



PESQUISA

Acesso Aberto

O efeito do alimento na farmacocinética do fluralaner oral em cães.

Feli M Walther*, Mark J Allan, Rainer KA Roepke e Martin C Nuernberger.

Resumo

Retrospecto: Fluralaner é um novo ectoparasiticida sistêmico para cães que proporciona controle de longa duração das pulgas e carrapatos após uma única dose oral. A farmacocinética dos medicamentos administrados oralmente pode ser influenciada pela alimentação. Este estudo investigou a influência da alimentação concomitante na farmacocinética do fluralaner.

Métodos: Doze beagles em jejum ou alimentados receberam uma única administração oral de 25 mg de fluralaner/kg de peso corporal em um comprimido mastigável. Amostras do plasma foram coletadas em múltiplos momentos após o tratamento para análise da concentração de fluralaner. Observações clínicas foram realizadas em todos os cães a intervalos regulares durante todo o estudo.

Resultados: O fluralaner foi prontamente absorvido nos cães em jejum ou alimentados tratados com uma dose de 25 mg/kg PC com t_{max} médio similar para ambos os grupos. Nos cães alimentados, a AUC e a C_{max} foram aumentadas comparadas aos cães em jejum, a um fator de 2,5 e 2,1 respectivamente. A diferença na AUC e na C_{max} entre os grupos alimentados e em jejum foi estatisticamente significativa. Nenhum evento adverso foi observado após a administração de fluralaner aos cães em jejum e alimentados.

Conclusões: O fluralaner é absorvido em grau considerável nos cães em jejum e alimentados. A administração dos comprimidos mastigáveis de fluralaner com alimento aumenta significativamente a biodisponibilidade.

Unitermos: Fluralaner, Cão, Farmacocinética, Efeito do alimento, Jejum.

Retrospecto

Fluralaner é um novo composto inseticida e acaricida administrado sistemicamente que fornece eficácia de longa duração após a administração oral a cães. O fluralaner pertence a uma nova classe de compostos, as isoxazolininas. Um estudo de campo mostrou que uma única dose de fluralaner administrada oralmente a cães fornece pelo menos doze semanas de controle de pulgas e carrapatos [1]. A longa duração da atividade oferece um tratamento mais conveniente do que os tratamentos mensais de controle de pulgas e carrapatos, com uma vantagem potencial da aderência ao tratamento, reduzindo o risco de doenças transmitidas por vetores.

A alimentação afeta a fisiologia gastrointestinal e, portanto, pode influenciar a farmacocinética de um medicamento administrado concomitantemente através de absorção reduzida, retardada, aumentada ou acelerada; além disso, existem medicamentos sem interação com alimento [2-4]. A farmacocinética alterada pode ter um impacto na atividade clínica do fluralaner [3,4]. Por exemplo, um aumento na absorção em um animal alimentado pode levar a um período de eficácia prolongado. A administração dos comprimidos de fluralaner na hora ou perto da hora da alimentação pode ser uma opção escolhida por alguns donos de cães para

facilitar a administração do comprimido mastigável. Um efeito medicamento-alimento não pode ser previsto em bases científicas e estudos específicos são necessários para investigar os possíveis efeitos [2-4]; portanto, este estudo foi realizado para avaliar o impacto do alimento no perfil farmacocinético dos comprimidos mastigáveis de fluralaner.

Métodos

Este estudo foi conduzido em conformidade com a estrutura da legislação alemã de proteção dos animais e a aprovação ética foi obtida antes de iniciar o estudo (referência da autorização 23 177-07 /G 08-4-003). Os cães foram mantidos em recinto fechado em baias com pisos vedados e alojados individualmente até 3 dias após a administração do comprimido. Eles tinham acesso a água *ad libitum* durante todo o período do estudo e eram alimentados com uma dieta canina padrão (Bosch Tiernahrung GmbH&Co. KG; ração em farelo seca; composição: proteína 21%, gordura 6%, fibra natural 7%, cinza bruta 6%, umidade 10%). 12 beagles saudáveis foram alocados a um grupo de estudo *alimentado* ou *em jejum* ordenando-os por sexo de acordo com o peso corporal crescente e designando os cães alternadamente a cada grupo (Tabela 1).

* Correspondência: fel.walther@msd.de

MSD Animal Health Innovation GmbH, Zur Propstei, 55270 Schwabenheim, Germany.

© 2014 Walther et al.; licenciado pela BioMed Central Ltd. Este é um artigo de Acesso Aberto distribuído de acordo com os termos da Licença com Atribuição da Creative Commons (<http://creativecommons.org/licenses/by/2.0>) que permite o uso, distribuição e reprodução irrestritos em qualquer meio, desde que o trabalho original seja apropriadamente citado. A renúncia com dedicação ao domínio público da Creative Commons (<http://creativecommons.org/publicdomain/zero/1.0/>) aplica-se aos dados disponibilizados neste artigo, salvo se declarado em contrário.

Tabela 1. Grupos de cães em jejum e alimentados para avaliação dos parâmetros farmacocinéticos do fluralaner.

		Grupo em jejum	Grupo alimentado
Sexo	Macho	4	3
	Fêmea	2	3
Peso corporal (kg)	Média	14,0	13,5
	Faixa	12,2 – 16,6	12,0 – 15,6

Todos os cães foram tratados uma vez oralmente com 25 mg fluralaner/kg de peso corporal no dia 0 usando comprimidos mastigáveis contendo fluralaner. Os comprimidos mastigáveis foram cortados para obter a dose alvo individual. Os comprimidos foram colocados no fundo da língua e a deglutição estimulada com uma pequena quantidade de água de torneira.

Ambos os grupos ficaram em jejum por 25 horas antes da administração do fluralaner. Aos cães do grupo *alimentado* foi oferecida metade da ração diária normal 15 minutos antes da administração do fluralaner e a metade restante imediatamente após a administração. Os cães do grupo *em jejum* receberam os comprimidos mastigáveis de fluralaner oralmente sem alimentação e continuaram sem alimentação por mais 8 horas. Os cães foram observados a intervalos regulares para quaisquer achados clínicos durante todo o estudo. O supervisor veterinário do estudo avaliava os eventuais achados clínicos quanto à sua relação com o tratamento com fluralaner. Todos os achados relacionados ao tratamento eram classificados como eventos adversos.

Amostras de sangue para a determinação da concentração plasmática do fluralaner foram coletadas antes da administração do comprimido e em 2, 4 e 8 horas, e então 1, 2, 3, 4, 7, 14, 21, 28, 42, 56, 70, 84 e 91 dias após a administração do comprimido. Os momentos de amostragem do sangue foram selecionados com base em dados farmacocinéticos anteriores (observações não publicadas), para cobrir a rápida absorção inicial, a redistribuição e a eliminação prolongada ao longo de 13 semanas após o tratamento oral. As concentrações plasmáticas sanguíneas do fluralaner foram determinadas usando extração de fase sólida automatizada acoplada a cromatografia líquida com espectrometria de massa (Online-SPE - HPLC/MS/MS; limite inferior de quantificação 5 ng/ml). O método bioanalítico foi validado com base nas diretrizes regulamentares [5,6].

A avaliação da farmacocinética do fluralaner foi baseada na concentração plasmática do composto-mãe para a área sob a curva do tempo 0 até o momento da última amostragem associada a uma concentração quantificável (91 dias após a administração, AUC_{0-91d}), concentração plasmática máxima (C_{max}) e tempo até a C_{max} (t_{max}). Os parâmetros farmacocinéticos foram calculados usando métodos não compartimentados (WinNonlin 5.2.1, Pharsight, Mountain View, Califórnia). A AUC_{0-91d} foi calculada usando o método trapezoidal linear.

O efeito do alimento na farmacocinética do fluralaner foi calculado por comparação das médias da AUC_{0-91d} e a C_{max} de ambos os grupos, de acordo com as seguintes

relações:

$AUC_{0-91d}(\text{alimentado})/AUC_{0-91d}(\text{em jejum})$ ou $C_{max}(\text{alimentado})/C_{max}(\text{em jejum})$. Os dados estatísticos (SAS® Language: Reference, Versão 9.3, SAS Institute Inc., Cary, NC, USA) foram calculados usando o cão individual como unidade experimental.

Resultados e discussão

O fluralaner administrado oralmente foi prontamente absorvido (média do T_{max} de 1 dia) tanto nos cães em jejum como nos alimentados e foi quantificável em ambos os grupos durante todo o período do estudo (Figura 1). A razão da AUC_{0-91d} calculada entre os dois grupos foi 2,5 e a razão da C_{max} foi 2,1; a AUC_{0-91d} e a C_{max} foram significativamente mais altas no grupo alimentado (Tabela 2). Por outro lado, o t_{max} não foi significativamente diferente entre ambos os grupos do estudo (Tabela 2). Muitos medicamentos que mostram interações com alimentos na forma de absorção aumentada também exibem absorção retardada [2]. No presente estudo, a similaridade entre os grupos alimentados e em jejum no tempo até atingir as concentrações plasmáticas máximas indica que a absorção do fluralaner e portanto, o início do efeito parasiticida, não é retardado pela alimentação.

O alimento pode também afetar a distribuição do medicamento, o metabolismo e a eliminação [3,4]. No entanto, o padrão similar de concentração plasmática em ambos os grupos do presente estudo (Figura 1) indica que a condição alimentada do cão não tem nenhum efeito na subsequente distribuição, metabolismo ou excreção do fluralaner.

A extensão da interação medicamento-alimento pode ser afetada pela formulação do medicamento [2,3]. No entanto, a formulação em comprimido usada no presente estudo é equivalente à formulação desenvolvida para o produto comercial final Bravecto™; portanto, considera-se que os resultados do presente estudo representem a interação medicamento-alimento para o Bravecto™.

Para alguns cães, a biodisponibilidade é aumentada com o aumento do conteúdo de gordura dietética, enquanto que a fibra dietética pode reduzir a disponibilidade do medicamento [3]. Para este estudo, uma dieta com baixo teor de gordura e alto conteúdo de fibra disponível no mercado foi usada com a expectativa de que isto pudesse minimizar possivelmente o efeito da dieta na disponibilidade do fluralaner. Contudo, o efeito do alimento no fluralaner pode ser similar para outros tipos de dietas.

O momento da alimentação em relação ao tratamento oral pode impactar as interações medicamentosas [3]. No presente estudo, todos os cães do grupo alimentado consumiram completamente a porção inicial da ração diária antes da administração do fluralaner e rapidamente consumiram o restante da ração diária após a administração. Portanto, a administração recomendada para os comprimidos mastigáveis Bravecto™ é na hora ou próxima da hora da alimentação.

A coadministração de um medicamento com alimento pode reduzir ou aumentar a variabilidade interindividual

nas concentrações plasmáticas do medicamento [3]. No presente estudo, tanto a AUC como a C_{max} , mostraram desvios padrão mais baixos no grupo alimentado, indicando variabilidade individual menos pronunciada e fornecendo um motivo adicional para recomendar a coadministração com alimento.

Este estudo não avaliou o impacto de quantidades de alimento menores do que a ração diária na farmacocinética do fluralaner no momento do tratamento; no entanto, é possível que a coadministração com quantidades menores de alimento vá também

aumentar a biodisponibilidade do fluralaner.

No presente estudo, não foram observados achados clínicos nos cães de qualquer grupo após o tratamento, indicando um evento adverso; portanto, não se considera que o aumento na biodisponibilidade do fluralaner esteja associado a um risco aumentado de toxicidade, como foi sugerido por outros compostos [4]. Em apoio a isto, a segurança do fluralaner após a administração de uma alta dose oral foi detalhadamente investigada, confirmando uma alta margem de segurança do fluralaner [7].

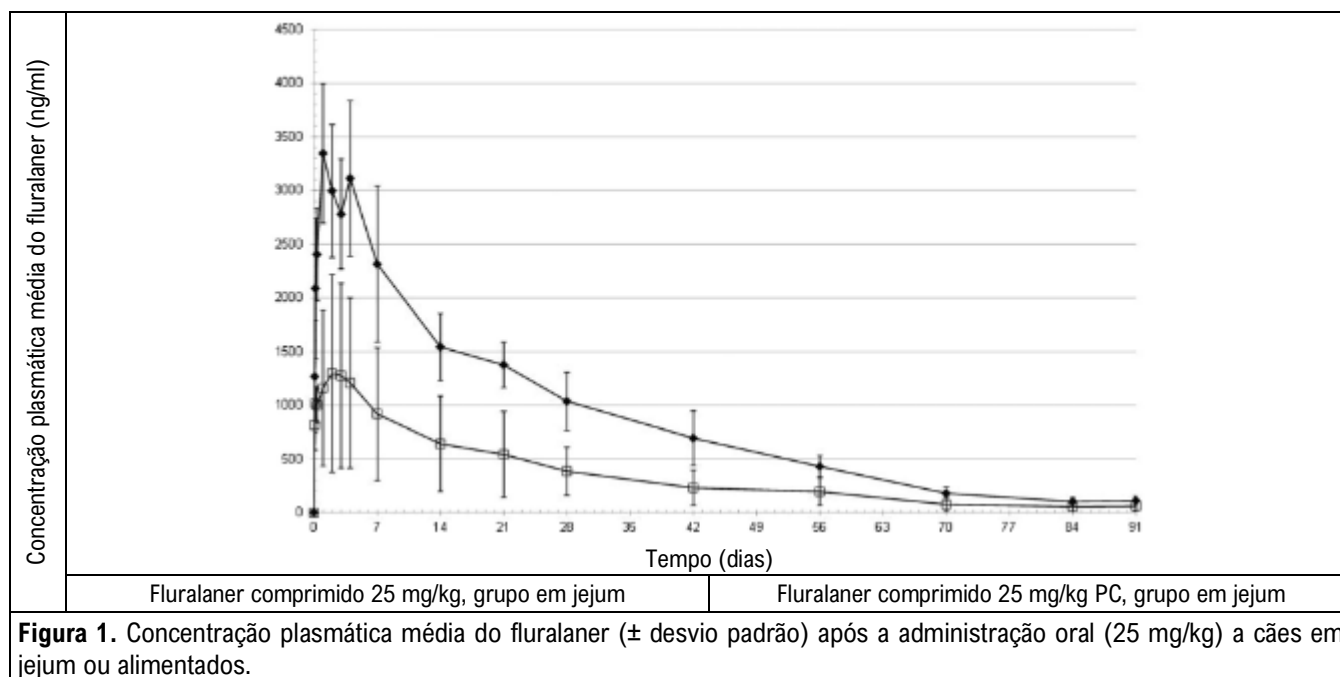


Tabela 2. Parâmetros farmacocinéticos do fluralaner após a administração oral (25 mg/kg) a cães em jejum e alimentados.

Parâmetro	Unidade	Grupo em jejum	Grupo alimentado	Valor de P	Relação (alimentado/em jejum)
		Média \pm DP	Média \pm DP		
		(faixa)	(faixa)		
C_{max}	(ng/mL)	1591 \pm 708	3377 \pm 669	0,0015	2,1
		(1037-2683)	(2325 - 4326)		
t_{max}	(dia)	1,3 \pm 1,2	1,4 \pm 1,3	0,8096	-
		(0,17- 3,00)	(0,33- 4,00)		
AUC _{0-91d}	(dia*ng/mL)	31369 \pm 20654	78785 \pm 11440	0,0022	2,5
		(14316 - 63557)	(60862 - 91854)		

DP: Desvio padrão

Conclusões

O fluralaner é um novo inseticida e acaricida potente, com duração de ação mais longa em cães do que os produtos comerciais atualmente disponíveis aplicados oral ou topicamente [1]. O fluralaner é formulado em comprimido mastigável oral e alguns donos de cães podem optar por facilitar a administração ministrando o medicamento na hora ou próximo da hora da alimentação. Os resultados deste estudo mostram que o fluralaner é rapidamente absorvido tanto em cães em jejum como em alimentados, sendo detectável no plasma por mais de 12 semanas em ambos os grupos. A administração oral do fluralaner aos cães junto com sua

ração total resultou em exposição total ao medicamento ao longo dos 91 dias subsequentes 2,5 vezes maior do que nos cães tratados enquanto estavam em jejum. Similarmente, a concentração plasmática máxima foi 2,1 vezes maior nos cães totalmente alimentados comparados aos cães em jejum.

A administração na hora da alimentação mais do que duplica a biodisponibilidade do fluralaner e esta diferença é estatisticamente significativa. Por esses motivos, a administração dos comprimidos mastigáveis de fluralaner na hora ou próxima da hora da alimentação é recomendada.

Conflito de interesses

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

Contribuições dos autores

FMW, MJA, RKAR e MCN 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 pessoal da MSD Animal Health envolvido no estudo.

Recebido em: 18 de dezembro de 2013, Aceito em: 26 de fevereiro de 2014
Publicado em: 5 de março de 2014

Referências

1. 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.
2. Welling PG: Effects of food on drug absorption. *Annu Rev Nutr* 1996, 16:383-415.
3. Singh BN: Effects of food on clinical pharmacokinetics. *Clin Pharmacokinet* 1999, 37:213-255.
4. Schmidt LE, Dalhoff K: Food-drug interactions. *Drugs* 2002, 62:1481-1502.
5. FDA: *Guidance for Industry, Bioanalytical Method Validation*. Rockville: U.S. Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration, Center for Drug Evaluation and Research (CDER), Center for Veterinary Medicine (CVM); 2001.
6. EMEA: *Guidelines for the Conduct of Pharmacokinetic Studies in Target Animal Species*. London: The European Agency for the Evaluation of Medicinal Products/Committee for Veterinary Medicinal Products, EMEA/CVMP/133/ 99-Final; 1999.
7. 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.

doi:10.1186/1756-3305-7-84

Cite este artigo como: Walther *et al.*: The effect of food on the pharmacokinetics of oral fluralaner in dogs. *Parasites & Vectors* 2014 7:84.

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

