

Evaluación de la efectividad, tolerancia y residualidad de una formulación oral a base de fluralaner de aplicación mensual¹ y una formulación oral a base de sarolaner de aplicación mensual² para el tratamiento y control de pulgas en caninos naturalmente infestados

Luis Alfredo Chávez Balarezo*, Valeria Patricia Liao Grimaldi**

*Jefe de Investigación en Agrovet Market S.A., **Asistente de Investigación en Agrovet Market S.A.

Código de Reporte Final 007-21

Resumen

El presente trabajo tuvo como objetivo determinar la efectividad de una tableta masticable a base de fluralaner para tratamiento y control de pulgas en caninos naturalmente infestados. Para ello se trabajó con 2 grupos de 30, y un grupo de 9 naturalmente infestados por pulgas (*Ctenocephalides felis*). Al grupo 1 (FLU) se le administró fluralaner a razón de 10-22 mg/Kg¹ por vía oral cada 28 días, al grupo 2 (SAR) se administró una formulación a base de sarolaner² a razón de 2-4 mg/Kg por vía oral cada 28 días y al grupo 3 (PLA) se le administró una tableta sin principio activo por animal. Se realizaron conteos para determinar la carga inicial de pulgas, y conteos control a las 8 horas, 1, 2, 7, 14, 21, 28, 35, 42, 49, 56, 70, 84 y 98 días post-tratamiento. FLU logró una efectividad superior a 99% a las 8 horas post aplicación, manteniéndose por encima del 99% desde el día 1 hasta el día 42. El día 49 post tratamiento se logró un 100% de efectividad en la reducción de pulgas; efectividad que se mantuvo hasta el día 98. Cabe mencionar que los animales sin tratamiento que convivieron con los animales FLU redujeron al 100% la cantidad de pulgas al día 98, lo que demuestra su gran efecto para el control de pulgas en el ambiente. En ningún caso se evidenció diferencias estadísticas significativas entre los grupos FLU y SAR. Se puede concluir que la aplicación de fluralaner a razón de 10-22 mg/Kg cada 28 días es altamente efectiva y segura para el control de pulgas en caninos.

Palabras clave: Fluralaner, pulgas, *Ctenocephalides felis*, caninos

Abstract

The present study aimed to determine the effectiveness of a chewable tablet based on fluralaner for the treatment and control of fleas in naturally infested dogs. Two groups of 30, and a group of 9 dogs, naturally infested by fleas (*Ctenocephalides felis*) were selected. Group 1 (FLU) was administered fluralaner at a rate of 10-22 mg/Kg¹ orally every 28 days, group 2 (SAR) was administered a formulation based on sarolaner² at a rate of 2-4 mg/Kg orally every 28 days and group 3 (PLA) was administered one tablet without active ingredient per animal. Counts were performed to determine the initial flea load, and control counts at 8 hours, 1, 2, 7, 14, 21, 28, 35, 42, 49, 56, 70, 84 and 98 days post-treatment. FLU achieved an effectiveness greater than 99% at 8 hours post application, staying above 99% from day 1 to day 42. On day 49 post treatment, 100% effectiveness was achieved in reducing fleas, and it was maintained until day 98. It is worth mentioning that the number of fleas on the untreated animals that lived with the FLU animals were reduced by 100% on day 98, which shows the great effect of FLU for the control of fleas in the environment. No statistically significant differences was evidenced between the FLU and SAR groups. In conclusion, the application of fluralaner at a rate of 10-22 mg/Kg every 28 days is highly effective and safe for the control of fleas in dogs.

Keywords: Fluralaner, fleas, *Ctenocephalides felis*, dogs

¹ Atrevia® One es una formulación oral a base de 50 mg de fluralaner por cada gramo de tableta, de aplicación mensual. Atrevia® es una marca Registrada de Agrovet Market S.A. en Perú.

² Simparica® es una formulación a base de sarolaner de aplicación mensual. Simparica® es una marca registrada de Zoetis Services LLC en Perú.

1. Introducción

Fluralaner es un ectoparasitario sistémico, perteneciente a la clase de las isoxazolininas, 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 γ -aminobutírico (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. larvas y *Ixodes* spp. ninfas). 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_{máx}) 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 evidencio 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).

2. Objetivos

Determinar la efectividad de fluralaner oral para el tratamiento y control de pulgas en caninos naturalmente infestados.

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 de Lima, Departamento de Lima, ubicado a una altitud de 73 msnm.

4. Fecha de Estudio y Duración

El estudio se llevó a cabo desde el Noviembre del 2020 hasta Marzo del 2021, y tuvo una duración total de 5 meses.

5. Materiales y Métodos

5.1. Diseño experimental

Se trabajó con 69 animales, tomando como unidad experimental a un canino. Se estableció 3 grupos experimentales, 2 grupos de 30 animales y un grupo de 9 animales.

Se empleó un método de randomización estratificada restrictiva empleando una tabla de números aleatorios. Se realizó un recuento de pulgas al día experimental "- 7" mediante la técnica de conteo visual por áreas (Dryden et al., 1994), en base al cual los animales fueron divididos en dos estratos según su carga parasitaria, considerando como punto de división la mediana obtenida. Así, se obtuvo: el estrato de perros con carga alta de pulgas (34 animales) y el estrato de perros con carga alta de pulgas (35 animales).

Los animales de cada estrato fueron aleatoriamente distribuidos en los tres grupos experimentales (15 animales de cada estrato en los grupos experimentales A y B; y 4 animales de carga baja y 5 de carga alta en el grupo C). De esta manera los grupos A y B fueron de 30 animales (15 perros con carga alta de pulgas y 15 perros con carga mediana de pulgas) y el grupo C contó con 9 animales.

El estudio fue enmascarado para el personal encargado del cuidado y alimentación de los animales, así como para los veterinarios encargados de realizar el conteo de pulgas.

La aplicación del tratamiento se realizó al día 0. La evaluación de la efectividad se realizó a las 8 horas, 1, 2, 7, 14, 21, 28, 35, 42, 49, 56, 70, 84 y 98 días post tratamiento, en base al número de pulgas total de cada animal.

Luego de la aplicación del tratamiento, los animales fueron evaluados clínicamente dentro de los 15 y 30 minutos posteriores al tratamiento para determinar la posible presencia de efectos adversos. A su vez, los animales fueron monitoreados diariamente para la observación de posibles reacciones adversas.

5.2. Animales de estudio

Los animales fueron caninos provenientes del albergue Can Martin, ubicado en Cieneguilla. Cada animal fue identificado mediante su nombre, código para el ensayo y fueron registrados fotográficamente. Los caninos fueron mayores de 6 meses, de ambos sexos, cualquier raza, con un peso mayor a 1 kg.

Se incluyeron animales con una infestación mayor a 5 pulgas por animal, según lo recomendado en estudios bajo infestaciones naturales (Marchiondo et al., 2013). Se excluyeron hembras lactantes, gestantes, animales que estuvieran recibiendo tratamientos que puedan interaccionar con el Producto Farmacéutico Veterinario en Investigación (PFVI) y animales que hayan recibido tratamiento antipulgas durante los 60 días antes del inicio del tratamiento.

5.3. Tratamientos

El presente PFVI fue una tableta masticable de administración oral a base 50 mg de fluralaner por gramo de tableta. Se tuvieron las siguientes presentaciones:

- Mini: para perros de 2.5 a 4.5 Kg
- Pequeños: para perros de 4.5 a 10 Kg
- Medianos: para perros de 10 a 20 Kg
- Grandes: para perros de 20 a 40 Kg

El grupo A (FLU) recibió una tableta masticable a base de fluralaner¹ a una dosis de 10-22 mg/kg por vía oral cada 28 días a los días 0, 28 y 56, el grupo B (SAR) recibió una tableta a base de sarolaner² a razón de 2-4mg/kg por vía oral cada 28 días a los días 0, 28 y 56, y el grupo C (PLA) recibió placebo (excipiente puro sin sustancia activa) a una dosis de 1 tableta por animal. La administración de las tabletas fue realizada por personas instruidas y aptas para dicha tarea.

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

El PFVI y productos controles que no fueron utilizados fueron llevados al laboratorio para su adecuada eliminación

6. Evaluación de Efectividad

Para determinar la carga de pulgas se utilizó la técnica conteo por áreas. Los recuentos de áreas se realizaron en seis lugares de cada perro: cuello, línea media dorsal, base de la cola, lateral izquierdo, lateral derecho y zona inguinal (Anexo N°1). Los recuentos de áreas se llevaron a cabo separando el cabello contra su dirección natural con ambas manos hasta que el área esté cubierta y se limitó a 1 minuto por ubicación. Aunque no hubo forma de asegurarse de que las pulgas no se cuenten dos veces, se tuvo cuidado de no volver a examinar ningún área, minimizando así la posibilidad de contar pulgas más de una vez. Las pulgas contadas no se eliminaron. Todos los recuentos de áreas para cada animal fueron realizados por una misma persona (Dryden et al., 1994).

Se evaluó la efectividad en base al porcentaje de reducción del número de pulgas, según la siguiente fórmula (Celentano & Szklo, 2019):

$$\text{Efectividad (\%)} = \frac{(x_{\text{basal}}) - (x_t)}{x_{d=-30}} \times 100$$

Donde:
x= Promedio de pulgas

¹ Atravia® One es una formulación oral a base de 50 mg de fluralaner por cada gramo de tableta, de aplicación mensual. Atravia® es una marca Registrada de Agrovét Market S.A. en Perú.

² Simparica® es una formulación a base de sarolaner de aplicación mensual. Simparica® es una marca registrada de Zoetis Services LLC en Perú.

t= tiempo post tratamiento (8 horas; 1, 2, 7, 14, 21, 28, 35, 42, 49, 56, 70, 84 y 98 días post-tratamiento).

Se identificó a los animales que presentaron dermatitis alérgica por pulgas, a los cuales se les realizará una observación clínica diaria, para evaluar si el tratamiento mejora la condición.

Se utilizó estadística descriptiva mediante medidas de tendencia central y de dispersión para presentar los datos obtenidos. Así también se usó la diferencia de cada medida con la basal para determinar el porcentaje de efectividad en cada animal para poder compararlo entre grupos. Para comprobar la distribución normal de los datos se utilizó el test de Shapiro-Wilk. Dada la distribución no normal de los datos se usó la prueba de kruskal wallis con su variante kwallis2 en el paquete estadístico. A su vez, se realizó un test de rangos signados de wilcoxon para determinar la diferencia estadística entre la medida basal de cada observación con el conteo respectivo post-tratamiento. Para el desarrollo del análisis estadístico se utilizó el programa estadístico Stata® v. 15.

7. Evaluación de Seguridad

Luego de la aplicación del tratamiento, los animales fueron evaluados clínicamente dentro de los 15 y 30 minutos posteriores al tratamiento para determinar la posible presencia de efectos adversos. A su vez, los animales fueron monitoreados diariamente para la observación de posibles reacciones adversas, tanto reacciones locales como reacciones sistémicas. De existir alguna reacción adversa al producto, el animal afectado habría sido excluido del estudio y los efectos adversos reportados en el informe final de estudio.

8. Resultados

La media, mediana, los rangos de conteo y la efectividad para cada grupo puede ser observada en el Cuadro N°1. Los datos nos indican que tanto FLU como el SAR lograron una efectividad superior a 98% a las 8 horas post aplicación.

La efectividad se mantuvo en ambos grupos por encima de 99% desde el día 1 hasta el día 28, donde se logró llegar al 100%. Esta efectividad del 100% se mantuvo hasta el día 98.

PLA, a pesar de no haber recibido ningún tratamiento mostró una notable reducción en el

número de pulgas. A las 8 horas esta reducción apenas superó el 30%; sin embargo, desde el día 1 hasta el día 42 la reducción de pulgas estuvo alrededor de 80%. Desde el día 56 hasta el día 84, la efectividad se mantuvo por encima del 93%, llegando a 100% al día 98.

La reducción del número de pulgas en los animales no tratados demuestra el efectivo control ambiental que posee el Fluralaner; al haber estado en el mismo ambiente que los animales tratados con FLU, el número de pulgas se redujo.

Se detectó un total de 19 animales con cuadros compatibles a dermatitis alérgica por picadura de pulgas (7 de FLU y 12 de SAR). El 100% de estos animales mostraron una recuperación evidente desde los 2 días post-tratamiento, mostrando una recuperación total a los 14 días.

No existió diferencias estadísticas significativas entre los grupos al inicio del estudio. A las 8 horas post-tratamiento, se evidencia una diferencia estadística significativa entre FLU y SAR con PLA; diferencia que se repite al día 2 post-tratamiento.

En el día 1, así como en los días 7, 14, 28, 42, 56, 70, 84 y 98 post-tratamiento no se evidenció diferencias estadísticas significativas entre ninguno de los grupos. Esto se debe a que el número de pulgas de los animales de PLA se vió reducida por el efecto ambiental del fluralaner de los animales tratados.

Al realizar la prueba de rangos signados de wilcoxon se determinó que desde las 8 horas post-tratamiento, hasta el final del estudio, la reducción de pulgas en los grupos tratados fue estadísticamente diferente que su conteo basal.

9. Conclusiones

- La aplicación de fluralaner oral a una dosis de 10-22 mg/Kg¹ es efectiva para el tratamiento de pulgas.
- El efecto residual en el control de pulgas, luego de 3 aplicaciones de fluralaner oral a dosis de 10-22 mg/Kg¹ cada 28 días se mantiene hasta por un mínimo de 98 días.
- El efecto ambiental de la administración oral de fluralaner a una dosis de 10-22 mg/Kg¹ es capaz de reducir las infestaciones de pulgas en caninos no tratados que vivan en el mismo ambiente que caninos tratados.
- No se evidenció diferencias estadísticas entre la aplicación oral de fluralaner a razón de 10-

¹ Atrivia® One es una formulación oral a base de 50 mg de fluralaner por cada gramo de tableta, de aplicación mensual.

Atrivia® es una marca Registrada de Agrovot Market S.A. en Perú.

22 mg/Kg¹ y la aplicación oral de sarolaner a dosis de 2-4 mg/Kg¹.

- El uso de fluralaner oral a dosis de 10-22 mg/Kg es seguro para su uso en el tratamiento y control de pulgas en caninos naturalmente infestados.

10. Autores del RF

Agrovet MARKET

Luis Chávez
Jefe de Investigación
Animales Menores y Farmacovigilancia
Agrovet Market S.A.

Agrovet MARKET

Valeria Liao
Asistente de Investigación
Animales Menores y Farmacovigilancia
Agrovet Market S.A.

11. Referencias Bibliográficas

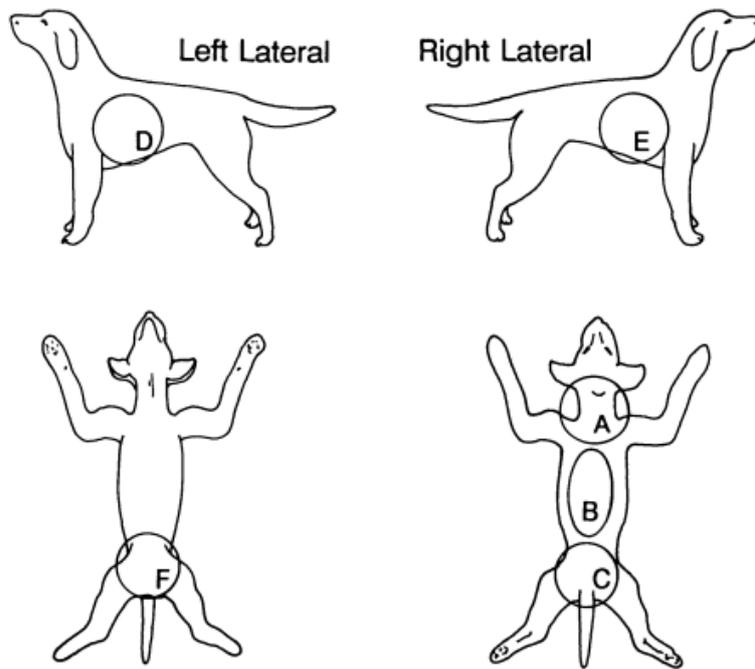
- Celentano, D. D., & Szkló, M. (2019). *Gordis Epidemiology* (6th edition). Elsevier Inc.
- Dryden, M. W., Boyer, J. F., & Smith, V. (1994). Techniques for estimating on-animal populations of *Ctenocephalides felis* (Siphonaptera: Pulicidae). *Journal of Medical Entomology*, 31(4), 631-634. <https://doi.org/10.1093/jmedent/31.4.631>
- Gassel, M., Wolf, C., Noack, S., Williams, H., & Ilg, T. (2014). The novel isoxazoline ectoparasiticide fluralaner: Selective inhibition of arthropod γ -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). <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 pyrethroid-resistant 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>
- Marchiondo, A. A., Holdsworth, P. A., Fourie, L. J., Rugg, D., Hellmann, K., Snyder, D. E., & Dryden, M. W. (2013). World Association for the Advancement of Veterinary Parasitology (W.A.A.V.P.) second edition: Guidelines for evaluating the efficacy of parasiticides for the treatment, prevention and control of flea and tick infestations on dogs and cats. *Veterinary Parasitology*, 194(1), 84-97. <https://doi.org/10.1016/j.vetpar.2013.02.003>
- Rohdich, N., Roepke, R. K., & Zschiesche, E. (2014). 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. *Parasites and Vectors*, 7(1), 1-5. <https://doi.org/10.1186/1756-3305-7-83>
- Taenzler, J., Wengenmayer, C., Williams, H., Fourie, J., Zschiesche, E., Roepke, R. K., & Heckerroth, A. R. (2014). Onset of activity of fluralaner (BRAVECTO™) against Ctenocephalides felis on dogs. *Parasites and Vectors*, 7(1), 1-4. <https://doi.org/10.1186/s13071-014-0567-6>
- 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), 1-3. <https://doi.org/10.1186/1756-3305-7-86>
- Williams, H., Young, D. R., Qureshi, T., Zoller, H., & Heckerroth, A. R. (2014). Fluralaner, a novel isoxazoline, prevents flea (*Ctenocephalides felis*) reproduction in vitro and in a simulated home environment. *Parasites and Vectors*, 7(1), 1-6. <https://doi.org/10.1186/1756-3305-7-275>

¹ Simparica® es una formulación a base de sarolaner de aplicación mensual. Simparica® es una marca registrada de Zoetis Services LLC en Perú.

12. Anexos

Anexo N°1

Figura 1. Zonas de conteo por áreas



Anexo N°2

Cuadro 1. Media, mediana, rangos de conteo y efectividad de cada grupo para el control de pulgas en cada fecha de muestreo

		FLU	SAR	PLA
Basal	Media (Mediana)	108.76(82)	113.43(101.5)	66.83(56)
	Rango de conteo	12-286	5-271	5-149
	Efectividad	-	-	-
8 horas	Media (Mediana)	0.15(0)	0.03(0)	18(2.5)
	Rango de conteo	0-3	0-1	0-83
	Efectividad	99.86%	99.97%	73.07%
Día 1	Media (Mediana)	0.03(0)	0.17(0)	0.33(0)
	Rango de conteo	0-1	0-4	0-1
	Efectividad	99.97%	99.85%	99.50%
Día 2	Media (Mediana)	0.09(0)	0.1(0)	0(0)
	Rango de conteo	0-3	0-2	0
	Efectividad	99.92%	99.91%	100.00%
Día 7	Media (Mediana)	0.21(0)	0.21(0)	0.5(0)
	Rango de conteo	0-3	0-4	0-63
	Efectividad	99.80%	99.82%	99.25%
Día 14	Media (Mediana)	0.03(0)	1.29(0)	0(0)
	Rango de conteo	0-1	0-35	0
	Efectividad	99.97%	98.87%	100.00%
Día 21	Media (Mediana)	0.09(0)	0.68(0)	0(0)
	Rango de conteo	0-2	0-18	0
	Efectividad	99.92%	99.40%	100.00%
Día 28	Media (Mediana)	0(0)	4(0)	0(0)
	Rango de conteo	0	0-107	0
	Efectividad	100.00%	96.47%	100.00%
Día 35	Media (Mediana)	0.06(0)	0.07(0)	0(0)
	Rango de conteo	0-2	0-2	0
	Efectividad	99.94%	99.94%	100.00%
Día 42	Media (Mediana)	0.03(0)	0.04(0)	0(0)
	Rango de conteo	0-1	0-1	0
	Efectividad	99.97%	99.97%	100.00%
Día 49	Media (Mediana)	0(0)	0(0)	0(0)
	Rango de conteo	0	0	0
	Efectividad	100.00%	100.00%	100.00%
Día 56	Media (Mediana)	0(0)	0(0)	0(0)
	Rango de conteo	0	0	0
	Efectividad	100.00%	100.00%	100.00%
Día 70	Media (Mediana)	0(0)	0(0)	0(0)
	Rango de conteo	0	0	0
	Efectividad	100.00%	100.00%	100.00%
Día 84	Media (Mediana)	0(0)	0(0)	0(0)
	Rango de conteo	0	0	0
	Efectividad	100.00%	100.00%	100.00%
Día 98	Media (Mediana)	0(0)	0(0)	0(0)
	Rango de conteo	0	0	0
	Efectividad	100.00%	100.00%	100.00%

FLU= fluralaner oral a 10-22 mg/Kg¹, SAR =sarolaner oral a 2-4 mg/Kg², PLA=placebo

¹ Atrivia® One es una formulación oral a base de 50 mg de fluralaner por cada gramo de tableta, de aplicación mensual. Atrivia® es una marca Registrada de Agrovét Market S.A. en Perú.

² Simparica® es una formulación a base de sarolaner de aplicación mensual. Simparica® es una marca registrada de Zoetis Services LLC en Perú.