

FICHA TÉCNICA

Iverbest® A.P. 3,15% ORO

Ivermectina
Solución Inyectable

Antiparasitario Endectocida



COMPOSICION:

Cada mL de solución inyectable contiene:

Ivermectina.....31,5 mg

Excipientes c.s.p.....1 mL

QUIMICA:

Formula Molecular Estructural:

Mezcla de componentes Ivermectina B1a-(5-o-dimetil-22,23-dihydroavermectina e Ivermectina B1b-(5-o-dimetil-25-de-1-metilpropil)-22,23-dihydro-25-(1-metilpropil)-22,23-dihydro-25-(1-metiletil)-avermectina A1a.

Ivermectina B1a = C48 H74 O14

Ivermectina B1b = C47 H72 O14

INTRODUCCION:

Con el estudio de las lactonas macrocíclicas a partir de 1980, se actualizó la vigencia del parámetro de eficacia denominado Control Prolongado o "Persistence of Activity" en países de habla inglesa, definido como el período de tiempo post-tratamiento medido en días, en el cual la infestación

experimental (o reinfestación natural) por larvas infectivas de nematodos gastrointestinales y pulmonares, es controlada a niveles significativos por la persistencia de acción del antihelmíntico aplicado previamente.

Los antiparasitarios del grupo de los endectocidas (Avermectinas) poseen una alta eficacia contra los parásitos internos. El Control Prolongado de los antiparasitarios, al impedir la rápida reinfestación de los animales por las larvas de las pasturas, permite planificar programas estratégicos que minimizan el efecto de los parásitos y limpian los potreros para prevenir posteriores reinfestaciones.

Las Avermectinas pertenecen a un grupo de antiparasitarios químicamente relacionados, producidos por la fermentación del actinomiceto *Streptomyces avermitilis*, originalmente aislado de una muestra del suelo en Japón.

Durante el crecimiento del microorganismo, se genera un complejo de 8 componentes. La Avermectina ha sido identificada como un grupo derivado de la lactona macrocítica, que a diferencia de los antimicrobianos macrólidos carecen de actividad antibacteriana significativa.

Los cuatro componentes principales recuperados del proceso de fermentación, se identifican por el sub-índice “a”, como Avermectinas A1a, A2a, B1a, B2a.

Los cuatro componentes menores recuperados solo en cantidades muy pequeñas se identifican por el sub-índice “b”, como A1b, A2b, B1b, B2b.

Cada uno de los 8 componentes posee actividad antiparasitaria, sin embargo, el componente B1a se recupera en mayores cantidades, por lo tanto, es el derivado químico 22,23-dihidro-B1b, los que han sido ensayados más extensamente como antiparasitarios. La combinación de estos dos componentes ha recibido en nombre genérico de Ivermectina, siendo Iverbest® A.P. 3,15% ORO, 80% o más de B1a y 20 % o menos de B1b.

DESCRIPCION DEL PRODUCTO:

Iverbest® A.P. 3,15% ORO (Acción Prolongada) es una Solución Estéril Inyectable opaca, al 3,15% de Ivermectina, lista para ser usada en Bovinos, con el balance perfecto de Isómeros de Ivermectina, de lenta liberación y acción antiparasitaria prolongada con una sola dosis.

FARMACODINAMIA:

La Ivermectina principio activo del **Iverbest® A.P. 3,15% ORO** para Bovinos, elimina los parásitos internos y externos, al potenciar la acción inhibitoria neuronal en el cordón nervioso central de los parásitos que es mediada por el Acido Gamma Amino Butírico (GABA). Este medicamento estimula la liberación presináptica del GABA y/o su conexión a los receptores post-sinápticos. La activación de los receptores GABA érgicos abre el canal del Cloro que es accionada por el glutamato y que ocurre únicamente en animales invertebrados (Parásitos), hiperpolariza la neurona y por lo tanto, inhibiendo la transmisión nerviosa. Esta acción resulta en parálisis flácida y la muerte del parásito. Nuevas teorías indican que la ivermectina interactúa con canales de Cloro independientes del GABA.

Cerca del 50 % del efecto ectoendoparasiticida, puede ser bloqueado por la picrotoxina, un antagonista del GABA en los canales de cloro. Esta circunstancia da fuerza al papel del GABA, en el mecanismo de acción de las Avermectinas.

En síntesis, el GABA, en condiciones normales, abre los canales post-sinápticos de cloruro (Ion Cloro), permitiendo el flujo hacia adentro de los aniones cloruros cargados negativamente, induciendo el potencial de reposo. En presencia de Ivermectina los canales de cloruro se abren cuando debieran estar cerrados. El efecto neto es que las células post-sinápticas no reciben señales e impulsos, produciéndose bloqueo neuromuscular con parálisis y muerte de los parásitos susceptibles.

La Ivermectina potencia la acción del GABA porque:

1. Estimula su liberación presináptica;
2. Aumenta su unión a los receptores post-sinápticos; y
3. Ejerce efectos agonistas.

La Ivermectina también produce un influjo de aniones cloruro en sitios que carecen de lugares de unión para el GABA por lo que se postulan otros probables mecanismos de acción.

Existe una importante diferencia entre invertebrados y mamíferos con respecto a las sinapsis nerviosas mediadas por GABA. En los mamíferos, sólo se encuentran en el sistema nervioso central (cerebelo, cerebro y corteza cerebral, sistema límbico, sistema extrapiramidal y capa horizontal de la retina); mientras que en muchos invertebrados, esas sinapsis regulan la actividad muscular periférica. Este hecho le confiere a las ivermectinas un amplio margen de seguridad en mamíferos debido a que en general no atraviesan efectivamente la barrera hematoencefálica, excepto en animales inmaduros en los que debe extremarse la precaución.

FARMACOCINETICA:

Al aplicar **Iverbest® A.P. 3,15% ORO** en Bovinos a la dosis de 1mL por cada 50 k.p.v., equivalente a 630µg de ivermectina por k.p.v., por vía subcutánea delante o detrás de la paleta, se espera un tiempo de máxima concentración plasmática (C.max) de aproximadamente de 15 nanogramos/mL (ng/mL), en un tiempo de 35 días (T.max) y con niveles que decrecen lentamente, siendo de 3,22 ng/mL el día 70, concentración efectiva aún contra *Dermatobia hominis* (Fases parasitarias) y Garrapatas: *Boophilus microplus*, llegando hasta 0,87 ng/mL el día 147. Estos datos resultan de estudios de perfiles farmacocinéticos de Ivermectina similar a **Iverbest® A.P. 3,15% ORO**

La Ivermectina de **Iverbest® A.P. 3,15% ORO** es extremadamente lipófila concentrándose en hígado y en grasa, para excretarse luego casi totalmente por las heces (98%), pudiendo eliminar formas larvianas de mosca de la paleta (*Haematobia irritans*) en un tiempo no determinado hasta ahora. En el sistema nervioso central (SNC) existen niveles extremadamente bajos, aunque estudios experimentales en ratones transgénicos, demostraron la existencia de una bomba de reflujo para la Ivermectina, una P-glicoproteína presente en la barrera hematoencefálica que evita su ingreso al SNC. Posee algunos metabolitos inactivos de excreción como la 24 hidroxil-metil-ivermectina y el 3-0-desmetil ivermectina, que son de menos cuantía. Únicamente del 0.5 al 2% de la dosis es excretada vía renal. El 5 % de la dosis puede ser excretada por la leche.

La formulación de **Iverbest® A.P. 3,15% ORO** tiene las características en el contenido de sus ingredientes, actividad, objeto farmacéutico y farmacológico de productos en el comercio internacional aceptados por autoridades de otros países. **Iverbest® A.P. 3,15% ORO** difiere no sólo en la concentración y en la dosis por kg de peso., sino también en los vehículos y excipientes empleados (1% = 200µg/k.p.v. Vs. 3,15% = 630µg/k.p.v.). Esta formulación ofrece mayor tiempo de protección a los animales contra la mayoría de parásitos que afectan a la especie bovina.

Igualmente es mayor el tiempo de espera para el sacrificio de animales destinados al consumo humano.

SEGURIDAD:

El amplio margen de seguridad de la Ivermectina consiste en la ausencia en los mamíferos de canales de Cloro accionados por el glutamato, teniendo la Ivermectina una baja afinidad por otro tipo de canales de cloro y a la dificultad de la Ivermectina de atravesar la barrera hematoencefálica de los mamíferos, donde el GABA ejerce acción neurotransmisora.

A dosis indicada no posee efecto alguno en el desempeño reproductivo de bovinos hembras y machos.

Es seguro para el medio ambiente. Al ser derramado sobre el suelo, se fija e inactiva lentamente por oxidación y acción de la luz solar.

La presencia de la P-glicoproteína en el SNC junto a la limitada afinidad de los receptores específicos para la ivermectina, dilucida las raras manifestaciones toxicas nerviosas de la Ivermectina.

La toxicidad se manifiesta por alteraciones del sistema nervioso central que pueden estar relacionadas con los efectos del GABA en el cerebro y la médula espinal.

Los signos pueden comenzar desde las 4 horas post-administración. Los más comunes signos incluyen ataxia, temblores, midriasis, depresión y en casos severos, coma y muerte. También pueden producirse fasciculaciones localizadas, hipermetría, ceguera, dilatación pupilar y edema focal de retina. En ocasiones se reportaron vómitos, diarrea, hipertermia, bradicardia y arritmia sinusal.

Experimentalmente los perros que desarrollan signos clínicos entre 4 y 6 horas post ingestión a menudo evolucionan hacia depresión severa del sistema nervioso central y coma. En contraste, los perros que no desarrollan signos clínicos hasta 10 o 12 horas posteriores a la ingestión, presentan un síndrome tóxico más leve.

Existen reacciones idiosincrásicas tóxicas en perros Collies y Old English Sheepdog carentes del gen que codifica la P-glicoproteína.

TOXICIDAD AGUDA Y CRÓNICA:

DL 50 Oral en Ratones 50mg/k.p.v.. La DL 50 Oral en Monos 24mg/k.p.v.

Se estableció en perros Beagle a los que se les administraron distintas dosis de ivermectina (2, 2.5, 10, 20, 40, y 80 mg/k.p.v.) (1mg: 1.000µg) disuelto en aceite de sésamo una vez por día. La dosis letal media (DL50) se estableció en 80mg/k.p.v.

En dos ensayos clínicos, el 50 % de los Collies desarrollaron signos de toxicidad severa luego de la administración oral de 200µg/k.p.v. (0,2 mg/k.p.v.). A 50 o 100 µg/k.p.v. no se observó toxicidad. Como la dosis para la prevención de la dirofilariasis es de 6µg/kg una vez por mes, podría utilizarse sin riesgos aún en esta raza.

TOXICIDAD SUBCRÓNICA:

Se realizó un estudio de toxicidad subcrónica, administrando a perros Beagle, dosis de 0,5, 1, ó 2mg/k.p.v. de ivermectina disueltos en aceite de sésamo por vía oral.

En la necropsia, no se observaron cambios macro o microscópicos atribuibles a la ivermectina.

Se obtuvieron resultados similares en otro estudio con Abamectina también en Beagles. La Abamectina difiere de la ivermectina por la presencia de un sólo doble enlace en la posición C22-C23, y es ligeramente más tóxica que la ivermectina. Con este medicamento, la midriasis se observó en algunos perros a dosis de 0,5mg/k.p.v./día.

TOXICIDAD:

Se observó principalmente en perros Collie, pero también en Ovejeros australianos, Old English Sheepdogs (hay un reporte de toxicidad en esta raza con una sola dosis oral de 150µg/k.p.v.), y Ovejeros Shetland. Los mestizos de estas cruza también son más susceptibles a la intoxicación.

Las reacciones idiosincrásicas incluyen ataxia, disturbios de comportamiento, midriasis, temblores, debilidad / recumbencia, ceguera aparente, hipersalivación, depresión y en casos severos, coma y muerte.

Un gen recesivo autosómico podría ser responsable de estas reacciones en collies, En los Collie, existiría una mayor penetración a través de la barrera hemato-encefálica.

TRATAMIENTO DE LA INTOXICACIÓN POR IVERMECTINA

No existe antídoto específico, solo tratamiento de apoyo con líquidos parenterales y tratamiento de la bradicardia si se presenta.

La fisostigmina es un inhibidor reversible de acetilcolinesterasa, puede penetrar la barrera HE, mostrando efectos benéficos en el animal comatoso, que puede ser debido a una concentración aumentada de acetilcolina en neuronas afectadas.

INDICACIONES:

Iverbest® A.P. 3,15% ORO está indicado en bovinos para el tratamiento y control prolongado de las especies nocivas de nemátodos gastrointestinales, parásitos pulmonares, nuca (Tórsalo o tupe), piojos, ácaros de la sarna, garrapatas y miasis (Gusaneras):

Acción prolongada de Iverbest® A.P. 3,15% ORO:

Parásitos internos: Nemátodos Gastrointestinales (Formas adultas y larvaria en el cuarto estado), altamente efectivo contra *Bunostomum phlebotomum* y en los siguientes parásitos:

<i>Haemonchus sp.</i>	42 días
<i>Ostertagia ostertagi</i>	49 días
<i>Trichostrongylus sp.</i>	42 días
<i>Cooperia onchophora</i>	42 días
<i>Cooperia punctata</i>	42 días
<i>Cooperia sp.</i>	42 días
<i>Oesophagostomum radiatum</i>	49 días

Parásito pulmonar: Formas adulta y larvaria en el cuarto: *Dictyocaulus viviparus* 63 días.

Parásitos externos:

Nuca (Tórsalo o tupe): *Dermatobia hominis* 140 días.

(El tiempo durante el cual las lesiones observables por nuca en el animal disminuye en un 90%

comparado con animales sin tratamiento).

Piojos: *Linognathus vituli*, *Haematopinus eurystemus*, *Solenoptes capillatus*, *Damalinia bovis*.

Ácaros de la Sarna:

Psoroptes communis var. *Bovis* (sarna) 56 días

Sarcoptes scabiei var. *Bovis*

Chorioptes bovis

Garrapatas: *Boophilus microplus* 75 días.

Control de miasis (Gusaneras): Controla el desarrollo de gusaneras producidas por larvas de la mosca *Cochliomyia hominivorax* en el ombligo de terneros recién nacidos, si se tratan dentro de las 24 horas después del nacimiento.

En castraciones inyectar al tiempo en que los animales son expuestos a infestaciones en las heridas, como por ejemplo castraciones.

Los animales **tratados** deben observarse diariamente hasta la curación de la herida. Cuando sea necesario **realizar un tratamiento curativo de la herida hasta que esta cicatrice completamente.**

Además previene la miasis cuando es inyectada al tiempo que los animales sean expuestos a infestaciones, como por ejemplo en castraciones o cualquier otra cirugía menor. Por su acción prolongada evita la reinfestación por largos periodos.

DOSIS Y VIA DE ADMINISTRACION:

Exclusivamente por Vía Subcutánea en la articulación escapulo-humeral (paleta) (debajo de la piel) a nivel posológico de 630 µg/kg de peso vivo de Ivermectina Larga Acción, es decir, 1mL de Iverbest® A.P. 3,15% ORO por cada 50k.p.v. Se recomienda usar aguja y jeringa estéril de 15 a 20 mm, calibre 16 y procedimientos asépticos o higiénicos.

TABLA DE DOSIFICACION EN BOVINOS

Límites de peso de los animales (kg)	Volumen de dosis en c.c. ó mL	Total animales tratados con envase de 500mL
Hasta 50	1	500
100	2	250
150	3	166
200	4	125
250	5	100
300	6	83
400*	6*	83*
500*	6*	83*

PRECAUCIONES:

La Ivermectina afecta de forma adversa a los peces y otros animales acuáticos. No se recomienda en otras especies que no sean las autorizadas.

No administrar a vacas en lactancia ni dentro de los 122 días anteriores al parto (4 meses).

Manténgase fuera del alcance de los niños y animales domésticos.
El envase debe guardarse en empaque de cartón, protegido de la luz.
Venta bajo fórmula del Médico Veterinario.

Por seguridad ambiental se recomienda cuidado en el manejo de los envases o residuos del producto. Los envases o cualquier contenido residual del producto deben ser eliminados en forma segura ya que en forma libre puede afectar adversamente a los peces y algunos otros organismos acuáticos; pues se ha comprobado que la ivermectina al entrar en contacto con el suelo se fija en éste rápida y fuertemente y sólo se inactiva con el tiempo.

TIEMPO DE RETIRO: Los animales tratados no deben sacrificarse para consumo humano hasta 122 días después de finalizado el tratamiento.

Registro ICA No. 6297-MV
Registro Belice No. CO-42-6-828
Registro Ecuador No. 3A1-B3-9226-AGROCALIDAD
Registro Honduras No. PF-4657
Registro Panamá No. RF-6931-14
Registro Bolivia No CR-PUV-No 006641/15
Registro Guatemala No CO319-104-01-3631

PRESENTACION:

Iverbest® A.P. 3, 15% ORO viene en frasco por 50mL, 100mL, 250mL y 500mL.

Mayor información a solicitud del Médico Veterinario.

Iverbest® A.P. 3, 15% ORO es marca registrada autorizada a Laboratorios Callbest Ltda.
Fabricado por Laboratorios Veterland Ltda., para Laboratorios Callbest Ltda.
Directora Técnica: Rosa Acosta O. Q.F.U.N.
PBX (57-1) 6789851
contacto@laboratorioscallbest.com
Cra. 19 B No. 168 - 16 Bogotá D.C. - Colombia.

BIBLIOGRAFIA

Allingham, PG; Kemp, DH; Thompson, DR; Rugg, D. (1994) Effect of ivermectin on three field populations and a laboratory strain of *Haematobia irritans irritans*. *Jnal. Econ. Entom.*, 87:573-576.
Eddi, C. (1989). *Ostertagia ostertagi*: Population dynamics under pasture and confinement conditions with particular reference to the inhibition phenomenon. PhD dissertation. Louisiana State University, Baton Rouge, LA, USA.
Fincher, GT (1992). Injectable ivermectin for cattle: effects on some dung-inhabiting insects. *Env.Entomol.* 21:871-876. *Med Line Pub Med*.
Niec, R., Eddi, C., Gomez, B. (1982). Acción antihelmíntica de la ivermectina en bovinos. *Rev. Med. Vet. (Bs. As.)* 61:456-458.
OIE. Fichas armonizadas de la Organización Internacional de Epizootias.
Power, K., Wood, I., Eckert, J., Gibson, T. and Smith, H. (1982). *World Assoc. for the Adv. of Vet.*



Parasitol. (WAAVP). Guidelines for evaluating the efficacy of anthelmintics for ruminants (bovine and ovine). Vet. Parasitol., 10:265-284.

