

Sicurezza del trattamento concomitante con fluralaner spot-on e deltametrina per applicazione topica nel cane



Introduzione e scopo - Fluralaner è un ectoparassitocida sistemico che fornisce un controllo dell'infestazione da pulci e zecche per 12 settimane a seguito di una singola somministrazione per via topica. I collari impregnati di deltametrina offrono un'attività anti-feeding nei confronti dei flebotomi fino a 5 mesi impedendo così la trasmissione di *Leishmania spp.* Questo studio valuta la sicurezza dell'impiego concomitante della somministrazione topica di fluralaner (Bravecto® spot-on soluzione per cani, MSD Animal Health) e deltametrina (Scalibor® Protector Band, MSD Animal Health).

Materiali e metodi - A 10 cani, a cui è stato applicato un collare a base di deltametrina per 6 mesi, è stata somministrata in concomitanza una soluzione di fluralaner per via topica alla dose massima raccomandata di 56 mg/kg p.v. per 3 volte (Giorno 0, 56 e 112). I 10 cani del gruppo di controllo non ricevettero né fluralaner né deltametrina. Tutti i cani sono stati osservati per valutare le loro condizioni generali di salute, sono stati pesati settimanalmente ed esaminati da un veterinario in diversi momenti, durante tutto il periodo dello studio. Poiché lo studio è stato condotto in Australia, tutti i cani hanno ricevuto una dose mensile di moxidectina per la prevenzione della filariosi cardiopolmonare.

Risultati e discussione - Durante tutto il periodo di studio di 24 settimane, non sono stati rilevati segni clinici correlati al trattamento concomitante di fluralaner e il collare a base di deltametrina. Non è stato osservato nessun segno clinico correlato al trattamento con moxidectina.

Due cani appartenenti al gruppo trattato hanno evidenziato reazioni cutanee localizzate e transitorie in corrispondenza del sito di applicazione del collare, causate da una irritazione meccanica del collare e coerenti con quanto riportato sul foglio illustrativo del prodotto. Nessun segno clinico è stato osservato in corrispondenza dell'applicazione topica della soluzione di fluralaner. Non è stata rilevata nessuna variazione del peso corporeo.

Il trattamento concomitante con fluralaner per via topica è risultato ben tollerato nei cani a cui è stato applicato un collare a base di deltametrina.

Feli Mascha Walther^{1*},
Med Vet

Petr Fisara²,
Diplomato in
Scienze Agrarie

Mark Jeremy Allan³,
Diplomato in
Scienze Veterinarie

Karl Alfred Roepke⁴,
Laureato in Agraria

¹ Dr.; Merck Animal Health 2 Giralda Farms, Madison, NJ, USA.

² BAgSc; MSD Animal Health, 26 Artisan Road, Seven Hills, NSW 2172, Australia; petr.fisara@merck.com.

³ BVSc; MSD Animal Health Innovation GmbH, Zur Propstei, Schwabenheim 55270, Germany; mark.allan@msd.de.

⁴ Dr.; MSD Animal Health Innovation GmbH, Zur Propstei, Schwabenheim 55270, Germany; rainer.roepke@msd.de

*Corresponding Author (feli.walther@merck.com)

Ricevuto: 22/09/2016 - Accettato: 14/06/2017

INTRODUZIONE

Una soluzione spot-on di fluralaner protegge i cani dall'infestazione da pulci e zecche e la deltametrina può essere usata per la prevenzione della leishmaniosi.

Fluralaner (Bravecto® soluzione spot-on per cani, MSD Animal Health) è un ectoparassitocida sistemico che fornisce un'immediata e persistente attività insetticida e acaricida dopo una somministrazione topica¹ a cui segue un assorbimento transdermico.²

Fluralaner offre un controllo dell'infestazione da pulci e zecche per almeno 12 settimane (*Ctenocephalides felis*, *Ctenocephalides canis*, *Ixodes ricinus*, *Rhipicephalus sanguineus* e *Dermacentor reticulatus*); è inoltre attivo nei confronti degli acari (*Demodex spp.*, *Otodectes cynotis*).^{3,4}

In cani sani di razza Beagle¹ il fluralaner ha dimostrato un elevato profilo di sicurezza quando somministrato per via topica a dosaggi fino a 5 volte la dose massima raccomandata a intervalli di 8 settimane.¹

La deltametrina (Scalibor® Protector Band, MSD Animal Health) è disponibile sotto forma di collare che fornisce un effetto anti-feeding per 4-6 mesi nei confronti di diversi ectoparassiti tra cui i flebotomi, vettori di *Leishmania spp.* e le zanzare, verso i quali manifesta un'efficacia rispettivamente di 5 e 6 mesi.^{5,6}

A seguito dell'applicazione di un collare a base di deltametrina il principio attivo si distribuisce topicamente senza che vi sia un assorbimento sistemico.⁵

Non sono note interazioni farmacologiche di fluralaner con altri medicinali veterinari¹ come ivermectina o milbemicina ossima + praziquantel.⁸ Uno studio precedente, ha valutato la sicurezza di fluralaner orale (Bravecto® compresse masticabili per cani, MSD Animal Health) quando somministrato contemporaneamente a un collare a lento rilascio di deltametrina (Scalibor® Protector Band, MSD Animal Health): a un gruppo di dieci cani è stato somministrato fluralaner per via orale e applicato topicamente un collare a base di deltametrina, mentre i 10 cani del gruppo di controllo non hanno ricevuto alcun trattamento. Poiché lo studio è stato condotto in Australia, tutti i cani sono stati trattati con una dose di moxidectina orale per la prevenzione della filariosi cardiopolmonare.

Durante il periodo di studio di 24 settimane non sono stati osservati segni clinici correlati al trattamento concomitante di fluralaner per via orale e il collare a base di deltametrina somministrati secondo le raccomandazioni riportate sui fogli illustrativi dei due prodotti. Tuttavia questo studio non ha valutato la sicurezza della somministrazione concomitante di fluralaner per via topica e deltametrina; per tale motivo si è proceduto a ef-

fettuare uno studio analogo per verificare la sicurezza dell'uso concomitante di una soluzione di fluralaner topico e un collare a base di deltametrina.

MATERIALI E METODI

Al fine di valutare la sicurezza dell'uso combinato dei 2 principi attivi, nel cane è stato applicato un collare a base di deltametrina mantenuto "in situ" per 6 mesi e una soluzione di fluralaner spot-on per cani somministrata per 3 volte a intervalli di 8 settimane.

Lo studio è stato condotto in accordo alle Buone Pratiche Cliniche [Good Clinical Practices: International Cooperation on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Veterinary Medicinal Products (VICH) Guideline 9, 15 June 2000]. Lo studio è stato effettuato a Queensland, Australia, dopo l'ottenimento dell'autorizzazione da parte delle Autorità Regolatorie Competenti (Queensland Department of Agriculture, Fisheries and Forestry; approval no. CA 2014/07/791). Per lo studio in oggetto sono stati arruolati 20 cani sani (14 maschi e 6 femmine) appartenenti a varie razze; i cani sono stati suddivisi in modo casuale in due gruppi di 10 cani ciascuno. I dettagli sugli animali sono riportati nella Tabella 1. Tutti i cani erano provvisti di microchip per l'identificazione.

Ai cani del gruppo trattato è stato applicato un collare a base di deltametrina (Scalibor® Protector Band, MSD Animal Health) secondo le istruzioni riportate sul foglio illustrativo e contemporaneamente è stata somministrata, in corrispondenza della regione dorsale interscapolare, una soluzione topica di fluralaner (Bravecto® spot-on cane) al dosaggio massimo raccomandato di 56 mg/kg p.c. per tre volte (Giorno 0, 56, 112). I cani del gruppo di controllo non ricevettero né il fluralaner né la deltametrina e furono trattati con olio di paraffina (Giorno 0) o con una soluzione salina (Giorni 56 e 112) applicati topicamente nella medesima regione.

Tutti i cani sono stati tenuti in osservazione per valutare lo stato di salute generale durante la prima ora dal trattamento e sono stati visitati da un veterinario 8, 24, 48, 72 ore dopo e 7, 14, 21 giorni dopo ogni applicazione di fluralaner. I cani sono stati esaminati per valutare l'insorgenza di anomalie del comportamento, lo stato della cute e del mantello, compresa l'area di applicazione della soluzione topica e del collare, l'attività locomotoria, respiratoria, lo stato degli occhi, le orecchie, il naso, la cavità orale, le mucose, il tempo di riempimento capillare, il polso, l'eventuale presenza di vomito, feci, urine presenti nelle gabbie e qualsiasi altra anomalia rilevabile.

Tabella 1 - Caratteristiche dei gruppi di studio per la valutazione della sicurezza nel cane dell'impiego concomitante di fluralaner per uso topico e collare a base di deltametrina a lento rilascio

Gruppo	Cane ID	Razza	Sesso	Età (anni)	Peso corporeo (kg) Giorno 1	Peso corporeo (kg) Giorno 168	
Controllo ^a	13	Jack Russell Terrier	Femmina	0,4	3,6	5,0	
	66	Chesapeake Bay Retriever	Maschio	6,9	32,0	29,9	
	92	Chesapeake Bay Retriever	Femmina	7,9	28,1	27,6	
	77	Jack Russell Terrier	Maschio	6,2	6,3	6,5	
	29	Beagle	Maschio	6,7	10,5	10,2	
	52	Labrador Retriever	Maschio	0,8	23,2	23,3	
	11	Jack Russell Terrier	Maschio	0,4	5,0	6,5	
	64	Labrador Retriever	Maschio	4,5	27,9	26,3	
	94	Labrador Retriever	Femmina	0,8	21,5	21,0	
	22	Beagle	Maschio	0,4	12,4	15,9	
		Media	-	-	3,5	17,0	17,2
		SD	-	-	3,2	10,7	9,6
Trattamento ^b	46	Labrador Retriever	Femmina	5,3	21,9	22,9	
	81	Chesapeake Bay Retriever	Maschio	6,7	27,5	29,2	
	19	Jack Russell Terrier	Maschio	0,4	3,9	5,5	
	12	Jack Russell Terrier	Maschio	0,4	4,2	5,7	
	18	Jack Russell Terrier	Maschio	0,4	5,2	6,7	
	62	Labrador Retriever	Maschio	4,5	27,1	25,0	
	38	Labrador Retriever	Femmina	8,3	25,1	24,2	
	87	Beagle	Femmina	1,8	11,1	10,0	
	6	Beagle	Maschio	4,5	15,1	14,2	
	4	Jack Russell Terrier	Maschio	6,2	6,5	6,9	
		Media	-	-	3,9	14,7	15,0
		SD	-	-	2,9	9,9	9,3

^a Olio di paraffina applicato al giorno 0, soluzione salina al giorno 56 e 112.

^b 56 mg fluralaner/kg topico ai giorni 0, 56 e 112, collare a base di deltametrina applicato dal giorno 0 al giorno 168. SD: standard deviation.

Le valutazioni cliniche sono state programmate in modo da includere il periodo di massima esposizione sistemica² al fluralaner e quello in cui ci si aspetta la massima efficacia fornita dal collare a base di deltametrina.⁵ In questo modo i segni clinici correlati all'uso concomitante dei due principi attivi si manifesterebbero con maggior probabilità durante tali intervalli temporali. Le valutazioni cliniche nel corso dello studio furono effettuate ai Giorni 28, 55, 84, 111, 140 e 168 (la valutazione comprendeva la comparsa di eventuali anomalie comportamentali, della locomozione, la valutazione dell'auscultazione cardiaca e polmonare, la frequenza cardiaca e respiratoria, il polso, le mucose, la palpazione addominale, i linfonodi superficiali, la cute compresi i siti

di applicazione della soluzione topica di fluralaner e del collare, gli occhi, le pupille, le orecchie, il naso, la bocca, i denti, la lingua, l'ano, la vagina, l'orifizio penieno, le ghiandole mammarie, i testicoli, le articolazioni, le zampe, i cuscinetti plantari, la temperatura rettale) mentre la valutazione dello stato generale di salute (l'osservazione dei cani all'interno delle gabbie compreso il controllo del sito di applicazione del collare) è stata eseguita su tutti i cani una-due volte al giorno.

Il controllo del peso corporeo è stato registrato settimanalmente. Poiché lo studio è stato condotto in Australia, tutti i cani di entrambi i gruppi hanno ricevuto una dose di moxidectina al dosaggio minimo di 3 mcg/kg p.c. per la prevenzione della filariosi cardiopolmonare.¹⁰

RISULTATI E DISCUSSIONE

Nel cane, il trattamento concomitante con una soluzione topica di fluralaner e un collare a lento rilascio di deltametrina è risultato ben tollerato.

Durante il periodo di studio di 24 settimane, non sono stati rilevati segni clinici correlati al trattamento concomitante con una soluzione topica di fluralaner e un collare a lento rilascio di deltametrina. Nei cani di entrambi i gruppi (trattati e controllo) non è stato osservato alcun segno clinico correlato alla somministrazione di moxidectina. Tutti i segni clinici evidenziati sono stati considerati accidentali e comuni nelle colonie di cani (Tabella 2) e non coerenti con le reazioni avverse riportate sui fogli illustrativi dei singoli prodotti.^{1,5,10}

In due cani del gruppo trattato si è osservata l'insorgenza di reazioni cutanee transitorie localizzate in corrispondenza dell'area di applicazione del collare che sono state considerate correlate alla presenza del collare piuttosto che al trattamento concomitante con la soluzione di flu-

ralaner per via topica; tali reazioni risultano in accordo con quanto riportato sul foglio illustrativo del collare.⁵ In corrispondenza del punto di applicazione della soluzione topica di fluralaner non è stato rilevato alcun segno clinico. Gli altri segni clinici osservati comprendono rilievi di comune riscontro nelle colonie canine, come scolo oculare, presenza di papillomi o tartaro dentale; tali rilievi sono stati ritenuti non correlati all'uso di entrambi i prodotti, sia nel caso in cui questi vengano utilizzati singolarmente che in associazione (Tabella 2). Nel cane il trattamento concomitante con una soluzione topica di fluralaner e un collare a lento rilascio di deltametrina è risultato ben tollerato. I segni clinici osservati nel corso di questo studio sono in linea con quanto emerso durante lo studio precedente che aveva dimostrato come la somministrazione concomitante di fluralaner orale e deltametrina topica sia ben tollerata.

RINGRAZIAMENTI

Gli autori ringraziano la Von Berky Veterinary Services, Kurwongbah, Queensland, Australia, per l'assistenza fornita allo studio.

Tabella 2 - Segni clinici nel gruppo di trattamento e in quello di controllo

	Numero di cani affetti	
	Gruppo di trattamento	Gruppo di controllo
Lesioni cutanee a livello del sito del collare*	2	0
Lesioni cutanee in siti diversi rispetto al sito di somministrazione** (macule/scaglie/irritazione/eritema/papule/lesione/escara/papilloma/callosità/alopecia)	4	5
Altro**	Scolo oculare sieroso (4), aritmia sinusale (1), otite esterna (1), tartaro dentale (2)	Acari dell'orecchio (1), zoppia (1), tartaro dentale (2), rumori respiratori toracici (1), scolo oculare sieroso (1), starnuti nasali (1)

*In coerenza con quanto riportato nel foglietto illustrativo.
**Nessuno di questi rilievi è stato correlato al trattamento, per diversi motivi: la loro incidenza è stata pari nei due gruppi, sono stati osservati già prima del trattamento, erano di natura temporanea, non erano correlati cronologicamente alla somministrazione dei trattamenti, sono stati osservati solamente in singoli soggetti. Tali rilievi sono inoltre di comune riscontro nelle colonie di cani.

PUNTI CHIAVE

- La soluzione di fluralaner spot-on protegge i cani dall'infestazione di zecche e pulci e la deltametrina può essere impiegata per prevenire la *leishmaniosi*.
- Per studiare la sicurezza dell'uso concomitante è stato applicato un collare a base di deltametrina per sei mesi ed è stata somministrata una soluzione di fluralaner spot-on per cani per 3 volte a intervalli di otto settimane.
- Nessun rilievo clinico è stato correlato alla somministrazione concomitante dei due prodotti.
- Nel cane il trattamento concomitante con una soluzione topica di fluralaner e un collare a base di deltametrina a lento rilascio è ben tollerato.

Concurrent treatment with topical fluralaner is well tolerated in dogs fitted with deltamethrin collar

Summary

Introduction and aim - Fluralaner is a systemic ectoparasiticide providing flea- and tick-control for twelve weeks following single topical administration. Deltamethrin impregnated collars provide anti-feeding activity against phlebotomine sandfly for 5 months, thereby preventing transmission of *Leishmania* spp. This study investigated the safety of concurrent topical administration of fluralaner (Bravecto™ spot-on solution for dogs, MSD Animal Health) and deltamethrin (Scalibor™ Protector Band, MSD Animal Health).

Materials and methods - Ten dogs were fitted one deltamethrin collar for six months and were concurrently administered fluralaner at the maximum clinical dose of 56 mg/kg BW on three occasions (days 0, 56 and 112) topically. The ten dogs in the control group received neither fluralaner nor deltamethrin. All dogs were observed for general health, weighed weekly and examined by a veterinarian at multiple time points throughout the study. Since the study was performed in Australia all dogs received oral moxidectin monthly for heartworm prevention.

Results and discussion - Throughout the study period of 24 weeks, there were no clinical findings related to concurrent topical treatment with fluralaner in dogs fitted with a deltamethrin collar. No clinical findings were observed associated with moxidectin administration. Two dogs in the treatment group showed transient localized skin reactions at the collar application site, which were considered to be caused by mechanical irritation and were consistent with the product leaflet. No findings were observed at the topical fluralaner administration site. There were no obvious changes in bodyweights.

BIBLIOGRAFIA

1. European Commission. Product information Bravecto™ spot-on solution for dogs, Annex 1 Summary of product characteristics. In: Community register of veterinary medicinal products. 2017. http://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2016/20160517134628/anx_134628_en.pdf. Accessed April 21, 2017.
2. Kilp S, Ramirez D, Allan MJ *et al.* Comparative pharmacokinetics of fluralaner in dogs and cats following single topical or intravenous administration. *Parasites and Vectors* 9:296-302, 2016.
3. Fourie JJ, Liebenberg JE, Horak IG *et al.* Efficacy of orally administered fluralaner (Bravecto™) or topically applied imidacloprid/moxidectin (Advocate™) against generalized demodicosis in dogs. *Parasites and Vectors* 8:187-193, 2015.
4. Taenzler J, de Vos C, Roepke RKA *et al.* Efficacy of fluralaner against *Otodectes cynotis* infestations in dogs and cats. *Parasites and Vectors* 10:30-35, 2017.
5. SPC_114758 Scalibor Protectorband 4% w/w 48 cm collar for small and medium sized dogs and SPC_114757 Scalibor Protectorband 4% w/w 65 cm collar for large sized dogs. 2015. http://www.vmd.defra.gov.uk/ProductInformationDatabase/SPC_Documents/SPC_114758.DOC. Accessed April 21, 2017.
6. Riassunto delle caratteristiche del prodotto - Scalibor Protectorband 48 cm collare antiparassitario per cani e Riassunto delle caratteristiche del prodotto - Scalibor Protectorband 65 cm collare antiparassitario per cani. 2015. https://www.vetinfo.sanita.it/j6_prontuario/farmaci/public/prodottomd/. Accessed June 01, 2017.
7. Walther FM, Allan MJ, Roepke RKA. Plasma pharmacokinetic profile of fluralaner (Bravecto™) and ivermectin following concurrent administration to dogs. *Parasites and Vectors* 8:508-512, 2015.
8. Walther FM, Fisara P, Allan MJ *et al.* Safety of concurrent treatment of dogs with fluralaner (Bravecto™) and milbemycin oxime - praziquantel. *Parasites and Vectors* 7:481-483, 2014.
9. Walther FM, Fisara P, Allan MJ *et al.* Safety of the concurrent treatment of dogs with Bravecto™ (fluralaner) and Scalibor™ Protectorband (deltamethrin). *Parasites and Vectors* 7:105-106, 2014.
10. U.S. Food and Drug Administration, Center for Veterinary Medicine. NADA 141-051 ProHeart™ for Dogs. 1997. <https://www.fda.gov/AnimalVeterinary/Products/ApprovedAnimalDrugProducts/FOIADrugSummaries/ucm116537.htm>. Accessed April 28, 2017.