

RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO

1. DENOMINACIÓN DEL MEDICAMENTO VETERINARIO

Closamectin 5 mg/ml/125 mg/ml Solución inyectable para bovino y ovino

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Un ml de medicamento contiene:

Sustancia activas

Ivermectina	5 mg
Closantel (como dihidrato sódico de closantel)	125 mg
(equivalente a 135,9 mg de dihidrato sódico de closantel)	

Excipientes

Sulfoxilato de formaldehido sódico	5 mg
------------------------------------	------

Para la lista completa de excipientes, véase la sección 6.1

3. FORMA FARMACÉUTICA

Solución inyectable.
Solución transparente de color ámbar.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Especies de destino:

Bovino y ovino.

4.2 Indicaciones de uso, especificando las especies de destino

Bovino:

Para el tratamiento de infestaciones mixtas de trematodos (fasciola) y nemátodos o artrópodos debidas a vermes redondos gastrointestinales, vermes pulmonares, vermes oculares, barros, ácaros y piojos.

Vermes redondos gastrointestinales

Ostertagia ostertagi (incluyendo estadios larvarios inhibidos), *Ostertagia lyrata* (adultos), *Haemonchus placei* (adultos e inmaduros), *Trichostrongylus axei* (adultos e inmaduros), *Trichostrongylus colubriformis* (adultos e inmaduros), *Cooperia oncophora* (adultos e inmaduros), *Cooperia punctata* (adultos e inmaduros), *Cooperia pectinata* (adultos e inmaduros), *Oesophagostomum radiatum* (adultos e inmaduros), *Nematodirus helvetianus* (adultos), *Nematodirus spathiger* (adultos), *Strongyloides papillosus* (adultos), *Bunostomum phlebotomum* (adultos e inmaduros), *Toxocara vitulorum* (adultos), *Trichuris* spp.

Vermes pulmonares

Dictyocaulus viviparus (adultos y cuarto estadio larvario)

Trematodos hepáticos (duelas)

Fasciola gigantica, *Fasciola hepatica*

Tratamiento de la fasciola a las 12 semanas (madura) > 99% eficacia.

Tratamiento de la fasciola a las 7 semanas (inmadura tardía) > 90% eficacia.

Vermes oculares (adultos)

Thelazia spp

Barros (estadios parasitarios)

Hypoderma bovis, *Hypoderma lineatum*

Piojos

Linognathus vituli, *Haematopinus eurysternus*, *Solenopotes capillatus*

Ácaros de la sarna

Psoroptes ovis (syn *P. communis* var *bovis*), *Sarcoptes scabiei* var *bovis*

El medicamento veterinario también se puede usar como ayuda en el control del piojo masticador *Damalinea bovis* y el ácaro de la sarna *Chorioptes bovis*, aunque puede que la eliminación no sea completa.

Ovino:

Para el tratamiento de infestaciones mixtas de trematodos (*Fasciola spp.*) y nemátodos o artrópodos debidas a vermes redondos gastrointestinales, trematodos, vermes pulmonares, reznos nasales y ácaros de ovinos.

Vermes redondos gastrointestinales

Teladorsagia circumcincta (incluyendo L4 inhibidos), *Teladorsagia trifurcata* (adultos y L4), *Haemonchus contortus* (incluyendo L4 inhibidos), *Trichostrongylus axei* (adultos), *Trichostrongylus colubriformis* (adultos y L4), *T. vitrinus* (adultos), *Cooperia curticei* (adultos y L4), *Oesophagostomum columbianum* (adultos y L4), *O. venulosum* (adultos), *Chabertia ovina* (adultos y L4), *Nematodirus filicollis* (adultos y L4), *Trichuris ovis* (adultos).

[L4 = Cuarto estado larvario]

Vermes pulmonares

Dictyocaulus filarias (adultos y cuarto estadio larvario)

Protostrongylus rufescens (adultos)

Fasciola hepática (adultos y formas inmaduras de 7 semanas)

Fasciola gigantica, *Fasciola hepatica*

Reznos nasales

Oestrus ovis

Ácaros de la sarna

Psoroptes ovis (el tratamiento requiere una segunda inyección de un medicamento compuesto sólo por ivermectina 7 días después. Véase la sección 4.4 y 4.9).

Las cepas de *Haemonchus contortus* y *Teladorsagia circumcincta* resistentes a benzimidazoles son también sensibles a este medicamento.

4.3 **Contraindicaciones**

No usar por vía intravenosa o intramuscular.

No usar en caso de hipersensibilidad conocida a las sustancias activas o a algún excipiente.

Las avermectinas no son bien toleradas por algunas especies animales para las que no está autorizado el medicamento (se han observado casos graves de intolerancia con resultado de muerte en perros, especialmente en Collies, perros pastores ingleses, otras razas semejantes y sus cruces, así como en tortugas y tórtola).

Véase la sección 4.7 y 4.8 de la ficha técnica.

4.4 **Advertencias especiales para cada especie de destino**

Se deben evitar las siguientes prácticas puesto que incrementan el riesgo de desarrollo de resistencia y que en último caso, la terapia resulte ineficaz:

- El uso frecuente y repetido de los antihelmínticos de una misma clase o durante un extenso periodo de tiempo.
- La infradosificación, que puede ser debida a una estimación incorrecta del peso vivo, mal uso del medicamento o falta de calibración del aparato dosificador.

Ante la sospecha de casos clínicos en los que se aprecie resistencia a un determinado antihelmíntico o antihelmínticos se debe investigar este hecho mediante los oportunos ensayos (p. ej. test de reducción del recuento de huevos en heces). Cuando los resultados indiquen de forma clara la resistencia a un antihelmíntico en particular, se debe administrar un antihelmíntico de otro grupo farmacológico o con un mecanismo de acción diferente.

Se ha observado resistencia a las ivermectinas en *Cooperia* spp para bovino y también se han documentado áreas geográficas aisladas de resistencia a *Ostertagia ostertagi* en bovino. Por tanto, el uso de este medicamento veterinario debe basarse en la información epidemiológica local de sensibilidad de la *Cooperia* spp y *Ostertagia* spp y en las recomendaciones de selección de los límites de resistencia a antihelmínticos.

Se ha observado resistencia de *Haemonchus contortus* a la ivermectina y el closantel en ovino. Por lo tanto el uso de este medicamento debe basarse en la información epidemiológica local sobre la sensibilidad de *Haemonchus contortus* y las recomendaciones sobre la manera de limitar la selección de mayor resistencia a los antihelmínticos.

En el tratamiento de la sarna ovina psoróptica (sarna ovina), con una inyección de este medicamento no será suficiente para la eliminación de todos los ácaros. Se debe administrar un medicamento inyectable que contenga sólo ivermectina siete días después del tratamiento con este medicamento para tratar los signos clínicos y eliminar los ácaros.

La sarna ovina (*Psoroptes ovis*) es un parásito externo de los ovinos extremadamente contagioso. Con el fin de garantizar un completo control hay que tener mucho cuidado para evitar la re-infestación, ya que los ácaros pueden ser viables fuera del animal durante un periodo de hasta 15 días. Es importante que todas las ovejas que han estado en contacto con ovinos infectados sean tratados con un medicamento adecuado. Se debe evitar el contacto entre los rebaños tratados, los infectados y no tratados, hasta al menos siete días después del tratamiento.

4.5 Precauciones especiales de uso

Precauciones especiales para su uso en animales

Las dosis de más de 10 ml deben inyectarse en dos sitios diferentes para reducir el malestar transitorio o las reacciones en el lugar de inyección.

Debido al potencial de las reacciones secundarias causadas por la muerte de larvas de Hypoderma, no se recomienda la administración del medicamento cuando la larva de *Hypoderma lineatum* esté localizada en la región periesofágica o cuando la larva de *Hypoderma bovis* esté situada en el canal espinal. Consulte con su veterinario para determinar cuál es el mejor periodo de uso.

Precauciones específicas que debe tomar la persona que administre el medicamento veterinario a los animales

No fumar, comer o beber mientras manipula el medicamento.

Evite el contacto directo del medicamento con la piel. En caso de derrame sobre la piel, aclarar inmediatamente con agua fresca.

Lavarse las manos después de su uso.

Evite la autoinyección. La autoinyección involuntaria puede causar irritación y/o dolor en el lugar de inyección.

En caso de autoinyección accidental, consulte con su médico inmediatamente y muéstrele el prospecto.

Otras precauciones

La ivermectina es muy tóxica para organismos acuáticos e insectos del estiércol. El ganado bovino tratado no debe tener acceso directo a estanques, arroyos o acequias durante los 14 días siguientes al tratamiento. No excluir los efectos a largo plazo sobre los insectos del estiércol causados por el uso continuo o repetido. Por tanto, sólo debería realizarse el tratamiento repetido en un pasto en una misma temporada en ausencia de tratamientos alternativos o propuestas para mantener la salud del animal/manada, y bajo consejo de un veterinario.

4.6 Reacciones adversas (frecuencia y gravedad)

Tras la administración subcutánea en algunos bovinos, se ha observado incomodidad transitoria. Es común la hinchazón de los tejidos en el lugar de inyección hasta 48 horas después de la inyección. Estas reacciones desaparecen sin necesidad de tratamiento. Se puede observar endurecimiento a la palpación hasta 7 días después de la administración.

Tras la administración subcutánea en algunos ovinos, se ha observado inflamación transitoria en el lugar de inyección. A veces esta inflamación se acompaña de dolor e incomodidad. Esta inflamación se resuelve por completo dentro de 14 días después del tratamiento.

4.7 Uso durante la gestación, la lactancia o la puesta

El medicamento veterinario puede administrarse en bovinos u ovinos en cualquier estado de gestación o lactancia siempre que la leche no esté destinada al consumo humano.

Antes de su uso en animales en lactación, véase la sección 4.11

4.8 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

No administrar concomitantemente con compuestos clorados. La ivermectina incrementa el efecto de los GABA agonistas.

4.9 Posología y vía de administración

El medicamento veterinario debe administrarse a la dosis de 200 µg de ivermectina por kg de peso vivo y 5 mg de closantel por kg de peso vivo (1 ml por 25 kg). Debe inyectarse exclusivamente por vía subcutánea en el cuello. Debe administrarse una dosis máxima de 10 ml en cualquier zona y administrar el volumen restante en otro lugar del cuello. Se recomienda usar una aguja estéril de 2,54 centímetros (1 pulgada) y calibre 16.

Calcule el peso vivo de forma exacta antes de la administración.

Este medicamento no contiene ningún conservante antimicrobiano. Limpiar el tapón antes de extraer cada dosis. Use jeringas y agujas estériles y secas. Para los envases de 250 ml y 500 ml, se recomienda usar una jeringa multidosis. Para rellenar la jeringa, se recomienda usar una aguja de extracción para evitar la perforación excesiva del tapón.

No perforar el vial más de 40 veces. Si se requieren más de 40 perforaciones, se recomienda usar una aguja de extracción.

La duración del tratamiento debe basarse en factores epidemiológicos y debe adaptarse a cada granja en particular. El veterinario debe establecer un programa de dosificación y de gestión de existencias para conseguir un control parasitario adecuado y reducir la probabilidad de desarrollar resistencias.

Para garantizar la administración de la dosis correcta, debe determinarse el peso de los animales con la mayor precisión posible y debe revisarse la precisión del dosificador.

Si los animales van a tratarse de forma colectiva en lugar de individual, éstos deben agruparse de acuerdo a su peso vivo y se debe dosificar como corresponda para evitar infra o sobredosificaciones.

Para el tratamiento y el control de la sarna ovina, debe administrarse una inyección del medicamento seguida de una segunda inyección de un medicamento que solo contenga ivermectina siete días después de la inyección inicial para tratar los signos clínicos de la sarna y para eliminar los ácaros. Esta inyección debe administrarse en el otro lado del cuello.

4.10 Sobredosificación (síntomas, medidas de urgencia, antidotes), en caso necesario

La administración subcutánea de dosis de hasta 4,0 mg/kg de ivermectina (20 veces la dosis recomendada) provocan ataxia y depresión en bovino y ovino.

El closantel, como otras salicilanilidas, es un potente desacoplador de la fosforilación oxidativa y el índice de seguridad no es tan alto como en el caso de otros antihelmínticos. Sin embargo, cuando se utiliza de la forma indicada, es poco probable que se den efectos adversos. Los síntomas de sobredosificación pueden incluir pérdida de apetito, visión reducida, diarrea y aumento de la frecuencia de defecación. Las dosis elevadas pueden causar ceguera, hiperventilación, hipertermia, debilidad general, incoordinación, convulsiones, taquicardia y, en casos extremos, muerte.

El tratamiento de la sobredosificación es sintomático ya que no se ha descubierto ningún antídoto.

Las dosis orales de closantel que excedan de 82,5 mg/kg en bovino pueden causar ceguera, hiperventilación, hipertermia, debilidad generalizada, falta de coordinación, convulsiones, taquicardia y, en casos extremos, la muerte.

En estudios de toxicidad aguda, las primeras muertes en bovino se produjeron tras la administración intramuscular de 35mg/kg de closantel.

La dosis letal (DL₅₀) de closantel en ovino tras una dosis única intramuscular, fue superior a 40 mg/Kg. Además, algunos estudios realizados en ovino demostraron signos de sobredosificación con dosis de aproximadamente 4 veces la dosis terapéutica (tanto inyectable como oral).

4.11 Tiempo de espera

Bovino:

Carne: 49 días.

Leche: Su uso no está autorizado en vacas lecheras cuya leche se utiliza para consumo humano incluso durante el periodo de secado. No usar en novillas que se empleen para la producción láctea en el último trimestre de gestación.

Ovino:

Carne: 28 días.

Leche: Su uso no está autorizado en ovejas cuya leche se utiliza para consumo humano, incluso durante el periodo de secado. No usar durante el año anterior al primer parto de ovejas destinadas a producir leche para consumo humano.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

Grupo farmacoterapéutico: Endectocidas, Lactonas macrocíclicas, Avermectinas, ivermectina, combinaciones

Código ATCvet: QP54AA51

5.1 Propiedades farmacodinámicas

La ivermectina es un endectocida con actividad frente a un amplio rango de parásitos internos y externos. La ivermectina es una lactona macrocíclica y actúa mediante inhibición de impulsos nerviosos. Interactúa selectivamente y con gran afinidad en los canales de ión cloruro dependientes de glutamato, que se encuentran en los nervios y las células musculares de los invertebrados. Esto conduce a un incremento en la permeabilidad de las membranas celulares a los iones cloruro con hiperpolarización de los nervios o células musculares, causando parálisis y muerte de los parásitos. Los compuestos de este tipo pueden interactuar también con otros canales de ión cloruro dependientes de ligando, tales como los dependientes del neurotransmisor ácido gamma-aminobutírico (GABA). El margen de seguridad de los compuestos de este tipo es atribuible al hecho que los mamíferos no tienen canales de ión cloruro dependiente de glutamato. Las lactonas macrocíclicas tienen una baja afinidad por otros canales de ión cloruro dependientes de ligando de mamíferos y no cruzan fácilmente la barrera hemato-encefálica.

Se ha observado resistencia a las lactonas macrocíclicas en *Teladorsagia* i *Trichostrongylus* en ovejas en algunos países. En bovino, se ha observado la resistencia a las lactonas macrocíclicas (LMs) para *Cooperia oncophora* en algunos países europeos. Por tanto, el uso de este medicamento debe basarse en la información epidemiológica local (regional, granja) sobre la sensibilidad de los parásitos, la historia local de los tratamientos y las recomendaciones sobre cómo usar el medicamento bajo condiciones sostenibles para limitar aún más la selección a la resistencia antihelmíntica.

Frecuentemente se ha relacionado a las P-glicoproteínas (Pgps) con la resistencia a las ivermectinas y son una causa mayor de resistencia multi-fármaco en protozoos y helmintos.

El Closantel es un antihelmíntico, miembro del grupo de las salicilanilidas. Las salicilanilidas son ionóforos de hidrógeno (protón) (referidos como desacopladores de la fosforilasa oxidativa).

La estructura química de las salicilanilidas posee un protón disociable. Este tipo de molécula es lipofílica y es conocida por transportar protones a través de membranas, en particular la membrana mitocondrial interna. El closantel actúa por desacoplamiento de la fosforilación oxidativa.

El closantel es un parasiticida con actividad fasciolicida y eficacia frente a otros helmintos y artrópodos. Se ha demostrado que el tratamiento con el medicamento veterinario cuando la fasciola tiene 5 semanas o más reduce la capacidad reproductiva posterior y la puesta de huevos.

5.2 Datos farmacocinéticos

Bovinos:

Después de la administración subcutánea del medicamento veterinario a una dosis de 200 µg de ivermectina por kg y 5 mg de closantel por kg, se observaron los siguientes parámetros: C_{max} de 57,3 ng/ml y AUC de 7106 ng.hr/ml para la ivermectina; C_{max} de 63,4 µg/ml y AUC de 21996 µg.hr/ml para el closantel. La ivermectina sólo se metaboliza parcialmente. En bovino, solo alrededor del 1-2% se excreta en la orina; el resto se excreta por las heces, aproximadamente el 60% se excreta como fármaco inalterado y el resto se excreta como metabolitos o productos de degradación. Las salicilanilidas se metabolizan mal y se excretan en su mayoría inalteradas. El closantel se une con gran afinidad a las proteínas plasmáticas. Aproximadamente el 90% del closantel se excreta inalterado en las heces y la orina.

Ovinos:

Después de la administración subcutánea del medicamento veterinario a una dosis de 200 µg de ivermectina por kg y 5 mg de closantel por kg, se observaron los siguientes parámetros:

C_{max} de 24,52 ng/ml y AUC de 2082,93 ng.h/ml para la ivermectina;

C_{max} de 70,4 µg/ml y AUC de 41043 µg.h/ml para el closantel.

La ivermectina se une fuertemente a las proteínas plasmáticas. Debido a su alta naturaleza lipofílica, la ivermectina se distribuye ampliamente. Tiende a acumularse en el tejido adiposo, que actúa como un reservorio de fármaco y los niveles más altos de ivermectina se encuentran en el hígado y la grasa. La ivermectina sólo se metaboliza parcialmente. La ivermectina se elimina principalmente en las heces como fármaco inalterado y la excreción fecal representa el 90% de la dosis administrada con <2% de la dosis excretada en orina. La ivermectina se excreta también por la glándula mamaria.

Las salicilanilidas se metabolizan deficientemente y se excretan principalmente inalteradas. La ruta principal de excreción es la vía fecal a través de la bilis. El closantel se une fuertemente a las proteínas plasmáticas, casi exclusivamente a la albúmina. La distribución a los tejidos es deficiente. El closantel tiene una vida media de eliminación prolongada.

5.3 Propiedades medioambientales

No se ha investigado el efecto a largo plazo de ivermectina y closantel en la dinámica de la población de los escarabajos del estiércol.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

Sulfoxilato de formaldehído sódico
Povidona K12
Macrogol 200
Glicerol Formal

6.2 Incompatibilidades

En ausencia de estudios de compatibilidad, este medicamento veterinario no debe mezclarse con otros medicamentos veterinarios.

6.3 Periodo de validez

Periodo de validez del medicamento veterinario acondicionado para su venta: 18 meses.
Periodo de validez después de abierto el envase primario: 28 días.

6.4 Precauciones especiales de conservación

No conservar a temperatura superior a 25°C.
Proteger de la luz.

6.5 Naturaleza y composición del envase primario

Viales multidosis de vidrio tipo I de 100 ml, 250 ml y 500 ml con tapa de aluminio, tapón de bromobutilo y sello de aluminio.
Es posible que no se comercialicen todos los formatos.

6.6.1 Precauciones especiales para la eliminación del medicamento veterinario no utilizado o, en su caso, los residuos derivados de su uso

EXTREMADAMENTE PELIGROSO PARA PECES Y ORGANISMOS ACUÁTICOS. No contaminar aguas superficiales o cursos de agua con restos del medicamento veterinario o con los envases usados. Todo medicamento veterinario no utilizado o los residuos derivados del mismo deberán eliminarse de conformidad con las normativas locales.



7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Norbrook Laboratories Limited
Station Works
Camlough Road
Newry
Co Down, BT35 6JP
Reino Unido

8 NÚMERO DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

2887 ESP

9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN

02 de septiembre de 2013

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

02 de septiembre de 2013

PROHIBICIÓN DE VENTA, DISPENSACIÓN Y/O USO

Condiciones de dispensación: Medicamento sujeto a prescripción veterinaria.

Condiciones de administración: Administración bajo control o supervisión del veterinario.