



RELATÓRIO RESUMIDO

Acesso Aberto

# Perfil farmacocinético plasmático do fluralaner (Bravecto™) e ivermectina após a administração concomitante a cães.



Feli M. Walther<sup>1\*</sup>, Mark J. Allan<sup>2</sup> e Rainer KA Roepke<sup>2</sup>.

## Resumo

**Retrospecto:** Fluralaner é um novo ectoparasiticida sistêmico para cães que proporciona controle imediato e persistente de pulgas, carrapatos e ácaros após uma única dose oral. A ivermectina tem sido usada em cães para a prevenção do verme do coração e em doses fora da indicação para infestações de ácaros e vermes. A farmacocinética da ivermectina pode ser influenciada por substâncias que afetam a glicoproteína-P transportadora, aumentando potencialmente o risco de neurotoxicidade da ivermectina. Este estudo investigou a farmacocinética da ivermectina no plasma sanguíneo após a administração concomitante com fluralaner.

**Achados:** Dez cães da raça Beagle receberam cada um uma única administração oral de 56 mg de fluralaner (Bravecto™), 0,3 mg de ivermectina ou 56 mg de fluralaner mais 0,3 mg de ivermectina/kg de peso corporal. Amostras de plasma sanguíneo foram coletadas em múltiplos momentos após o tratamento durante um período de 12 semanas para análise da concentração plasmática de fluralaner e ivermectina.

O perfil da concentração de ivermectina no plasma sanguíneo e os parâmetros farmacocinéticos  $C_{max}$ ,  $t_{max}$ ,  $AUC_{\infty}$  e  $t_{1/2}$  foram similares nos cães que receberam somente ivermectina e nos cães que receberam ivermectina concomitantemente com fluralaner, e o mesmo ocorreu para os parâmetros farmacocinéticos do fluralaner.

**Conclusões:** A administração concomitante de fluralaner e ivermectina não altera a farmacocinética de nenhum desses compostos. Com base no perfil farmacocinético plasmático e nas observações clínicas, não há evidência de interação entre o fluralaner e a ivermectina, a coadministração não aumenta o risco de neurotoxicidade associada à ivermectina.

**Unitermos:** Fluralaner, Bravecto™, Ivermectina, Cão, Farmacocinética, Glicoproteína-P, MDR1.

## Achados

### Retrospecto

Fluralaner é um novo composto inseticida e acaricida da classe das isoxazolininas, administrado sistemicamente, que fornece eficácia inseticida e acaricida persistente após a administração oral a cães. Um estudo de campo mostrou que uma única dose de fluralaner administrada oralmente a cães fornece pelo menos 12 semanas de controle de pulgas e carrapatos [1] e um outro estudo demonstrou eficácia contra ácaros (*Demodex* spp.) [2]. O fluralaner mostrou ser seguro quando administrado oralmente em superdoses de até 5 vezes a dose clínica máxima em intervalos de 8 semanas em cães da raça Beagle saudáveis [3] e em superdoses de 3 vezes a dose clínica máxima em cães da raça Collie portadores de um defeito homocigoto do gene de resistência a múltiplas drogas 1 (MDR1 -/-) [4]. Não existem interações conhecidas do fluralaner com outros medicamentos veterinários [5] e o fluralaner mostrou ser seguro quando

administrado concomitantemente com lactonas macrocíclicas como a milbemicina oxima [6] e a moxidectina [7].

A ivermectina é registrada para o uso em cães em doses orais mensais de 6 mcg/kg PC para proteção contra o verme do coração [8]; alguns veterinários podem optar por administrar ivermectina em doses mais altas fora da indicação para tratar cães com diferentes infestações de vermes ou ácaros (por exemplo, 0,05 mg/kg para ancilóstomos, 0,1 mg/kg PC para nematódeos, 0,2 mg/kg para *Toxocara canis*, 0,2-0,4 mg/kg para sarna sarcóptica, 0,2 mg/kg para ácaros nasais *Pneumonyssus caninum*, 0,3 mg/kg para queiletielose, 0,3-0,6 mg/kg para demodicose; oral ou subcutaneamente em tratamentos únicos ou repetidos) [9-20]; no entanto, tais doses altas de ivermectina não podem ser administradas com segurança a cães “sensíveis à ivermectina” portadores de uma mutação MDR1 [21, 22].

\* Correspondência: feli.walther@merck.com

<sup>1</sup>Merck Animal Health, 2 Giralda Farms, Madison, NJ, USA

A lista completa de informações sobre os autores está disponível no final do artigo.

A ivermectina é um substrato para a glicoproteína-P (p-gp) transportadora codificada pelo gene MDR1 [22, 23]. Essa transportadora limita a entrada de seus substratos no organismo através de um mecanismo baseado em efluxo, particularmente na barreira hematoencefálica [24]. Os cães com defeito homozigoto do gene MDR1 não portam uma glicoproteína-p transportadora funcional e são, portanto, mais suscetíveis à neurotoxicidade causada pela ivermectina [21]. Além disso, podem ocorrer interações medicamentosas na glicoproteína-p transportadora após o uso concomitante de ivermectina e outras drogas, levando a um risco elevado de neurotoxicidade da ivermectina em cães MDR1 intactos. Um exemplo é o espinosade, que inibe a eliminação de ivermectina mediada pela glicoproteína-p transportadora em cães MDR1 intactos, aumentando assim as concentrações sanguíneas de ivermectina, o que leva a um risco maior de neurotoxicidade ao administrar doses altas fora da indicação de ivermectina concomitantemente com espinosade [25-30].

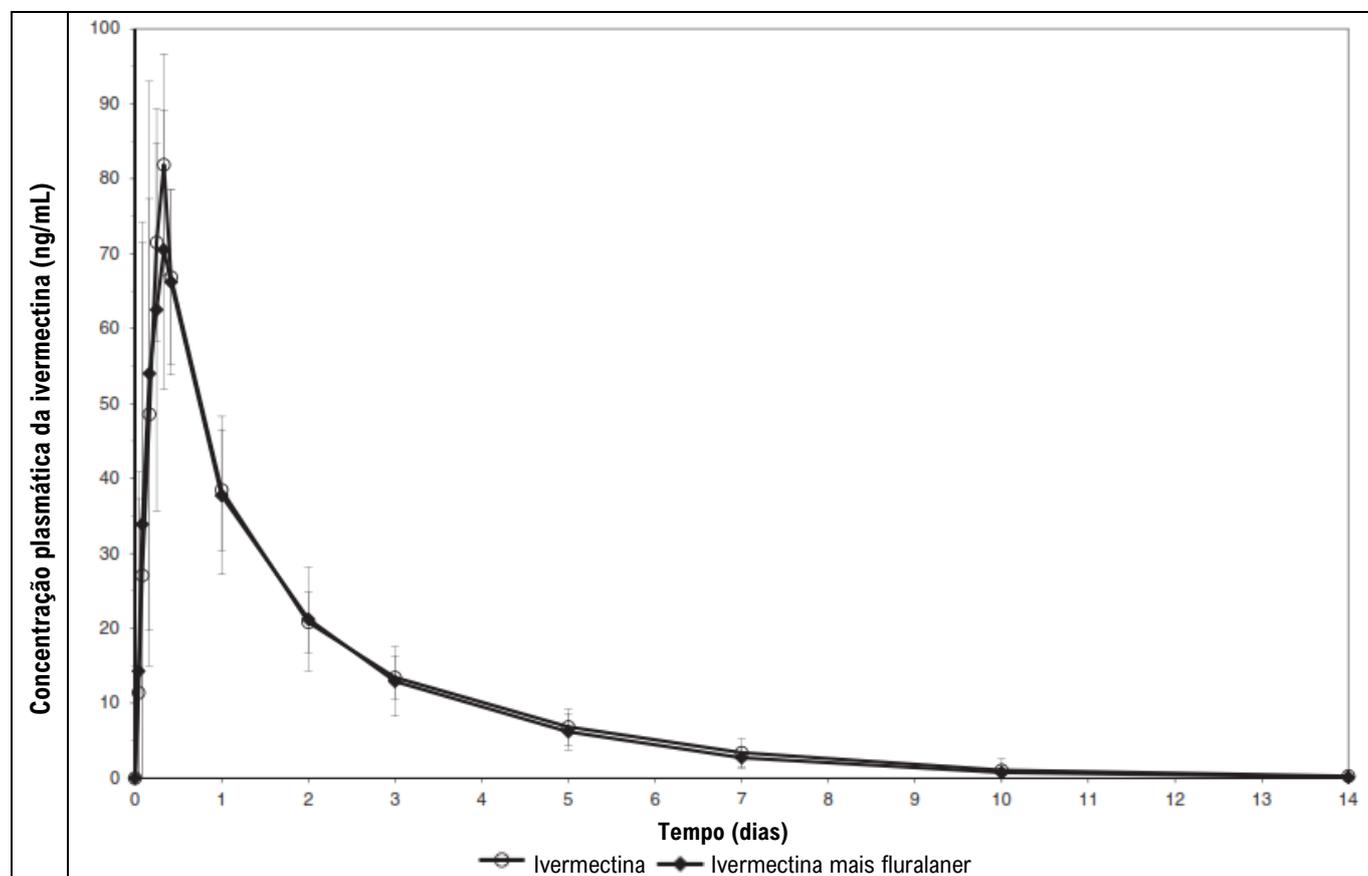
**Tabela 1.** Grupos de estudo para a avaliação do perfil farmacocinético da ivermectina e fluralaner quando administrados concomitantemente a cães.

		Ivermectina	Fluralaner	Ivermectina mais Fluralaner
Dose de ivermectina (mg/kg PC)		0,3	-	0,3

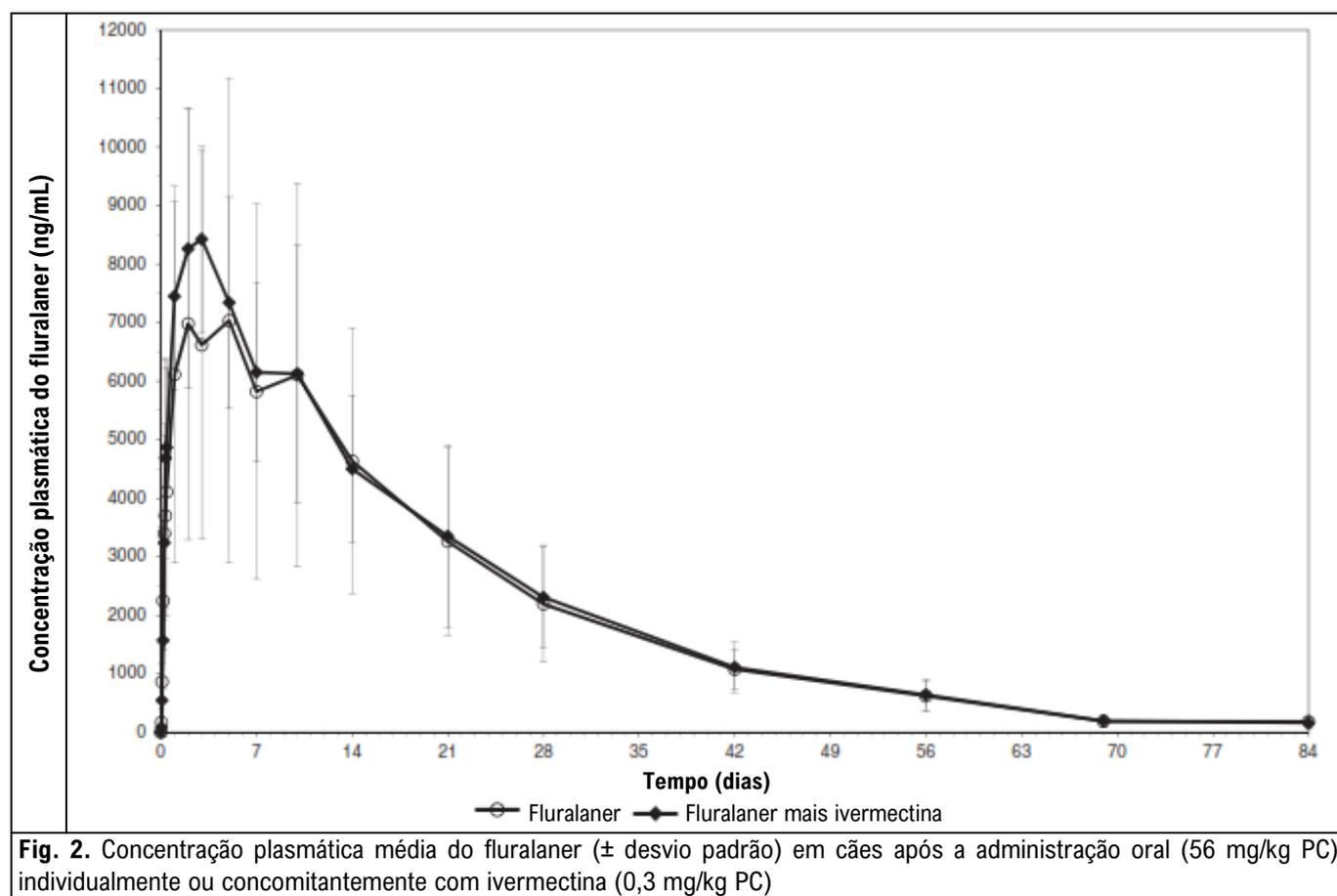
		Ivermectina	Fluralaner	Ivermectina mais Fluralaner
Dose de fluralaner (mg/kg PC)		-	56	56
Sexo	Macho	5	5	5
	Fêmea	5	5	5
Peso corporal (kg)	Média ± DP	13,1 ± 1,2	13,3 ± 1,5	13,1 ± 1,0

DP desvio padrão.

Os veterinários podem optar por administrar fluralaner e ivermectina concomitantemente. Para assegurar que o uso concomitante não aumenta o risco da neurotoxicidade associada à ivermectina, o perfil farmacocinético da ivermectina foi investigado quando administrada concomitantemente com fluralaner. Para a caracterização farmacocinética ao longo do tempo, o fluralaner e a ivermectina foram administrados em altas taxas de dose (isto é, 56 mg de fluralaner/kg PC, a mais alta dose esperada no uso clínico, e 0,3 mg de ivermectina/ kg PC) e em uma única ocasião.



**Fig. 1.** Concentração plasmática média da ivermectina ( $\pm$  desvio padrão) em cães após a administração oral (0,3 mg/kg PC) individualmente ou concomitantemente com fluralaner (56 mg/kg PC).



## Métodos

Trinta cães da raça Beagle saudáveis (15 machos e 15 fêmeas) foram incluídos no estudo. Os cães foram mantidos em recinto fechado em baias com pisos vedados e foram alojados em grupos de dois ou três, com exceção dos 3 dias após a administração de ivermectina/fluralaner, quando os cães foram alojados individualmente. Os cães tinham acesso a água *ad libitum* durante todo o período do estudo e eram alimentados com uma dieta canina padrão.

Este estudo foi conduzido na Irlanda em conformidade com a Diretiva 2010/63/EU S.I. N<sup>o</sup> 543 de 2012 e a estrutura da legislação nacional irlandesa de proteção dos animais (licença experimental n<sup>o</sup> B100\4500), e o plano do estudo foi aprovado pelo comitê de ética institucional da organização de pesquisa (Charles River Laboratories Preclinical Services Ireland Ltd.).

Os 30 cães foram alocados a três grupos de estudo ordenados por sexo de acordo com o peso corporal decrescente e alocação aleatória a um grupo (Tabela 1). A ivermectina (Ivomec Injeção Clássica para Gado e Ovinos; Merial Animal Health) foi administrada oralmente a uma dose de 0,3 mg/kg PC e o fluralaner (Bravecto™; Merck/MSD Animal Health) foi administrado oralmente na dose clínica máxima de 56 mg/kg PC no dia 0 do estudo. Amostras de sangue para a determinação da concentração plasmática foram coletadas antes da administração e em 1, 2, 4, 6, 8, 10, 24, 48, 72, 120, 168, 240, 336, 504, 672, 1008, 1344, 1656 e 2016 h (84 dias) após a administração. As concentrações plasmáticas sanguíneas de ivermectina e do fluralaner foram

determinadas usando métodos validados (limite inferior de quantificação 1 ng de ivermectina/mL e 10 ng de fluralaner/mL).

Os parâmetros farmacocinéticos padrão, incluindo a concentração plasmática máxima ( $C_{max}$ ), o tempo até a  $C_{max}$  ( $t_{max}$ ), a área sob a curva extrapolada ( $AUC_{\infty}$ ) e a meia-vida de eliminação ( $t_{1/2}$ ) foram calculados usando métodos não trapezoidais lineares e não compartimentados. A análise estatística dos parâmetros farmacocinéticos foi realizada após a transformação logarítmica natural, com exceção do  $t_{max}$ , usando modelos ANOVA e intervalos de confiança de 90%, com o animal individual sendo a unidade experimental. As análises farmacocinéticas e estatísticas foram realizadas usando o SAS/STAT® (Language: Reference, Versão 9.3, SAS Institute Inc., Cary, NC, EUA).

**Tabela 2.** Parâmetros farmacocinéticos da ivermectina em cães após a administração oral (0,3 mg/kg PC) individualmente ou concomitantemente com fluralaner (56 mg/kg PC).

Parâmetro	Unidade	Ivermectina	Ivermectina mais Fluralaner	Valor de P
		Média $\pm$ DP	Média $\pm$ DP	
$C_{max}$	(ng/mL)	92,70 $\pm$ 26,77	80,52 $\pm$ 21,41	0,2465
$t_{max}$	(dia)	0,29 $\pm$ 0,10	0,31 $\pm$ 0,11	0,7269
$AUC_{\infty}$	(dia*ng/mL)	141,96 $\pm$ 27,23	134,26 $\pm$ 37,99	0,5073
$T_{1/2}$	(dias)	2,07 $\pm$ 0,71	1,84 $\pm$ 0,42	0,4888

**Tabela 3.** Parâmetros farmacocinéticos do fluralaner em cães após a administração oral (56 mg/kg PC) individualmente ou concomitantemente com ivermectina (0,3 mg/kg PC).

Parâmetro	Unidade	Fluralaner	Fluralaner mais ivermectina	Valor de P
		Média ± DP	Média ± DP	
C <sub>max</sub>	(ng/mL)	7976 ± 4239	9312 ± 1767	0,1529
t <sub>max</sub>	(dia)	3,00 ± 1,49	3,20 ± 2,66	0,8379
AUC <sub>∞</sub>	(dia*ng/mL)	175778 ± 75122	184030 ± 49524	0,5373
T1/2	(dias)	14,27 ± 2,53	13,45 ± 1,68	0,5107

## Resultados e discussão

O perfil da concentração plasmática versus tempo da ivermectina foi comparável nos cães que receberam somente ivermectina e nos cães que receberam ivermectina concomitantemente com fluralaner (Fig. 1). Similarmente, o perfil da concentração plasmática versus tempo do fluralaner foi comparável nos cães que receberam somente fluralaner e nos cães que receberam fluralaner concomitantemente com ivermectina (Fig. 2). Os parâmetros farmacocinéticos de ambos, ivermectina e fluralaner, foram também comparáveis entre os grupos (Tabelas 2 e 3), sem qualquer diferença estatística entre os grupos.

## Conclusões

A administração concomitante de fluralaner e ivermectina não altera a farmacocinética de nenhum desses compostos. Não existe evidência de interação de fluralaner e ivermectina que indique um risco aumentado de neurotoxicidade associada à ivermectina nos cães tratados com fluralaner.

## Conflito de interesses

FMW, MJA e RKAR são empregados da Merck/MSD Animal Health.

## Contribuições dos autores

FMW, MJA e RKAR foram os autores do desenho do estudo, monitoraram o estudo e interpretaram os resultados. Todos os autores revisaram e aprovaram a versão final do manuscrito.

## Agradecimentos

Os autores agradecem ao Charles River Laboratories Ireland Ltd., Ballina, Irlanda, pela assistência com o estudo.

## Detalhes dos autores

<sup>1</sup>Merck Animal Health, 2 Giralda Farms, Madison, NJ 07940, EUA. <sup>2</sup>MSD Animal Health Innovation GmbH, Zur Propstei, 55270 Schwabenheim, Germany.

Recebido em: 21 de setembro de 2015, Aceito em: 29 de setembro de 2015  
Publicado online em: 6 de outubro de 2015

## Referências

- Rohdich N, Roepke RKA, Zschiesche E. A randomized, blinded, controlled and multi-centered field study comparing the efficacy and safety of Bravecto™(fluralaner) against Frontline™(fipronil) in flea- and tick-infested dogs. *Parasit Vectors*. 2014;7:83.
- Fourie JJ, Liebenberg JE, Horak IG, Taenzler J, Heckerth AR, Frénais R. Efficacy of orally administered fluralaner (Bravecto™) or topically applied imidacloprid/moxidectin (Advocate®) against generalized demodicosis in dogs. *Parasit Vectors*. 2015;8:187.
- Walther FM, Allan MJ, Roepke RKA, Nuernberger MC. Safety of fluralaner chewable tablets (Bravecto™), a novel systemic antiparasitic drug, in dogs after oral administration. *Parasit Vectors*. 2014;7:87.
- Walther FM, Paul AJ, Allan MJ, Roepke RKA, Nuernberger MC. Safety of fluralaner, a novel systemic antiparasitic drug, in MDR1(-/-) Collies after oral administration. *Parasit Vectors*. 2014;7:86.
- European Commission: Community register of veterinary medicinal products, Product information Bravecto, Annex 1 Summary of product characteristics.2014. [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/documentLibrary/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/veterinary/002526/WC500163859.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/documentLibrary/EPAR_-_Product_Information/veterinary/002526/WC500163859.pdf)
- Walther FM, Fisara P, Allan MJ, Roepke RKA, Nuernberger MC. Safety of concurrent treatment of dogs with fluralaner (Bravecto™) and milbemycin oxime - praziquantel. *Parasit Vectors*. 2014;7:481.
- Walther FM, Fisara P, Allan MJ, Roepke RKA, Nuernberger MC. Safety of the concurrent treatment of dogs with Bravecto™ (fluralaner) and Scalibor™ protectorband (deltamethrin). *Parasit Vectors*. 2014;7:105.
- Paul AJ, Todd Jr KS, Acre Sr KE, Plue RE, Wallace DH, French RA, et al. Efficacy of ivermectin chewable tablets and two new ivermectin tablet formulations against *Dirofilaria immitis* larvae in dogs. *Am J Vet Res*. 1991;52:1922-3.
- Anderson DL, Roberson EL. Activity of ivermectin against canine intestinal helminths. *Am J Vet Res*. 1982;43:1681-3.
- Egerton JR, Eary CH, Suhayda D. Dose-titration studies of ivermectin against experimental *Ancylostoma caninum* and *Uncinaria stenocephala* infections. *Am J Vet Res*. 1985;46:1057-9.
- Campbell WC, Benz GW. Ivermectin: a review of efficacy and safety. *Vet Pharmacol Ther*. 1984;7:1-16.
- Ghubash R. Parasitic Miticidal Therapy. *Clin Tech Small Anim Pract*. 2006;21:135-44.
- Pin D, Bensignor E, Carlotti D-N, Cadiergues MC. Localised sarcoptic mange in dogs: a retrospective study of 10 cases. *J Small Anim Pract*. 2006;47:611-4.
- Brandt RW. *Pneumonyssus caninum* (Nasal mite) in Four Golden Retrievers. *Can Vet J*. 1988;29:741.
- Mundell AC, Ihrke PJ. Ivermectin in the treatment of *Pneumonyssoides caninum*: a case report. *J Am Anim Hosp Assoc*. 1990;26:393-6.
- Saari S. The nasal mites (*Pneumonyssus caninum*) in dogs. The first report from Finland. *Suomen Eläinlääkäri-lehti*. 1992;98:647-52.
- Paradis M, Villeneuve A. Efficacy of Ivermectin against *Cheyletiella yasguri* Infestation in Dogs. *Can Vet J*. 1988;29:633-5.
- Mueller R. Treatment protocols for demodicosis: an evidence-based Review. *Vet Dermatol*. 2004;15:75-89.
- Paterson TE, Halliwell RE, Fields PJ, Louw ML, Louw JP, Ball GS, et al. McKibben JS: Treatment of canine-generalized demodicosis: a blind, randomized clinical trial comparing the efficacy of Advocate® (Bayer Animal Health) with ivermectin. *Vet Dermatol*. 2009;20:447-55.
- Nolan TJ, Lok JB. Macrocyclic lactones in the treatment and control of parasitism in small companion animals. *Curr Pharm Biotechnol*. 2012;13:1078-94.
- Paul AJ, Tranquilli WJ, Seward RL, Todd Jr KS, DiPietro JA. Clinical observations in collies given ivermectin orally. *Am J Vet Res*. 1987;48:684-5.
- Mealey KL, Bentjen SA, Gay JM, Cantor GH. Ivermectin sensitivity in collies is associated with a deletion mutation of the *mdr1* gene. *Pharmacogenetics*. 2001;8:727-33.

23. Didier A, Loor F. The abamectin derivative ivermectin is a potent P-glycoprotein inhibitor. *Anticancer Drugs*. 1996;7:745-51.
24. Schinkel AH. The physiological function of drug-transporting P-glycoproteins. *Semin Cancer Biol*. 1997;8:161-70.
25. Hugnet C, Lespine A, Alvinerie M. Multiple oral dosing of ketoconazole increases dog exposure to ivermectin. *J Pharm Sci*. 2007;10:311-8
26. Schrickx JA, Fink-Gremmels J. Implications of ABC transporters on the disposition of typical veterinary medicinal products. *Eur J Pharmacol*. 2008;585:510-9.
27. Fenner KS, Troutman MD, Kempshall S, Cook JA, Ware JA, Smith DA, et al. Drug-Drug Interactions Mediated Through P-Glycoprotein: Clinical Relevance and In Vitro-In Vivo Correlation Using Digoxin as a Probe Drug. *Clin Pharmacol Ther*. 2009;85:173-81.
28. Dunn ST, Hedges L, Sampson KE, Lai Y, Mahabir S, Balogh L, et al. Pharmacokinetic Interaction of the Antiparasitic Agents Ivermectin and Spinosad in Dogs. *Drug Metab Dispos*. 2011;39:789-95.
29. Schrickx JA, Fink-Gremmels J. A porcine lymphocyte model for P-gp inhibition studies. *J Vet Pharmacol Ther*. 2011;34:499-501.
30. Schrickx AJ. Spinosad is a potent inhibitor of canine P-glycoprotein. *Vet J*. 2014;200:195-6.

**Submeta seu próximo manuscrito para BioMed Central e aproveite todas as vantagens de:**

- [Conveniente submissão online](#)
- [Revisão completa por pares](#)
- [Nenhuma restrição de espaço ou despesas de figuras em cores](#)
- [Publicação imediata quando da aceitação](#)
- [Inclusão no PubMed, CAS, Scopus e Google Scholar](#)
- [Pesquisa livremente disponível para redistribuição](#)

Submeta seu manuscrito em:  
[www.biomedcentral.com/submit](http://www.biomedcentral.com/submit)

