

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.

EXCENEL[®] RTU EZ



Zoetis

Clorhidrato de ceftiofur

Suspensión estéril

Para inyección intramuscular en cerdos.

Para inyección intramuscular y subcutánea en bovinos. Este producto puede ser utilizado en ganado lechero lactante.

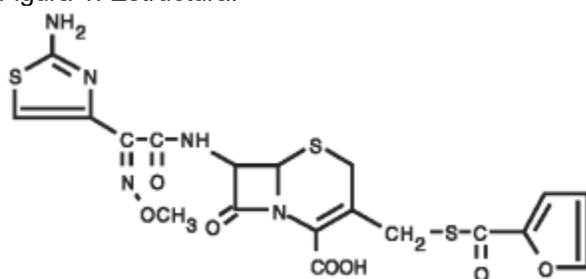
No debe utilizarse en terneras para ser procesadas para ternera.

PRECAUCIÓN: la ley federal (EE. UU.) Restringe el uso de este medicamento por parte de un veterinario autorizado o por orden de este. La ley federal prohíbe el uso de este medicamento en el ganado y porcino 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

EXCENEL RTU EZ Sterile Suspension es una formulación lista para usar que contiene la sal de clorhidrato de ceftiofur, que es un antibiótico de cefalosporina de amplio espectro. Cada ml de esta suspensión estéril lista para usar contiene clorhidrato de ceftiofur equivalente a 50 mg de ceftiofur, 2.50 mg de polioxietileno sorbitano monooleato (polisorbato 80), 6.5 mg de agua para inyección en una suspensión de triglicéridos caprílico / cáprico.

Figura 1. Estructura:



• HCl

Nombre químico del clorhidrato de ceftiofur: ácido 5-tia-1-azabicyclo [4,2.0] oct-2-eno-2-carboxílico, 7 - [[[(2-amino-4-tiazolil) (metoxiimino) -acetil] amino] -3 - [[(2-furanil-carbonil) tio] metil] -8-oxo-, sal clorhidrato [6R- [6 α , 7 β (Z)]] -

INDICACIONES

Porcinos: la suspensión estéril EXCENEL RTU EZ está indicada para el tratamiento / control de la enfermedad respiratoria bacteriana porcina (neumonía bacteriana porcina) asociada con *Actinobacillus (Haemophilus) pleuropneumoniae*, *Pasteurella multocida*, *Salmonella Choleraesuis* y *Streptococcus suis* .

Ganado: EXCENEL RTU EZ Sterile Suspension está indicado para el tratamiento de las siguientes enfermedades bacterianas:

- Enfermedad respiratoria bovina (BRD, fiebre de envío, neumonía) asociada a *Mannheimia haemolytica*, *Pasteurella multocida* e *Histophilus somni*.
- Necrobacilosis interdigital bovina aguda (podredumbre del pie, pododermatitis) asociada con *Fusobacterium necrophorum* y *Bacteroides melaninogenicus*.
- Metritis aguda (0 a 14 días después del parto) asociada con organismos bacterianos susceptibles a ceftiofur.

DOSIFICACIÓN Y ADMINISTRACIÓN

Agitar bien antes de usar.

Porcinos: Administrar por vía intramuscular a una dosis de 1.36 a 2.27 mg de ceftiofur equivalentes (CE) / lb (3 a 5 mg CE / kg) de peso corporal (BW) (1 ml de suspensión estéril por 22 a 37 lb BW). El tratamiento debe repetirse a intervalos de 24 horas por un total de tres días consecutivos. No inyecte más de 15 ml por sitio de inyección.

Ganado:

- Para la enfermedad respiratoria bovina y la necrobacilosis interdigital bovina aguda: administrar por administración intramuscular o subcutánea en dosis de 0.5 a 1 mg CE / lb (1.1 a 2.2 mg CE / kg) BW (1 a 2 mL de suspensión estéril por 100 lb BW) . Administrar diariamente a intervalos de 24 horas por un total de tres días consecutivos. Se pueden administrar tratamientos adicionales en los días 4 y 5 para los animales que no muestran una respuesta satisfactoria (no recuperada) después de los tres tratamientos iniciales. Además, solo para BRD, administrar por vía intramuscular o subcutánea 1 mg CE / lb (2.2 mg CE / kg) BW en días alternos los días 1 y 3 (intervalo de 48 horas). No inyecte más de 15 ml por sitio de inyección.

La selección del nivel de dosificación (0,5 a 1 mg CE / lb) y el régimen / duración (diariamente o cada dos días solo para BRD) debe basarse en una evaluación de la gravedad de la enfermedad, la susceptibilidad del patógeno y la respuesta clínica.

- Para metritis aguda postparto: administrar por administración intramuscular o subcutánea a la dosis de 1 mg CE / lb (2.2 mg CE / kg) BW (2 ml de suspensión estéril por 100 lb BW). Administrar a intervalos de 24 horas durante cinco días consecutivos. No inyecte más de 15 ml por sitio de inyección.

CONTRAINDICACIONES

Al igual que con todos los medicamentos, el uso de EXCENEL RTU EZ Sterile Suspension está contraindicado en animales que previamente fueron hipersensibles al medicamento.

ADVERTENCIAS

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.

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 contiene información más detallada sobre seguridad laboral. Para obtener una hoja de datos de seguridad (SDS) o para informar sobre cualquier evento adverso, llame al 1-888-963-8471.

Para obtener información adicional sobre la presentación de informes sobre la experiencia adversa con medicamentos para animales, comuníquese con la FDA al 1-888-FDA-VETS o en línea en <http://www.fda.gov/AnimalVeterinary/SafetyHealth>.

ADVERTENCIAS DE RESIDUOS:

Porcinos: el volumen del sitio de inyección afecta el período de extracción en cerdos. Cuando se usa de acuerdo con las indicaciones de la etiqueta, la dosis y la vía de administración, los cerdos tratados no deben ser sacrificados durante los 6 días posteriores al último tratamiento cuando los volúmenes en el lugar de la inyección son superiores a 5 ml hasta

el volumen máximo de inyección de 15 ml. Cuando se usa de acuerdo con las indicaciones de la etiqueta, la dosis y la vía de administración, los cerdos tratados no deben ser sacrificados durante 4 días cuando los volúmenes en el lugar de la inyección sean menores o iguales a 5 ml. No inyecte más de 15 ml por sitio de inyección. El uso de dosis o volúmenes de inyección superiores a los indicados o por vías de administración no aprobadas puede dar como resultado residuos ilegales en tejidos comestibles.

Ganado: Cuando se usa de acuerdo con las indicaciones de la etiqueta, la dosis y la vía de administración, el ganado tratado no debe ser sacrificado durante los 4 días posteriores al último tratamiento. Cuando se usa de acuerdo con las indicaciones de la etiqueta, la dosis y la vía de administración, no se requiere un tiempo de descarte de leche. Los usos de dosis en exceso de los indicados o por vías de administración no aprobadas, como la intramamaria, pueden dar como resultado residuos ilegales en los tejidos comestibles y / o en la leche. No se ha establecido un período de retirada en los terneros pre-rumiantes. No utilizar en terneras para ser procesado para ternera.

PRECAUCIONES

No se han determinado los efectos del ceftiofur sobre el rendimiento reproductivo, el embarazo y la lactancia del ganado bovino y porcino.

La inyección intramuscular y subcutánea en el ganado bovino y la inyección intramuscular en cerdos pueden causar una reacción tisular local transitoria que puede resultar en una pérdida de corte de tejido comestible en el sacrificio.

FARMACOLOGÍA CLÍNICA

Porcinos: el ceftiofur administrado como ceftiofur sódico o ceftiofur clorhidrato se metaboliza rápidamente a desfuroilceftiofur, el metabolito primario. La administración de ceftiofur a cerdos, ya sea como sal sódica o clorhidrato, proporciona concentraciones efectivas de metabolitos de ceftiofur y desfuroilceftiofur en plasma por encima de la concentración inhibitoria mínima más baja para abarcar el 90% de los aislamientos MIC₉₀ más susceptibles para los patógenos marcados: *Actinobacillus pleuropneumonee*, *Pasteurella multocida* *Streptococcus suis* y *Salmonella Choleraesuis* para el período de 24 horas entre los intervalos de dosificación. El MIC₉₀ para *Salmonella Choleraesuis* (1 µg / ml) es más alta que los otros tres patógenos y las concentraciones plasmáticas superan este valor durante todo el intervalo de dosificación solo después de la dosis de 2,27 mg / lb (5 mg / kg) de peso corporal (BW).

Resumen de biodisponibilidad comparativa

La formulación actual de la suspensión estéril EXCENEL RTU EZ reemplaza una formulación aprobada previamente. El producto EXCENEL RTU EZ aprobado anteriormente fue una reformulación de otro producto inyectable de clorhidrato de ceftiofur, Suspensión estéril EXCENEL RTU (NADA 140-890). Se demostraron concentraciones plasmáticas comparables de ceftiofur administradas como suspensión estéril EXCENEL RTU o la suspensión estéril EXCENEL RTU EZ reformulada en un estudio comparativo de biodisponibilidad relativa de dos periodos de cruce de dos periodos en cerdos. Los productos se administraron mediante inyección intramuscular (IM) en el cuello, utilizando lados alternos durante los periodos 1 y 2. Un resumen de los parámetros de la farmacocinética (PK) plasmática promedio en cerdos después de una administración IM única de EXCENEL RTU Sterile Suspension y EXCENEL RTU EZ Sterile Suspension en una dosis de 2.

Tabla 1: Valores de tratamiento comparativo (media aritmética ± SD) para las estimaciones de PK en plasma de ceftiofur total (compuesto parental más metabolitos de desfuroilceftiofur) en cerdos después de una administración IM de 2,27 mg CE / lb (5 mg CE / kg) BW, como cualquiera EXCENEL RTU (artículo de referencia) o como EXCENEL RTU EZ Suspensión estéril (artículo de prueba).

Parámetro PK	EXCENEL RTU	EXCENEL RTU EZ
C _{max} (µg / mL)	18.2 ± 4.09	19.7 ± 3.39
AUC _{0-LOQ} (µg * h / mL)	257 ± 57.1	263 ± 54.8
t _{max} (h)	1.5 ± 0.49	1.5 ± 0.73
t _{1/2} (h)	20.0 ± 1.56	20.0 ± 1.82
t _{>0.2} (h)	83.1 ± 10.3	82.5 ± 10.5

C_{max} - concentración plasmática máxima

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

t_{max} : el tiempo después de la inyección inicial hasta que se produce C_{max}

$t_{1/2}$ - la vida media en plasma de la droga

$t_{>0.2}$: el tiempo en que las concentraciones plasmáticas permanecen por encima de 0.2 $\mu\text{g} / \text{mL}$.

Los criterios estándar de bioequivalencia (BE), basados en los límites de confianza exponenciales del 90% sobre la relación de las medias de tratamiento, se cumplieron para los parámetros de bioequivalencia fundamentales, AUC_{0-LOQ} y C_{max} , cuando cada formulación se administró a cerdos IM a una dosis. tasa de 2,27 mg CE / lb (5 mg CE / kg) BW (Tabla 2).

Tabla 2: Medias de mínimos cuadrados (LS) transformadas a contracorriente e intervalo de confianza (IC) del 90% para los dos parámetros farmacocinéticos fundamentales, C_{max} y AUC_{0-LOQ} en cerdos después de una administración IM de 2,27 mg CE / lb (5 mg CE / kg) BW, como EXCENEL RTU (artículo de referencia) o como EXCENEL RTU EZ Sterile Suspension (artículo de prueba).

Parámetro PK	Diferencia de medias de LS	90% CI	SER†
C_{max}	1.10	1.03 a 1.18	Sí
AUC_{0-LOQ}	1.03	0.99 a 1.06	Sí

† Si el 90% de IC de la diferencia media de LS está dentro de los límites de 0,80 a 1,25, los resultados apoyan la bioequivalencia de los grupos de tratamiento

En otro estudio comparativo de biodisponibilidad PK (revisado previamente bajo NADA 140-890), se demostraron concentraciones plasmáticas comparables de ceftiofur, administradas como EXCENEL RTU Sterile Suspension o como NAXCEL Sterile Powder, cuando cada producto se administró por vía intramuscular en el extremo superior de la dosis de la etiqueta. rango [2,27 mg CE / lb (5 mg CE / kg) BW]. Los criterios de bioequivalencia se cumplieron para el AUC_{0-LOQ} , C_{max} y $t_{>0.2}$ cuando ambos productos se administraron mediante una inyección intramuscular a cerdos a una tasa de dosis de 5 mg CE / kg BW.

La efectividad de los volúmenes en el lugar de la inyección de más de 5 ml a 15 ml fue respaldada por una comparación del tiempo (horas) durante el cual las concentraciones plasmáticas se mantuvieron por encima de 0,2 $\mu\text{g} / \text{ml}$ ($t_{>0.2}$) entre los volúmenes del sitio de la inyección menores o iguales a 5 mL y volúmenes en el lugar de la inyección superiores a 5 mL a 12 mL. El análisis estadístico permitió una extrapolación de estos hallazgos a 15 ml por sitio. Los datos farmacocinéticos demostraron que 5 mg / kg administrados IM en volúmenes de inyección de más de 5 ml a 15 ml dieron como resultado una $t_{>0.2}$ aceptable para la indicación.

Ganado: Ceftiofur administrado como ceftiofur sódico o ceftiofur clorhidrato se metaboliza rápidamente a desfuroilceftiofur, el metabolito primario. La administración de ceftiofur al ganado, ya sea como sal sódica o clorhidrato, proporciona concentraciones efectivas de metabolitos de ceftiofur y desfuroilceftiofur en plasma por encima de la CIM₉₀ para los patógenos BRD de marca *Mannheimia haemolytica*, *Pasteurella multocida* e *Histophilus somni* durante al menos 48 horas. No se ha establecido la relación entre las concentraciones plasmáticas de metabolitos de ceftiofur y desfuroilceftiofur por encima de la CMI₉₀ en plasma y la eficacia para el tratamiento de la necrobacilosis interdigital bovina (podredumbre del pie) asociada con *Fusobacterium necrophorum* y *Bacteroides melaninogenicus*.

Resumen de biodisponibilidad comparativa

La formulación actual de la suspensión estéril EXCENEL RTU EZ reemplaza una formulación aprobada previamente. El producto EXCENEL RTU EZ aprobado anteriormente fue una reformulación de otro producto inyectable de clorhidrato de ceftiofur, Suspensión estéril EXCENEL RTU (NADA 140-890). Se demostraron concentraciones plasmáticas comparables de ceftiofur administradas como suspensión estéril EXCENEL RTU y la suspensión estéril EXCENEL RTU EZ reformulada se demostraron en dos estudios comparativos de biodisponibilidad relativa de dos períodos de cruce de dos períodos en bovinos. Los productos se administraron mediante inyección intramuscular (IM) o subcutánea (SC), utilizando lados alternos del cuello durante los períodos 1 y 2.

Tabla 3: Valores de tratamiento comparativo (media aritmética \pm SD) para las estimaciones de PK en plasma de ceftiofur total (compuesto parental más metabolitos de desfuroilceftiofur) en

bovinos después de una administración de IM o SC de 1 mg CE / lb (2.2 mg CE / kg) BW, como EXCENEL RTU (artículo de referencia) o como EXCENEL RTU EZ Suspensión estéril (artículo de prueba).

Parámetro PK	SOY		CAROLINA DEL SUR	
	EXCENEL RTU	EXCENEL RTU EZ	EXCENEL RTU	EXCENEL RTU EZ
C _{max} (µg / mL)	8.58 ± 1.50	9.25 ± 1.73	8.40 ± 1.42	9.19 ± 1.65
AUC _{0-LOQ} (µg * h / mL)	89.4 ± 13.8	88.5 ± 17.0	86.7 ± 20.3	91.0 ± 20.2
t _{max} (h)	1.71 ± 0.706	1.73 ± 0.489	2.08 ± 0.670	2.25 ± 0.872
t _{1/2} (h)	32.0 ± 8.48	29.3 ± 7.35	34.0 ± 8.52	32.9 ± 6.91
t _{>0.2} (h):	42.2 ± 6.20	41.2 ± 6.11	40.5 ± 5.28	41.5 ± 7.32

C_{max} - concentración plasmática máxima

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

t_{max} : el tiempo después de la inyección inicial hasta que se produce C_{max}

t_{1/2} - la vida media en plasma de la droga

t_{>0.2} : el tiempo en que las concentraciones plasmáticas permanecen por encima de 0.2 µg / mL

Los criterios estándar de bioequivalencia (BE), basados en los límites de confianza exponenciales del 90% sobre la proporción de medias de tratamiento, se cumplieron para los parámetros de bioequivalencia fundamentales, AUC_{0-LOQ} y C_{max}, cuando cada formulación se administró al ganado IM o SC en una tasa de dosis de 1.0 mg CE / lb (2.2 mg CE / kg) BW (Tabla 4).

Tabla 4: Medias de mínimos cuadrados (LS) transformadas a contracorriente e intervalos de confianza (IC) del 90% para los dos parámetros farmacocinéticos fundamentales, C_{max} y AUC_{0-LOQ} en bovinos después de una administración de IM y SC de 1 mg CE / lb (2.2 mg CE / kg) BW, como EXCENEL RTU (artículo de referencia) o como EXCENEL RTU EZ Suspensión estéril (artículo de prueba).

Parámetro PK	SOY		CAROLINA DEL SUR	
	Diferencia de medias de LS	90% CI	Diferencia de medias de LS	90% CI
C _{max}	1.08	1.00 a 1.16	1.09	1.02 a 1.18
AUC _{0-LOQ}	0.984	0.94 a 1.03	1.06	0.99 a 1.13

En otro estudio comparativo de biodisponibilidad PK (revisado previamente bajo NADA 140-890), se demostraron concentraciones plasmáticas comparables de ceftiofur administradas como EXCENEL RTU Sterile Suspension o como NAXCEL Sterile Powder cuando cada producto se administró por vía intramuscular o subcutánea a la dosis aprobada de ceftiofur sódico. [0.5 a 1 mg CE / lb (1.1 a 2.2 mg CE / kg) BW].

MICROBIOLOGÍA

EXCENEL RTU EZ Sterile Suspension es una formulación lista para usar que contiene la sal de clorhidrato de ceftiofur. Ceftiofur es un antibiótico de cefalosporina de amplio espectro activo contra bacterias Gram-positivas y Gram-negativas. Al igual que otras cefalosporinas, el ceftiofur es predominantemente bactericida *in vitro*, lo que resulta en la inhibición de la síntesis de la pared celular. Se ha demostrado la actividad *in vitro* de ceftiofur contra *Actinobacillus pleuropneumoniae*, *Pasteurella multocida* y *Salmonella Choleraesuis*, tres patógenos asociados con la enfermedad respiratoria porcina. De manera similar, se ha demostrado la actividad *in vitro* de ceftiofur contra *Mannheimia haemolytica*, *Pasteurella multocida* y *Histophilus somni*, los tres principales patógenos asociados con la enfermedad respiratoria bovina, y contra *Fusobacterium necrophorum* y *Bacteroides melaninogenicus*, bacterias anaerobias patógenas asociadas con la podredumbre del pie bovino. Los datos de utilización que incluyeron aislados de cerdos y ganado afectados por enfermedad respiratoria, diámetro de zona y concentración mínima inhibitoria (CIM) se determinaron mediante procedimientos estandarizados del Instituto de Estándares Clínicos y de Laboratorio (CLSI, anteriormente Comité Nacional de Estándares de Laboratorios Clínicos) M31-A2. Los criterios

interpretativos aceptados por el CLSI para ceftiofur contra estos patógenos Gram negativos se muestran en la Tabla 5.

Tabla 5: Criterios interpretativos aceptados por el CLSI para ceftiofur contra patógenos respiratorios de cerdos y bovinos. *

Patógeno	Contenido del disco	Diámetros de la zona normas interpretativas (mm).			Punto de ruptura MIC (µg / mL)		
		S	yo	R	S	yo	R
<i>Actinobacillus pleuropneumoniae</i> <i>Pasteurella multocida</i> <i>Salmonella Choleraesuis</i>	30 µg	≥ 21	18 a 20	≤ 17	≤ 2.0	4.0	≥ 8.0
<i>Mannheimia haemolytica</i> <i>Pasteurella multocida</i> <i>Histófilo somni</i>							
S - Susceptible I - Intermedio R - Resistente							

* Estos criterios interpretativos solo están diseñados para ser utilizados cuando se utilizan los estándares de rendimiento CLSI M31-A2 para determinar la susceptibilidad antimicrobiana.

EFICACIA

Porcinos: se compararon las concentraciones plasmáticas de ceftiofur administradas como suspensión estéril EXCENEL RTU o como suspensión estéril EXCENEL RTU EZ después de la administración intramuscular en cerdos y se encontró que son bioequivalentes para el AUC_{0-LOQ} y la C_{max}. Por lo tanto, la suspensión estéril EXCENEL RTU EZ tiene el mismo perfil de efectividad que el establecido anteriormente para la suspensión estéril EXCENEL RTU. Debido a que la efectividad de los antibióticos de cefalosporina depende del tiempo por encima de la CMI, la suspensión estéril EXCENEL RTU EZ se considera efectiva para el tratamiento / control de la enfermedad respiratoria porcina.

Ganado: Se compararon las concentraciones plasmáticas de ceftiofur administradas como suspensión estéril EXCENEL RTU o como suspensión estéril EXCENEL RTU EZ después de la administración intramuscular o subcutánea en ganado y se encontró que son bioequivalentes para el AUC_{0-LOQ} y la C_{max}. Por lo tanto, la suspensión estéril EXCENEL RTU EZ tiene el mismo perfil de efectividad que el establecido anteriormente para la suspensión estéril EXCENEL RTU. Debido a que la efectividad de los antibióticos de cefalosporina depende del tiempo por encima de la CMI, la suspensión estéril EXCENEL RTU EZ se considera efectiva para las indicaciones etiquetadas.

Seguridad animal

Porcinos: la evaluación de la seguridad del animal objetivo en cerdos se basó en una comparación PK entre la suspensión estéril EXCENEL RTU EZ reformulada y la suspensión estéril EXCENEL RTU. Ceftiofur administrado a cerdos como la suspensión estéril EXCENEL RTU EZ reformulada a una dosis de 5 mg CE / kg BW por inyección IM demostró ser bioequivalente a una inyección IM correspondiente de la suspensión estéril EXCENEL RTU según la comparabilidad de sus respectivas AUC_{0-LOQ} y valores máximos de C (ver sección EFICACIA). Debido a la bioequivalencia demostrada del nivel en sangre, este estudio confirma la seguridad sistémica de la suspensión estéril EXCENEL RTU EZ reformulada en cerdos cuando se administra mediante inyección IM a una dosis de 5 mg CE / kg BW durante tres días consecutivos.

La tolerancia y la resolución del tejido del sitio de inyección se evaluaron después de administrar EXCENEL RTU EZ Sterile Suspension mediante inyección intramuscular a 8 cerdos jóvenes con al menos el volumen máximo propuesto de 5 ml por sitio de inyección una vez al día durante tres días consecutivos. Cada inyección se administró en una ubicación diferente en el cuello, y los sitios de inyección alternaron entre los lados izquierdo y derecho. La salud general y los sitios de inyección se evaluaron a los 42 días después del primer tratamiento. No se observaron problemas de salud relacionados con el artículo de prueba. Se observó inflamación leve, eritema y firmeza en muy pocas ocasiones (≤ 2% del total de observaciones). No se observó inflamación desde los 3 días posteriores a la última inyección hasta el final del estudio.

Se llevó a cabo un segundo estudio de tolerancia del tejido en el lugar de la inyección en 16 cerdos cruzados comerciales para evaluar la administración de EXCENEL RTU EZ Sterile Suspension mediante inyección intramuscular con un volumen de dosis máxima de 15 ml por sitio de inyección una vez al día durante tres días consecutivos. Cada inyección se administró en una ubicación diferente en el cuello y los sitios de inyección alternaron entre los lados izquierdo y derecho. La salud general y los sitios de inyección se evaluaron a los 42 días después del primer tratamiento. No se observaron problemas de salud relacionados con el artículo de prueba. No se observó hinchazón, eritema o firmeza durante el estudio. La necropsia general y los cambios histopatológicos compatibles con la inflamación se observaron en los cerdos tratados que se realizaron la necropsia hasta 42 días después de la inyección.

Ganado: la evaluación de la seguridad de los animales objetivo en el ganado se basó en dos estudios de PK que compararon la suspensión estéril EXCENEL RTU EZ reformulada y la suspensión estéril EXCENEL RTU (un estudio comparó la administración IM y un estudio comparando la administración SC). En ambos estudios, se demostró que el ceftiofur, administrado al ganado bovino a una dosis de 2.2 mg CE / kg BW de la suspensión estéril EXCENEL RTU EZ reformulada, es bioequivalente a una dosis de 2.2 mg CE / kg BW de la suspensión estéril EXCENEL RTU (ver Sección de EFECTIVIDAD). Debido a la bioequivalencia demostrada a nivel sanguíneo, estos estudios confirman la seguridad sistémica de la suspensión estéril EXCENEL RTU EZ reformulada cuando se administra IM o SC a una dosis de 2.2 mg CE / kg BW durante cinco días consecutivos.

La tolerancia del tejido del sitio de inyección y la resolución de la lesión se evaluaron después de la administración de EXCENEL RTU EZ Sterile Suspension reformulada mediante inyecciones intramusculares y subcutáneas a 16 bovinos en crecimiento (8 bovinos para cada ruta) a un volumen máximo de 15 ml por sitio de inyección, una vez al día durante cinco días consecutivos. Cada inyección se administró en una ubicación diferente en el cuello y los sitios de inyección alternaron entre los lados izquierdo y derecho. Los sitios de salud general e inyección se evaluaron mediante necropsia (hasta 42 días después de la primera dosis). Los animales se sacrificaron los días 7, 14, 28 o 42 (dos becerros en cada punto de tiempo). No se observaron problemas de salud relacionados con el artículo de prueba. Las reacciones en el lugar de inyección consistieron en firmeza e hinchazón en los sitios de inyección. La hinchazón del sitio de inyección se observó en 4/1030 (0.4%) de observaciones del sitio de inyección IM y en 606/1029 (58,9%) de observaciones del sitio de inyección SC. La hinchazón disminuyó progresivamente con el tiempo, y todavía estaba presente en ambos animales inyectados SC que se realizaron la necropsia en el Día 42. Se observó una decoloración muy visible del lugar de la inyección y / o cambios histopatológicos compatibles con la inflamación hasta el Día 42 en los sitios de inyección de SC e IM.

Depuración de los residuos de tejidos

Porcinos: los estudios de metabolismo de residuos radiomarcados establecieron tolerancias para los residuos de ceftiofur en riñón, hígado y músculo porcinos. Las tolerancias para los residuos de ceftiofur son 0.25 ppm en el riñón, 3 ppm en el hígado y 2 ppm en el músculo.

Se realizó un estudio de disminución de residuos de tejido pivotal en cerdos. En este estudio, los cerdos recibieron 2,27 mg de ceftiofur por libra de peso corporal (5 mg de ceftiofur por kg de peso corporal) por día durante tres días consecutivos con un volumen de inyección de 5 ml por sitio. Los residuos de ceftiofur en tejidos comestibles fueron menores que las tolerancias de ceftiofur a los 4 días después de la dosificación.

Se realizó un segundo estudio de disminución de residuos de tejido pivotal en cerdos grandes. En este estudio, los animales recibieron 3 dosis consecutivas diarias de EXCENEL RTU EZ Sterile Suspension mediante inyección intramuscular a una tasa de dosis de 2,27 mg de ceftiofur por libra de peso corporal (5 mg CFAE / kg BW) con un volumen máximo de inyección de 15 ml por sitio de inyección. Los residuos de ceftiofur en los tejidos estaban por debajo de la tolerancia en el riñón a los 6 días de la administración. En conjunto, los datos de estos dos estudios respaldan un período de retiro previo al sacrificio de 4 días en cerdos que reciben volúmenes en el lugar de inyección menores o iguales a 5 ml y un período de retiro de 6 días cuando reciben volúmenes en el lugar de inyección mayores de 5 ml hasta 15 mL por sitio de inyección.

Ganado: un estudio de metabolismo de residuos radiomarcados estableció tolerancias para los residuos de ceftiofur en riñón, hígado y músculo del ganado. Un estudio separado estableció la tolerancia para los residuos de ceftiofur en la leche. Las tolerancias para los residuos de ceftiofur son de 0,4 ppm en el riñón, 2 ppm en el hígado, 1 ppm en el músculo y 0,1 ppm en la leche.

Se llevaron a cabo dos estudios de disminución de residuos de tejidos pivotaes en el ganado. El ganado recibió una inyección subcutánea o una inyección intramuscular de 1 mg de ceftiofur por libra de peso corporal (2.2 mg por kg de peso corporal). En ambos estudios, los residuos de ceftiofur en los tejidos fueron menores que las tolerancias para los residuos de ceftiofur en tejidos como el riñón y el músculo 4 días después de la administración. Estos datos respaldan colectivamente un período de retiro previo al sacrificio de 4 días cuando se usan de acuerdo con las instrucciones de la etiqueta.

CONDICIONES DE ALMACENAJE

Almacene a temperatura ambiente controlada de 20 ° a 25 ° C (68 ° a 77 ° F); excursiones permitidas de 15 ° a 40 ° C (59 ° a 104 ° F). Proteger de la congelación. Agitar bien antes de usar. El contenido debe usarse dentro de los 42 días posteriores a la eliminación de la primera dosis.

CÓMO SUMINISTRADO:

La suspensión estéril EXCENEL RTU EZ está disponible en viales de 100 ml y 250 ml.

Aprobado por la FDA bajo NADA # 141-288

Revisado: mayo 2019

Distribuido por: Zoetis Inc., Kalamazoo, MI 49007

50175401

CPN: 3690373.2