de la aplicación del medicamento, incluyendo una apariencia húmeda y materia blanca seca. También se observó la pérdida de pelo en el lugar de la dosis en dos gatos del grupo 1X y en un gato del grupo 5X dentro del primer al octavo día después de la cuarta dosis, administrada el día 84. No se detectaron cambios sustanciales relacionados con REVOLUTION PLUS en el examen físico, el peso corporal, la patología clínica (hematología, coagulación y química sérica).

Durante un estudio exploratorio de margen de seguridad, un gato en el grupo de 60 mg/kg/10 mg/kg (selamectina/sarolaner) (grupo de dosis 5X) padeció piloerección, temblores y midriasis aproximadamente 24 horas después de recibir la tercera dosis mensual de la combinación. Los síntomas se resolvieron sin tratamiento en un plazo de 2 horas. El gato completó el estudio, recibió 3 dosis posteriores de 5X sin ninguna anomalía.

Estudio de seguridad oral: Se comprobó la seguridad de la administración oral de REVOLUTION PLUS a los gatitos en caso de ingestión oral accidental. Con la administración oral de la dosis tópica más alta recomendada de REVOLUTION PLUS a los gatitos se produjo un menor consumo transitorio de alimentos y hallazgos clínicos de emesis, heces blandas y salivación. En un macho, se observó un ligero temblor que desapareció dentro de las 3 horas después de la dosis; el mismo gato demostró una actividad reducida aproximadamente 6 horas después de la dosis.

Seguridad de la selamectina para gatos con dirofilariasis: La selamectina es el ingrediente activo de REVOLUTION PLUS que previene la dirofilariasis en gatos; está comprobado que la incorporación de sarolaner no interfiere con esta actividad. No se observaron reacciones adversas en un estudio de seguridad en el que se aplicó 4 veces la dosis recomendada de la solución tópica de selamectina a gatos infectados con dirofilariasis.

Seguridad en el campo: En tres estudios de campo bien controlados, REVOLUTION PLUS se utilizó en conjunto con otros medicamentos, tales como vacunas, antihelmínticos cestocidas, antibacterianos, sedantes, anestésicos, analgésicos opiáceos, corticosteroides y antiinflamatorios no esteroides. No se identificaron reacciones adversas asociadas con el uso simultáneo de REVOLUTION PLUS y otros medicamentos.

CONDICIONES DE ALMACENAMIENTO:

Almacenar a 30 °C (86 °F) o menos.

FORMA DE SUMINISTRO:

Disponible en tres dosis fuertes separadas para gatos de diferentes pesos (ver **DOSIFICACIÓN Y ADMINISTRACIÓN**). REVOLUTION PLUS está disponible en cajas de cartón que contienen uno, tres o seis tubos de dosis única. La cantidad de líquido en el tubo varía para cada rango de peso (2,8 - 5,5 lbs, 5,6 - 11 lbs, 11,1 - 22 lbs). Los tubos nunca quedan completamente llenos.

Aprobado por la FDA de conformidad con NADA 141-502

Octubre, 2018

zoetis

Distribuido por: Zoetis, Kalamazoo, MI 49007
40020180A&P