

ZOETIS INC.

333 PORTAGE STREET, KALAMAZOO, MI, 49007

Teléfono: 269-359-4414

Servicio al cliente: 888-963-8471

Sitio web: www.zoetis.com



Se han realizado todos los esfuerzos para garantizar la exactitud de la información publicada. Sin embargo, es responsabilidad de los lectores familiarizarse con la información del producto contenida en la etiqueta del producto o en el prospecto del producto de los EE.

EXCEDE® PARA PORCINOS



Zoetis

(Ceftiofur Cristalino Ácido Libre)

Suspensión estéril 100 mg / mL

Para la administración intramuscular en la región postauricular del cuello de los cerdos.

PRECAUCIÓN

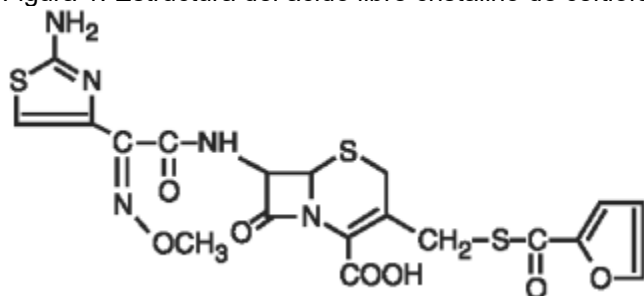
La ley federal (EE. UU.) Restringe el uso de este medicamento por parte de un veterinario con licencia o por orden de este. La ley federal prohíbe el uso de este medicamento en etiquetas para fines de prevención de enfermedades; a dosis no aprobadas, frecuencias, duraciones o vías de administración; y en las principales especies no aprobadas de alimentos / clases de producción.

DESCRIPCIÓN

EXCEDE FOR SWINE Sterile Suspension 100 mg / ml es una formulación lista para usar que contiene el ácido cristalino libre de ceftiofur, un antibiótico de cefalosporina de amplio espectro activo contra bacterias grampositivas y gramnegativas, incluidas cepas productoras de lactamasa β . Al igual que otras cefalosporinas, el ceftiofur es bactericida *in vitro*, como resultado de la inhibición de la síntesis de la pared celular.

Cada ml de esta suspensión estéril lista para usar contiene ceftiofur ácido cristalino libre equivalente a 100 mg de ceftiofur, en una suspensión basada en triglicéridos caprílico / cáprico y aceite de semilla de algodón.

Figura 1. Estructura del ácido libre cristalino de ceftiofur:



Nombre químico del ácido cristalino libre de ceftiofur:

7 - [[2- (2-Amino-4-tiazolil) -2- (metoxiimino) acetil] amino] -3 - [[[(2-furanilcarbonyl) tio] metil] -8-oxo-5-tia-1-Ácido azabicyclo [4.2.0] oct-2-eno 2-carboxílico

INDICACIONES

EXCEDE PARA SUELOS Suspensión estéril 100 mg / ml está indicado para el tratamiento de la enfermedad respiratoria porcina (ERP) asociada con *Actinobacillus pleuropneumoniae*, *Pasteurella multocida*, *Haemophilus parasuis* y *Streptococcus suis*; y para el control de la ERS asociada a *Actinobacillus pleuropneumoniae*, *Pasteurella multocida*, *Haemophilus parasuis* y *Streptococcus suis* en grupos de cerdos en los que se ha diagnosticado la SDR.

DOSIFICACIÓN

Administre mediante inyección intramuscular (IM) en la región postauricular del cuello como una dosis única de 2,27 mg de equivalentes de ceftiofur (CE) / lb (5,0 mg CE / kg) de peso corporal (BW). Esto es equivalente a 1 ml de suspensión estéril por 44 lb (20 kg) de peso corporal. No se debe inyectar más de 2 ml en un solo sitio de inyección. Los volúmenes de inyección que superen los 2 ml por sitio de inyección pueden producir residuos infractores. Los cerdos que pesen más de 88 lb (40 kg) requerirán más de una inyección.

La mayoría de los animales responderán al tratamiento dentro de tres a cinco días. Si no se observa mejoría, el diagnóstico debe ser reevaluado.

ADMINISTRACIÓN

Agitar bien antes de usar. EXCEDE PARA EL SUERTE Suspensión estéril 100 mg / ml deben administrarse por inyección intramuscular en la región postauricular del cuello.

CONTRAINDICACIONES

Al igual que con todos los medicamentos, el uso de EXCEDE FOR SWINE Sterile Suspension 100 mg / mL está contraindicado en animales que previamente se consideraron hipersensibles al medicamento.

ADVERTENCIAS

PARA USO EXCLUSIVO EN ANIMALES. NO PARA USO HUMANO. MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

Las penicilinas y las cefalosporinas pueden causar reacciones alérgicas en individuos sensibilizados. Las exposiciones tópicas a tales antimicrobianos, incluido el ceftiofur, pueden provocar reacciones alérgicas leves a severas en algunos individuos. La exposición repetida o prolongada puede conducir a sensibilización. Evite el contacto directo del producto con la piel, ojos, boca y ropa. Se puede evitar la sensibilización de la piel con guantes protectores.

Las personas con hipersensibilidad conocida a la penicilina o cefalosporinas deben evitar la exposición a este producto.

En caso de exposición accidental a los ojos, enjuague con agua durante 15 minutos. En caso de exposición accidental de la piel, lavar con agua y jabón. Quitarse la ropa contaminada. Si ocurre una reacción alérgica (p. Ej., Erupción cutánea, urticaria, dificultad para respirar), busque atención médica. La hoja de datos de seguridad del material contiene información más detallada sobre seguridad laboral. Para informar sobre los efectos adversos en los usuarios, obtener más información o obtener una hoja de datos de seguridad del material, llame al 1-888-963-8471.

ADVERTENCIAS DE RESIDUOS

- Se debe inyectar un máximo de 2 ml de formulación en cada sitio de inyección. Los volúmenes de inyección que superen los 2 ml por sitio de inyección pueden producir residuos infractores.
- Después del uso de la etiqueta como un solo tratamiento, se requiere un período de retiro de 14 días antes del sacrificio.
- **El uso de dosis superiores a 5,0 mg de equivalentes de ceftiofur (CE) / kg o la administración por una vía no aprobada puede dar lugar a residuos ilegales en los tejidos comestibles.**

PRECAUCIONES

No se ha demostrado la seguridad de ceftiofur para cerdas gestantes o cerdas destinadas a la cría. La administración de EXCEDE FOR SWINE Sterile Suspension 100 mg / mL según las indicaciones puede inducir una reacción transitoria en el lugar de la inyección y en los tejidos subyacentes que pueden provocar una pérdida de corte de tejido comestible durante el sacrificio.

REACCIONES ADVERSAS

Un estudio de tolerancia en el lugar de la inyección demostró que EXCEDE FOR SWINE Sterile Suspension 100 mg / mL es bien tolerado en cerdos. La mitad de los sitios de inyección a los 3 y 7 días después de la inyección se calificaron como "negativos" para la irritación y la otra mitad se calificó como "ligera irritación". Todas las observaciones y mediciones generales de los sitios de inyección calificaron los sitios a los 10 días posteriores a la inyección como "negativos" para la irritación.

No se observaron efectos adversos en estudios de eficacia de campo de ubicación múltiple en los que participaron más de 1000 cerdos.

FARMACOLOGÍA CLÍNICA

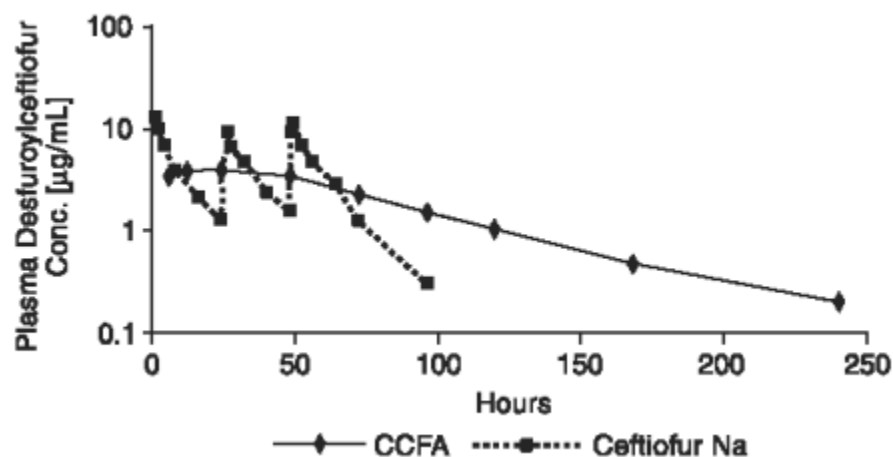
Ceftiofur administrado como ceftiofur sódico (Polvo estéril NAXCEL[®]), clorhidrato de ceftiofur (EXCENEL[®] RTU Suspensión estéril) o ácido cristalino libre de ceftiofur (EXCEDE FOR SWINE Sterile

Suspension 100 mg / mL) se metaboliza rápidamente para producir desfibrilación. Administración de ceftiofur a cerdos como ácido cristalino libre de ceftiofur (CCFA) en una dosis única de IM de 2,27 mg CE / lb (5,0 mg CE / kg) BW proporciona concentraciones de ceftiofur y desfuroilceftiofur metabolitos relacionados en plasma que son múltiples superiores a la CMI₉₀ * para la etiqueta SRD patógenos *Actinobacillus pleuropneumoniae*, *Pasteurella multocida*, *Haemophilus parasuis* y *Streptococcus suis* durante un período de tiempo prolongado (consulte la Figura 2 y las Tablas 1-2).

* Concentración inhibitoria mínima para el 90% de los aislamientos.

Las concentraciones plasmáticas promedio de los metabolitos relacionados con ceftiofur y desfuroilceftiofur para CCFA (EXCEDE FOR SWINE Suspense Sterile Suspension 100 mg / mL) después de la administración IM de 2.27 mg CE / lb (5.0 mg CE / kg) BW y las de ceftiofur sodio (NAXCEL Sterile Polvo) después de la administración IM a 1,36 mg CE / lb (3 mg CE / kg) BW durante tres días consecutivos se presentan en la Figura 2 a continuación.

Figura 2. Concentraciones plasmáticas promedio de los metabolitos relacionados con ceftiofur y desfuroilceftiofur para CCFA (EXCEDE FOR SWINE Suspense Sterile Suspension 100 mg / mL) después de la administración IM de 2.27 mg CE / lb (5.0 mg CE / kg) BW y las de ceftiofur sódico (Polvo estéril NAXCEL) después de la administración IM a 1,36 mg CE / lb (3 mg CE / kg) BW durante tres días consecutivos



Los parámetros farmacocinéticos medidos después de una administración IM única de 2,27 mg CE / lb (5,0 mg CE / kg) BW de EXCEDE FOR SWINE Suspense Sterile Suspension 100 mg / ml en la región postauricular del cuello de cerdo se presentan en la siguiente tabla (Tabla 1).

Tabla 1. Parámetros farmacocinéticos en cerdos después de una única administración IM de EXCEDE FOR SWINE Suspensión estéril 100 mg / ml a 2,27 mg CE / lb (5,0 mg CE / kg) BW

Parámetro farmacocinético	Valor medio ± desviación estándar (análisis no compartimentales)
C _{max} (µg / mL)	4.17 ± 0.92
t _{max} (h)	22.0 ± 12.2
AUC _{0-LOQ} (µg • h / mL)	373.0 ± 56.1
t _{1/2} (h)	49.6 ± 11.8

C_{max} = concentración plasmática máxima (en µg CE / mL)

t_{max} = el tiempo después de la inyección cuando se produce C_{max} (en horas)

AUC_{0-LOQ} = el área bajo la curva de concentración plasmática en función del tiempo desde el momento de la inyección hasta el límite de cuantificación del ensayo (0,15 µg CE / mL)

t_{1/2} = vida media biológica de la fase terminal (en horas)

Tabla 2. Valores de concentración inhibitoria mínima (CIM) de ceftiofur * de los patógenos indicados aislados del tratamiento con SRD y estudios de campo de control realizados en los Estados Unidos

Patógenos Indicados	Año (s) de aislamiento	Estudio de campo	Número de aislamientos	MIC ₅₀ ** (µg / mL)	MIC ₉₀ ** (µg / mL)	Rango MIC (µg / mL)
<i>Actinobacillus pleuropneumoniae</i>	2000 a 2001	Tratamiento	5	NA	NA	≤ 0.03 a 0.06
	2009	Controlar	34	0.03	0.06	0.015 a 0.06
<i>Pasteurella multocida</i>	2000 a 2001	Tratamiento	20	≤ 0.03	≤ 0.03	≤ 0.03 †
	2009	Controlar	67	≤ 0.004	≤ 0.004	≤ 0.004 †
<i>Streptococcus suis</i>	2000 a 2001	Tratamiento	30	0.06	0.12	≤ 0.03 a 0.5
	2009	Controlar	141	0.25	1	0.03 a > 2

* Se desconoce la correlación entre los datos de susceptibilidad *in vitro* y la efectividad clínica.

** El MIC más bajo para abarcar el 50% y el 90% de los aislamientos más susceptibles, respectivamente.

† Sin rango; Todos los aislamientos dieron el mismo valor.

MICROBIOLOGÍA

Ceftiofur ha demostrado actividad *in vitro* contra *Actinobacillus pleuropneumoniae*, *Pasteurella multocida*, *Haemophilus parasuis*, y *Streptococcus suis*, cuatro bacterias patógenas principales asociadas con SRD. Las concentraciones inhibitorias mínimas (CIM) de ceftiofur contra los patógenos SRD indicados se determinaron utilizando los métodos recomendados por el Instituto de Estándares Clínicos y de Laboratorio (CLSI) utilizando los estándares M31-A y M31-A3 para el tratamiento con SRD (2000-2001) y el control (2009) estudios, respectivamente. Los aislamientos del estudio de tratamiento SRD se obtuvieron a partir de tejido pulmonar recolectado de cerdos no tratados antes de la inclusión y cerdos tratados con solución salina que murieron o fueron sacrificados durante el estudio. Los aislamientos del estudio de control de SRD se obtuvieron a partir de tejido pulmonar de cerdos no tratados eutanasiados antes de la inclusión y de cerdos tratados con solución salina y ceftiofur que murieron o fueron sacrificados durante el estudio. Los resultados de susceptibilidad para los estudios de tratamiento y control se presentan en la Tabla 2.

Sobre la base de los datos farmacocinéticos de los estudios de ceftiofur en cerdos después de una inyección intramuscular única de 2,27 mg CE / lb (5,0 mg CE / kg) BW, CLSI recomienda los siguientes criterios de interpretación:

Tabla 3. Criterios interpretativos aceptados por el CLSI para ceftiofur contra patógenos de enfermedades respiratorias porcinas *

Patógenos	Potencia de disco	Diámetro de la zona (mm)	MIC (µg / mL)	Interpretación
<i>Actinobacillus pleuropneumoniae</i> <i>Pasteurella multocida</i> <i>Streptococcus suis</i>	30 µg	≥ 21	≤ 2.0	(S) Susceptible
		18-20	4.0	(I) Intermedio
		≤ 17	≥ 8.0	(R) Resistente

* Estos criterios interpretativos solo deben usarse cuando se usa el estándar de rendimiento CLSI M31-A3 para determinar la susceptibilidad antimicrobiana al ceftiofur.

EFICACIA

La eficacia de una dosis única de 2,27 o 3,18 mg CE / lb BW (5,0 o 7,0 mg CE / kg BW) EXCEDE PARA SUELO Suspensión estéril 100 mg / mL para el tratamiento de la SRD se confirmó en una ubicación múltiple bien controlada. estudio de campo. Un total de 706 cerdos con signos clínicos de enfermedad respiratoria bacteriana se incluyeron y se trataron con una inyección de placebo o EXCEDE FOR SWINE Sterile Suspension 100 mg / mL administrados como una única inyección IM en la región postauricular del cuello. Las observaciones clínicas se realizaron en los días 1-7 y las temperaturas rectales se tomaron en los días 1, 3 y 6 después del tratamiento (día 0). Se realizaron necropsias en todos los cerdos que murieron durante el estudio y después de la eutanasia de todos los cerdos restantes del

estudio al final del período de estudio de 14 días posterior a la inscripción. Las lesiones pulmonares se puntuaron y los pulmones se sometieron a identificación bacteriana. Las tasas de mortalidad fueron numéricamente más bajas (pero no estadísticamente diferentes) para los grupos tratados con EXCEDE FOR SWINE Sterile Suspension 100 mg / mL (4,3% para el grupo de 5,0 mg CE / kg BW y 4,2% para el grupo de 7,0 mg CE / kg BW) En comparación con el grupo de control tratado con placebo (6,3%). Hubo una mejoría estadísticamente significativa ($p < 0.05$) en las tasas de curación clínica para los grupos tratados con 100 mg / mL de EXCEDE FOR SWINE Suspense (24.8% para el grupo de 5.0 mg CE / kg BW y 26.4% para los 7.0 mg CE / kg grupo de peso corporal) en comparación con el grupo de control tratado con placebo (17,7%). Las puntuaciones de lesiones pulmonares fueron numéricamente más altas (pero no estadísticamente diferentes) para los grupos tratados con EXCEDE FOR SWINE Sterile Suspension 100 mg / mL (10.4% para ambos, el de 5,0 mg CE / kg BW y el de 7.0 mg CE / kg BW) en comparación con El grupo control tratado con placebo (9.2%). *Actinobacillus pleuropneumoniae*, *Pasteurella multocida*, *Haemophilus parasuis* y *Streptococcus suis* .

La efectividad de una dosis única de 2.27 CE / lb BW (5.0 mg CE / kg BW) EXCEDE FOR SWINE para el control de SRD se evaluó en un estudio de campo de infección natural en múltiples ubicaciones. En cada sitio, cuando al menos el 15% de los candidatos del estudio en una pluma mostraron signos clínicos de SRD, todos los cerdos de la pluma se reclutaron y se trataron con EXCEDE FOR SWINE (n = 346) o solución salina (n = 347). Las respuestas al tratamiento se evaluaron 7 días después del tratamiento. El éxito se definió como un cerdo que sobrevivió hasta el día 7 y tuvo una actitud normal, respiración normal y una temperatura rectal de $< 104^{\circ} \text{F}$. La tasa de éxito del tratamiento fue significativamente mayor ($p = 0.0188$) para los cerdos tratados con EXCEDE FOR SWINE (59.6%) en comparación con los cerdos tratados con solución salina (41.4%). El cultivo bacteriológico de los pulmones de los cerdos del estudio identificó los siguientes patógenos respiratorios: *Actinobacillus pleuropneumoniae*, *Pasteurella multocida*, *Haemophilus parasuis* y *Streptococcus suis* .

Seguridad animal

Después de la administración parenteral, el CCFA, el ceftiofur sódico y el clorhidrato de ceftiofur se metabolizan en el mismo metabolito principal, el desfuroilceftiofur. Los niveles plasmáticos alcanzados son similares después de la dosis recomendada (Figura 2). Por lo tanto, los estudios realizados con ceftiofur sódico son adecuados para evaluar la seguridad sistémica de CCFA. Los resultados de un estudio de tolerancia de cinco días en cerdos alimentadores normales indicaron que el ceftiofur sódico no produjo signos evidentes de toxicidad y fue bien tolerado cuando se administró a 57 mg CE / lb (125 mg / kg) BW (más de 25 veces la dosis recomendada de CCFA) por cinco días consecutivos. Se realizó un estudio de toxicidad de dosis adicional para determinar el margen de seguridad de ceftiofur en cerdos. Se administraron cinco carretillas y cinco cerdas por grupo de ceftiofur sódico IM a 0, 2.27, 6.81 y 11.36 mg CE / lb (0, 5, 15, 25 mg CE / kg) BW (0, 1, 3 y 5 veces la dosis recomendada para CCFA) durante 15 días consecutivos. No se observaron efectos sistémicos adversos, lo que indica que el ceftiofur sódico tiene un amplio margen de seguridad cuando se administra por vía intramuscular en cerdos de alimentación.

Un estudio separado evaluó la tolerancia tisular en el lugar de la inyección EXCEDE FOR SWINE Suspensión estéril 100 mg / ml en cerdos cuando se administró por vía intramuscular como una inyección única a la dosis máxima recomendada de 2 ml (aproximadamente 5 mg CE / kg BW) por sitio de inyección. Debido a que los volúmenes en el lugar de la inyección superiores a 2 ml pueden producir residuos violadores, en este estudio solo se evaluaron volúmenes de inyección de 2 ml. EXCEDE PARA LOS CERDOS Suspensión estéril 100 mg / ml se inyectaron por vía intramuscular en cada lado del cuello de seis cerdos a un volumen de dosis de 2 ml / lugar de inyección. Las observaciones clínicas se realizaron diariamente. A los 3, 7 y 10 días posteriores a la inyección, se sacrificó a pares de animales y se diseccionaron los sitios de inyección del cuello para el examen patológico (4 sitios de inyección por punto de tiempo). Las inyecciones fueron bien toleradas en todos los cerdos. Clínicamente, las reacciones en el lugar de inyección oscilaron entre no detectables (6 de 12 sitios) y transitorias (hasta 4 días después de la inyección), hinchazón no visible (2 de 12 sitios) o un nódulo pequeño, visible y enrojecido en el punto de inserción de la aguja (4 de 12 sitios; 3 de 4 nódulos fueron apenas detectables por 3 a 7 días después de la inyección). No hubo evidencia clínica de las inyecciones 10 días después de la inyección. En la necropsia, la mitad de los sitios de inyección a los 3 y 7 días posteriores a la inyección se calificaron como "negativos" para la irritación y la otra mitad se calificó como "ligera irritación". Un animal tenía una lesión visible descrita como un área de color canela con manchas rojas presentes en la fascia muscular profunda, menos de 6 cm², 10 días después de la inyección; esta lesión

y los sitios de inyección restantes evaluados 10 días después de la inyección se calificaron como "negativos" para la irritación.

Tabla 4. Rangos de control de calidad aceptables para ceftiofur contra cepas de referencia de la Colección Americana de Cultivos Tipo (ATCC) recomendadas por CLSI

Nombre del organismo (ATCC No.)	MIC (μg / mL)	Diámetro de la zona, mm (Contenido del disco 30 μg)
<i>E. coli</i> ATCC 25922	0.25-1.0	26-31
<i>S. aureus</i> ATCC 29213	0.25-1.0	-
<i>S. aureus</i> ATCC 25923	-	27-31
<i>P. aeruginosa</i> ATCC 27853	16.0-64.0	14-18

CONDICIONES DE ALMACENAJE

Almacene a temperatura ambiente controlada de 20 ° a 25 ° C (68 ° a 77 ° F). Agitar bien antes de usar. El contenido debe usarse dentro de las 12 semanas posteriores a la eliminación de la primera dosis.

CÓMO SUMINISTRADO

EXCEDE FOR SWINE Suspense Sterile 100 mg / mL está disponible en el siguiente tamaño de paquete:

Vial de 100 ml

Aprobado por la FDA bajo NADA # 141-235

Distribuido por: Zoetis Inc. Kalamazoo, MI 49007

www.excede.com o llame al 1-888-963-8471

Revisado: noviembre 2018

40025089

CPN: 3690483.1