FICHA TECNICA

Ivermax® Titanio

ECTO-ENDOPARASITICIDA DE ACCION PROLONGADA PARA BOVINOS A BASE DE IVERMECTINA

INTRODUCCION

Con el estudio de las lactonas macrocíclicas a partir de 1980, se actualizó la vigencia del parámetro de eficacia denominado Control Prolongado o "Persistency 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 macrocitica, 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-indice “a”, como Avermectinas A1a, A2a, B1a, B2a.
Los cuatro componentes menores recuperados solo en cantidades muy pequeñas se identifican por el sub-indice “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 Ivermax® Titanio, 80% o más de B1a y 20 % o menos de B1b.

DESCRIPCION DEL PRODUCTO

Ivermax® Titanio es una solución estéril Inyectable para bovinos con el balance perfecto de Isomeros de Ivermectina, de liberación lenta (Slow Release) y acción antiparasitaria prolongada con una sola dosis.

COMPOSICION:
Cada mL de solución estéril contiene:
Ivermectina .....31.5 mg
Excipientes c.s.p. .....1.0 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 A 1a .
Ivermectina B1a = C48 H74 O14
Ivermectina B1b = C47 H72 O14

FARMACODINAMIA

MECANISMO DE ACCION.

La Ivermectina principio activo de Ivermax® Titanio para Bovinos, elimina los parásitos internos y externos, al potenciar la acción inhibidora 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 **Ivermax®** **Titanio** en bovinos a la dosis de 1 mL por cada 50 kg de peso, equivalente a 630 μg de ivermectina por kilo de peso, 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 **Ivermax® Titanio**.

La Ivermectina de **Ivermax®** **Titanio** es extremadamente lipófila concentrandose en hígado y en grasa, para excretarse luego casi totalmente por las heces (98%), pudiendo eliminar formas larvarias 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 transgenicos, demostraron la existencia de una bomba de reflujo para la Ivermectina, una P-glicoproteina presente en la barrera hematoencefalica 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. Unicamente del 0.5 al 2% de la dosis es excretada vía renal. El 5 % de la dosis puede ser excretada por la leche.

INDICACIONES

Ivermax® **Titanio** esta indicado en bovinos para el tratamiento y control de nemátodos gastrointestinales, parásito pulmonar, nuche (Tórsalo o tupe), piojos, ácaros de la sarna, garrapatas y miasis (Gusaneras):

PARASITOS INTERNOS
Nematodos Gastrointestinales (Formas adultas y cuarto estado larvario):
Haemonchus placei, Ostertagia ostertagi, Trischostrongylus axei, Cooperia onchophora, Cooperia punctata, Cooperia spp, Bunostomum phlebotomum, Oesophagostomum radiatum.
Parásito pulmonar (Forma adulta y en el cuarto estado larvario): Dictyocaulus viviparus.

PARASITOS EXTERNOS
Nuche (Tórsalo o tupe): Dermatobia hominis (Fases parasitarias)
Piojos: Linognathus vituli, Haematopinus eurystemus, Solenopotes capillatus, Damalinia bovis.
Acaros de la Sarna: Psoroptes communis var. bovis, Sarcoptes scabiei var. bovis, Chorioptes bovis (Ayuda a su control).
Garrapatas: Boophilus microplus.

MIASIS
Ivermax® **Titanio** protege a los bovinos contra miasis (Gusaneras) causadas por larvas de Cochliomyia hominivorax, cuando es inyectado al tiempo que los animales sean expuestos a infestaciones por heridas.

ACCION PROLONGADA:
El tratamiento con **Ivermax®** **Titanio** para bovinos controla la reinfestación de los siguientes parásitos internos y externos:

Nematodos Gastrointestinales	**Tiempo de protección**
Haemonchus spp	42 días
Trichostrongylus axei	42 días
Cooperia onchophora	42 días
Cooperia punctata	42 días
Cooperia spp.	42 días
Oesophagostomum radiatum	49 días
Ostertagia spp.	49 días
Parásito Pulmonar:	
Dictyocaulus viviparus	63 días
Acaros de la sarna:	
Psoroptes communis var. bovis	56 días
Garrapatas:	
Boophilus microplus	75 días

Usando **Ivermax®** **Titanio** contra el Nuche (Dermatobia hominis), se observa por 140 días una reducción superior del 90%, de nódulos visibles.

DOSIFICACION Y VIA DE ADMINISTRACION

La dosificación de **Ivermax®** **Titanio** en bovinos es de 1 mL por cada 50 kg de peso, equivalente a 630 μg de Ivermectina por kilo de peso, por vía subcutánea delante o detrás de la paleta. Se recomienda usar aguja estéril de 15 a 20 mm, calibre 16.

TABLA DE DOSIFICACION

Peso animal en kg	Dosis de Ivermax® Titanio en mL	Peso animal en kg	Dosis de Ivermax® Titanio en mL
50	1	400	8
100	2	450	9
150	3	500	10
200	4	550	11
250	5	600	12
300	6	650	13
350	7	700	14

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 hematoencefalica 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-glicoproteina en el SNC junto a la limitada afinidad de los receptores especificos 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-glicoproteina.

Toxicidad Aguda y Crónica.

DL 50 Oral en Ratones 50 mg / kg. La DL 50 Oral en Monos 24 mg/ kg.
Se estableció en perros Beagle a los que se les administraron distintas dosis de ivermectina (2, 2.5, 10, 20, 40, y 80 mg/kg) (1mg: 1000 µg) disuelto en aceite de sésamo una vez por día. La dosis letal media (DL50) se estableció en 80 mg/kg.
En dos ensayos clínicos, el 50 % de los Collies desarrollaron signos de toxicidad severa luego de la administración oral de 200 µg/kg (0.2 mg/kg). A 50 o 100 µg/kg no se observó toxicidad. Como la dosis para la prevención de la dirofilariasis es de 6 µg/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 2 mg/kg 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 0.5 mg/kg/día.

Toxicidad idiosincrásica
Se observó principalmente en perros Collie, pero también en Ovejeros australianos, Old English Sheepdogs (hay un reporte de toxicidad en esta raza con una sóla dosis oral de 150

µg/kg), y Ovejeros Shetland. Los mestizos de estas cruzas 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 especifico, solo tratamiento de apoyo con liquidos parenterales y tratamiento de la bradicardia si se presenta.
La fisostigmina es un inhibidor reversible de acetilcolinesterasa, puede penetrar la barrera HE, mostrando efectos beneficos en el animal comatoso, que puede ser debido a una concentración aumentada de acetilcolina en neuronas afectadas.

PRECAUCIONES

- Solamente para uso por vía subcutánea en bovinos.
- Entierre o incinere los envases desocupados.

TIEMPO DE RETIRO

-Los animales tratados no deben sacrificarse para consumo humano hasta 122 días después de finalizado el tratamiento.

-No aplicarlo en vacas en producción de leche destinada al consumo humano.

-No aplicarlo 122 días antes del parto.

PRESENTACION
Ivermax® Titanio para bovinos viene en frascos plásticos individuales de 50, 250, y 500 mL.
MANTENGASE FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.
CONSERVESE EN SU EMPAQUE, EN LUGAR FRESCO, SECO Y PROTEGIDO DE LA LUZ.

Registro ICA No. 6246 -MV

Elaborado por : Laboratorios California S.A.,
Para: **COMPAÑIA CALIFORNIA S.A.**
Calle 15 # 40-11. Tel 3 68 17 68
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.

Ruben Dario Carrillo Barbosa MVZ, Esp.
Director Científico