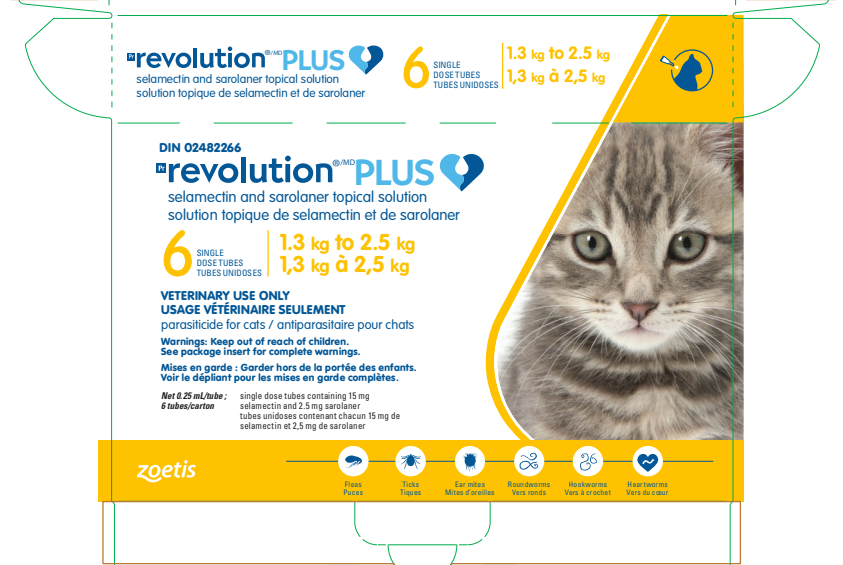
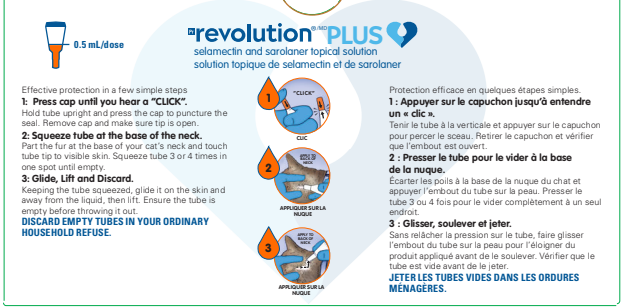
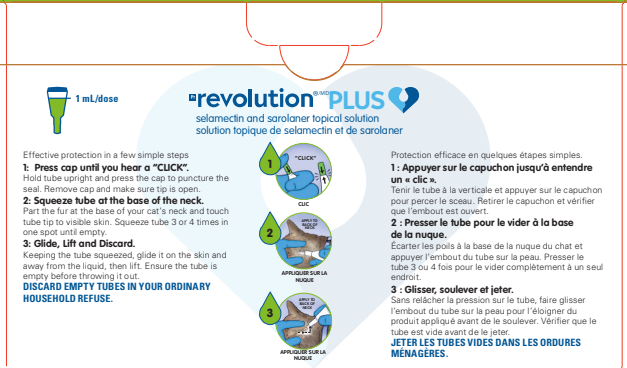
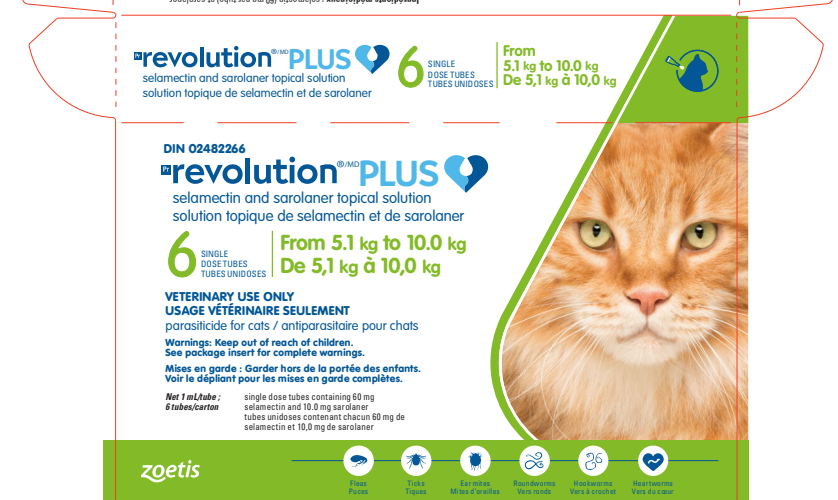
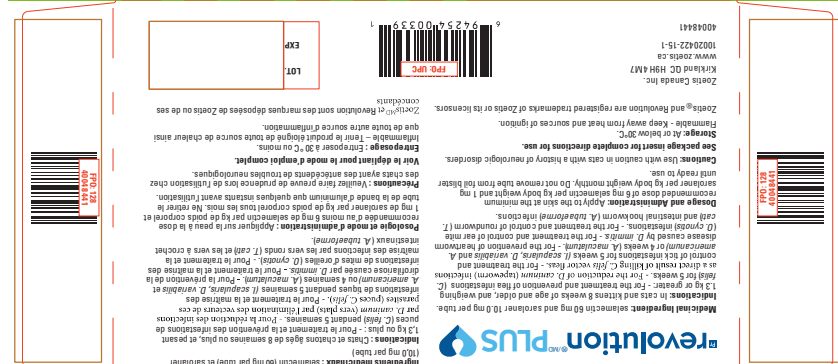




FOR INTERNAL ARTWORK CENTER USE ONLY					
zoetis Artwork Center	Plant Name / Code	QN / Project No.	FG Material No.	New Artwork No.	
	Kalamazoo/US60	200015653	10020420	40048439	
Description		Old Artwork No.		40024889	
CTN REVOLUTION PLUS 0.25ML 6PK					
Country	Specification / DWG	Dimensions			
CA	Z14-802334	4.1875" x 1.125" x 6.875"			
Additional Info.		Colors			
		    			
802333:00 *QR Code provided by market (https://www.mypetreminder.ca/)		Data Matrix Check - EU Internal Sites Only		Barcode Check - EU Internal Sites Only	
		NA		NA	
		NA		Version No.	
		NA		V1	



FOR INTERNAL ARTWORK CENTER USE ONLY					
zoetis	Plant Name / Code	QIN / Project No.	FG Material No.	New Artwork No.	
	Kalamazoo/US60	200015653	10020421	40048440	
	Description			Old Artwork No.	
	CTN REVOLUTION PLUS 0.5ML 6PK			40024891	
Countries		Specification / DWG	Dimensions		
CA		Z14-802334	4.1875" x 1.125" x 6.875"		
Additional Info.		Colors			
		 PMS 1835  PMS 1835  PMS 1835  PMS 1835  No Text			
80233300		DataMatrix Check - EU Internal Sites Only		Barcode Check - EU Internal Sites Only	
QR Code provided by market (https://www.mypetreminder.ca/)		NA		NA	
		NA		Version No.	
				VI	



FOR INTERNAL ARTWORK CENTER USE ONLY				
zoetis Artwork Center	Plant Name / Code	QIN / Project No.	FG Material No.	New Artwork No.
	Kalamazoo/US60	200015653	10020422	40048441
	Description		Old Artwork No.	
	CTN REVOLUTION PLUS 1 ML 6PK		40024893	
	Countries	Specification / DWG	Dimensions	
CA	Z14-802334	4.1875" x 1.125" x 6.875"		
Additional Info.	Colors			
	PMS 348 PMS 7613 PMS 7681 No Yellow			
	Datamatrix Check - EU Internal Sites Only		Barcode Check - EU Internal Sites Only	
NA NA		NA		
80233300 *QR Code provided by market (https://www.mypetreminder.ca/)	NA NA		Version No.	
			V1	

DIN 02482266
revolution[™]PLUS
selamectin and sarolaner topical solution
solution topique de selamectin et de sarolaner

Cats from 1.3 kg to 2.5 kg
Chats de 1,3 kg à 2,5 kg

Each tube contains 15 mg
selamectin and 2.5 mg sarolaner.
Chaque tube contient 15 mg de
selamectin et 2.5 mg de sarolaner.

Net 0.25 mL 10020420-68-0

zoetis 40024888

Lot
EXP

DIN 02482266
revolution[™]PLUS
selamectin and sarolaner topical solution
solution topique de selamectin et de sarolaner

Cats from 1.3 kg to 2.5 kg
Chats de 1,3 kg à 2,5 kg

Each tube contains 15 mg
selamectin and 2.5 mg sarolaner.
Chaque tube contient 15 mg de
selamectin et 2.5 mg de sarolaner.

Net 0.25 mL 10020420-68-0

zoetis 40024888

Lot
EXP

DIN 02482266
revolution[™]PLUS
selamectin and sarolaner topical solution
solution topique de selamectin et de sarolaner

Cats from 1.3 kg to 2.5 kg
Chats de 1,3 kg à 2,5 kg

Each tube contains 15 mg
selamectin and 2.5 mg sarolaner.
Chaque tube contient 15 mg de
selamectin et 2.5 mg de sarolaner.

Net 0.25 mL 10020420-68-0

zoetis 40024888

Lot
EXP

Zoetis version date: July 10, 2023

zoetis Artwork Center: US		AWC Representative K. Minard	Plant Name / Code Kalamazoo/US60
QN / Project No. 200006090	FG Material No. 10020420	New Material No. 40024888	Description FOIL REVOLUTION PLUS 0.25ML
DIR No. / Version No. 508592 /00	Specification / DWG Z14-801577	Old Material No. Z14-801577	Countries CA
Dimensions 175.12 mm x 290.00 mm		Colors BLACK DieLine	
Additional Info.		Version No. v4	Date 40024888.indd 1 11/7/18 3:49 PM

DIN 02482266
revolution[™]PLUS
selamectin and sarolaner topical solution
solution topique de selamectin et de sarolaner

Cats from 2.6 kg to 5.0 kg
Chats de 2,6 kg à 5,0 kg

Each tube contains 30 mg
selamectin and 5.0 mg sarolaner.
Chaque tube contient 30 mg de
selamectin et 5,0 mg de sarolaner.

Net 0.5 mL 10020421-68-0

zoetis 40024890

Lot
EXP

DIN 02482266
revolution[™]PLUS
selamectin and sarolaner topical solution
solution topique de selamectin et de sarolaner

Cats from 2.6 kg to 5.0 kg
Chats de 2,6 kg à 5,0 kg

Each tube contains 30 mg
selamectin and 5.0 mg sarolaner.
Chaque tube contient 30 mg de
selamectin et 5,0 mg de sarolaner.

Net 0.5 mL 10020421-68-0

zoetis 40024890

Lot
EXP

DIN 02482266
revolution[™]PLUS
selamectin and sarolaner topical solution
solution topique de selamectin et de sarolaner

Cats from 2.6 kg to 5.0 kg
Chats de 2,6 kg à 5,0 kg

Each tube contains 30 mg
selamectin and 5.0 mg sarolaner.
Chaque tube contient 30 mg de
selamectin et 5,0 mg de sarolaner.

Net 0.5 mL 10020421-68-0

zoetis 40024890

Lot
EXP

zoetis Artwork Center: US		AWC Representative K. Minard		Plant Name / Code Kalamazoo/US60	
QN / Project No. 200006090	FG Material No. 10020421	New Material No. 40024890	Description FOIL REVOLUTION PLUS 0.5ML		
DIR No. / Version No. 508595 /00	Specification / DWG Z14-801577	Old Material No. N/A	Countries CA		
Dimensions 175.12 mm x 290.00 mm		Colors BLACK Dieline			
Additional Info.		Version No. v3			
		Date 40024890.indd 1 11/7/18 4:01 PM			

DIN 02482266

revolution[™]PLUSselamectin and sarolaner topical solution
solution topique de selamectin et de sarolaner**Cats from 5.1 kg to 10.0 kg**
Chats de 5,1 kg à 10,0 kg

zoetis

40024892

Each tube contains 60 mg
selamectin and 10.0 mg sarolaner.Chaque tube contient 60 mg de
selamectin et 10,0 mg de sarolaner.**Net 1.0 mL** 10020422-68-0Lot
EXP

DIN 02482266

revolution[™]PLUSselamectin and sarolaner topical solution
solution topique de selamectin et de sarolaner**Cats from 5.1 kg to 10.0 kg**
Chats de 5,1 kg à 10,0 kg

zoetis

40024892

Each tube contains 60 mg
selamectin and 10.0 mg sarolaner.Chaque tube contient 60 mg de
selamectin et 10,0 mg de sarolaner.**Net 1.0 mL** 10020422-68-0Lot
EXP

DIN 02482266

revolution[™]PLUSselamectin and sarolaner topical solution
solution topique de selamectin et de sarolaner**Cats from 5.1 kg to 10.0 kg**
Chats de 5,1 kg à 10,0 kg

zoetis

40024892

Each tube contains 60 mg
selamectin and 10.0 mg sarolaner.Chaque tube contient 60 mg de
selamectin et 10,0 mg de sarolaner.**Net 1.0 mL** 10020422-68-0Lot
EXP

zoetis Artwork Center: US		AWC Representative K. Minard <i>WF</i>	Plant Name / Code Kalamazoo/US60
QN / Project No. 200006090	FG Material No. 10020422	New Material No. 40024892	Description FOIL REVOLUTION PLUS 1ML
DIR No. / Version No. 508598 /00	Specification / DWG Z14-801577	Old Material No. N/A	Countries CA
Dimensions 175.12 mm x 290.00 mm		Colors BLACK DieLine	
Additional Info.		Version No. v4	Date 40024892.indd 1 11/7/18 4:09 PM

Zoetis version date: October 7, 2024



zoetis Artwork Center: US			AWC Representative K. Minard	Plant Name / Code Kalamazoo/US60
QN / Project No. 200006439	FG Material No. *	New Material No. 40025630	Description TUBE REVOLUTION PLUS 0.25ML	
DIR No. / Version No. 505947 / 01	Specification / DWG Z14-801158	Old Material No. 40020230	Countries RoW	
Dimensions 1.209" x 0.610" (printable area)		Colors		
Additional Info. * Shared with multiple SKU's SFG: 40012966		Version No. v1		
		Date 40025630.pdf 1 11/1/18 11:33 AM		

Zoetis version date: October 7, 2024



zoetis Artwork Center: US			AWC Representative		Plant Name / Code
			K. Minard		Kalamazoo/US60
QN / Project No.	FG Material No.	Description			
200006439		TUBE REVOLUTION PLUS 0.5ML			
DIR No. / Version No.	Specification / DWG	Countries			
505948 / 01	Z14-801158	RoW			
Dimensions		Colors			
1.209" x 0.610" (printable area)					
Additional Info.					
* Shared with multiple SKU's SFG: 40012965					
Version No.		Date			
v1		40025629.pdf 1 11/1/18 11:35 AM			

Zoetis version date: October 7, 2024



zoetis Artwork Center: US			AWC Representative	Plant Name / Code
			K. Minard	Kalamazoo/US60
QN / Project No.	FG Material No.	New Material No.	Description	
200006439	*	40025628	TUBE REVOLUTION PLUS 1ML	
DIR No. / Version No.	Specification / DWG	Old Material No.	Countries	
505949 / 01	Z14-801158	40020232	RoW	
Dimensions		Colors		
1.209" x 0.610" (printable area)		BLACK		
Additional Info.		No Varnish		
* Shared with multiple SKU's SFG: 40012964		Dieline		
Version No.		Date		
v1		40025628.pdf 1 11/1/18 11:32 AM		

Package Insert

DIN 02482266

REVOLUTION® PLUS

selamectin and sarolaner topical solution

Veterinary Use Only

Parasiticide for cats

Description:

REVOLUTION® PLUS (selamectin 60 mg/mL and sarolaner 10 mg/mL) is available as a colorless to yellow, ready to use solution in single dose tubes for topical (dermal) treatment. The content of each tube is formulated to provide a minimum of 6 mg/kg (2.7 mg/lb) of body weight of selamectin and 1 mg/kg (0.45 mg/lb) of body weight of sarolaner.

Indications:

REVOLUTION PLUS is recommended for use in cats and kittens 8 weeks of age and older, and weighing 1.3 kg or greater, for the following indications:

- REVOLUTION PLUS kills adult fleas (*Ctenocephalides felis*) and is indicated for the treatment and prevention of flea infestations for 5 weeks (35 days),
- For the reduction of *Dipylidium caninum* (tapeworm) infections as a direct result of killing *Ctenocephalides felis* vector fleas,
- For the treatment and control of tick infestations with *Ixodes scapularis* (black-legged tick), *Dermacentor variabilis* (American dog tick) and *Amblyomma americanum* (lone star tick) for 5 weeks (35 days) and with *Amblyomma maculatum* (Gulf Coast tick) for 4 weeks (28 days),
- For the prevention of heartworm disease caused by *Dirofilaria immitis*,
- For the treatment and control of ear mite (*Otodectes cynotis*) infestations, and
- For the treatment and control of roundworm (*Toxocara cati*) and intestinal hookworm (*Ancylostoma tubaeforme*) infections.

Dosage and Administration:

The recommended minimum dosage is 6 mg selamectin per kg (2.7 mg/lb) of body weight and 1 mg sarolaner per kg (0.45 mg/lb) of body weight.

REVOLUTION PLUS is applied topically on a monthly basis. REVOLUTION PLUS needs to be administered every 28 days in case of exposure to *Amblyomma maculatum*. In case of tick infestation, accurate tick identification is recommended prior to administering the product.

Administer the entire contents of a single tube (or two tubes in combination for cats weighing over 10 kg (22 pounds)) in accordance with the following table.

Dosage Schedule:

Body Weight		Tube Volume (mL)	Tube Contents
In kg	In lbs		

			Selamectin (mg/tube)	Sarolaner (mg/tube)
1.3 to 2.5 kg	2.8 to 5.5 lbs	0.25	15	2.5
2.6 to 5.0 kg	5.6 to 11.0 lbs	0.50	30	5.0
5.1 to 10.0 kg	11.1 to 22.0 lbs	1.00	60	10.0

*Cats over 10 kg (> 22 lbs) should be treated with the appropriate combination of tubes

Note: The amount of liquid in the tube varies for each weight range (1.3-2.5 kg, 2.6-5.0 kg and 5.1-10.0 kg). Tubes are never completely filled.

A veterinarian or veterinary technician should demonstrate or instruct the pet owner regarding the appropriate technique for topical application of REVOLUTION PLUS to cats and kittens prior to first administration.

Step 1: Firmly press the cap down to puncture the seal on the tube; a clicking sound will confirm that the cap has successfully punctured the seal. Remove the cap and check to ensure that the tip of the tube is open.

Step 2: Part the hair on the back of the animal at the base of the neck in front of the shoulder blades until the skin is visible. Place the tip of the tube on the skin and squeeze the tube 3 or 4 times to empty its entire contents directly on to the skin in one spot.

Step 3: Keeping the tube squeezed, glide it on the skin and away from the liquid, then lift. Check the tube to ensure that it is empty. Empty tubes can be discarded in your ordinary household refuse.

Important:

- Do not massage the product into the skin. Avoid contact between the product and fingers.
- Due to alcohol content, do not apply to broken or abraded skin. Do not apply when the hair coat is wet.
- Stiff hair, clumping of hair, hair discoloration, or a slight powdery residue may be observed at the treatment site in some cats. These effects are temporary and do not affect the safety or effectiveness of the product.

The effectiveness of REVOLUTION PLUS after bathing has not been evaluated.

Flea Treatment and Prevention – Tick Treatment and Control

Canada has highly variable distribution and abundance of fleas and ticks due to climate variations across the country. Consequently, a comprehensive plan, based on regional risk assessment, is recommended to determine an appropriate dosing regimen. To minimize the likelihood of flea re-infestation, it is important to treat all cats and dogs within a household with an approved flea product. If a cat is already infested with fleas when the first dose of REVOLUTION PLUS is administered, adult fleas on the animal are killed before they can lay eggs. However, an environmental infestation may persist for a short time after beginning the treatment.

Reduction of *Dipylidium caninum* (tapeworm) infections

For the reduction of *D. caninum* (tapeworm) infections as a direct result of killing *Ctenocephalides felis* vector fleas, REVOLUTION PLUS should be administered at monthly intervals and treatment may begin at any time of the year.

REVOLUTION PLUS will only reduce *D. caninum* infections by killing fleas. Cats may also become infected with tapeworms by consuming fleas from untreated animals. It is therefore recommended that all pets in a household are treated for fleas.

C. felis is not the only vector/intermediate host for *D. caninum* infections and the efficacy of REVOLUTION PLUS against the dog flea, *Ctenocephalides canis*, and chewing lice, *Trichodectes canis* and *Felicola subrostratus*, has not been evaluated.

Heartworm Prevention

For the prevention of heartworm disease, REVOLUTION PLUS must be administered on a monthly basis. It should be administered year-round or at least within one month after the animal's first exposure to mosquitoes and monthly thereafter until the end of the mosquito season. The final dose must be given within one month after the last exposure to mosquitoes. If a dose is missed and a monthly interval between dosing is exceeded, then immediately administer a treatment and resume monthly dosing to minimize the opportunity for the development of adult heartworms. When replacing another monthly heartworm preventive product in a heartworm disease prevention program, the first dose of REVOLUTION PLUS must be given within a month of the last dose of the former medication. This product effectively eliminates the tissue stage of heartworm larvae for a month after infection.

At the discretion of the veterinarian, cats 6 months of age and older may be tested to determine the presence of existing heartworm infections before beginning treatment. Cats already infected with adult heartworms can be given REVOLUTION PLUS monthly to prevent further infections. Cats that test negative prior to the initiation of REVOLUTION PLUS may be harboring pre-patent infections at the time of treatment. Testing such cats 3-4 months after initiation of treatment would be necessary to confirm their negative heartworm status.

Ear Mite Treatment and Control

For the treatment of ear mite (*Otodectes cynotis*) infestations, REVOLUTION PLUS should be administered once as a single topical dose. Prior to administration of REVOLUTION PLUS, cleansing of the infested ears is recommended to remove debris. Monthly use of REVOLUTION PLUS will control any subsequent ear mite infestations.

Nematode Treatment and Control

For the treatment of roundworm (*Toxocara cati*) and intestinal hookworm (*Ancylostoma tubaeforme*) infections, REVOLUTION PLUS should be applied once as a single dose, and monthly thereafter to control infections.

Contraindications:

Do not use in sick, debilitated or underweight cats.

Cautions:

Sarolaner, one of the ingredients in REVOLUTION PLUS, is a member of the isoxazoline class. This class has been associated with neurologic adverse reactions including tremors, ataxia, and

seizures. Neurologic adverse reactions have been reported in cats receiving isoxazoline class drugs, even in cats without a history of neurologic disorders. Use with caution in cats with a history of neurologic disorders.

REVOLUTION PLUS does not treat *Dipylidium caninum* infections. If a *D. caninum* infection is diagnosed, a drug indicated for the treatment of *D. caninum* infections should be used.

The safety of REVOLUTION PLUS in cats less than 8 weeks of age (see **Animal Safety**) and in breeding or lactating animals has not been determined.

Warnings:

- **Keep out of reach of children.**
- Do not contact or allow children to contact the application site and do not share a bed with the animal until the application site is no longer noticeable on the animal's skin/fur.
- People with known hypersensitivity to selamectin or sarolaner should avoid handling the product.
- Avoid contact with skin. Wear protective gloves when handling and administering the product. Adverse reactions such as hives, itching and skin redness have been reported in a small number of people after accidental dermal contact with selamectin topical solution. If accidental skin contact occurs, wash off any product in contact with the skin immediately with soap and water. Wash hands after use of the product.
- This product can be harmful if ingested. If accidental ingestion occurs, seek medical advice.
- This product can cause eye irritation. In case of accidental contact with the eyes, immediately rinse thoroughly with water.

Adverse Reactions:

Although not all adverse reactions are reported, the following information is based on voluntary post-approval drug experience reporting. It is generally recognized that this results in significant under-reporting. The adverse events listed here reflect reporting and not necessarily causality. Adverse events are listed by body system, in decreasing order of frequency:

- **Application site disorders:** application site reactions including alopecia, lesions, erythema, and pruritus.
- **Systemic disorders:** lack of efficacy, lethargy, anorexia, death.
- **Digestive tract disorders:** vomiting, diarrhea, hypersalivation.
- **Neurological disorders:** ataxia, muscle tremor, seizure.
- **Behavioral disorders:** hiding, vocalization, hyperactivity.

In a field safety and effectiveness study, REVOLUTION PLUS was administered to cats infested with fleas. The study included a total of 430 cats (282 treated with selamectin + sarolaner topical solution and 148 treated with an active control (imidacloprid + moxidectin) once monthly for three treatments). Over the 90-day study period, all observations of potential adverse reactions were recorded. Reactions reported in the REVOLUTION PLUS group included those presented in the following table.

Adverse Reactions by Treatment Group

Clinical Sign	REVOLUTION PLUS n = 282	Active Control n = 148
Lethargy	4.3%	0.7%
Emesis (e.g. mild vomiting)	3.5%	2.7%
Dermatitis and eczema (e.g. scabs, scratches, miliary dermatitis, mild excoriations)*	3.5%	8.8%
Anorexia (e.g. decreased appetite, inappetance)	3.2%	2.0%
Pruritus (e.g. scratching at ears or around neck)	2.5%	2.0%
Conjunctivitis	2.5%	0.7%
Sneezing	2.1%	0.7%
Administration site hair changes (alopecia)	1.8%	0.0%
Administration site lesions (scabbing)	0.7%	0.0%

* Lesions not associated with application site.

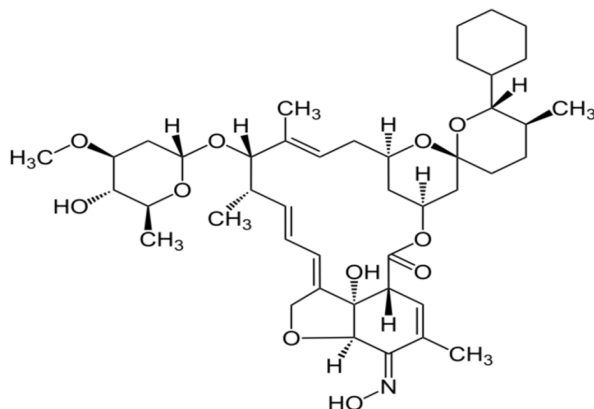
In a separate field safety and effectiveness study, REVOLUTION PLUS was administered to 124 cats with ear mites. Observed adverse reactions included emesis, dermatitis and eczema, and pruritus. In a third field safety and effectiveness study, REVOLUTION PLUS was administered to 70 cats with hookworms. Observed adverse reactions included lethargy, emesis, anorexia, and diarrhea.

To report adverse reactions, call Zoetis Canada Inc. at **1-800-461-0917**.

Clinical Pharmacology:

Selamectin is a member of the macrocyclic lactone class of parasiticides and the chemical name is (5Z,25S)-25-cyclohexyl-4'-O-de(2,6-dideoxy-3-O-methyl- α -L-arabino-hexopyranosyl)-5-demethoxy-25-de(1-methylpropyl)-22,23-dihydro-5-hydroxyiminoavermectin A1a.

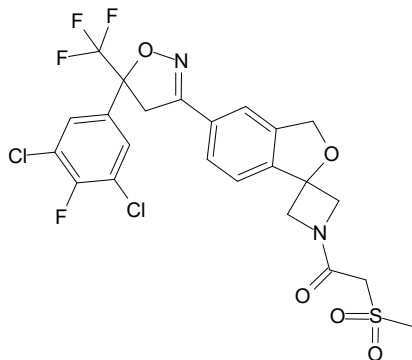
The chemical structure of selamectin is:



Sarolaner is a member of the isoxazoline class of parasiticides and the chemical name is 1-(5'-((5S)-5-(3,5-Dichloro-4-fluorophenyl)-5-(trifluoromethyl)-4,5-dihydroisoxazol-3-yl)-3'-H-

spiro(azetidine-3,1'-(2)benzofuran)-1-yl)-2-(methylsulfonyl)ethanone. REVOLUTION PLUS contains the S-enantiomer of sarolaner.

The chemical structure of the S-enantiomer of sarolaner is:



Mode of Action

REVOLUTION PLUS contains two active pharmaceutical ingredients, selamectin and sarolaner. Selamectin is a semi-synthetic compound of the avermectin class. Selamectin paralyzes and/or kills a wide range of invertebrate parasites through interference with their chloride channel conductance causing disruption of normal neurotransmission. This inhibits the electrical activity of nerve cells in nematodes and muscle cells in arthropods leading to their paralysis and/or death. It has been shown that the addition of sarolaner does not interfere with this activity. Sarolaner is an acaricide and insecticide belonging to the isoxazoline family. The primary target of action of sarolaner in insects and acarines is functional blockade of ligand-gated chloride channels (GABA-receptors and glutamate-receptors). Sarolaner blocks GABA- and glutamate-gated chloride channels in the nervous system of insects and acarines. Disruption of these receptors by sarolaner prevents the uptake of chloride ions by GABA and glutamate ion channels, thus resulting in increased nerve stimulation and death of the target parasite. Sarolaner exhibits higher functional potency to block insect/acarine receptors compared to mammalian receptors. Sarolaner does not interact with known insecticidal binding sites of nicotinic or other GABAergic insecticides such as neonicotinoids, fiproles, milbemycins, avermectins, and cyclodienes.

Pharmacokinetics

Following topical administration of REVOLUTION PLUS, both selamectin and sarolaner are well absorbed with a mean bioavailability of 40.5% and 57.9%, respectively, and distribute systemically. In cats, selamectin and sarolaner are low clearance compounds with long half-life values, 12.5 days and 41.5 days respectively, following topical administration. Sarolaner and selamectin steady-state is reached in 3-4 months, when dosed on a once-month regimen. The primary route of elimination for both drugs is hepatobiliary excretion (approximately 50% of dose in feces).

Efficacy:

Flea Treatment and Prevention

In a well-controlled laboratory study, REVOLUTION PLUS started to kill fleas within 12 hours of treatment, killed 98.1% of fleas within 24 hours, and then 100% within 48 hours. During

subsequent weekly infestations, REVOLUTION PLUS started to kill fleas within 6 hours and killed $\geq 93.8\%$ of fleas within 12 hours through Day 28 and 100% of fleas within 24 hours through Day 35. In a separate well-controlled laboratory study, REVOLUTION PLUS killed 100% of fleas within 24 hours of treatment and within 24 hours of subsequent infestation for 5 weeks.

In a separate well-controlled laboratory study looking at flea development, there was a 100% reduction in adult flea count against an existing infestation and weekly re-infestation for at least 36 days. No flea eggs were recovered from cats treated with REVOLUTION PLUS through Day 22, and on Day 36. Four flea eggs were recovered from one cat on Day 29, but none of these four eggs hatched and developed into adult fleas. Fleas on placebo control cats continued to produce eggs throughout the study, with counts ranging from 110 – 1,256 eggs per cat.

In a 90-day multi-center field study in the United States, conducted in households with existing flea infestations, the effectiveness of REVOLUTION PLUS against fleas was 95.9%, 99.4%, and 99.8% when assessed on Days 30, 60, and 90, respectively. Cats with signs of flea allergy dermatitis showed 91.2% improvement in alopecia, 96.4% improvement in dermatitis/pyodermitis, 100% improvement in pruritus, erythema, and papules, and 86.7% improvement in scaling, as a direct result of eliminating the flea from the animals and the environment.

Reduction of *Dipylidium caninum* (tapeworm) infections

In two well-controlled laboratory studies, a single topical dose of REVOLUTION PLUS demonstrated $\geq 93.6\%$ effectiveness for one month in the reduction of tapeworm infection in cats after multiple infestations of *Ctenocephalides felis* fleas infected with *D. caninum*.

Tick Treatment and Control

In a well-controlled laboratory study, REVOLUTION PLUS killed over 90 % of *Ixodes scapularis* ticks within 24 hours after initial administration and through Day 21 of subsequent tick infestations. The speed of kill was longer than 24 hours for Days 28 and 35 infestations.

In additional well-controlled laboratory studies, REVOLUTION PLUS demonstrated $\geq 91.1\%$ effectiveness against *Ixodes scapularis* 48 hours post-infestation for 35 days. It also demonstrated $\geq 91.6\%$ effectiveness against *Amblyomma maculatum* 48 hours post-infestation for 28 days. At 72 hours post-infestation, REVOLUTION PLUS demonstrated $\geq 93.5\%$ effectiveness against *Dermacentor variabilis* and $\geq 92.5\%$ effectiveness against *Amblyomma americanum* for 36 days.

Heartworm Prevention

In two well-controlled laboratory studies, a single topical dose of REVOLUTION PLUS was 100% effective in preventing the development of heartworms in cats inoculated with infective larvae of *Dirofilaria immitis* 30 days prior to treatment.

Ear Mite Treatment and Control

In a well-controlled laboratory study, a single topical dose of REVOLUTION PLUS resulted in > 99% efficacy against an existing *Otodectes cynotis* infestation at 30 days post treatment.

In a multi-center field study conducted in households with existing *Otodectes cynotis* infestations in the United States, 94.4% of cats in the group treated with REVOLUTION PLUS were negative for ear mites at Day 30.

Nematode Treatment and Control

Elimination of intestinal hookworm (*Ancylostoma tubaeforme*) and roundworm (*Toxocara cati*) infections was demonstrated in well-controlled laboratory studies.

In a 60-day multi-center field study in the United States, the effectiveness of REVOLUTION PLUS in reducing *Ancylostoma tubaeforme* fecal egg counts was 99.4% and 99.7% on Days 30 and 60, respectively. The corresponding values for *Toxocara cati* were 100% on both study days.

Animal Safety:

Margin of Safety Studies: One exploratory and two pivotal margin of safety studies were conducted with REVOLUTION PLUS. In the first pivotal study, REVOLUTION PLUS was applied topically to kittens eight weeks of age at doses of 12/2 (selamectin/sarolaner) mg/kg (1X), 36/6 mg/kg (3X), 45/7.5 mg/kg (3.75X), and 60/10 mg/kg (5X) every 28 days for eight consecutive doses. One female cat in the 3.75X group was found dead on study day 115. The cause was determined to be hemorrhage in multiple tissues secondary to a low platelet count. The cause of the decreased platelet count was not determined. Insufficient information was available to reach a conclusion and rule out a possibility that this was an adverse drug event. No significant changes related to REVOLUTION PLUS were observed among the remaining cats for physical examination, body weight, clinical pathology (hematology, coagulation, and serum chemistry), gross pathology, histopathology or organ weights.

In the second pivotal study, REVOLUTION PLUS was applied topically to cats 9 months of age at doses of 1X, 3X, and 5X every 28 days for six consecutive doses. Cosmetic changes at the application site occurred sporadically in all treatment groups and included wet appearance and dried white material. Hair loss at the dose site was also noted in two cats in the 1X group and one cat in the 5X group within 1-8 days after the fourth dose administered on day 84. No significant changes related to REVOLUTION PLUS were observed for physical examination, body weight, clinical pathology (hematology, coagulation, and serum chemistry).

During an exploratory margin of safety study, one cat in the 60/10 (selamectin/sarolaner) mg/kg group (5X dose group) experienced piloerection, tremors, and mydriasis approximately 24 hours after receiving the third monthly dose of the combination. Signs resolved without treatment within 2 hours. This cat completed the study, receiving 3 subsequent 5X doses with no abnormal observations.

Oral safety study: The safety of REVOLUTION PLUS administered orally to 12-week old kittens was tested in case of accidental oral ingestion. Oral administration of the highest recommended topical dose of REVOLUTION PLUS (2 mg sarolaner/12 mg selamectin) to kittens resulted in transient lower food consumption and clinical findings of emesis, soft feces, and salivation. In one male, mild tremors were observed and resolved within 3 hours after dosing; the same cat demonstrated reduced activity approximately 6 hours after dosing. Tremors were considered possibly related to the administration of REVOLUTION PLUS.

Safety in heartworm-positive cats: In a safety study in which selamectin topical solution (REVOLUTION) was applied at 4 times the recommended dose to patent heartworm infected cats, no adverse reactions were observed.

Field safety: In three well-controlled field studies in the United States, REVOLUTION PLUS was used concurrently with other medications, such as vaccines, cestocidal anthelmintics, antibacterials, sedatives, anesthetics, opioid analgesics, corticosteroids, and non-steroidal anti-inflammatories. No adverse reactions were associated with the concurrent use of REVOLUTION PLUS and other medications.

Storage:

Store at or below 30°C.

Flammable - Keep away from heat, sparks, open flames or other sources of ignition.

Presentation:

REVOLUTION PLUS is available in three separate dose strengths for cats of different weights (see **DOSAGE AND ADMINISTRATION**). REVOLUTION PLUS is offered in cartons containing three or six single dose tubes. Not all pack sizes may be marketed.

Zoetis[®] and Revolution are registered trademarks of Zoetis or its licensors.



Zoetis Canada Inc.
Kirkland QC H9H 4M7

Dépliant

DIN 02482266

Pt **REVOLUTION^{MD} PLUS**

Solution topique de selamectin et de sarolaner

Usage vétérinaire seulement

Parasiticide pour chats

Description

REVOLUTION^{MD} PLUS (selamectin à 60 mg/mL et sarolaner à 10 mg/mL) est une solution prête à utiliser, incolore à jaune, présentée dans des tubes unidoses et destinée au traitement topique (dermique). Le contenu de chaque tube est préparé de façon à fournir au minimum 6 mg de selamectin par kg de poids corporel (2,7 mg/lb) et 1 mg de sarolaner par kg de poids corporel (0,45 mg/lb).

Indications

REVOLUTION PLUS est recommandé chez les chats et les chatons âgés de 8 semaines ou plus, et pesant 1,3 kg ou plus, pour les indications suivantes :

- REVOLUTION PLUS tue les puces adultes (*Ctenocephalides felis*) et est indiqué pour le traitement et la prévention des infestations de puces pendant 5 semaines (35 jours),
- Pour la réduction des infections par *Dipylidium caninum* (vers plats) par l'élimination des vecteurs de ces parasites (puces *Ctenocephalides felis*),
- Pour le traitement et la maîtrise des infestations de tiques *Ixodes scapularis* (tiques à pattes noires), *Dermacentor variabilis* (tique américaine du chien) et *Amblyomma americanum* (tique étoilée d'Amérique) pendant 5 semaines (35 jours) et des infestations de tiques *Amblyomma maculatum* (tiques de la côte du Golfe) pendant 4 semaines (28 jours),
- Pour la prévention de la dirofilariose causée par *Dirofilaria immitis*,
- Pour le traitement et la maîtrise des infestations de mites d'oreilles (*Otodectes cynotis*),
- Pour le traitement et la maîtrise des infections par les vers ronds (*Toxocara cati*) et les vers à crochet intestinaux (*Ancylostoma tubaeforme*).

Posologie et mode d'administration

La dose minimum recommandée est de 6 mg de selamectin par kg de poids corporel (6 mg/kg ou 2,7 mg/lb) et de 1 mg de sarolaner par kg de poids corporel (1 mg/kg ou 0,45 mg/lb).

REVOLUTION PLUS est appliqué par voie topique tous les mois. REVOLUTION PLUS doit être administré tous les 28 jours aux chats qui ont été exposés à des tiques *Amblyomma maculatum*. En cas d'infestation de tiques, l'identification de l'espèce de tique est recommandée avant l'administration du produit.

Administrer tout le contenu d'un seul tube (ou de deux tubes pour les chats pesant plus de 10 kg ou 22 lb) conformément au tableau suivant.

Posologie

Poids corporel		Volume d'un tube (mL)	Contenu d'un tube	
kg	lb		Selamectin (mg/tube)	Sarolaner (mg/tube)
1,3 - 2,5 kg	2,8 - 5,5 lb	0,25	15	2,5
2,6 - 5,0 kg	5,6 - 11,0 lb	0,50	30	5,0
5,1 - 10,0 kg	11,1 - 22,0 lb	1,00	60	10,0

* Utiliser la combinaison appropriée de tubes pour traiter les chats pesant plus de 10 kg (22 lb).

Note : La quantité de liquide dans un tube varie pour chaque catégorie de poids (1,3-2,5 kg, 2,6-5,0 kg et 5,1-10,0 kg). Les tubes ne sont jamais complètement remplis.

Un médecin vétérinaire ou un technicien en santé animale devrait expliquer ou montrer au propriétaire du chat la bonne technique pour l'application topique de REVOLUTION PLUS à son animal avant la première utilisation.

Étape 1 : Appuyer fermement sur le capuchon pour percer l'embout du tube jusqu'à entendre un « clic » qui confirmera que le capuchon a percé le sceau du tube. Retirer le capuchon et vérifier que l'embout du tube est bien ouvert.

Étape 2 : Écarter les poils sur le dos de l'animal, à la base de la nuque à l'avant des omoplates, jusqu'à ce que la peau soit visible. Placer l'embout du tube sur la peau et presser le tube 3 ou 4 fois de façon à le vider complètement, directement sur la peau de l'animal, à un seul endroit.

Étape 3 : Sans relâcher la pression sur le tube, faire glisser l'embout du tube sur la peau pour l'éloigner du produit appliqué avant de le soulever. Vérifier que le tube est vide. Le tube vide peut être jeté avec les ordures ménagères.

Important :

- Ne pas masser pour faire pénétrer le produit. Éviter tout contact du produit avec les doigts.
- Comme le produit contient de l'alcool, il ne faut pas l'appliquer sur une peau éraflée ou lésée. Ne pas appliquer lorsque le pelage est mouillé.
- Chez certains chats, des poils raides, agglutinés ou décolorés et un léger résidu poudreux peuvent être observés à l'endroit où le produit a été appliqué. Ces effets sont temporaires et n'affectent pas l'innocuité ni l'efficacité du produit.

L'efficacité de REVOLUTION PLUS après le bain n'a pas été évaluée.

Traitement et prévention des infestations de puces et traitement et maîtrise des infestations de tiques

En raison des différences climatiques dans les diverses régions du Canada, la distribution et l'abondance des puces et des tiques varient beaucoup d'une région à l'autre du pays. Il est donc recommandé d'établir un plan global de lutte contre ces parasites, fondé sur l'évaluation du risque régional afin de déterminer l'intervalle posologique approprié. Pour réduire le risque de réinfestation par les puces, il est important de traiter tous les chats et les chiens qui cohabitent

ensemble en utilisant un produit contre les puces approuvé. Si le chat est déjà infesté par les puces au moment où la première dose de REVOLUTION PLUS est administrée, les puces adultes sur l'animal seront tuées avant de pouvoir pondre des œufs. Par contre, l'infestation de l'environnement peut persister pendant une courte période de temps après le début du traitement.

Réduction des infections par *Dipylidium caninum* (vers plats)

Pour la réduction des infections par *D. caninum* (vers plats) grâce à l'élimination des puces *Ctenocephalides felis* qui agissent comme vecteurs de ces parasites, REVOLUTION PLUS devrait être appliqué mensuellement. Le traitement peut commencer à n'importe quel moment de l'année. REVOLUTION PLUS ne réduira l'infection par *D. caninum* qu'en tuant les puces. Les chats peuvent s'infecter en ingérant des puces provenant d'animaux non traités. Il est donc recommandé de traiter tous les animaux de la maison contre les puces.

C. felis n'est pas le seul vecteur/hôte intermédiaire des infections par *D. caninum*. L'efficacité de REVOLUTION PLUS contre la puce du chien, *Ctenocephalides canis*, et contre les poux broyeurs, *Trichodectes canis* et *Felicola subrostratus*, n'a pas été évaluée.

Prévention de la dirofilariose

Pour prévenir la dirofilariose, REVOLUTION PLUS doit être administré sur une base mensuelle. Il peut être administré toute l'année, ou à partir d'au plus un mois après la première exposition de l'animal aux moustiques, puis chaque mois par la suite jusqu'à la fin de la saison des moustiques. La dernière dose doit être administrée dans le mois qui suit la dernière exposition aux moustiques. Dans le cas où une dose est omise, ou si l'intervalle d'un mois entre deux doses est dépassé, l'administration immédiate d'une dose de REVOLUTION PLUS et le retour au traitement mensuel réduira au minimum les risques de développement de vers du cœur adultes. Lorsque REVOLUTION PLUS remplace un autre produit de prévention du ver du cœur administré mensuellement dans le cadre d'un programme de prévention de la dirofilariose, la première dose de REVOLUTION PLUS doit être administrée au plus un mois après la dernière dose du médicament précédent. REVOLUTION PLUS élimine efficacement les larves de ver du cœur au stade tissulaire pendant un mois après l'infection.

À la discrétion du médecin vétérinaire, les chats âgés de 6 mois ou plus peuvent être testés pour détecter une infection par le ver du cœur existante avant l'amorce du traitement. Les chats déjà infectés par des vers du cœur adultes peuvent être traités par REVOLUTION PLUS tous les mois pour prévenir les réinfections. Les chats dont le test est négatif avant le début du traitement par REVOLUTION PLUS peuvent être atteints d'une infection prépatente au moment du traitement. Il convient donc de refaire le test de dépistage 3 ou 4 mois après le début du traitement pour confirmer l'absence d'infection par le ver du cœur.

Traitement et maîtrise des mites d'oreilles

Pour le traitement des infestations de mites d'oreilles (*Otodectes cynotis*), REVOLUTION PLUS devrait être appliqué une fois en une dose topique unique. Il est recommandé de nettoyer les oreilles infestées pour retirer les débris avant l'administration de REVOLUTION PLUS. L'utilisation mensuelle de REVOLUTION PLUS permettra de maîtriser les infestations subséquentes par les mites d'oreilles.

Traitement et maîtrise des nématodes

Pour le traitement des infections par les vers ronds (*Toxocara cati*) et les vers à crochet intestinaux (*Ancylostoma tubaeforme*), administrer une fois une seule dose de REVOLUTION PLUS. Répéter le traitement mensuellement pour maîtriser les réinfections.

Contre-indications

Ne pas utiliser chez les chats malades, affaiblis ou amaigris.

Précautions

Le sarolaner, l'un des ingrédients de REVOLUTION PLUS, est un médicament de la classe des isoxazolines. Cette classe a été associée à des réactions indésirables à caractère neurologique, dont des tremblements, de l'ataxie et des convulsions. Des réactions neurologiques ont été signalées chez des chats recevant des médicaments de la classe des isoxazolines, et ce même chez des chats sans aucune historique de troubles neurologiques. Veuillez faire preuve de prudence lors de l'utilisation chez les chats ayant des antécédents de troubles neurologiques.

REVOLUTION PLUS ne traite pas les infections par *Dipylidium caninum*. Si une infection par *D. caninum* est diagnostiquée, un médicament indiqué pour le traitement des infections par *D. caninum* devrait être utilisé.

L'innocuité de REVOLUTION PLUS chez les chatons âgés de moins de 8 semaines (voir la section **Innocuité pour l'animal**) ainsi que chez les animaux de reproduction et les femelles en lactation n'a pas été établie.

Mises en garde

- **Garder hors de la portée des enfants.**
- Ne pas toucher ni laisser des enfants toucher l'endroit où le produit a été appliqué, et ne pas partager un lit avec l'animal avant que l'endroit où le produit a été appliqué ne soit plus visible sur la peau ou le pelage de l'animal.
- Les personnes présentant une hypersensibilité connue au selamectin ou au sarolaner devraient éviter de manipuler le produit.
- Éviter tout contact avec la peau. Porter des gants pour manipuler et appliquer le produit. Des réactions telles que de l'urticaire, des démangeaisons et des rougeurs cutanées ont été rapportées chez un petit nombre de personnes après un contact cutané accidentel avec une solution topique de selamectin. En cas de contact accidentel avec la peau, laver immédiatement avec de l'eau et du savon. Se laver les mains après usage.
- Ce produit peut être nocif s'il est ingéré. En cas d'ingestion accidentelle, consulter immédiatement un médecin.
- Peut irriter les yeux. En cas de contact accidentel avec les yeux, rincer abondamment avec de l'eau.

Réactions indésirables

Bien que tous les effets indésirables ne soient pas signalés, l'information ci-dessous est fondée sur les déclarations volontaires faites suite à l'approbation du médicament. Il est généralement admis que cette méthode de déclaration donne lieu à une sous-estimation significative du nombre d'effets indésirables. La liste suivante d'effets indésirables reflète les effets qui ont été signalés, mais le

lien de causalité entre le médicament et ces effets n'a pas été établi. Les effets indésirables ci-dessous sont présentés par système, en ordre décroissant de fréquence :

- **Troubles au site d'application** : réactions au site d'application incluant alopecie, lésions, érythème et prurit.
- **Troubles systémiques** : manque d'efficacité, léthargie, anorexie, mort.
- **Troubles digestifs** : vomissements, diarrhée, hypersalivation.
- **Troubles neurologiques** : ataxie, tremblements musculaires, convulsions.
- **Troubles comportementaux** : comportement de se cacher, vocalisation, hyperactivité.

Lors d'une étude d'innocuité et d'efficacité menée sur le terrain, REVOLUTION PLUS a été administré à des chats infestés par des puces. L'étude a été menée auprès de 430 chats : 282 ont été traités par la solution topique de selamectin et de sarolaner, et 148 ont été traités par un produit de comparaison actif (solution topique d'imidaclopride et de moxidectin) une fois par mois pour 3 traitements. Pendant les 90 jours de l'étude, toutes les observations pouvant révéler des réactions indésirables potentielles ont été notées. Les réactions signalées chez les chats du groupe REVOLUTION PLUS sont présentées dans le tableau ci-dessous.

Réactions indésirables observées selon le traitement

Signe clinique	REVOLUTION PLUS n = 282	Produit de comparaison actif n = 148
Léthargie	4,3 %	0,7 %
Vomissements (vomissements légers)	3,5 %	2,7 %
Dermatite et eczéma (croûtes, égratignures, dermatite miliaire, excoriations légères)*	3,5 %	8,8 %
Anorexie (baisse ou perte d'appétit)	3,2 %	2,0 %
Prurit (grattage des oreilles ou dans la région du cou)	2,5 %	2,0 %
Conjonctivite	2,5 %	0,7 %
Éternuements	2,1 %	0,7 %
Changements du poil au site d'application (alopécie)	1,8 %	0,0 %
Lésions (croûtes) au site d'application	0,7 %	0,0 %

* Lésions non associées au site d'application.

Lors d'une autre étude d'innocuité et d'efficacité menée sur le terrain, REVOLUTION PLUS a été administré à 124 chats ayant des mites d'oreilles. Les réactions indésirables observées comprenaient des vomissements, des dermatites et de l'eczéma, ainsi que du prurit.

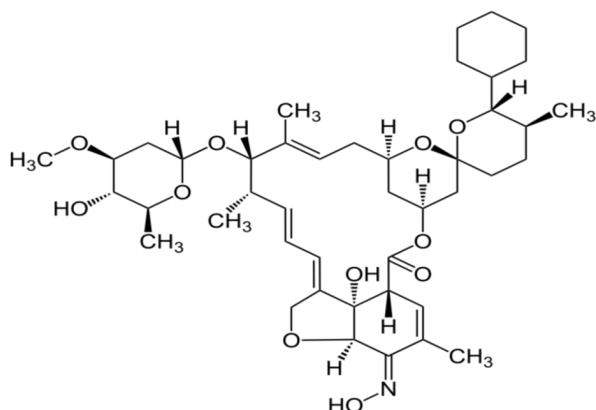
Lors d'une troisième étude d'innocuité et d'efficacité menée sur le terrain, REVOLUTION PLUS a été administré à 70 chats infectés par des vers à crochet. Les réactions indésirables observées ont été de la léthargie, des vomissements, de l'anorexie et de la diarrhée.

Pour signaler une réaction indésirable présumée, veuillez communiquer avec Zoetis Canada Inc. au **1-800-461-0917**.

Pharmacologie clinique

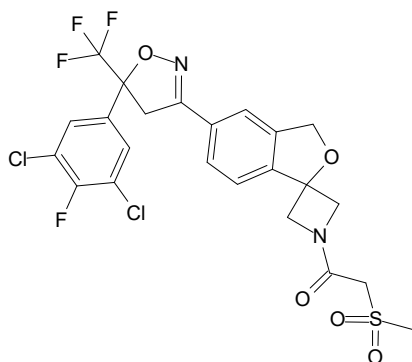
Le selamectin est un antiparasitaire de la classe des lactones macrocycliques. Sa dénomination chimique est (5Z,25S)-25-cyclohexyl-4'-O-de(2,6-dideoxy-3-O-methyl- α -L-arabino-hexopyranosyl)-5-demethoxy-25-de(1-methylpropyl)-22,23-dihydro-5-hydroxyiminoavermectin A1a.

La structure chimique du selamectin est illustrée ci-dessous.



Le sarolaner est un antiparasitaire de la classe des isoxazoline. Sa dénomination chimique est 1-(5'-((5S)-5-(3,5-Dichloro-4-fluorophenyl)-5-(trifluoromethyl)-4,5-dihydroisoxazol-3-yl)-3'-H-spiro(azetidine-3,1'-(2)benzofuran)-1-yl)-2-(methylsulfonyl)ethanone. La solution topique REVOLUTION PLUS contient l'énantiomère S du sarolaner.

La structure chimique de l'énantiomère S du sarolaner est illustrée ci-dessous.



Mode d'action

REVOLUTION PLUS contient deux ingrédients pharmaceutiques actifs : le selamectin et le sarolaner. Le selamectin est un composé semi-synthétique appartenant à la famille des avermectines. Il paralyse et/ou tue un large éventail de parasites invertébrés en modifiant la conductance des canaux chlorure et en perturbant ainsi la neurotransmission. Il en résulte une inhibition de l'activité électrique des cellules nerveuses des nématodes et des cellules musculaires des arthropodes, ce qui entraîne la paralysie ou la mort des parasites. Il a été démontré que l'ajout du sarolaner n'interfère pas avec cette activité. Le sarolaner est un acaricide et un insecticide

appartenant à la famille des isoxazolines. La principale cible de l'action du sarolaner chez les insectes et les acariens est le blocage fonctionnel des canaux chlorure ligand-dépendants (récepteurs du GABA et récepteurs du glutamate). Ainsi, le sarolaner bloque les canaux chlorure GABA-dépendants et glutamate-dépendants dans le système nerveux des insectes et des acariens et empêche le passage des ions chlorure, ce qui entraîne une augmentation de la stimulation nerveuse et la mort du parasite. Le sarolaner a une plus forte affinité pour les récepteurs des insectes et des acariens que pour les récepteurs de mammifères. Il n'interagit pas avec les sites de liaison connus des insecticides nicotiniques ou autres insecticides GABAergiques tels que les néonicotinoïdes, les fiproles, les milbémécines, les avermectines et les cyclodiènes.

Pharmacocinétique

Après l'application topique de REVOLUTION PLUS, le selamectin et le sarolaner sont bien absorbés (biodisponibilité moyenne de 40,5% et de 57,9%, respectivement) et sont distribués par voie systémique. Chez les chats, le selamectin et le sarolaner sont des composés à faible clairance ayant de longues demi-vies (12,5 jours et 41,5 jours, respectivement) après l'application topique. L'état d'équilibre pour le selamectin et le sarolaner est atteint en 3 à 4 mois, lorsque le produit est administré mensuellement. La principale voie d'élimination de ces deux médicaments est l'excrétion hépatobiliaire (environ 50 % de la dose est excrétée dans les selles).

Efficacité

Prévention et traitement des puces

Lors d'une étude de laboratoire bien contrôlée, REVOLUTION PLUS a commencé à tuer les puces dans les 12 heures suivant le traitement, et a tué 98,1 % des puces dans les 24 heures et 100 % des puces dans les 48 heures. Lors des infestations hebdomadaires suivantes, REVOLUTION PLUS a commencé à tuer les puces dans les 6 heures et a tué $\geq 93,8$ % des puces dans les 12 heures jusqu'au jour 28 et 100 % des puces dans les 24 heures jusqu'au jour 35. Lors d'une autre étude de laboratoire bien contrôlée, REVOLUTION PLUS a tué 100 % des puces dans les 24 heures suivant le traitement ainsi que dans les 24 heures suivant les infestations subséquentes pendant 5 semaines.

Durant une autre étude bien contrôlée menée en laboratoire sur le développement des puces, on a observé une réduction de 100 % du nombre de puces adultes par rapport à l'infestation existante et aux réinfestations hebdomadaires pendant au moins 36 jours. Aucun œuf de puce n'a été récupéré chez les chats traités par REVOLUTION PLUS jusqu'au jour 22, ni au jour 36. Quatre œufs de puces ont été récupérés sur un chat au jour 29, mais aucun de ces quatre œufs n'a éclos et n'a pu générer de puce adulte. Dans le groupe de chats témoins traités par le placebo, les puces ont continué à produire des œufs tout au long de l'étude (entre 110 et 1256 œufs par chat).

Lors d'une étude multicentrique d'une durée de 90 jours menée sur le terrain aux États-Unis auprès de ménages aux prises avec une infestation de puces, l'efficacité de REVOLUTION PLUS contre les puces évaluée aux jours 30, 60 et 90 a été de 95,9 %, de 99,4 % et de 99,8 %, respectivement. Les chats présentant des signes de dermatite allergique associée aux piqûres de puces (DAPP) ont présenté une amélioration de 91,2 % de l'alopécie, une amélioration de 96,4 % de la dermatite/pyodermatite, une amélioration de 100 % du prurit, de l'érythème et des papules, et une amélioration de 86,7 % de la desquamation, comme résultat direct de l'élimination des puces sur les animaux et dans l'environnement.

Réduction des infections par *Dipylidium caninum* (vers plats)

Lors de deux études bien contrôlées menées en laboratoire, une seule application topique de REVOLUTION PLUS a démontré un taux d'efficacité $\geq 93,6$ % pendant un mois pour la réduction de l'infection par les vers plats chez les chats après plusieurs infestations par des puces *Ctenocephalides felis* porteuses de *D. caninum*.

Traitement et maîtrise des tiques

Durant une étude de laboratoire bien contrôlée, REVOLUTION PLUS a tué plus de 90 % des tiques *Ixodes scapularis* dans les 24 heures suivant l'application initiale et lors des infestations de tiques subséquentes jusqu'au jour 21. Le délai d'action était de plus de 24 heures pour les infestations des jours 28 et 35.

Lors d'autres études de laboratoire bien contrôlées, REVOLUTION PLUS a démontré une efficacité $\geq 91,1$ % contre les tiques *Ixodes scapularis* 48 heures après l'infestation pendant 35 jours. REVOLUTION PLUS a également démontré une efficacité $\geq 91,6$ % contre les tiques *Amblyomma maculatum* 48 heures après l'infestation pendant 28 jours. REVOLUTION PLUS a démontré une efficacité $\geq 93,5$ % contre les tiques *Dermacentor variabilis* et une efficacité $\geq 92,5$ % contre les tiques *Amblyomma americanum* 72 heures après l'infestation pendant 36 jours.

Prévention de la dirofilariose

Dans deux études de laboratoire bien contrôlées, une seule application de REVOLUTION PLUS a été efficace à 100 % pour prévenir le développement de vers du cœur chez les chats inoculés avec des larves infectieuses de *Dirofilaria immitis* 30 jours avant le traitement.

Traitement et maîtrise des mites d'oreilles

Lors d'une étude de laboratoire bien contrôlée, une dose unique de REVOLUTION PLUS a eu une efficacité > 99 % contre une infestation existante par *Otodectes cynotis* 30 jours après le traitement.

Lors d'une étude multicentrique menée sur le terrain aux États-Unis dans des ménages aux prises avec des infestations existantes par *Otodectes cynotis*, 94,4 % des chats du groupe traité par REVOLUTION PLUS étaient négatifs pour les mites d'oreilles au jour 30.

Traitement et maîtrise des nématodes

L'élimination des infections par les vers à crochet intestinaux (*Ancylostoma tubaeforme*) et les vers ronds (*Toxocara cati*) a été démontrée dans le cadre d'études de laboratoire bien contrôlées.

Lors d'une étude multicentrique d'une durée de 60 jours menée sur le terrain aux États-Unis, REVOLUTION PLUS a réduit la quantité d'œufs de parasites dans les selles des chats de 99,4 % et de 99,7 % aux jours 30 et 60, respectivement, pour *Ancylostoma tubaeforme*, et de 100 % lors des deux évaluations pour *Toxocara cati*.

Innocuité pour l'animal

Études sur la marge d'innocuité : Une étude exploratoire and deux études pivots sur la marge d'innocuité de REVOLUTION PLUS ont été menées. Lors de la première étude pivot, REVOLUTION PLUS a été appliqué à des chatons âgés de huit semaines à des doses de 12/2

(selamectin/sarolaner) mg/kg (1X), de 36/6 mg/kg (3X), de 45/7,5 mg/kg (3,75X) et de 60/10 mg/kg (5X), tous les 28 jours, pour un total de huit doses consécutives. Une femelle du groupe 3,75X a été retrouvée morte au jour 115 de l'étude. La cause de la mort était une hémorragie dans plusieurs tissus secondaire à un faible nombre de plaquettes. La cause du faible nombre de plaquettes n'a pas été déterminée. Les données disponibles étaient insuffisantes pour parvenir à une conclusion et exclure la possibilité d'une réaction indésirable au médicament. Aucun changement significatif lié à REVOLUTION PLUS n'a été observé chez les autres chats en ce qui a trait à l'examen physique, au poids corporel, à la pathologie clinique (hématologie, coagulation et biochimie), pathologie macroscopique, histopathologie et au poids des organes.

Lors de la deuxième étude pivot, REVOLUTION PLUS a été appliqué sur des chats âgés de 9 mois à des doses correspondant à 1 fois (1X), 3 fois (3X) et 5 fois (5X) la dose recommandée, tous les 28 jours, pour un total de six doses consécutives. Des changements cosmétiques au site d'application sont survenus sporadiquement dans tous les groupes de traitement, y compris un aspect humide des poils et la présence d'un résidu blanc sec. Une perte de poils à l'endroit où le produit a été appliqué a également été notée chez deux chats du groupe 1X et chez un chat du groupe 5X entre 1 et 8 jours après la quatrième dose administrée au jour 84 de l'étude. Aucun changement significatif lié à REVOLUTION PLUS n'a été observé en ce qui a trait à l'examen physique, au poids corporel et à la pathologie clinique (hématologie, coagulation et biochimie).

Lors d'une étude exploratoire sur la marge d'innocuité, un chat du groupe 60/10 (selamectin/sarolaner) mg/kg (5X) a présenté une piloérection, des tremblements et une mydriase environ 24 heures après avoir reçu la troisième dose mensuelle. Ces signes sont disparus sans traitement dans les 2 heures suivant leur apparition. Ce chat a terminé l'étude, et a reçu 3 autres doses 5X sans qu'aucune anomalie ne soit observée.

Étude sur l'innocuité de l'administration orale : L'innocuité de REVOLUTION PLUS administrée par voie orale à des chatons âgés de 12 semaines a été évaluée en cas d'ingestion accidentelle par voie orale. L'administration orale de la dose topique maximale recommandée de REVOLUTION PLUS (2 mg de sarolaner et 12 mg de selamectin) aux chatons a entraîné une baisse transitoire de la consommation de nourriture et des signes cliniques de vomissements, de selles molles et de salivation. Des tremblements légers ont été observés chez un mâle et sont disparus dans les 3 heures suivant l'administration du médicament ; le même chat a montré une activité réduite environ 6 heures après le traitement. Les tremblements ont été considérés comme possiblement liés à l'administration de REVOLUTION PLUS.

Innocuité chez les chats infectés par le ver du cœur : Aucune réaction indésirable n'a été observée lors d'une étude d'innocuité pendant laquelle la solution topique de selamectin (REVOLUTION) a été administrée à quatre fois la dose recommandée à des chats ayant une infection patente par le ver du cœur.

Innocuité sur le terrain : Lors de trois études bien contrôlées menées sur le terrain aux États-Unis, REVOLUTION PLUS a été utilisé avec d'autres médicaments, tels que des vaccins, des anthelminthiques cestocides, des antibactériens, des sédatifs, des anesthésiques, des analgésiques opioïdes, des corticostéroïdes et des anti-inflammatoires non stéroïdiens. Aucun effet indésirable n'a été associé à l'utilisation concomitante de REVOLUTION PLUS et d'autres médicaments.

Entreposage

Entreposer à une température de 30 °C ou moins.

Inflammable – Tenir le produit éloigné de toute source de chaleur et d'étincelles, ainsi que de toute flamme nue ou autre source d'inflammation.

Présentation

REVOLUTION PLUS est offert en trois teneurs distinctes pour les chats de différents poids (voir la section **POSOLOGIE ET MODE D'ADMINISTRATION**), en boîtes de trois ou de six tubes unidoses. Il est possible que certains formats ne soient pas commercialisés.

Zoetis^{MD} et Revolution sont des marques déposées de Zoetis ou de ses concédants.



Zoetis Canada Inc.
Kirkland (Québec) H9H 4M7