

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET DIERGENEESMIDDEL

Closamectin 5 mg/ml/125 mg/ml Oplossing voor injectie voor schapen
Ivermectine/Closantel

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Een ml van het product bevat:

Werkzame bestanddelen:

Ivermectine	5 mg
Closantel (als closantel natrium dihydraat)	125 mg
(overeenkomend met 135,9 mg closantel-natriumdihydraat)	

Hulpstoff(en):

Natriumformaldehydesulfoxylaet	5 mg
--------------------------------	------

Zie rubriek 6.1 voor de volledige lijst van hulpstoffen.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Oplossing voor injectie.
Een heldere amberkleurige oplossing.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Doeldiersoort

Schapen

4.2 Indicaties voor gebruik met specificatie van de doeldiersoort.

Voor de behandeling van gemengde infestaties met trematoden (leverbot) en nematoden of arthropoden door gastro-intestinale rondwormen, trematoden, longwormen, schapenhorzels en mijten bij schapen.

Gastro-intestinale rondwormen

Teladorsagia circumcincta (inclusief geïnhibeerde L4), *Teladorsagia trifurcata* (volwassen en L4),

Haemonchus contortus (inclusief geïnhibeerde L4), *Trichostrongylus axei* (volwassen), *Trichostrongylus colubriformis* (volwassen en L4), *T. vitrinus* (volwassen), *Cooperia curticei* (volwassen en L4), *Oesophagostomum columbianum* (volwassen en L4), *O. venulosum* (volwassen), *Chabertia ovina*

(volwassen en L4), *Nematodirus filicollis* (volwassen en L4), *Trichuris ovis* (volwassen).

(L4 = 4de stadium larven)

Longwormen

Dictyocaulus filaria (volwassen en 4de stadium larven)

Protostrongylus rufescens (volwassen)

Leverbot (volwassen en 7 weken onvolwassen)

Fasciola gigantica, *Fasciola hepatica*

Schapenhorzel

Oestrus ovis

Schurftmijten

Psoroptes ovis (behandeling vereist 7 dagen later een tweede injectie van een product dat enkel ivermectine bevat. Zie rubrieken 4.4 en 4.9).

Benzimidazol-resistente stammen van *Haemonchus contortus* en *Teladorsagia circumcincta* worden ook bestreden.

4.3 Contra-indicaties

Niet intraveneus of intramusculair gebruiken.

Niet gebruiken bij dieren die overgevoeligheid vertonen voor de werkzame bestanddelen of een van de hulpstoffen.

Avermectines worden soms niet goed verdragen bij alle andere dieren dan de doeldiersoorten (er zijn gevallen bekend van intolerantie met fatale afloop bij honden - vooral bij Collies, Old English Sheepdogs en verwante rassen en kruisingen, alsook in (zee-) schildpadden).

Gelieve rubriek 4.7 en 4.8 van het SKP te raadplegen.

4.4 Speciale waarschuwingen voor elke diersoort waarvoor het geneesmiddel bestemd is

Men dient ervoor te zorgen de volgende gebruiken te vermijden omdat zij het risico op het ontwikkelen van resistentie verhogen, wat uiteindelijk tot ineffectiviteit van de behandeling kan leiden:

- Te frequent en herhaaldelijk gebruik van anthelmintica van dezelfde klasse, gedurende een langere periode.

- Onderdosering die kan te wijten zijn aan een onderschatting van het lichaamsgewicht, verkeerde toediening van het product of een verkeerde ijking van het doseringsapparaat.

Vermoede klinische gevallen van anthelminticaresistentie dienen verder onderzocht te worden met behulp van de gepaste testen (vb faecal egg count reduction test). In gevallen waar de resultaten van de testen sterk wijzen in de richting van resistentie tegen een bepaald anthelminticum, dient men een ander anthelminticum dat tot een andere farmacologische klasse behoort, en een ander werkingsmechanisme heeft, te gebruiken.

Resistentie tegenover ivermectine en closantel werd reeds gemeld bij *Haemonchus contortus* bij schapen. Daarom moet het gebruik van dit product gebaseerd worden op lokale epidemiologische informatie over de gevoeligheid van *Haemonchus contortus* en aanbevelingen om verdere resistentieontwikkeling tegenover anthelmintica te beperken.

Bij de behandeling van psoroptes schurft (schapenschurft) bij schapen zal één enkele injectie van dit product zal niet voldoende zijn om alle mijten te vernietigen. Een geschikt inspuikbaar product dat enkel ivermectine bevat, moet 7 dagen na de behandeling met dit product worden toegediend om de klinische symptomen te behandelen en de mijten te vernietigen.

Schapenschurft (*Psoroptes ovis*) is een zeer besmettelijke uitwendige parasiet bij schapen. Om zich te verzekeren van een volledige beheersing moet men zeer zorgvuldig te werk gaan om herbesmetting te voorkomen, gezien schurftmijten tot 15 dagen kunnen overleven weg van het schaap. Het is belangrijk dat alle schapen, die in contact kwamen met besmette schapen, behandeld worden met een geschikt product. Contact tussen behandelde, geïnfecteerde en onbehandelde kuddes moet vermeden worden tot tenminste 7 na de behandeling.

4.5 Speciale voorzorgsmaatregelen bij gebruik

Speciale voorzorgsmaatregelen voor gebruik bij dieren

Niet van toepassing.

Speciale voorzorgsmaatregelen, te nemen door degene die het geneesmiddel aan de dieren toedient

Niet roken, eten of drinken tijdens gebruik van het product.

Rechtstreeks contact van het product met de huid moet tot een minimum worden beperkt. In geval van morsen op de huid onmiddellijk afspoelen met schoon water. Handen wassen na gebruik.

Neem voorzorgen om zelfinjectie te vermijden.

Accidentele zelfinjectie kan leiden tot plaatselijk irritatie en/of pijn op de injectieplaats.

Bij accidentele zelfinjectie dient onmiddellijk een arts te worden geraadpleegd en hem of haar het etiket en de bijsluiter te worden getoond

Andere voorzorgsmaatregelen

Ivermectine is zeer toxisch voor waterorganismen en mestinsecten. Langetermijneffecten op mestinsecten vanwege continu of herhaald gebruik kunnen niet worden uitgesloten.

Daarom zijn herhaalde behandelingen van dieren op een weiland met een ivermectine bevattend product binnen eenzelfde seizoen enkel te toe te passen in afwezigheid van alternatieve behandelingen of benaderingen om de gezondheid te handhaven bij dier of kudde, dit op advies van een dierenarts.

4.6 Bijwerkingen (frequentie en ernst)

Voorbijgaande zwelling op de injectieplaats werd seldom waargenomen. Zelden ging deze zwelling gepaard met pijn en ongemak. Deze zwelling verdwijnt volledig binnen de 14 dagen na de behandeling.

De frequentie van bijwerkingen wordt als volgt gedefinieerd:

- Zeer vaak (meer dan 1 op de 10 behandelde dieren vertonen bijwerking(en))
- Vaak (meer dan 1 maar minder dan 10 van de 100 behandelde dieren)
- Soms (meer dan 1 maar minder dan 10 van de 1.000 behandelde dieren)
- Zelden (meer dan 1 maar minder dan 10 van de 10.000 behandelde dieren)
- Zeer zelden (minder dan 1 van de 10.000 behandelde dieren, inclusief geïsoleerde rapporten)

4.7 Gebruik tijdens dracht, lactatie of leg

Het diergeneesmiddel kan in elke dracht- of lactatiefase bij schapen worden toegediend, mits de melk niet bestemd is voor humane consumptie.

Voor gebruik bij melkdieren zie rubriek 4.11

4.8 Interactie(s) met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Niet tegelijk met gechlloreerde componenten toedienen. Het effect van GABA agonisten wordt versterkt door ivermectine.

4.9 Dosering en toedieningsweg

Het diergeneesmiddel moet worden toegediend aan een dosering van 200 µg ivermectine per kg lichaamsgewicht en 5 mg closantel per kg lichaamsgewicht (1 ml per 25 kg). Het mag alleen subcutaan in de nek worden geïnjecteerd. Een steriele, 25,4 mm-naald 16G wordt aangeraden.

Dit product bevat geen antimicrobieel bewaarmiddel. Maak het septum schoon iedere keer voordat de dosis wordt opgezogen. Gebruik een droge steriele naald en injectiespuit. Voor de 250 ml en 500 ml presentaties, wordt het gebruik aangeraden van multidosis spuiten.

Om de spuit opnieuw te vullen, wordt het gebruik van een opzuignaald aangeraden om te vermijden dat de stop te vaak wordt aangeprikt.

Indien meer dan 40 maal aanprikken nodig is, is het gebruik van een opzuignaald aan te raden.

Wanneer de behandeling plaatsvindt, hangt af van epidemiologische factoren en dient voor elke boerderij apart te worden aangepast. Men dient professioneel diergeneeskundig advies in te winnen om een aangepast doseringsprogramma en kuddebeheer op te stellen om adequate parasietencontrole te bereiken en de kans op het ontwikkelen van resistentie te verminderen.

Om de toediening van een correcte dosis te verzekeren, dient het lichaamsgewicht zo nauwkeurig mogelijk bepaald te worden en de nauwkeurigheid van het doseringsapparaat te worden gecontroleerd.

Indien dieren collectief, eerder dan individueel dienen behandeld te worden, dienen ze volgens lichaamsgewicht gegroepeerd te worden en overeenkomstig gedoseerd te worden, om onder- of overdosering te vermijden.

Voor de behandeling en de beheersing van schapenschurft kan een injectie van het diergeneesmiddel worden toegediend maar moet gevolgd worden door een tweede injectie van een product dat enkel ivermectine bevat, zeven dagen na de eerste injectie, om de klinische symptomen van schurft te behandelen en om de mijten te elimineren. Deze injectie moet aan de andere kant van de nek worden toegediend.

4.10 Overdosering (symptomen, procedures in noodgevallen, antidota), indien noodzakelijk

Subcutaan toegediende doses in de buurt van 4,0 mg/kg ivermectine (20 keer de aanbevolen dosering) resulteren bij schapen in ataxie en depressie.

Closantel, net als andere salicylaniliden, is een krachtige ontkoppelaar van oxidatieve fosforylering en de veiligheidsindex is niet zo hoog als die van een groot aantal andere anthelmintica. Als het echter wordt gebruikt zoals aangegeven, is de kans op ongewenste effecten onwaarschijnlijk. Teken van overdosering kunnen bestaan uit gebrek aan eetlust, slechter zien, dunne ontlasting en verhoogde defecatiefrequentie. Hoge doses kunnen leiden tot blindheid, hyperventilatie, hyperthermie, algemene zwakte, gebrek aan coördinatie, convulsies, tachycardie en in extreme gevallen overlijden.

Er is geen antidotum bekend voor overdosering van ivermectine of closantel.

Er is geen antidotum voor ivermectin of closantel geïdentificeerd. Symptomatische behandeling kan gunstig zijn.

De letale dosis (LD50) van closantel bij schapen, na een enkele intramusculaire dosis, was hoger dan 40 mg/kg. Daarenboven rapporteerden sommige studies, uitgevoerd bij schapen, tekenen van overdosering aan doseringen van ongeveer 4 maal de therapeutische dosis (zowel inspuitsbaar als oraal).

4.11 Wachttijd(en)

Vlees en afval: 28 dagen

Melk: Niet voor gebruik bij ooien die melk voor menselijke consumptie produceren ook niet tijdens de droogstandsperiode.

Niet gebruiken binnen 1 jaar voorafgaand aan het eerste lammeren bij ooien die bestemd zijn om melk voor menselijke consumptie te produceren.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

Farmacotherapeutische groep: Endectocides, Macrocyclic lactones, Avermectines, ivermectine, combinations

ATCvet Code: QP54AA51

5.1 Pharmacodynamische eigenschappen

Ivermectine is een endectocide dat werkt tegen een breed scala van inwendige en uitwendige parasieten. Ivermectine is een macrocyclisch lacton en werkt door remming van zenuwimpulsen. Het bindt selectief en met hoge affiniteit aan de glutamaat gereguleerde chloorionenkanalen die voorkomen in de spiercellen of zenuwen van ongewervelden. Dit leidt tot een toename van de permeabiliteit van de celmembraan voor chloorionen met hyperpolarisatie van de zenuw- of spiercel, met als gevolg verlamming en sterfte van de betreffende parasieten.

Verbindingen uit deze groep kunnen ook reageren met chloorionenkanalen, die worden gereguleerd door een ander ligand, zoals deze gereguleerd door de neurotransmitter gamma-aminoboterzuur (GABA).

De veiligheidsmarge voor verbindingen van deze klasse is het gevolg van het feit dat zoogdieren geen chloorionenkanalen hebben, die gereguleerd worden door glutamaat.

De macrocyclische lactonen hebben een lage affiniteit voor chloorionenkanalen, die worden gereguleerd door een ander ligand en zij passeren niet gemakkelijk de bloed-hersenbarriere.

In een aantal landen is resistentie tegen macrocyclische lactonen gemeld van *Teladorsagia* en *Trichostrongylus* bij schapen. Daarom dient het gebruik van dit geneesmiddel te zijn gebaseerd op lokale (regionale, bedrijfsinterne) epidemiologische informatie over de gevoeligheid van parasieten, de lokale voorgeschiedenis m.b.t. behandelingen

en aanbevelingen voor duurzaam gebruik van het geneesmiddel om de selectie op resistentie tegen anthelmintica verder te beperken.

P-glycoproteïnen (Pgp's) zijn frequent in verband gebracht met ivermectine-resistentie en zijn een belangrijke oorzaak van resistentie tegen meerdere geneesmiddelen bij protozoa en helminthen.

Closantel behoort tot de salicylanilidenklasse van anthelmintica. Salicylaniliden zijn waterstof (proton) ionoforen (gelden als ontkoppelaars van oxidatieve fosforylering).

De chemische structuur van salicylaniliden laat zien dat ze beschikken over een afscheidbaar proton. Dit type molecuul is lipofiel en het is bekend dat het protonen over membranen transporteert, met name het binnenste membraan van de mitochondriën. De werking van closantel bestaat uit ontkoppelen van oxidatieve fosforylering.

Closantel is een parasiticide met een leverbotdodende werking en is ook werkzaam tegen bepaalde andere ingewandswormen en arthropoden. Behandeling met dit diergeneesmiddel bij leverbot van vijf weken en meer heeft aangetoond dat de latere voortplantingscapaciteit en afgifte van eitjes afnemen.

5.2 Pharmacokinetische eigenschappen

Na subcutane toediening van het diergeneesmiddel aan schapen aan de aanbevolen dosis van 200 µg ivermectine per kg en 5 mg closantel per kg werden de volgende parameters vastgesteld: Ivermectine C_{max} van 24,52 ng/ml en AUC van 2082,93 ng.u/ml.

Closantel C_{max} van 70,4 µg/ml en AUC van 41043 µg.u/ml.

Ivermectine bindt uitgebreid aan de plasmaproteïnes. Door zijn sterk lipofiele aard wordt ivermectine uitgebreid verdeeld. Het heeft de neiging om in het vet te accumuleren, dat fungeert als geneesmiddelreservoir en de hoogste concentraties van ivermectine vindt men in de lever en in vet. Ivermectine wordt slechts gedeeltelijk gemetaboliseerd. Ivermectine wordt voornamelijk als onveranderd geneesmiddel uitgescheiden via de faeces, en de faecale excretieweg is verantwoordelijk voor 90% van de toegediende dosis en <2% van de dosis gaat via de urine. Ivermectine wordt ook via de melkklier uitgescheiden.

Salicylaniliden worden weinig gemetaboliseerd en worden hoofdzakelijk onveranderd uitgescheiden. De belangrijkste excretieweg zijn de faeces via de gal. Closantel wordt in grote mate gebonden door plasmaproteïnen, bijna uitsluitend aan albumine. De weefseldistributie is beperkt. Closantel heeft een lange eliminatie halfwaardetijd.

5.3 Milieukeurmerken

Het lange termijn effect van ivermectine en closantel op de populatiedynamiek van de mestkever werd niet onderzocht.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Natriumformaldehydesulfoxylaate Povidone
K12
Macrogol 200 Glycerolformal

6.2 Onverenigbaarheden

Aangezien er geen onderzoek is verricht naar de onverenigbaarheid, moet het middel niet met andere diergeneesmiddelen worden vermengd.

6.3 Houdbaarheidstermijn

Houdbaarheid van het diergeneesmiddel in de verkoopverpakking: 18 maanden.
Houdbaarheid na eerste opening van de container: 28 dagen.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Niet bewaren boven 25°C.
Bescherm tegen licht.

6.5 Aard en samenstelling van de primaire verpakking

100 ml, 250 ml en 500 ml type-I amber glazen multidosis injectieflacons en aluminium capsules met bromobutylrubber stoppen en aluminium afsluitingen.

Het kan voorkomen dat niet alle verpakkingsgrootten in de handel worden gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor de verwijdering van het ongebruikte diergeneesmiddel of eventueel uit het gebruik van een dergelijk middel voortvloeiend afvalmateriaal

UITERMATE GEVAARLIJK VOOR VISSEN EN WATERLEVEN.

Verontreinig oppervlaktewater of sloten niet met het product of gebruikte verpakkingen.

Ongebruikte diergeneesmiddelen of restanten hiervan dienen in overeenstemming met de lokale vereisten te worden verwijderd.

7. NAAM VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Norbrook Laboratories (Ireland) Limited
Rossmore Industrial Estate
Monaghan
Ierland

8. NUMMER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

BE-V316391

9. DATUM EERSTE VERGUNNINGVERLENING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING

Datum eerste vergunningverlening: 14/04/2008
Datum verlenging van de vergunning: 25/11/2011

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

06/01/2023

Op diergeneeskundig voorschrift