



Para inyección subcutánea en la cara posterior de la oreja en el punto en el que se une a la cabeza (base de la oreja) en ganado lechero lactante. Para inyección subcutánea en el tercio medio de la cara posterior de la oreja o en la cara posterior de la oreja en el punto en el que se une a la cabeza (base de la oreja) en ganado bovino y ganado lechero no lactante. No apto para uso en becerros que se procesarán para carne.

**ADVERTENCIA**

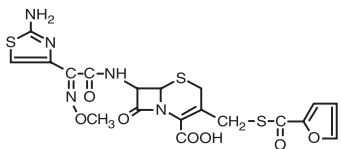
La ley federal (de EE. UU.) solo permite el uso de este medicamento por parte de veterinarios con licencia o por prescripción de estos. La ley federal prohíbe los usos no autorizados en ganado con el fin de prevenir enfermedades; en dosis, frecuencias, duraciones o vías de administración no aprobadas y en especies principales productoras de alimentos o clases de producción de alimentos no aprobadas.

**DESCRIPCIÓN**

EXCEDE suspensión estéril es una formulación lista para usar que contiene el ácido de ceftiofur libre cristalino, un antibiótico de cefalosporinas de amplio espectro activo contra bacterias grampositivas y gramnegativas incluidas las cepas productoras de betalactamasa. Al igual que otras cefalosporinas, ceftiofur es un bactericida, *in vitro*, producto de la inhibición de la síntesis de la pared celular.

Cada ml de esta suspensión estéril lista para usar contiene ácido de ceftiofur libre cristalino equivalente a 200 mg de ceftiofur en una suspensión de triglicérido caprílico/cáprico (Miglyol<sup>®</sup>) en aceite de algodón.

Figura 1. Estructura del ácido de ceftiofur libre cristalino:



Nombre químico del ácido de ceftiofur libre cristalino:

7-[[2-(2-amino-4-tiazolil)-2-(metoximino)acetil]amino]- 3-[[[(2-furanilcarbonil)tio] metil]-8-oxo-5-tia-1-azabicyclo[4.2.0]oct-2-ene 2-ácido carboxílico

**INDICACIONES**

EXCEDE suspensión estéril está indicada para el tratamiento de la enfermedad respiratoria bovina (ERB, pasteurelisis, neumonía) asociada con *Mannheimia haemolytica*, *Pasteurella multocida* e *Histophilus somni* en ganado bovino y ganado lechero lactante y no lactante.

EXCEDE suspensión estéril también está indicada para el control de la enfermedad respiratoria en ganado bovino y ganado lechero lactante y no lactante que corran un riesgo elevado de contraer ERB asociada con *M. haemolytica*, *P. multocida*, e *H. somni*.

EXCEDE suspensión estéril también está indicada para el tratamiento del piétin bovino (necrobacilosis interdigital) asociado con *Fusobacterium necrophorum* y *Porphyromonas levis* en ganado bovino y ganado lechero lactante y no lactante.

EXCEDE suspensión estéril también está indicada para el tratamiento de la metritis aguda (0-10 días tras el parto) asociada con organismos bacterianos sensibles al ceftiofur en ganado lechero lactante.

**DOSIFICACIÓN**

Tratamiento de la ERB y el piétin bovino

Administrar como una sola inyección subcutánea en la cara posterior de la oreja en el punto en el que se une a la cabeza (base de la oreja) en ganado con una dosis de 3,0 mg de equivalentes de ceftiofur (CE)/lb (6,6 mg CE/kg) del peso corporal (PC) (1,5 ml de suspensión estéril por cada 100 lb de PC).

En ganado bovino y ganado lechero no lactante, EXCEDE suspensión estéril también se puede administrar como una sola inyección subcutánea en el tercio medio de la cara posterior de la oreja con una dosis de 3,0 mg CE/lb (6,6 mg CE/kg) del PC (1,5 ml de suspensión estéril por cada 100 lb de PC).

La mayoría de los animales responderán al tratamiento en un plazo de tres a cinco días. Si no se observa mejoría, se debe reevaluar el diagnóstico.

Control de la ERB

Administrar como inyección subcutánea en el tercio medio de la cara posterior de la oreja o en la cara posterior de la oreja en el punto en el que se une a la cabeza (base de la oreja) en ganado bovino y ganado lechero no lactante con una dosis de 3,0 mg CE/lb (6,6 mg CE/kg) del PC (1,5 ml de suspensión estéril por cada 100 lb de PC).

Los estudios clínicos indican que la administración de EXCEDE suspensión estéril es eficaz para el control de la enfermedad respiratoria bovina en ganado bovino y ganado lechero no lactante con elevado riesgo de contraer dicha enfermedad. Uno o más de los siguientes factores caracteriza típicamente los becerros a la llegada con un riesgo elevado de contraer ERB.

- Ganado proveniente de diversas granjas.
- Ganado transportado en viajes largos (con pocas o ninguna parada de descanso).
- Diferencia de temperatura entre el origen y el lugar de llegada de 1 °C (30 °F) o más.
- Ganado expuesto continuamente a condiciones meteorológicas de humedad o frío extremos.
- Ganado al que se le hayan practicado procedimientos excesivos de reducción o procesamiento a la llegada (como castración o descuerne).

Tratamiento de la metritis aguda

Administrar como una sola inyección subcutánea en la cara posterior de la oreja en el punto en el que se une a la cabeza (base de la oreja) en ganado lechero lactante con una dosis de 3,0 mg de equivalentes de ceftiofur (CE)/lb (6,6 mg CE/kg) del peso corporal (PC) (1,5 ml de suspensión estéril por cada 100 lb de PC). Repetir esta dosis en la oreja contralateral (opuesta) aproximadamente 72 horas después de la dosis inicial.

Tabla 1. Esquema de dosis de la suspensión estéril EXCEDE.

Peso (lb)	Volumen de dosis (ml)	Peso (lb)	Volumen de dosis (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 antes de administrar EXCEDE suspensión estéril por vía subcutánea en la cara posterior de la oreja del ganado.
- Administrar como una sola inyección subcutánea en el tercio medio de la cara posterior de la oreja, evitando todos los vasos sanguíneos. Ver las Figuras 2 y 3.
- Ajustar el punto de inserción de la aguja para evitar los vasos sanguíneos, implantes anteriores, marcas en las orejas u orificios para marcas. No administrar intraarterialmente.
- Administrar el contenido entero de la jeringa.
- Cuando se administra correctamente, aparecerá una ampolla subcutánea de suspensión estéril EXCEDE.
- Al extraer la aguja, aplicar presión en el lugar de inserción y masajear hacia la base de la oreja.

Figura 2. Administración por vía subcutánea de EXCEDE suspensión estéril en el tercio medio de la cara posterior de la oreja.

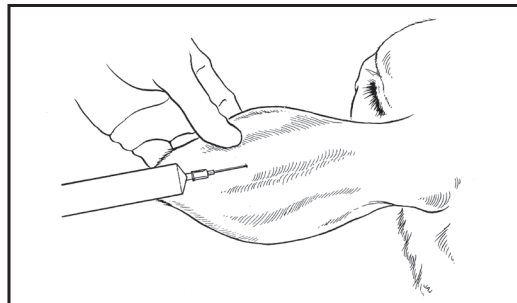
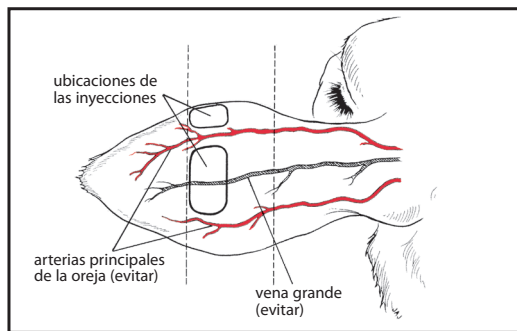


Figura 3. Diagrama de las ubicaciones aproximadas de las arterias principales de la cara posterior de la oreja y los lugares recomendados de inserción de la aguja. La administración de EXCEDE suspensión estéril en las arterias de la oreja es probable que sea mortal.



**ADMINISTRACIÓN EN LA BASE DE LA OREJA**

En ganado lechero lactante las técnicas de inyección para inyección subcutánea (SC) en la cara posterior de la oreja en el punto en el que se une a la cabeza (base de la oreja) se puede realizar mediante la técnica rostral o ventral.

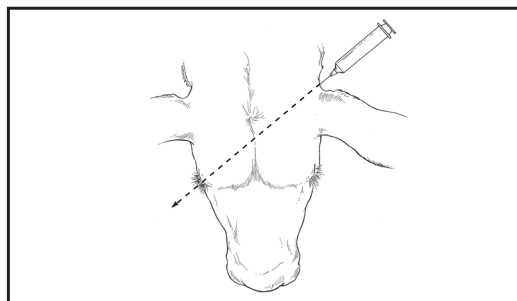
En ganado bovino y ganado lechero no lactante, la inyección subcutánea en la base de la oreja se puede realizar mediante la técnica rostral, ventral o de inyección hacia el ojo opuesto.

- Agitar bien antes de usar. Leer el prospecto entero antes de administrar EXCEDE suspensión estéril por vía subcutánea en la cara posterior de la oreja en el punto en el que se une a la cabeza (base de la oreja).
- La inyección subcutánea (SC) se puede realizar mediante la técnica rostral, ventral o de inyección hacia el ojo opuesto. Sostener la jeringa y la aguja e introducir la aguja como se describe a continuación.
- Administrar el contenido entero de la jeringa.
- No administrar EXCEDE suspensión estéril en el cuello.

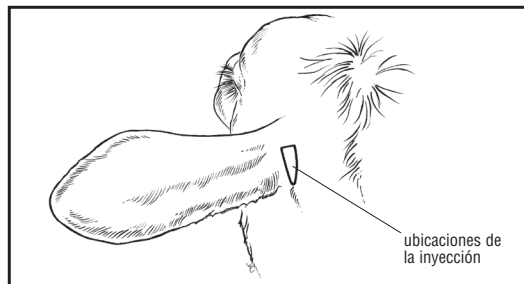
**Administración en la base de la oreja: Técnica de inyección hacia el ojo opuesto**

- Sujetar la jeringa y la aguja detrás de la oreja que va a recibir el medicamento de forma que la jeringa apunte en la dirección de una línea imaginaria que atravesaría la cabeza hacia el ojo opuesto del animal. Ver las Figuras 4 y 5.
- Introducir la aguja en la piel suelta de la cara posterior de la oreja en el punto en el que se une a la cabeza (base de la oreja) manteniendo este ángulo. Ver la Figura 4.

Figura 4. Administración de EXCEDE suspensión estéril por vía subcutánea en la cara posterior de la oreja en el punto en el que se une a la cabeza (base de la oreja).



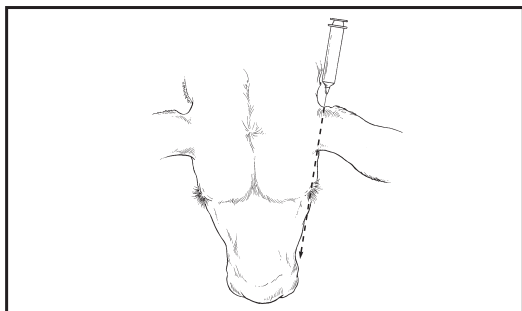
**Figura 5. Ubicación de la inyección para la administración de EXCEDE suspensión estéril por vía subcutánea en la cara posterior de la oreja en el punto en el que se une a la cabeza (base de la oreja).**



**Administración en la base de la oreja: Técnica de inyección hacia el mismo ojo o en dirección rostral**

- Sujetar la jeringa y la aguja detrás de la oreja que va a recibir el medicamento de forma que la jeringa apunte en la dirección de una línea imaginaria que atravesaría la cabeza hacia el ojo del mismo lado de la cabeza. Ver las Figuras 5 y 6.
- Introducir la aguja en la piel suelta de la cara posterior de la oreja en el punto en el que se une a la cabeza (base de la oreja) manteniendo la posición de la aguja. Ver la Figura 6.

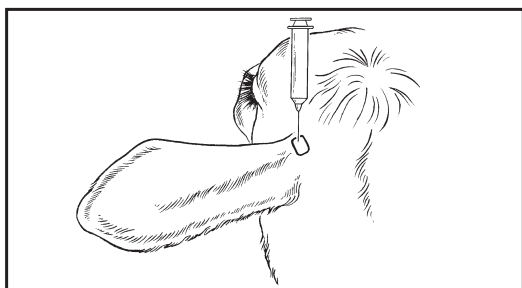
**Figura 6. Diagrama de la cabeza que muestra la dirección de las inyecciones en la base de la oreja administradas hacia el ojo del mismo lado de la cabeza en la piel suelta de la cara caudal de la base de la oreja.**



**Administración en la base de la oreja: Técnica ventral**

- Sujetar la jeringa y la aguja por encima de la oreja que va a recibir el medicamento de forma que la jeringa apunte ventralmente hacia la base de la oreja. La aguja se introduce en la piel suelta de la cara posterior de la oreja en el punto en el que se une a la cabeza (base de la oreja) apuntando ventralmente. Se debe tener cuidado de no introducir la aguja en el cartilago de la oreja. Ver la Figura 7.
- Introducir la aguja en la piel suelta de la cara posterior de la oreja en el punto en el que se une a la cabeza (base de la oreja) manteniendo la posición de la aguja. Ver la Figura 7.

**Figura 7. Diagrama de la cabeza que muestra la dirección de las inyecciones en la base de la oreja cuando se administran ventralmente en la piel suelta de la cara caudal de la base de la oreja.**



**CONTRAINDICACIONES**

Al igual que con todos los fármacos, el uso de EXCEDE suspensión estéril está contraindicado en animales que antes hayan demostrado hipersensibilidad al fármaco.

**ADVERTENCIAS**

**SOLO PARA USO EN ANIMALES. NO APTO PARA USO EN HUMANOS. MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.**

Las penicilinas y cefalosporinas pueden provocar reacciones alérgicas en individuos sensibles. Las exposiciones tóxicas a tales agentes antimicrobianos, que incluyen el ceftiofur, pueden suscitar reacciones alérgicas leves a graves en algunos individuos. La exposición repetida o prolongada puede producir sensibilización. Evite el contacto directo del producto con la piel, los ojos, la boca y la ropa. Es posible evitar la sensibilización de la piel llevando siempre guantes de protección.

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

En caso de exposición accidental de los ojos, enjuague con agua durante 15 minutos. En caso de exposición accidental de la piel, lave con agua y jabón. Quítese la ropa contaminada. Si se produce una reacción alérgica (por ejemplo, sarpullido, urticaria o dificultad para respirar), busque atención médica.

La hoja de datos de seguridad de materiales contiene información de seguridad ocupacional más detallada. Para obtener una hoja de datos de seguridad de materiales o para informar sobre cualquier evento adverso, llame al 1-888-963-8471.

Se puede inyectar intraarterialmente durante la administración de EXCEDE suspensión estéril mediante una inyección en el tercio medio o la base de la oreja dirigida hacia el ojo opuesto. La inyección intraarterial de EXCEDE suspensión estéril es probable que cause la muerte súbita del animal.

**ADVERTENCIAS SOBRE RESIDUOS**

- Tras el uso conforme a la etiqueta, en una sola dosis o con una posología de 2 dosis, es necesario un periodo de retirada antes del sacrificio de 13 días después del último tratamiento.
- Tras el uso conforme a la etiqueta, en una sola dosis o con una posología de 2 dosis, no se requiere un periodo de eliminación de la leche.
- El uso de dosis superiores a 3,0 mg CE/lb (6,6 mg CE/kg) del PC o la administración por vías no aprobadas (inyección subcutánea en el cuello o inyección intramuscular) puede causar residuos no autorizados.
- No se ha establecido un periodo de retirada en becerros prumiantes.
- No usar en becerros que se procesarán para carne.

**ADVERTENCIAS ANTIBACTERIANAS**

El uso de fármacos antibacterianos en ausencia de una infección bacteriana sensible es poco probable que sea beneficioso para los animales tratados y puede aumentar el riesgo de desarrollar bacterias resistentes a los fármacos.

**PRECAUCIONES**

Tras la inyección subcutánea en el tercio medio de la cara posterior de la oreja se puede producir un engrosamiento e inflamación de la oreja (caracterizado por un infiltrado celular aséptico). Como sucede con otras inyecciones parenterales, las infecciones bacterianas posteriores a la inyección pueden producir abscesos. El respeto de los procedimientos higiénicos pueden minimizar su aparición.

Tras la inyección en la cara posterior de la oreja en el punto en el que se une a la cabeza (base de la oreja), pueden aparecer zonas descoloridas y signos de inflamación que persistan al menos durante 13 días tras la administración, lo que puede producir una pérdida de tejido comestible en el sacrificio. La inyección de volúmenes superiores a 20 ml en el tercio medio de la oreja, pueden causar lesiones abiertas con exudado en un pequeño porcentaje de reses de ganado.

No se han determinado los efectos de ceftiofur en el rendimiento reproductivo, la preñez y la lactancia de reses bovinas.

**EFFECTOS ADVERSOS**

Se puede inyectar intraarterialmente durante la administración de EXCEDE suspensión estéril mediante una inyección en el tercio medio o la base de la oreja dirigida hacia el ojo opuesto. La inyección intraarterial de EXCEDE suspensión estéril es probable que cause la muerte súbita del animal. Durante la realización de estudios clínicos, se observó una incidencia baja de muerte aguda (ver SEGURIDAD ANIMAL) cuya causa confirmada fue una inyección intraarterial accidental. No se observó ningún otro efecto adverso sistémico del antibiótico ni la formulación durante ninguno de los estudios clínicos y de seguridad de los animales objetivo.

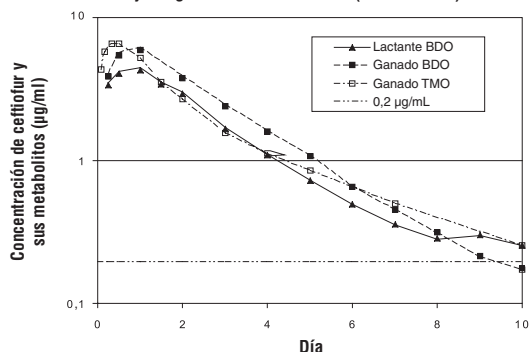
**FARMACOLOGÍA CLÍNICA**

Ceftiofur administrado en forma de sodio de ceftiofur (NAXCEL® polvo estéril), clorhidrato de ceftiofur (EXCENEL® RTU suspensión estéril) o ácido de ceftiofur libre cristalino (EXCEDE suspensión estéril) se metaboliza rápidamente en desfuroilceftiofur, el principal metabolito. La administración subcutánea de ácido de ceftiofur libre cristalino, en el tercio medio de la cara posterior de la oreja (tercio medio de la oreja, TMO) de ganado bovino y ganado lechero no lactante o la cara posterior de la oreja en el punto en el que se une a la cabeza (base de la oreja, BDO) de ganado bovino y ganado lechero lactante y no lactante, proporciona concentraciones terapéuticas de metabolitos relacionados con ceftiofur y desfuroilceftiofur en plasma por encima de la concentración inhibitoria mínima para abarcar al 90 % de los aislados más sensibles (CIM<sub>90</sub>) para los patógenos de ERB indicados en la etiqueta, *Pasteurella multocida*, *Mannheimia haemolytica* e *Histophilus somni*, por lo general, durante no menos de 150 horas después de una sola administración (ver la Figura 8).

**Posología de una sola dosis**

Los parámetros farmacocinéticos para las dos ubicaciones de inyección subcutánea (TMO y BDO) se encuentran en la Tabla 2. Los análisis estadísticos de los datos de estos dos sitios de inyección subcutánea (TMO y BDO) demuestran que son equivalentes desde el punto de vista terapéutico.

**Figura 8. Las concentraciones medias en plasma (n=12/grupo) de metabolitos relacionados con ceftiofur y desfuroilceftiofur tras la administración de EXCEDE suspensión estéril con una dosis de 3,0 mg CE/lb (6,6 mg CE/kg) del PC por medio de una inyección subcutánea en una de las dos ubicaciones diferentes de la oreja, tercio medio de la oreja (ganado TMO) y base de la oreja (ganado BDO) en ganado vacuno, así como en la base de la oreja en ganado lechero lactante (lactante BDO).**



**Tabla 2. Parámetros farmacocinéticos medios (n = 12/grupo) para los metabolitos de ceftiofur y de calculados después de una sola administración subcutánea de 3,0 mg CE/lb (6,6 mg CE/kg) del PC de EXCEDE suspensión estéril en el tercio medio de la oreja o en la base de la oreja.**

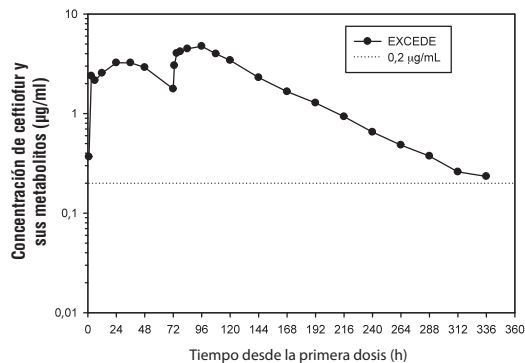
Parámetro farmacocinético	Vacuno: tercio medio de la oreja Valor medio ± Desviación estándar	Vacuno: base de la oreja Valor medio ± Desviación estándar	Vacas lecheras: base de la oreja Valor medio ± Desviación estándar
C <sub>max</sub> (µg CE/ml)	6,90 ± 2,68	6,39 ± 1,79	4,44 ± 1,65
t <sub>max</sub> (h)	12,0 ± 6,2	19,8 ± 5,81	19,00 ± 8,02
AUC <sub>0-100</sub> (µg•h/ml)	376 ± 66,1	412 ± 67,3	313 ± 85,5
t <sub>50,2, model</sub> (h)	183 ± 40,8	NC	NC
t <sub>50,2, nca</sub> (h)	246 ± 48,5	218 ± 45,5	205 ± 35,7
t <sub>1/2</sub> (h)	62,3 ± 13,5	40,7 ± 11,2	43,92 ± 9,84

C<sub>max</sub> (µg CE/ml) = concentración máxima en plasma (en µg CE/ml).  
t<sub>max</sub> (h) = el tiempo después de la inyección en el que se produce C<sub>max</sub> (en horas).  
AUC<sub>0-100</sub> (µg•h/ml) = el área bajo la concentración en plasma en comparación con la curva de tiempo desde el momento de la inyección hasta el límite de la cuantificación del ensayo (0,15 µg CE/ml).  
t<sub>50,2, model</sub> (h) = el tiempo que las concentraciones en plasma permanecen por encima de 0,2 µg CE/ml (en horas), calculado mediante técnicas farmacocinéticas compartimentales.  
t<sub>50,2, nca</sub> (h) = el tiempo que las concentraciones en plasma permanecen por encima de 0,2 µg CE/ml (en horas), calculado mediante técnicas farmacocinéticas no compartimentales.  
t<sub>1/2</sub> (h) = fase terminal de la vida media biológica (en horas)  
NC = No calculado

**Posología de dos dosis**

Se necesita administrar una posología de dos dosis de 6,6 mg CE/kg del PC administrada con una separación de 72 horas para el tratamiento de la metritis aguda en vacas lactantes. La concentración media en plasma frente al perfil temporal de metabolitos relacionados con ceftiofur y desfuroilceftiofur para la posología de 2 dosis en 12 vacas se muestra en la Figura 9 a continuación. Los parámetros farmacocinéticos de la posología de 2 dosis se encuentran en la Tabla 3.

**Figura 9. Perfil temporal de MC-concentración media de DCA en plasma tras dos inyecciones subcutáneas de EXCEDE con una separación de 72 horas y una dosis de 3,0 mg CE/lb (6,6 mg CE/kg) del PC en 12 vacas lactantes.**



**Tabla 3. Parámetros farmacocinéticos medios (n = 12) tras dos inyecciones subcutáneas de EXCEDE suspensión estéril con una separación de 72 horas y una dosis de 3,0 mg CE/lb (6,6 mg CE/kg) del PC.**

Parámetro PK	Media ± Desviación estándar
AUC <sub>0-100</sub> (µg·h/ml)	651 ± 119
t <sub>1/2</sub> (h)	55,7 ± 4,84
t <sub>&gt;0,2</sub> (h)	341 ± 34,0
T <sub>max</sub> (h)	77,1 ± 33,4
C <sub>max</sub> (µg/ml)	5,98 ± 2,51

#### MICROBIOLOGÍA

Ceftiofur ha demostrado su actividad *in vitro* contra *Mannheimia haemolytica*, *Pasteurella multocida* e *Histophilus somni*, tres patógenos importantes asociados con la ERB y contra *Fusobacterium necrophorum* y *Porphyromonas levis* asociados con el piétiñ bovino.

En la Tabla 4 se presenta un resumen de la sensibilidad de los patógenos de la ERB y el piétiñ. Los aislados de ERB se obtuvieron de ganado participante en un estudio de campo realizado en Estados Unidos diagnosticado con ERB. Los aislados de piétiñ se obtuvieron de ganado participante en un estudio de campo realizado en el Estados Unidos y Canadá diagnosticado con piétiñ. Las pruebas de sensibilidad se realizaron conforme a las normas del Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI) M7-A3 y M11-A6 para aislados de ERB y piétiñ respectivamente.

**Tabla 4. Valores de concentración inhibitoria mínima (CIM) de ceftiofur\* de los patógenos indicados aislados de ganado con ERB o piétiñ contraídos de forma natural.**

Patógeno indicado	Año del aislamiento	Número de aislados	CIM <sub>50</sub> ** (µg/ml)	CIM <sub>90</sub> ** (µg/ml)	Intervalo CIM (µg/ml)
<i>Mannheimia haemolytica</i>	1996 a 1997	75	0,008	0,015	0,001 a 0,015
<i>Pasteurella multocida</i>	1996 a 1997	43	0,004	0,004	0,001 a 0,015
<i>Histophilus somni</i>	1996 a 1997	11	0,004	0,004	0,002 a 0,015
<i>Fusobacterium necrophorum</i>	2006 a 2007	148	≤ 0,25	0,5	≤ 0,25 a >128
<i>Porphyromonas levis</i>	2006 a 2007	141	≤ 0,25	2,0	≤ 0,25 a 16

\* Se desconoce la correlación entre los datos de sensibilidad *in vitro* y la eficacia clínica.

\*\* El CIM más bajo para incluir el 50 % y el 90 % de los aislados más sensibles, respectivamente.

Se recomiendan los siguientes puntos de corte para patógenos de ERB según el CLSI, conforme a estudios farmacocinéticos y de eficacia clínica de ceftiofur en ganado después de una sola administración de 3,0 mg CE/lb (6,6 mg CE/kg) del PC y los datos de CIM y sensibilidad.

**Tabla 5. Criterios interpretativos aceptados por el CLSI\* para ceftiofur contra agentes patógenos respiratorios de ganado.**

Patógeno	Potencia disco	Diámetro zona (mm)			Punto de corte CIM (µg/ml)		
		S	I	R	S	I	R
<i>Mannheimia haemolytica</i>	30 µg	≥ 21	18 a 20	≤ 17	≤ 2,0	4,0	≥ 8,0
<i>Pasteurella multocida</i>							
<i>Histophilus somni</i>							
S: sensible							
I: intermedio							
R: resistente							

\* Estos criterios interpretativos son solo para usarlos cuando se aplican los estándares de rendimiento de CLSI M31-A2 para determinar la sensibilidad antimicrobiana. No se han establecido los criterios interpretativos para los patógenos del piétiñ.

#### EFICACIA

Un estudio de confirmación de dosis en el campo para el tratamiento de la ERB evaluó la eficacia de dosis únicas de 2,0 y 3,0 mg CE/lb (4,4 o 6,6 mg CE/kg) del PC para el tratamiento del componente bacteriano de la ERB en condiciones de campo. Todos los tratamientos se administraron por vía subcutánea en el tercio medio de la cara posterior de la oreja. Se evaluó clínicamente al ganado en los Días 2 a 4, 14 y 28 y se les observó en el resto de días del estudio. La dosis de 3,0 mg CE/lb (6,6 mg CE/kg) del PC de EXCEDE suspensión estéril aumentó significativamente ( $p \leq 0,05$ ) la tasa de éxitos del tratamiento en el Día 14, definida como los animales que no necesitaban un tratamiento auxiliar y tenían una temperatura rectal inferior a 40 °C, un índice de respiración normal y no tenían depresión o esta era leve ese día.

La eficacia de una sola dosis de EXCEDE suspensión estéril para el control de la ERB en ganado en granjas de engorde se evaluó en un estudio de eficacia en el campo realizado en nueve lugares. Además de procesamiento estándar a la llegada de las granjas de engorde, el ganado (n=3911) que se consideró que tenía un elevado riesgo de ERB se le asignó a uno de cuatro tratamientos de llegada, incluido EXCEDE suspensión estéril con una dosis de 2,0 y 3,0 mg CE/lb (4,4 o 6,6 mg CE/kg) del PC o control negativo. La evaluación de la eficacia se basó en la incidencia de la ERB clínica en un plazo de 28 días tras el procesamiento de los animales. La administración de una sola dosis de EXCEDE suspensión estéril administrada por vía subcutánea en el tercio medio de la cara posterior de la oreja en el procesamiento de la llegada redujo significativamente la incidencia de la EXCEDE suspensión estéril en ganado en granjas de engorde con riesgo elevado en el periodo de 28 días tras el procesamiento a la llegada en comparación con los controles negativos.

Se comparó la administración en la base de la oreja (ganado bovino y ganado lechero no lactante) y la administración en el tercio medio (ganado lechero lactante) con los datos farmacocinéticos en el tercio

medio de la oreja para ganado bovino y ganado lechero no lactante y se dedujo que eran equivalentes desde el punto de vista terapéutico.

La eficacia de EXCEDE suspensión estéril para el tratamiento del piétiñ bovino se evaluó en un estudio de eficacia en el campo realizado en seis lugares. Se incluyó en el estudio a ganado diagnosticado con piétiñ bovino y tratado con EXCEDE suspensión estéril, administrado mediante inyección subcutánea en la base de la oreja en una sola dosis de 3,0 mg CE/lb (6,6 mg CE/kg) del PC o un volumen equivalente de un control vehicular. Se evaluó clínicamente al ganado 7 días tras el tratamiento para valorar el éxito del tratamiento, que se basó en reducciones definidas en las puntuaciones de lesiones, inflamación y cojera. En el análisis se incluyó un total de 169 cabezas de ganado bovino y de ganado lechero. Se encontró una diferencia estadísticamente significativa ( $p = 0,0054$ ) en el éxito del tratamiento en el ganado tratado con EXCEDE (58,4 %) en comparación con el ganado de control tratado en el vehículo (13,2 %).

La eficacia de EXCEDE suspensión estéril para el tratamiento de la metritis aguda se evaluó en un estudio de eficacia en el campo realizado en 15 lugares. Participaron en el estudio un total de 1023 vacas con flujo vaginal fétido y una temperatura rectal de  $\geq 39,5$  °C. Se trató a estos animales con una posología de dos dosis de EXCEDE (6,6 mg CE/PC) o un volumen equivalente de control vehicular, administradas con una separación aproximada de 72 horas en la base de las orejas opuestas. A los 14 días tras el tratamiento se examinó a todas las vacas que permanecían en el estudio y se registraron la temperatura rectal y el flujo vaginal. Las vacas sin flujo fétido y una temperatura rectal inferior a 39,5 °C y que no requieran un tratamiento alternativo ("escape") durante el periodo de observación de 14 días, se clasificaron como una cura. La tasa de curación fue significativamente más alta ( $p < 0,0001$ ) en vacas tratadas con EXCEDE (362/493, 74,3 %) que en las vacas tratadas en el vehículo (271/489, 55,3 %). Una vaca murió entre 15 y 20 minutos después de la segunda administración de EXCEDE. Los hallazgos de la necropsia determinaron que la causa probable de la muerte fue una inyección intraarterial.

#### SEGURIDAD ANIMAL

##### Estudios de seguridad sistémica

Después de la administración parenteral, el ácido de ceftiofur libre cristalino (EXCEDE suspensión estéril), el sodio de ceftiofur y el clorhidrato de ceftiofur se metabolizan en desfluoroceftiofur. Por lo tanto, los estudios realizados con sodio de ceftiofur son adecuados para evaluar la seguridad sistémica de EXCEDE suspensión estéril. Los resultados de un estudio de tolerancia realizado con sodio de ceftiofur en becerros con alimentador indicaron que ceftiofur se toleraba bien a 25 mg del PC/lb/día durante cinco días consecutivos, aproximadamente 8 veces la dosis aprobada de EXCEDE suspensión estéril de 3,0 mg CE/lb (6,6 mg CE/kg) del PC. El ceftiofur administrado por vía parenteral no tuvo ningún efecto adverso sistémico.

En un estudio de seguridad y toxicidad de 15 días, se administró a cinco novillos y a cinco vaquillas por grupo sodio de ceftiofur por vía intramuscular con 0 (control vehicular), 1, 3, 5 o 10 mg CE/lb/día, por lo que se evaluó 3,3 veces la dosis aprobada de EXCEDE suspensión estéril de 3,0 mg CE/lb (6,6 mg CE/kg) del PC. No se encontraron efectos adversos sistémicos, lo que indica que el ceftiofur tiene un amplio margen de seguridad cuando se inyecta por vía intramuscular en becerros con alimentador. La tolerancia local del tejido a la inyección subcutánea de EXCEDE suspensión estéril en la cara posterior de la oreja se evaluó en un estudio separado.

La seguridad sistémica de las concentraciones de ceftiofur resultantes de la administración en la base de la oreja se estableció mediante una comparación farmacocinética de las dos vías de administración (base de la oreja frente a tercio medio de la oreja). Conforme a los resultados del estudio de biodisponibilidad relativa, se determinó que las dos vías de administración son equivalentes desde el punto de vista terapéutico.

Para apoyar la seguridad animal objetivo sistémico de la posología de 2 dosis para la metritis, se compararon farmacocinéticamente cinco dosis previstas de NAXCEL polvo estéril (sodio de ceftiofur) a 2,2 mg/kg del PC con EXCEDE administrado 2 veces al día con un intervalo de 72 horas con una dosis de 6,6 mg/kg del PC. La concentración pico (C<sub>max</sub>) y el grado de exposición (AUC) después de dos dosis de EXCEDE no fueron estadísticamente superiores a la exposición tras cinco dosis diarias de NAXCEL polvo estéril en ganado vacuno.

##### Investigación de las inyecciones intraarteriales e intravenosas

En aproximadamente 6000 animales que participaron en estudio clínico de ERB, nueve murieron tras la inyección de EXCEDE suspensión estéril. Todas las muertes se produjeron en un plazo máximo de 30 minutos desde la inyección. La causa exacta de la muerte se confirmó en tres animales. Estas muertes estuvieron causadas por la inyección intraarterial accidental de esta suspensión oleaginoso en una de las dos arterias auriculares (de la oreja) principales. La inyección intraarterial en esta ubicación produjo la administración de la formulación oleaginoso en el torrente sanguíneo arterial del cerebro que causó una embolia y la muerte.

Debido a que se confirmó la inyección intraarterial en tres animales que murieron tras la inyección de EXCEDE suspensión estéril, se investigaron las consecuencias de una inyección intraarterial a propósito de EXCEDE suspensión estéril en becerros para engorde. Se administró a dos vaquillas (peso corporal aproximado de 225 kg) un bolo de una sola dosis de 3,0 mg CE/lb (6,6 mg CE/kg) del PC de EXCEDE suspensión estéril en la arteria auricular media. Ambas vaquillas se desmayaron inmediatamente y murieron aproximadamente a los ocho minutos de la inyección. La inyección intraarterial de EXCEDE suspensión estéril en la oreja provoca la muerte, por lo que se debe evitar.

Debido a que la inyección subcutánea en la oreja puede acabar en la administración por inyección intravenosa accidental de un producto inyectable, se investigaron las consecuencias de una inyección intravenosa de EXCEDE suspensión estéril en becerros para engorde. Se administró a tres vaquillas y a tres novillos (intervalo de peso corporal de 197–223 kg) un bolo de una sola dosis de 3,0 mg CE/lb (6,6 mg CE/kg) del PC de EXCEDE suspensión estéril en la vena yugular y se les monitorizó por si aparecían efectos adversos tras la inyección. Un novillo y una vaquilla tuvieron aumentos transitorios (2 a 5 minutos) de la frecuencia cardíaca sin ningún signo adverso más en estos ni los otros animales. La inyección intravenosa de EXCEDE suspensión estéril es una vía de administración inaceptable.

##### Estudios de seguridad en ganado vacuno

###### Inyección en el tercio medio:

Se diseñó y realizó un estudio para abordar específicamente la tolerancia de los tejidos en ganado al administrar EXCEDE suspensión estéril mediante una sola inyección subcutánea en la cara posterior de la oreja del animal con la dosis recomendada de 3,0 mg CE/lb (6,6 mg CE/kg) del PC. Los resultados de este estudio indican que la inyección subcutánea de EXCEDE suspensión estéril en el tercio medio de la cara posterior de la oreja del animal está bien tolerada y se caracteriza por un engrosamiento bifásico de la oreja. El aumento inicial del grosor se atribuye al espacio necesario para el volumen de material inyectado. Se observaron aumentos adicionales del grosor hasta el Día 14 después de la inyección. Después del día 14 tras la inyección, el engrosamiento de la oreja se redujo en todos los animales. Un animal tuvo una infección en la oreja y la llevaba caída durante 7 días después de la inyección. En la necropsia se observaron áreas subcutáneas de decoloración y algunos focos de hemorragia en las orejas del ganado inyectado. La decoloración se había reducido notablemente en tamaño al final del estudio. Las orejas son tejido no comestible conforme a US (9 CFR 301.2). No se observaron signos de irritación en las partes comestibles del canal alrededor de la base de la oreja.

La tolerancia local de la oreja del ganado a una sola inyección subcutánea de EXCEDE suspensión estéril también se evaluó en un estudio de eficacia llevado a cabo a gran escala en varios lugares. Ninguno de los 1927 animales tratados con EXCEDE suspensión estéril abandonaron el ensayo debido a irritación en la oreja, aunque se observó inflamación en algunos lugares de inyección. Se observaron fugas o hemorragias en el lugar de la inyección en una pequeña fracción de los animales tratados inmediatamente después de la administración. Se concluyó que la administración de EXCEDE suspensión estéril en la cara posterior de la oreja estaba bien tolerada y era aceptable en condiciones de granjas de engorde.

Un estudio evaluó el rendimiento a los 56 días en granjas de engorde de novillos a los que se les administró EXCEDE suspensión estéril solo, EXCEDE suspensión estéril con un implante potenciador del crecimiento, un implante potenciador del crecimiento solo o sin ningún producto, en un total de 207 novillos Angus y Angus mestizos. El ganado toleró bien la administración de EXCEDE suspensión estéril en la cara posterior de la oreja con o sin implantes potenciadores del crecimiento y no afectó adversamente al rendimiento del ganado en las granjas de engorde. Conforme a los resultados de este estudio, es posible que se deba ajustar ligeramente la ubicación de los implantes administrados después de EXCEDE suspensión estéril dentro de los límites del tercio medio de la oreja en algunos animales.

#### *Inyección en la base de la oreja:*

La tolerancia local de la oreja a una sola inyección subcutánea en la base de la oreja de EXCEDE suspensión estéril se evaluó en un estudio de campo en diversos centros con 2926 animales de ganado vacuno. La sujeción normal fue adecuada para la administración de EXCEDE suspensión estéril para el 99,8 % del ganado. No se observaron problemas posteriores a la inyección (hemorragias o fugas excesivas) en el 99,8 % del ganado. En los Días 28 y 56 tras la inyección, el 97,8 % y el 98,9 % del ganado tenían las orejas "normales" (sin inflamación aparente).

En un estudio de residuos, se inyectó a 72 animales de ganado vacuno en la base de la oreja con EXCEDE suspensión estéril con una dosis de 3,0 mg CE/lb (6,6 mg CE/kg) del PC. Se observaron a diario los lugares de inyección desde el tratamiento hasta la necropsia (4, 7, 10 o 13 días tras la inyección) en busca de inflamación o caída de la oreja y se evaluó de modo general en la necropsia mediante técnicas de desuello y recorte similares a las prácticas de los mataderos. Todos los animales tuvieron inflamación en el lugar de la inyección durante el estudio, que desapareció antes de la eutanasia en 23 de los 72 animales. Ninguno de los animales llevaba la oreja caída. En la necropsia se observaron signos de inflamación (hemorragia, congestión y dureza del tejido) y presencia del fármaco en la zona en torno al lugar de la inyección y en el canal. A los 13 días después de la inyección, se encontraron lesiones grandes en porciones no comestibles de la base de la oreja en los 18 animales y en tejido expuesto del canal en 11 de los 18 animales.

Se evaluó la base ventral de la técnica de inyección en la oreja en un estudio de las condiciones de uso en 200 animales de ganado vacuno. Cada animal recibió una sola inyección de EXCEDE suspensión estéril con una dosis de 6,6 mg CE/kg en la base de la oreja mediante la técnica de inyección ventral. La sujeción normal fue adecuada para el 95,5 % de animales en el estudio. Las puntuaciones del lugar de la inyección fueron normales en el 65,3 % y el 92,5% del ganado en los Días 14 y 28 respectivamente. Un animal tuvo una inflamación anormalmente grande el Día 7, que se redujo a un tamaño comparable a los demás animales del estudio para el Día 14.

#### **Estudios de seguridad en ganado lechero lactante**

La tolerancia local de la oreja a una sola inyección subcutánea en la base de la oreja de EXCEDE suspensión estéril se evaluó en un estudio de campo en diversos centros con 114 animales de ganado lechero adulto. Se inyectó correctamente en la base de la oreja al 97,4 % del ganado en instalaciones y con equipo de sujeción normales. No se observaron fugas ni hemorragias excesivas después de la inyección en el 99,1 % del ganado con volúmenes de inyección entre 15 y 30 ml. En los Días 28 y 56 tras la inyección de EXCEDE suspensión estéril en la base de la oreja, el 95,6 % y el 100 % de las orejas, respectivamente, tenían una apariencia normal sin inflamación en el lugar de la inyección.

En un estudio de residuos, se inyectó a seis vacas lecheras en la base de la oreja con una dosis de 3,0 mg CE/lb (6,6 mg CE/kg) del PC de EXCEDE suspensión estéril. Ningún animal mostró orejas caídas en ningún momento durante el tratamiento, pero todos los animales tuvieron signos de inflamación en el lugar de la inyección en todos los momentos de observación durante el tratamiento. Las vacas fueron sacrificadas 10 días después de la inyección. En la necropsia las seis vacas tenían signos de inflamación en el lugar de la inyección (decoloración del tejido/fascia adiposa) y cuatro de las seis vacas tenían decoloración del tejido dorsal y posterior al canal auditivo en el canal. Además de la decoloración también se observaron nódulos marrones y exudado de un líquido blanco lechoso en la superficie seccionada.

Se evaluó la seguridad del lugar de la inyección de la administración en la oreja en el estudio de eficacia en la metritis descrito anteriormente. La sujeción normal fue adecuada para el  $\geq 97,8$  % de las inyecciones administradas. Las puntuaciones del lugar de la inyección fueron normales en el 50,3 %, 73,2 % y 96,4 % a los 2 o 3, 11 y 54±3 días después de la segunda inyección, respectivamente.

Se compararon las técnicas de inyección ventral y rostral de la base de la oreja con la técnica de inyección hacia el ojo opuesto en un estudio de condiciones de uso en 197 animales de ganado lechero lactante. La sujeción normal era adecuada para el 89,8 % (ventral), 98 % (rostral) y 100 % (ojo opuesto) de animales en el estudio. Las puntuaciones del lugar de la inyección fueron normales para el 32 % (rostral), 46,9 % (ventral) y 47,9 % (ojo opuesto) del ganado en el Día 14 y el 73 % (rostral), 87,8% (ventral) y 64,6% (ojo opuesto) del ganado en el Día 28, respectivamente.

#### **REDUCCIÓN DE LOS RESIDUOS EN LOS TEJIDOS Y LA LECHE**

Un estudio del metabolismo de los residuos radiomarcados estableció tolerancias para los residuos de ceftiofur en los riñones, el hígado y los músculos del ganado. Un estudio separado estableció la tolerancia para los residuos de ceftiofur en la leche. Las tolerancias a los residuos de ceftiofur son 0,4 ppm en los riñones, 2,0 ppm en el hígado, 1,0 ppm en los músculos y 0,1 ppm en la leche.

Se realizó un estudio pivotal de disminución de residuos en tejidos en ganado lechero. En este estudio las vacas recibieron una sola inyección de 3,0 mg CE/lb (6,6 mg CE/kg) del PC. Los residuos de ceftiofur en los tejidos fueron menores que las tolerancias para residuos de ceftiofur en tejidos, como riñones, hígado y músculos 13 días después de administrar la dosis. Estos datos en su conjunto respaldan un periodo de retirada de 13 días previo al sacrificio.

Se realizó un estudio pivotal de disminución de residuos en leche en ganado lechero lactante. En este estudio las vacas recibieron una sola inyección de 3,0 mg CE/lb (6,6 mg CE/kg) del PC. Los residuos de ceftiofur en la leche fueron inferiores que las tolerancias en todos los puntos temporales después del tratamiento. Estos datos en su conjunto respaldan que no se requiere un periodo de eliminación de la leche para este producto.

#### **Estudios de reducción de los residuos de dos dosis**

Se realizó un estudio pivotal de disminución de residuos en tejidos en ganado lechero. En este estudio las vacas recibieron dos inyecciones de 3,0 mg CE/lb (6,6 mg CE/kg) del PC con un intervalo de 72 entre ellas. Los residuos de ceftiofur en los tejidos fueron menores que las tolerancias para residuos de ceftiofur en los riñones 13 días después de la segunda dosis. Estos datos en su conjunto respaldan un periodo de retirada de 13 días después de la última dosis previo al sacrificio.

Se realizó un estudio pivotal de disminución de residuos en leche en ganado lechero lactante. En este estudio las vacas recibieron dos inyecciones de 3,0 mg CE/lb (6,6 mg CE/kg) del PC con un intervalo de 72 entre ellas. Los datos de disminución de residuos en leche respaldan que no se requiere un periodo de eliminación de la leche para este producto.

#### **CONDICIONES DE CONSERVACIÓN**

Conservar a temperatura ambiente controlada de 20° a 25 °C (68° a 77 °F). Agitar bien antes de usar. El contenido se debe usar dentro de 12 semanas de que se extraiga la primera dosis.

#### **CÓMO SE SUMINISTRA**

EXCEDE suspensión estéril está disponible en los siguientes tamaños de envase:

Vial de 100 ml

Vial de 250 ml

NADA n.º 141-209, aprobado por la FDA

**zoetis**

Distribuido por:

Zoetis Inc.

Kalamazoo, MI 49007

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

Revisado: Agosto de 2013

10423902A&P