

## Evaluación de la seguridad de una tableta masticable a base de fluralaner, moxidectina y praziquantel de administración trimestral<sup>1</sup> en caninos

Lucero Cusi-Ccoyllur Flores Lava\*, Sandra Mónica Krklec Torres\*\*, Vannya Yadira Aylas Torres

\*Supervisor de Investigación – Animales Menores y Farmacovigilancia en Agrovet Market S.A. \*\*Asistente de Sanidad – Animales Menores y Farmacovigilancia en Agrovet Market S.A

### Código de Reporte Final

#### 1. Introducción

Fluralaner es un ectoparasitario sistémico, perteneciente a la clase de las isoxazolinas, utilizado para el control de pulgas y garrapatas en perros (Walther *et al.* 2014). Tiene actividad inhibitoria en el sistema nervioso de los artrópodos; siendo un potente inhibidor de los canales de cloruro regulados por ácido γaminobutírico (GABA) y L-glutamato (Gassel *et al.*, 2014; Rohdich *et al.*, 2014).

La administración oral de fluralaner a través de tabletas masticables brinda una eficacia en el control de infestaciones de pulgas y garrapatas hasta por 12 semanas en perros (Kilp *et al.*, 2014; Walther, Paul, *et al.*, 2014). Una dosis administrada vía oral de fluralaner comienza a eliminar pulgas (*Ctenocephalides felis*) en el perro desde la 1 hora después del tratamiento (Taenzler *et al.*, 2014). Además, se sabe que Fluralaner puede intervenir con la oviposición (puesta de huevos), el desarrollo larvario (indicando su acción larvicida) y reproducción de pulgas (*Ctenocephalides felis*) in vitro (Williams *et al.*, 2014).

El estudio realizado por Rohdich y colaboradores (2014), demuestra que Fluralaner es altamente efectivo contra pulgas y garrapatas en perros, teniendo 99% de efectividad durante todos los días de medición contra pulgas y diferentes especies de garrapatas (*Rhipicephalus sanguineus*, *Ixodes hexagonus*, *Ixodes ricinus*, *Dermacentor reticulatus*, *Ixodes* spp. larvae e *Ixodes* spp. Nymphs). También se ha observado efectividad contra otros ectoparásitos como *Triatoma infestans*, vector que transmite la enfermedad de chagas (Laiño *et al.*, 2019).

La dosis clínica por vía oral administrada en tabletas masticables a perros es de 25-56 mg/kg de peso vivo (Laiño *et al.*, 2019; Rohdich *et al.*, 2014; Walther, Allan, *et al.*, 2014; Williams *et al.*, 2014). Fluralaner se absorbe fácilmente después de la administración oral a dosis única, teniendo un periodo residual muy amplio. En un estudio realizado por Kilp y colaboradores (2014), administraron dosis de 12.5, 25 y 50 mg/kg de p.v. a dosis única, resultando que la concentración máxima (C<sub>máx</sub>) en plasma se observó al día 1 de haber sido tratados, y progresivamente fueron declinando, siendo aún cuantificable (>10 ng/mL) en el día 84 de tratamiento, demostrando una larga persistencia sistémica.

Por otro lado, la seguridad y tolerancia del fármaco se ha medido en perros de raza Collie con comprobada mutación del gen MDR1 (gen resistente a múltiples fármacos), tratándolos con 168 mg/kg de p.v., evidenciándose que fluralaner es muy seguro en perros con esta condición genética, ya que no se observó ningún signo clínico que se asocie a neurotoxicidad, además no se evidenció ninguna reacción adversa durante los 112 días de observación post tratamiento (Walther, Allan, *et al.*, 2014). Lo mismo se evidencia en un estudio previo en perros de raza Beagle, sanos, administrándoles dosis de hasta 280 mg/kg (5 veces la dosis recomendada), en intervalos de 8 semanas, no dando lugar a ningún hallazgo relacionado a los tratamientos que pudieron ser contrastadas mediante la observación clínica, patológica o en el examen post-mortem macro y microscópico (Walther, Allan, *et al.*, 2014).

El uso de praziquantel como antiparasitario interno está ampliamente estudiada y es el fármaco de elección para muchos casos,

<sup>1</sup> Atrevia® 360° es una formulación oral a base de 125 mg de fluralaner, 1 mg de moxidectina y 25 mg de praziquantel por 1 gramo de tableta, de administración trimestral. Atrevia® 360° es una marca registrada de Agrovet Market S.A. en Perú.

observando su efectividad frente a un amplio rango de trematodos y algunos cestodos mediante parálisis flácida del gusano adulto. (Aparicio *et al.*, 2003)

La moxidectina es un fármaco que inhibe la motilidad e incrementa aparentemente la liberación del GABA de los sinaptosomas del sistema nervioso; es seguro para usarse varias veces la dosis terapéutica sin presentar cuadros clínicos de intoxicación en la mayoría de los animales domésticos; su administración como un potente antihelmíntico alcanzó el 98.6% de eficacia contra *Toxocara cati* de manera experimental. (Martínez *et al.*, 1997).

## 2. Objetivos

Evaluar la seguridad de una tableta masticable a base de fluralaner, moxidectina y praziquantel de administración trimestral<sup>1</sup> en caninos.

## 3. Lugar de Estudio

El estudio se realizó en el albergue canino "Can Martín", ubicado en la zona de Santa Rosa de Cieneguilla, en el distrito de Cieneguilla, provincia y departamento de Lima.

## 4. Fecha de Estudio y duración

El estudio se llevó a cabo desde abril 2023 hasta setiembre 2023, y tuvo una duración de 5 meses.

## 5. Materiales y Métodos

### 5.1. Diseño experimental

Se trabajó con 127 animales, tomando como unidad experimental a un canino. La tableta fue presentada a la altura del hocico, después 30 minutos de haber recibido su alimento. Se monitoreó a los animales a los 15, 30, 60, 90, 120 y 240 minutos, 1, 2, 7, 14, 21, 28, 35, 60, 90 días.

### 5.2. Animales de estudio

Los animales fueron caninos provenientes del albergue "Can Martín", ubicado en Cieneguilla. Cada animal fue identificado mediante su nombre, código para el ensayo y fueron registrados fotográficamente. Los caninos fueron mayores de 8 semanas, ambos sexos, distintas razas, con un peso mayor a 1.25 kg.

### 5.3. Tratamientos

El presente PFVI fue una tableta masticable de administración oral a base de 125 mg de

fluralaner, 1 mg de moxidectina y 25 mg de praziquantel por 1 gramo de tableta<sup>1</sup>.

Para el cálculo de la dosis total administrada, los animales fueron pesados con una balanza electrónica.

El PFVI que no fueron utilizados fueron llevados al laboratorio para su adecuada eliminación.

## 6. Evaluación de la Seguridad

Se realizó evaluaciones clínicas de los animales antes del tratamiento, incluye evaluaciones de anomalías en el comportamiento, locomoción, sistema musculoesquelético, pelaje, piel, ganglios linfáticos superficiales, ojos, pupilas, oídos, cavidad bucal, membranas mucosas, tiempo de llenado capilar, respiración, auscultación del corazón y del tracto respiratorio, frecuencia cardíaca, frecuencia respiratoria, pulso, palpación abdominal, temperatura rectal, cualquier otra anomalía visible y Condición corporal escalada de 1 (caquexia) a 5 (sobrepeso).

Se monitoreó a los animales dentro de las primeras 4 horas, luego 1, 2, 7, 14, 21, 28, 35, 60, 90 días.

Se observó a los animales en busca de signos clínicos como salivación, regurgitación de tabletas o vómitos durante la primera hora post administración.

Se evaluó todos los parámetros registrados y cualquier hallazgo en relación con el tratamiento con el PFVI, cualquier hallazgo clínicamente relevante relacionado con el tratamiento se clasificó como reacción adversa.

## 7. Resultados

No se observó hallazgos relacionados con el tratamiento de fluralaner, moxidectina y praziquantel para ninguno de los parámetros evaluados.

Todos los caninos fueron observados cuidadosamente para detectar cualquier hallazgo clínico durante las primeras horas después del tratamiento para cubrir el período de exposición sistémica al fluralaner, moxidectina y praziquantel en rápido aumento, cuando los signos clínicos agudos probablemente serían evidentes. Sin embargo, no se observaron hallazgos clínicos post administración de la tableta masticable a base de fluralaner, moxidectina y praziquantel, durante los monitoreos realizados.

<sup>1</sup> Atrivia® 360° es una formulación oral a base de 125 mg de fluralaner, 1 mg de moxidectina y 25 mg de praziquantel por 1 gramo de tableta, de administración trimestral. Atrivia® 360° es una marca registrada de Agrovét Market S.A. en Perú.

## 8. Conclusiones

- La administración oral de una tableta masticable a base de fluralaner, moxidectina y praziquantel a una dosis de 25 a 56 mg/kg, 200 a 400 mcg/kg y 5 a 10 mg/kg<sup>1</sup>, respectivamente, es segura en caninos.
- La administración oral de una tableta masticable a base de fluralaner, moxidectina y praziquantel a una dosis de 25 a 56 mg/kg, 200 a 400 mcg/kg y 5 a 10 mg/kg<sup>1</sup>, respectivamente, no presenta ningún tipo de reacción o signos neurológicos.

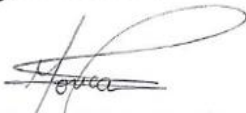
## 9. Autores del RF

**Agrovet**MARKET



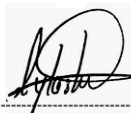
Cusi Flores  
Supervisor de Investigación  
Animales Menores y  
Farmacovigilancia  
Agrovet Market S.A.

**Agrovet**MARKET



Sandra Krklec  
Asistente de Investigación  
Animales Menores y Farmacovigilancia  
Agrovet Market S.A.

**Agrovet**MARKET



Vannya Aylas  
Asistente de Sanidad  
Animales Menores y Farmacovigilancia  
Agrovet Market S.A.

## 10. Referencias Bibliográficas

Aparicio P., Rodríguez E., Gárate T., Molina R., Soto A. y Alvar J. 2003. Terapéutica antiparasitaria. 21(10):579-594.

Gassel, M., Wolf, C., Noack, S., Williams, H., & Ilg, T. (2014). The novel isoxazoline ectoparasiticide fluralaner: Selective inhibition

of arthropod  $\gamma$ -aminobutyric acid- and l-glutamate-gated chloride channels and insecticidal/acaricidal activity. *Insect Biochemistry and Molecular Biology*, 45(1), 111-124. <https://doi.org/10.1016/j.ibmb.2013.11.009>

Kilp, S., Ramirez, D., Allan, M. J., Roepke, R. K., & Nuernberger, M. C. (2014). Pharmacokinetics of fluralaner in dogs following a single oral or intravenous administration. *Parasites and Vectors*, 7(1), 1-5. <https://doi.org/10.1186/1756-3305-7-85>

Laiño, M. A., Cardinal, M. V., Enriquez, G. F., Alvedro, A., Gaspe, M. S., & Gürtler, R. E. (2019). An oral dose of Fluralaner administered to dogs kills pyrethroidresistant and susceptible Chagas disease vectors for at least four months. *Veterinary Parasitology*, 268, 98-104. <https://doi.org/10.1016/j.vetpar.2019.03.005>

Martínez J, Vizueth B y Garrido Y. 1997. Uso de moxidectina para el tratamiento de las principales nematodiasis del gato. 1997. *Rev. AMMVEPE*; 8(3):124-126.

Rohdich, N., Roepke, R. K., & Zschiesche, E. (2014). A randomized, blinded, controlled and multi-centered field study comparing the efficacy and safety of Bravecto<sup>®</sup>TM (fluralaner) against Frontline<sup>TM</sup> (fipronil) in flea- and tick-infested dogs. *Parasites and Vectors*, 7(1). <https://doi.org/10.1186/1756-3305-7-83>

Taenzler, J., Liebenberg, J., Roepke, R. K. A., Frénais, R., & Heckerroth, A. R. (2016). Efficacy of fluralaner administered either orally or topically for the treatment of naturally acquired *Sarcoptes scabiei* var. *canis* infestation in dogs. *Parasites and Vectors*, 9(1). <https://doi.org/10.1186/s13071-016-1670-7>

Walther, F. M., Allan, M. J., Roepke, R. K., & Nuernberger, M. C. (2014). The effect of food on the pharmacokinetics of oral fluralaner in dogs. *Parasites and Vectors*, 7(1), 84. <https://doi.org/10.1186/1756-3305-7-84>

Walther, F. M., Paul, A. J., Allan, M. J., Roepke, R. K., & Nuernberger, M. C. (2014). Safety of fluralaner, a novel systemic antiparasitic drug, in MDR1(-/-) Collies after oral administration. *Parasites and Vectors*, 7(1). <https://doi.org/10.1186/1756-3305-7-86>

<sup>1</sup> Atruvia<sup>®</sup> 360<sup>°</sup> es una formulación oral a base de 125 mg de fluralaner, 1 mg de moxidectina y 25 mg de praziquantel por 1 gramo de tableta, de administración trimestral. Atruvia<sup>®</sup> 360<sup>°</sup> es una marca registrada de Agrovet Market S.A. en Perú.

