EXCEDE®
(Ceftiofur Crystalline Free Acid)
Sterile Suspension

Para inyección subcutánea en el aspecto posterior de la oreja, donde se une a la cabeza (base de la oreja) en ganado lechero lactante. Para inyección subcutánea en el tercio central del aspecto posterior de la oreja o en el aspecto posterior de la oreja donde se une a la cabeza (base de la oreja) en ganado (vacuno) y en ganado lechero no lactante.

ATENCIÓN

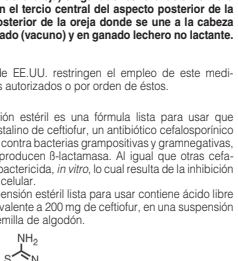
Las leyes federales de EE.UU. restringen el empleo de este medicamento a los veterinarios autorizados o por orden de éstos.

DESCRIPCIÓN

EXCEDE, en suspensión estéril es una fórmula lista para usar que contiene el ácido libre cristalino de ceftiofur, un antibiótico cefalosporínico de amplio espectro activo contra bacterias grampositivas y gramnegativas, incluidas las cepas que producen ß-lactamasa. Al igual que otras cefalosporinas, el ceftiofur es bactericida, *in vitro*, lo cual resulta de la inhibición de la síntesis de la pared celular.

Cada mL de esta suspensión estéril lista para usar contiene ácido libre cristalino de ceftiofur equivalente a 200 mg de ceftiofur, en una suspensión de Migliyol® y aceite de semilla de algodón.

Figura 1. Estructura del ácido libre cristalino de ceftiofur:



Nombre químico del ácido libre cristalino de ceftiofur:
ácido 7-[[2-(2-amino-4-tiazolil)-2-(metoxiimino)acetil]amino]-3-[[(2-furanilcarbonil)tio]metil]-8-oxo-5-tia-1-azabiciclo [4.2.0] oct-2-eno 2-carboxílico

INDICACIONES

EXCEDE Suspensión Estéril está indicado para el tratamiento de la fiebre respiratoria bovina (BRD, fiebre de embarque, neumonía) asociada con *Mannheimia haemolytica, Pasteurella multocida* y *Histophilus somni* en ganado de engorda, ganado lechero no lactante y ganado lechero lactante. EXCEDE Suspensión Estéril también está indicado para el control de la enfermedad respiratoria en ganado de engorda y ganado lechero no lactante que corre riesgo de contraer la ERB asociada con *M. haemolytica, P. multocida* y *H. somni*.

DOSIS

Tratamiento

Administrar como una sola inyección subcutánea en el aspecto posterior de la oreja donde se une a la cabeza (base de la oreja) en ganado de engorda a una dosis de 3.0 mg EC/lb (6.6 mg EC/kg) de peso corporal (1.5 mL de suspensión estéril por 100 lb de peso corporal).

En ganado de engorda y ganado lechero no lactante, EXCEDE Suspensión Estéril también se puede administrar como una sola inyección subcutánea en el tercio central del aspecto posterior de la oreja a una dosis de 3.0 mg EC/lb (6.6 mg EC/kg) de peso corporal (1.5 mL de suspensión estéril por 100 lb de peso corpral).

La mayoría de los animales responden en un plazo de tres a cinco días. Si no se observa ninguna mejoría, conviene reevaluar el diagnóstico.

Control

Administrar como una inyección subcutánea en el tercio central del aspecto posterior de la oreja o en el aspecto posterior de la oreja donde se une a la cabeza (base de la oreja) en ganado de engorda y ganado lechero no lactante a una dosis de 3.0 mg EC/lb (6.6 mg EC/kg) de peso corporal (1.5 mL de suspensión estéril por 100 lb de peso corporal).

Los estudios clínicos indican que la administración de EXCEDE Suspensión Estéril es eficaz para el control de la enfermedad respiratoria en ganado de engorda y ganado lechero no lactante que corre "alto riesgo" de contraer ERB. Uno o más de los siguientes factores típicamente caracteriza a los becerros recién llegados que corren alto riesgo de contraer ERB.

- Los animales provienen de diferentes granjas,
- los animales han estado expuestos a largos tiempos de transporte (que podrían haber incluido pocas o ninguna parada),
- un cambio en la temperatura ambiente entre el lugar de origen y el destino de 15°C o más,
- los animales que hayan estado continuamente expuestos a situaciones de tiempo extremadamente húmedas o frías,
- animales que sufrieron intervenciones traumáticas a su llegada (como castración, descornación).

Tabla 1. Programa de dosis para EXCEDE Suspensión Estéril

Peso (lb)	Tratamiento a 3 mg EC/lb (mL)	Peso (lb)	Tratamiento a 3 mg EC/lb (mL)
100	1.5	1100	16.5
200	3.0	1200	18.0
300	4.5	1300	19.5
400	6.0	1400	21.0
500	7.5	1500	22.5
600	9.0	1600	24.0
700	10.5	1700	25.5
800	12.0	1800	27.0
900	13.5	1900	28.5
1000	15.0	2000	30.0

ADMINISTRACIÓN

ADMINISTRACIÓN EN EL TERCIO MEDIO DE LA OREJA

- **Agitar bien antes de usar.** Leer todo el prospecto del paquete antes de administrar EXCEDE Suspensión Estéril subcutáneamente en el aspecto posterior de la oreja del ganado.
- Depositar como una sola inyección subcutánea en el tercio central del aspecto posterior de la oreja, evitando toda vena. Ver las figuras 2 y 3.
- Ajustar el punto de inserción de la aguja para evitar toda vena, implantes previos, etiquetas de identificación u orificios de etiquetas de identificación. No administrar intraarterialmente.
- Administrar todo el contenido de la jeringa.
- Cuando se administra correctamente, aparecerá una burbuja subcutánea de EXCEDE Suspensión Estéril.
- Al retirar la aguja, aplicar presión en el punto de inserción de la aguja y dar masaje hacia la base de la oreja.

ADMINISTRACIÓN EN LA BASE DE LA OREJA

- **Agitar bien antes de usar.** Leer todo el prospecto del paquete antes de administrar EXCEDE Suspensión Estéril subcutáneamente en el aspecto posterior de la oreja, donde se une a la cabeza (base de la oreja).
- Sujetar la jeringa y la aguja detrás de la oreja a la que aplicará la dosis de tal forma que la jeringa y la aguja señalen hacia la dirección de una línea imaginaria que pasaría a través de la cabeza hacia el ojo opuesto del animal. Ver las figuras 4 y 5.
- Insertar la aguja a través de la piel suelta del aspecto posterior de la oreja donde se une a la cabeza (base de la oreja) mientras mantiene dicho ángulo. Ver la figura 4.
- Administrar todo el contenido de la jeringa.
- No administrar EXCEDE Suspensión Estéril en el cuello.

CONTRAINDICACIONES

Como en el caso de todo medicamento, el empleo de EXCEDE Suspensión Estéril está contraindicado en animales con hipersensibilidad al fármaco.

ADVERTENCIAS

SOLAMENTE PARA USO ANIMAL. NO ES PARA USO EN HUMANOS. NO DEJAR AL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

Las penicilinas y cefalosporinas pueden provocar reacciones alérgicas en individuos sensibilizados. Las exposiciones tópicas a dichos antimicrobianos, incluido el ceftiofur, podrían provocar reacciones alérgicas leves a graves en algunos individuos. La exposición repetida o prolongada podría causar sensibilización. Evitar el contacto directo del producto con la piel, los ojos, la boca y la ropa. La sensibilización de la piel se puede evitar usando guantes de látex.

Las personas hipersensibles a la penicilina o a las cefalosporinas deberían evitar la exposición a este producto.

En caso de exposición accidental a los ojos, enjugar con agua durante 15 minutos. En caso de exposición accidental de la piel, lavar con agua y jabón. Quitarse la ropa contaminada. Si se produce una reacción alérgica (p. ej., irritación de la piel, urticaria, dificultad para respirar), acudir al médico.

La hoja de seguridad del material contiene información más detallada sobre la seguridad laboral. Para obtener la hoja de seguridad del material (MSDS), llame al 1-800-733-5500. Para reportar efectos adversos, llamar al 1-800-366-5288.

La inyección de EXCEDE Suspensión Estéril en las arterias de la oreja probablemente resultará en la muerte súbita del animal.

ADVERTENCIAS SOBRE EL RESIDUO

- **Después de aplicar un solo tratamiento de conformidad con la etiqueta, se requiere un periodo de retiro de 13 días antes del sacrificio.**
- **Después de aplicar un solo tratamiento de conformidad con la etiqueta, no se requiere ningún periodo de eliminación de leche para este producto.**
- **El empleo de dosis superiores a 6.6 mg EC/kg o la administración por una vía no aprobada (inyección subcutánea en el cuello o inyección intramuscular) podría causar residuos en infracción.**
- **No se ha establecido un periodo de retiro para este producto en terneras prerrumiantes.**
- **No utilizar en terneras que se procesarán para uso comestible.**

PRECAUCIONES

Después de la inyección subcutánea en el tercio central del aspecto posterior de la oreja se puede producir dilatación e hinchazón de la oreja (caracterizada por infiltrado celular aséptico). Como en el caso de otras inyecciones parenterales, las infecciones bacterianas posteriores a la inyección pueden resultar en la formación de abscesos. La atención a los procedimientos higiénicos puede minimizar su incidencia.

Después de las inyecciones en el aspecto posterior de la oreja donde se une a la cabeza (base de la oreja), pueden persistir hasta 13 días de la administración ciertas áreas de decoloración y signos de inflamación, resultando en una pérdida de tejido comestible en el momento del sacrificio. Los volúmenes de inyección mayores de 20 mL, en el tercio central de la oreja, pueden resultar en que se abran lesiones de drenaje en un pequeño porcentaje de ganado.

No se han determinado los efectos de ceftiofur en el desempeño, gestación y lactación del ganado bovino.

EFECTOS ADVERSOS

La administración de EXCEDE Suspensión Estéril en las arterias de la oreja probablemente resultará en la muerte repentina del animal. Durante la realización de estudios clínicos, se observó una baja incidencia de muerte inmediata (nueve de aproximadamente 6000 animales). Se confirmó que tres de esas muertes fueron el resultado de inyección intraarterial inadvertida. No se observó ningún otro efecto sistémico adverso con el antibiótico ni con la fórmula durante ninguno de los estudios clínicos o específicos sobre la inocuidad.

FARMACOLOGÍA CLÍNICA

Ganado: Ceftiofur administrado como ceftiofur sódico (NAXCEL® polvo estéril), clorhidrato de ceftiofur (EXCENEL® RTU Suspensión Estéril) o ácido libre cristalino de ceftiofur (EXCEDE Suspensión Estéril) es convertido rápidamente por el metabolismo en desfuroilceftiofur, el metabolito primario. La administración subcutánea de ácido libre cristalino de ceftiofur, bien sea en el tercio central del aspecto posterior de la oreja (tercio central de la oreja (TCO) de ganado de engorda y ganado lechero no lactante o en el aspecto posterior de la oreja donde se une a la cabeza (base de la oreja, BDO) de ganado de engorda y de ganado lechero lactante, proporciona concentraciones terapéuticas de ceftiofur y metabolitos relacionados con el desfuroilceftiofur en plasma superior a CIM_{90} para los patógenos de etiqueta, *Pasteurella multocida, Mannheimia haemolytica* y *Histophilus somni*, de la enfermedad bovina respiratoria (EBR), en general por lo menos 150 horas después de una sola administración (vea la fig. 6).

Los parámetros farmacocinéticos de los dos lugares subcutáneos para inyección (CTO y BDO) se relacionan en la tabla 2. Los análisis estadísticos de los datos de estos dos sitios de inyección subcutánea (CTO y BDO) demuestran que son terapéuticamente equivalentes.

Figura 6. Concentraciones medias de ceftiofur y metabolitos relacionados con el desfuroilceftiofur en plasma después de la administración de EXCEDE Suspensión Estéril a equivalentes de 6.6 mg de ceftifour (EC)/kg por medio de inyección subcutánea en uno de dos puntos diferentes de la oreja, el tercio central de la oreja (TCO ganado) y la base de la oreja (BDO ganado) en ganado de engorda así como en la base de la oreja (BDO lactante) en ganado lechero vacuno.

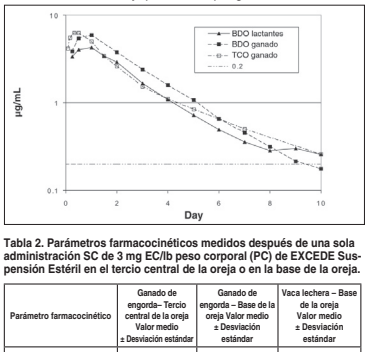


Tabla 2. Parámetros farmacocinéticos medidos después de una sola administración SC de 3 mg EC/lb peso corporal (PC) de EXCEDE Suspensión Estéril en el tercio central de la oreja o en la base de la oreja.

Parámetro farmacocinético	Ganado de engorda– Tercio central de la oreja Valor medio ± Desviación estándar	Ganado de engorda – Base de la oreja Valor medio ± Desviación estándar	Vaca lechera – Base de la oreja Valor medio ± Desviación estándar
$C_{máx}$ (µg/mL)	6.90 ± 2.68	6.39 ± 1.79	4.44 ± 1.65
$t_{máx}$ (h)	12.0 ± 6.2	19.8 ± 5.81	19.00 ± 8.02
AUC_{0-LOQ} (µg•h/mL)	376 ± 66.1	412 ± 67.3	313 ± 85.5
$t_{>0.2, modelo}$ (h)	183 ± 40.8	NE	NE
$t_{>0.2, nca}$ (h)	246 ± 48.5	218 ± 45.5	205 ± 35.7
$t_{1/2}$ (h)	62.3 ± 13.5	40.7 ± 11.2	43.92 ± 9.84

$C_{máx}$ (µg/mL) = máxima concentración de plasma (en µg CE/mL).
$t_{máx}$ (h) = el tiempo después de la inyección cuando ocurre la $C_{máx}$ (en horas).
AUC_{0-LOQ} (µg•h/mL) = el área debajo de la curva de concentración plasmática del fármaco frente a la curva de tiempo de inyección al límite de cuantitación del ensayo (0.15 µg/mL)
$t_{>0.2, modelo}$ (h) = el tiempo que las concentraciones de plasma permanecen por encima de 0.2 µg EC/mL (en horas), calculado usando técnicas farmacocinéticas compartimentales.
$t_{>0.2, nca}$ = el tiempo que las concentraciones de plasma permanecen por encima de 0.2 µg EC/mL (en horas), calculado usando técnicas farmacocinéticas no compartimentales
$t_{1/2}$ (h) = semivida biológica en la fase terminal (en horas)
NE = No estimado

MICROBIOLOGÍA CLÍNICA

Ceftiofur ha demostrado actividad *in vitro* contra *Mannheimia haemolytica, P. multocida* y *H. somni*, los principales microbios patogénicos asociados con la ERB (neumonía, fiebre de embarque).

En la tabla 3 se presenta un resumen de las concentraciones inhibitorias mínimas (CIM) para diferentes patógenos del ganado. Los aislados se obtuvieron en EE.UU. y Canadá. Las pruebas se hicieron de conformidad con las pautas del Laboratory Standards Institute (CLSI)[1]. Se incluyeron cepas para control de calidad en cada corrida y los resultados estuvieron dentro de márgenes aceptables.

Tabla 3. Valores CIM de Ceftiofur de estudios de campo que evalúan la ERB en EE.UU. (1997-1998)

Organismos*	N	Margen CIM (µg/mL)	CIM_{90}** (µg/mL)	Fecha de prueba
Mannheimia haemolytica	110	≤0.03–0.25	≤0.06	1997–1998
Pasteurella multocida	107	≤0.03–0.25	≤0.03	1997–1998
Histophilus somni	48	≤0.03–0.25	≤0.03	1997–1998

*Aislados clínicos apoyados por datos clínicos e indicaciones de uso.
**Concentración inhibitoria mínima para el 90% de los aislados.

El Clinical and Laboratory Standards Institute, partiendo de los estudios de eficacia clínica y farmacocinética de ceftiofur en ganado tras una sola inyección de 6.6 mg EC/kg (3 mg EC/lb) de peso corporal y el MIC y los datos de difusión de disco (30 µg), recomienda los siguientes puntos de interrupción.

Diámetro de la zona (mm)	CIM (µg/mL)	Interpretación
≥21	≤2.0	(S) Susceptible
18-20	4.0	(I) Intermedio
≤17	≥8.0	(R) Resistente

Un resultado de "Susceptible" indica que el patógeno probablemente será inhibido por los niveles sanguíneos generalmente obtenibles. Un resultado de "Intermedio" es una zona de regulación técnica y los aislados que queden dentro de esta categoría se deberán reanalizar. Alternativamente se podrá combatir satisfactoriamente si la infección se encuentra en un lugar del cuerpo donde el fármaco está fisiológicamente concentrado. Un resultado de "Resistente" indica que las concentraciones de fármaco obtenibles probablemente no serán inhibitorias y se deberá seleccionar otro tratamiento.

La metodología estandarizada requiere el empleo de organismos de control de laboratorio tanto para las técnicas de difusión estandarizadas como las técnicas de dilución estandarizadas. El disco de 30 µg de ceftiofur sódico y la polvo de referencia estándar de ceftiofur sódico (o disco) deberían proporciona los valores de CIM y los diámetros de zona para las cepas de referencia que se presentan en la tabla 4. Los discos de ceftiofur sódico o polvo de referencia estándar son apropiados para toda forma de ceftiofur (sócido, clorhidrato y ácido libre).

Tabla 4. Rangos de control de calidad aceptables para ceftiofur contra las cepas de referencia American Type Culture Collection (ATCC) recomendadas del Clinical and Laboratory Standards Institute

Organismo (ATCC No.)	CIM (µg/mL)	Diámetro de la zona (mm)
Escherichia coli (ATCC 25922)	0.25 -1.0	26-31
Staphylococcus aureus (ATCC 29213)	0.25 -1.0	—
S. aureus (ATCC 25923)	—	27-31
Pseudomonas aeroginosa (ATCC 27853)	16.0-64.0	14-18

EFICACIA CLÍNICA

Un estudio de campo para la confirmación de la dosis del tratamiento contra la ERB evaluó la eficacia de dosis únicas de 4.4 a 6.6 mg EC/kg para el tratamiento del componente bacteriano de la ERB en el campo. Todos los tratamientos se administraron SC en el tercio central del aspecto posterior de la oreja. El ganado se evaluó clínicamente los días 2-4, 14 y 28 y se observaron en todos los demás días del estudio. La dosis de 6.6 mg EC/kg de EXCEDE Suspensión Estéril aumentó significativamente ($P \leq 0.05$) el índice de éxito del tratamiento de 14 días, definido como animales que no requirieron ningún tratamiento auxiliar y que tuvieron una temperatura rectal de <40 °C, un índice de respiración normal y que no presentaron depresión o sólo fue leve ese día.

La eficacia de una sola dosis de EXCEDE Suspensión Estéril para el control de la ERB en ganado de engorda se evaluó en estudio de eficacia de campo en nueve centros. Además del procesamiento habitual a la llegada a los corrales de engorda, el ganado (n=3911) que se consideró con alto riesgo de contraer la ERB fue asignado a uno de cuatro tratamientos de llegada, incluido entre ellos EXCEDE Suspensión Estéril a 4.4 ó 6.6 mg EC/kg) o control negativo. La evaluación de la eficacia se basó en la incidencia de ERB clínica durante los primeros 28 días del procesamiento de llegada. La administración de una sola dosis de EXCEDE Suspensión Estéril administrada SC en el tercio central del aspecto posterior de la oreja durante el procesamiento de llegada redujo considerablemente la incidencia de la ERB en ganado de engorda de alto riesgo durante el periodo de 28 días posterior al procesamiento de llegada en comparación con los controles negativos.

Se compararon la administración en la base de la oreja (ganado de engorda y ganado lechero no lactante) y administración en el Medio central de la oreja (ganado lechero lactante) con los datos farmacocinéticos para ganado y ganado lechero no lactante y se determinó que son terapéuticamente equivalentes.

SEGURIDAD ANIMAL

Después de la administración parenteral, EXCEDE Suspensión Estéril, el ceftiofur sódico y el clorhidrato de ceftiofur acceden al mismo metabolito principal, el desfuroilceftiofur. Por lo tanto, los estudios realizados con ceftiofur sódico son adecuados para evaluar la inocuidad sistémica de EXCEDE Suspensión Estéril. Los resultados de un estudio de tolerancia de cinco días realizados con ceftiofur sódico en becerros de engorda normales indicó que el ceftiofur se toleró bien a 25 mg EC/lb/día por cinco días consecutivos, aproximadamente 8 veces la dosis más elevada de EXCEDE Suspensión Estéril (3 mg EC/lb) aprobada. El ceftiofur administrado parenteralmente no tuvo ningún efecto sistémico adverso.

En un estudio de inocuidad/toxicidad de 15 días, se administró a grupos de cinco novillos y cinco vaquillas por grupo ceftiofur sódico intramuscularmente a 0 (control del vehículo), 1, 3, 5 ó 10 mg EC/lb/día por lo que se evaluó hasta 3.3 veces la dosis más alta recomendada de EXCEDE Suspensión Estéril (3.0 mg EC/lb/día). No se observó ningún efecto sistémico adverso, lo que indica que el ceftiofur tiene un amplio margen de seguridad cuando se inyecta intramuscularmente en becerros de engorda. La tolerancia a la inyección subcutánea de EXCEDE Suspensión Estéril del tejido local de la oreja posterior del ganado se evaluó en un estudio separado.

En aproximadamente 6,000 animales sometidos a prueba, nueve han fallecido después de la inyección de EXCEDE Suspensión Estéril. Todas las muertes se produjeron en un plazo de 30 minutos después de la inyección. Se confirmó la causa exacta en tres de los animales. Esas muertes resultaron de la inyección intraarterial inadvertida de esta suspensión de aceite en una de las dos principales arterias auriculares (oreja). La inyección intraarterial en ese sitio resultó en la administración directa de la fórmula de aceite en el torrente arterial que alimenta el cerebro, causando embolia y la muerte.

Dado que se confirmó inyección intraarterial en tres de los animales que fallecieron después de la inyección de EXCEDE Suspensión Estéril, se investigaron las consecuencias de la inyección intraarterial a propósito de EXCEDE Suspensión Estéril en ganado de engorda. Se administró a dos vaquillas (peso corporal aproximado 225 kg) una dosis única en bolo de 6.6 mg EC/kg de EXCEDE Suspensión Estéril en la arteria auricular media. Ambas vaquillas se desplomaron inmediatamente y murieron en aproximadamente 8 minutos de haberles administrado la inyección. La inyección intraarterial de EXCEDE Suspensión Estéril en la oreja resultará en la muerte y se debe evitar.

Dado que la inyección subcutánea en la oreja podría potencialmente resultar en la administración intravenosa inadvertida de un producto inyectable, se investigaron las consecuencias de la inyección a propósito de EXCEDE Suspensión Estéril en ganado de engorda. Se administró a tres vaquillas y tres novillos (peso corporal entre 197-223 kg) una dosis única en bolo de 6.6 mg EC/kg de EXCEDE Suspensión Estéril en la vena yugular y se vigilaron por si presentaran efectos adversos después de la inyección. Un novillo y una vaquilla tuvieron aumentos transitorios (2 a 5 minutos) en el ritmo cardiaco sin ningún otro signo adverso en estos ni en los demás animales. La inyección intravenosa de EXCEDE Suspensión Estéril es una vía de administración inaceptable.

Administración subcutánea en el tercio central del aspecto posterior de la oreja

Se diseñó y realizó un estudio específicamente para estudiar la tolerancia del tejido en ganado luego de la administración de EXCEDE Suspensión Estéril en una sola inyección subcutánea en el aspecto posterior de la oreja en la dosis recomendada de 3 mg CE/lb de peso corporal (6.6 mg EC/kg de peso corporal). Los resultados del estudio indican que la inyección subcutánea de EXCEDE Suspensión Estéril en el tercio central del aspecto posterior de la oreja de ganado se tolera bien y se caracteriza por una dilatación bifásica de la oreja. El aumento inicial en el grosor se atribuye al espacio requerido para el volumen de material inyectado. Se observó más aumento en el grosor hasta el día 14 posterior a la inyección. Después del día 14, el grosor de la oreja posterior a la inyección se redujo en todos los animales. La oreja de un animal estuvo en posición caída 7 días después de la inyección. Se observó necropsia, áreas subcutáneas de decoloración y algunos focos de hemorragia en las orejas del ganado inyectado. Al final del estudio el tamaño de la decoloración se había reducido considerablemente. En Estados Unidos, las orejas se consideran tejido no comestible (9 CFR 301.2). No se observó en las reses muertas ningún signo de irritación en las porciones comestibles que rodean la base de la oreja.

La tolerancia local de la oreja del ganado a una sola inyección SC de EXCEDE Suspensión Estéril también se evaluó en un estudio de eficacia de campo multicéntrico grande. Ninguno de los 1927 animales tratados con EXCEDE Suspensión Estéril fue retirado del ensayo debido a irritación de la oreja, aunque se observó hinchazón en algunos sitios de inyección. En una pequeña fracción de los animales tratados se observó fuga y/o sangrado en el sitio de inyección inmediatamente después de la administración. Se concluyó que la administración de EXCEDE Suspensión Estéril en el aspecto posterior de la oreja se tolera bien y que fue aceptable en una situación de corral de engorda.

Un estudio evaluó el rendimiento del tratamiento de 56 días de novillos para consumo administrando únicamente EXCEDE Suspensión Estéril, EXCEDE Suspensión Estéril con un implante que fomenta el crecimiento, sólo implante que fomenta el crecimiento o ningún producto en un total de 207 reses Angus y reses Angus cruzadas con otras. El ganado toleró bien la administración de EXCEDE Suspensión Estéril en el aspecto posterior de la oreja con o sin los implantes para fomentar el crecimiento y no tuvo ningún afecto adverso sobre el rendimiento del ganado de engorda. Sobre la base de los resultados de este estudio, es posible que se tenga que ajustar ligeramente la ubicación de los implantes que se administren después de EXCEDE Suspensión Estéril dentro de los límites del tercio central de la oreja de algunos animales.

Administración subcutánea en el aspecto posterior de la oreja, donde se une a la cabeza (base de la oreja)

Inyección en la base de la oreja en ganado de engorda: Se estableció la seguridad sistémica de concentraciones de ceftiofur que resultan de la administración del producto en la base de la oreja mediante una comparación farmacocinética de las dos vías de administración (base de la oreja frente a tercio central de la oreja).Sobre la base de los resultados de este estudio de biodisponibilidad relativa se determinó que ambas vías de administración son terapéuticamete equivalentes.

La tolerancia local de la oreja a una sola inyección SC en el aspecto posterior de la oreja donde se une a la cabeza (base de la oreja) de EXCEDE Suspensión Estéril se evaluó en un estudio de campo de sitios múltiples en 2926 cabezas de engorda. Bastó la restricción normal para la administración de EXCEDE Suspensión Estéril para el 99.8% del ganado. No se observaron problemas post-inyección (sangrado excesivo ni fuga) en el 99.8% del ganado. Los días 28 y 56 post-inyección, el 97.8% y el 98.9% del ganado tenía las orejas "normales" (no se observó inflamación).

En un estudio residual, 72 cabezas de ganado se inyectaron en el aspecto posterior de la oreja donde se une a la cabeza (base de la oreja) con EXCEDE Suspensión Estéril a una tasa de dosificación de 6.6 mg EC/kg PC. Los sitios de inyección se observaron diariamente desde el tratamiento hasta la necropsia (4, 7, 10 ó 13 días después de la inyección) por si había inflamación y caída y se evaluó ampliamente en necropsia usando procedimientos de recorte similares a los de las prácticas del matadero. Todos los animales tuvieron inflamación en el sitio de inyección durante el estudio; la inflamación se resolvió antes de la eutanasia en 23 de los 72 animales. Ninguno de los animales mostró caída de la oreja. A la necropsia, se observaron signos de inflamación (hemorragia, congestión y firmeza del tejido) y presencia de material del fármaco en el área alrededor del sitio de inyección y en el resto. A los 13 días post-inyección, se encontraron lesiones grandes en las porciones no comestibles de la base de la oreja en los 18 animales, y en el tejido expuesto de 11 de 18 animales.

Inyección en la base de la oreja en ganado lechero: La tolerancia local de la oreja a una sola inyección SC en el aspecto posterior de la oreja donde se une a la cabeza (base de la oreja) de EXCEDE Suspensión Estéril se evaluó en un estudio de campo de sitios múltiples en 114 cabezas de ganado adulto lechero. La inyección satisfactoria en la base de la oreja se logró en el 97.4% del ganado usando instalaciones y equipo de restricción normal. No se observó fuga ni sangrado excesivo después de la inyección en el 99.1% del ganado, con volúmenes de inyección desde 15 hasta 30 ml. Los días 28 y 56 después de la inyección de EXCEDE Suspensión Estéril en la base de la oreja, 95.6% y 100% de las orejas, respectivamente, se consideraron normales sin inflamación en el sitio de inyección.

En un estudio residual, 6 cabezas de ganado lechero se inyectaron en el aspecto posterior de la oreja donde se une a la cabeza (base de la oreja) con EXCEDE Suspensión Estéril a una tasa de dosificación de 6.6 mg EC/kg PC. Ningún animal exhibió orejas caídas en ningún momento después del tratamiento, pero todos los animales tenían signos de inflamación en el sitio de inyección en todas las observaciones después del tratamiento. Las vacas se sacrificaron 10 días después de la inyección. A la necropsia, las 6 vacas mostraron pruebas de inflamación en el sitio de inyección (decoloración del tejido graso/fascia) y 4 de las 6 vacas tenía decoloración del tejido dorsal y posterior del canal auricular. Además de la decoloración, también había unos nódulos de color beige y un exudado líquido de color blanco lechoso en la superficie seccionada.

REDUCCIÓN DEL RESIDUO EN EL TEJIDO

Un estudio de metabolismo con residuo radiomarcado estableció tolerancias de ceftiofur en riñón, hígado y músculo vacuno. Estas tolerancias de residuos de ceftiofur son 0.4 ppm en riñón, 2.0 ppm en hígado, 1.0 ppm en músculo y 0.1 ppm en leche.

Se llevó a cabo un estudio fundamental de disminución de residuo en el tejido en ganado lechero. En ese estudio, las vacas recibieron una sola inyección de 6.6 mg de ceftiofur por kg de peso corporal (3.0 mg por libra). Los residuos de ceftiofur en tejidos fueron menos que las tolerancias de residuos de ceftiofur en tejidos como riñones, hígado y músculos por 13 días después de la dosificación. Estos datos en conjunto apoyan el periodo de retiro de 13 días previo al sacrificio.

Se llevó a cabo un estudio fundamental de disminución de residuo en la leche en ganado lechero. En ese estudio, las vacas recibieron una sola inyección de 6.6 mg de ceftiofur por kg de peso corporal (3.0 mg por libra). Los residuos de ceftiofur en la leche fueron menos que las tolerancias en todos los puntos de medición después del tratamiento. Esos datos en conjunto respaldan que no se requiere ningún periodo de eliminación para este producto.

CONDICIONES DE ALMACENAMIENTO

Almacenar a temperatura ambiente controlada (20 °C a 25 °C) [ver USP]. Agitar bien antes de usar. El contenido se debe usar durante los 12 semanas siguientes a que se retire la primera dosis.

PRESENTACIÓN

EXCEDE Suspensión Estéril se vende en las siguientes presentaciones: Vial de 100 mL

1 National Committee for Clinical Laboratories Standards (ahora Clinical and Laboratories Standards Institute). Performance Standards for Antimicrobial Disk and Dilution Susceptibility Tests for Bacteria Isolated from Animals; Norma aprobada. Documento de NCCLS M31-A (ISBN 1-56238-377-9) CLSI, 940 West Valley Road, Suite 1400, Wayne, Pennsylvania 19087-1832, 1999.

Patente de Estados Unidos 5,721,359 y otras patentes en trámite.

NADA #141-209, Aprobado por la FDA

Distribuido por:

Pfizer

Pharmacia & Upjohn Company
Division of Pfizer Inc, NY, NY 10017

www.EXCEDE.com o llame al 1-866-387-2287

818 188 004
692432
4725-23-000

Figura 2. Administración subcutánea de EXCEDE Suspensión Estéril en el medio central del aspecto posterior de la oreja.

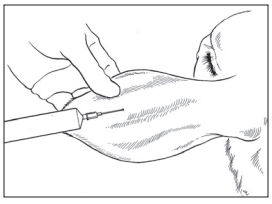


Figura 3. Diagrama de la situación aproximada de las principales arterias de la oreja posterior y los puntos recomendados para la inserción de la aguja. La administración de EXCEDE Suspensión Estéril en las arterias de la aguja probablemente sería letal.

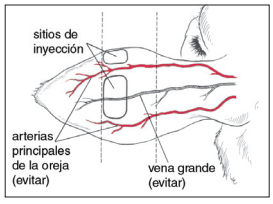


Figura 4. Administración subcutánea de EXCEDE Suspensión Estéril en el aspecto posterior de la oreja, donde se une a la cabeza (base de la oreja).

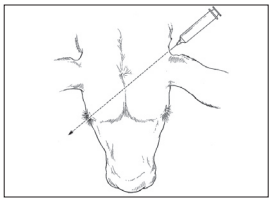
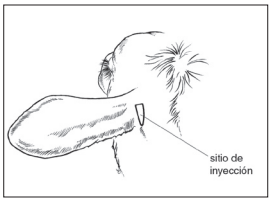



Figura 5. Ubicación de la inyección para la administración subcutánea de EXCEDE Suspensión Estéril en el aspecto posterior de la oreja, donde se une a la cabeza (base de la oreja).