



## BULA

### EXCEDE\* (CCFA) Suspensão Estétil – 100 mg/mL

#### USO VETERINÁRIO

Para injeção intramuscular em suínos, na região do pescoço atrás da orelha.

#### Descrição

EXCEDE\* (CCFA) Suspensão Estétil – 100 mg/mL é uma formulação pronta para uso que contém ácido livre cristalino de ceftiofur, um antibiótico com largo espectro de ação, pertencente ao grupo das cefalosporinas, ativo contra bactérias Gram positivas e Gram negativas, incluindo cepas produtoras de  $\beta$ -lactamase. Como outras cefalosporinas, ceftiofur é bactericida *in vitro*, devido a sua ação de inibição da síntese da parede bacteriana.

#### Fórmula

Cada 100 mL contém:

Ácido Livre Cristalino de Ceftiofur (atividade)..... 10,0 g  
Veículo.....q.s.p..... 100,0 mL

#### Nome Químico do Ácido Livre Cristalino de Ceftiofur

5-Thia-1-azabicyclo{4.2.0}oct-2-ene-2-carboxylic acid, 7-{{(2Z)-(2-amino-4-thiazolyl)(methoxyimino)acetyl}amino}-3-{{(2-furanylcarbonyl)thio}methyl}-8-oxo-,{6R, 7R)-

#### Farmacologia Clínica

O ácido livre cristalino de ceftiofur (EXCEDE\* (CCFA) Suspensão Estétil – 100 mg/mL) é metabolizado rapidamente em desfuroylceftiofur, o principal metabólito. Administração de ceftiofur em suíno, como ácido livre cristalino de ceftiofur, em dose única IM de 5,0 mg/kg de peso corporal, fornece concentrações efetivas de ceftiofur e metabólitos desfuroylceftiofur no plasma que estão muito acima da CIM<sub>90</sub> (concentração inibitória mínima para 90% dos isolados) para os patógenos da Doença Respiratória Suína (DRS), *Actinobacillus pleuropneumoniae*, *Pasteurella multocida*, *Haemophilus parasuis* e *Streptococcus suis*, por um período prolongado (Tabelas 1, 2 e 3).

**Tabela 1.** Parâmetros de farmacocinética em suínos após administração única via intramuscular de EXCEDE\* (CCFA) Suspensão Estétil - 100 mg/mL, na dose de 5,0 mg/kg de peso corporal.

Parâmetro Farmacocinético	Valor Médio $\pm$ Desvio Padrão
$C_{max}$ ( $\mu$ g/mL)	4,17 $\pm$ 0,92
$t_{max}$ (h)	22,0 $\pm$ 12,2
AUC <sub>0-LOQ</sub> ( $\mu$ g.h/mL)	373,0 $\pm$ 56,1
$t_{1/2}$ (h)	49,6 $\pm$ 11,8

$C_{max}$  = concentração máxima no plasma ( em  $\mu$ g CE/mL)

$t_{max}$  = tempo após a injeção, quando ocorre  $C_{max}$  (em horas)

AUC<sub>0-LOQ</sub> = área sob a curva de concentração no plasma x tempo a partir da hora da injeção até o limite de quantificação do ensaio (0,15  $\mu$ g CE/mL).

$t_{1/2}$  = meia vida biológica da fase terminal (em horas).



### Microbiologia Clínica

Ceftiofur mostrou-se ativo *in vitro*, contra as bactérias patogênicas, associadas a DRS *Actinobacillus pleuropneumoniae*, *Pasteurella multocida*, *Haemophilus parasuis* e *Streptococcus suis*.

Resumos das concentrações inibitórias mínimas (CIM) de ceftiofur contra os patógenos da DRS coletados de 2 estudos clínicos de campo avaliando a DRS nos Estados Unidos (1996/97 e 2000/01) e de vários laboratórios de diagnóstico na América do Norte (1997-2001), estão apresentados nas Tabelas 2 e 3 respectivamente. Os testes foram conduzidos de acordo com os procedimentos do Comitê Nacional para Padrões de Laboratório Clínico (NCCLS). Cepas de controle de qualidade foram incluídas em cada teste e os resultados estiveram dentro das faixas aceitáveis.

**Tabela 2.** Valores das Concentrações Inibitórias Mínimas (CIM) de Ceftiofur dos estudos de campo avaliando DRS nos Estados Unidos (1996/1997 e 2000/2001).

Patógenos	Número de isolados	CIM <sub>90</sub> <sup>(1)</sup> (µg/mL)	Faixa de CIM (µg/mL) Data do Teste
<i>Actinobacillus pleuropneumoniae</i>	28	≤0,03	≤0,03 – 0,06
<i>Pasteurella multocida</i>	58	≤0,03	≤0,03 <sup>(3)</sup>
<i>Streptococcus suis</i>	41	0,12	≤0,03 – 0,5
<i>Haemophilus parasuis</i> <sup>(2)</sup>	72	0,06	≤0,03 – 0,25

(1) Concentração inibitória mínima para 90% dos isolados.

(2) Os valores de CIM foram obtidos usando os procedimentos do NCCLS mas os valores de controle de qualidade para *H. parasuis* não tinham sido padronizados.

(3) Sem variação. Todos os isolados apresentaram o mesmo valor.

**Tabela 3.** Valores das Concentrações Inibitórias Mínimas (CIM) de Ceftiofur dos dados\* de laboratórios de diagnóstico dos Estados Unidos e Canadá (1997 a 2001).

Patógeno	Ano do Teste	Origem das Cepas	Número de Isolados	CIM <sub>90</sub> <sup>**</sup> (µg/mL)	Faixa de CIM (µg/mL)
<i>A. pleuropneumoniae</i>	1997-98	US	97	≤0,03	≤0,03 <sup>***</sup>
<i>P. multocida</i>	1997-98	US	114	≤0,03	≤0,03 – 1,0
<i>S. suis</i>	1997-98	US	106	0,50	≤0,03 – 4,0
<i>A. pleuropneumoniae</i>	1998-99	US	111	≤0,03	≤0,03 – 0,25
<i>P. multocida</i>	1998-99	US	147	≤0,03	≤0,03 – 0,50
<i>S. suis</i>	1998-99	US	142	0,25	≤0,03 – 1,0
<i>A. pleuropneumoniae</i>	2000	US	126	≤0,03	≤0,03 – 0,06
<i>P. multocida</i>	2000	US	173	≤0,03	≤0,03 – 0,06
<i>S. suis</i>	2000	US	146	0,06	≤0,03 – 4,0
<i>A. pleuropneumoniae</i>	2000-01	US	89	≤0,03	≤0,03 – 0,06
<i>P. multocida</i>	2000-01	US	186	≤0,03	≤0,03 – 0,12
<i>S. suis</i>	2000-01	UD/Canadá	187	0,06	≤0,03 – 4,0

\* Os dados *in vitro* são disponíveis mas a significância clínica não é conhecida.

\*\* CIM para 90% dos isolados.

\*\*\* Sem variação. Todos os isolados apresentaram o mesmo valor.



Baseado nos estudos de farmacocinética e de eficácia clínica do ceftiofur em suínos após uma única injeção intramuscular de 5,0 mg /kg de peso corporal e dados de CIM e de difusão em disco (30 µg), os seguintes limiares foram recomendados pelo NCCLS.

Diâmetro de zona (mm)	CIM (µg/mL)	Interpretação
≥ 21	≤2,0	(S) Sensível
18 – 20	4,0	(I) Intermediário
≤17	≥8,0	(R) Resistente

O resultado de “sensível” indica que o patógeno provavelmente será inibido pelos níveis geralmente atingidos no sangue. O resultado “intermediário” é uma zona técnica de tampão e os isolados que aparecem nessa categoria devem ser re-testados. Alternativamente, o organismo pode ser tratado com êxito se a infecção estiver em um local do corpo onde a droga esteja fisiologicamente concentrada. Um resultado de “resistente” indica que as concentrações atingidas provavelmente não são inibitórias e outra terapia deve ser escolhida.

Os procedimentos padronizados do NCCLS requerem o uso de organismos de controle de laboratório, tanto para as técnicas padronizadas de difusão quanto para as técnicas padronizadas de diluição. O disco de 30 µg de ceftiofur sódico e o padrão de ceftiofur sódico de referência em pó (ou disco), devem fornecer os valores de CIM e os diâmetros de zona das cepas de referência conforme mostrado na Tabela 4. Os discos de ceftiofur sódico ou padrão de referência em pó (ou disco) de ceftiofur sódico, são apropriados para todas as formas de ceftiofur (sódico, cloridrato e ácido livre).

Tabela 4. Faixas aceitáveis de controle de qualidade do ceftiofur contra as cepas de referência da Coleção de Cultura de Tipos Americana (ATCC) recomendadas pelo Comitê Nacional para Padrões de Laboratório Clínico (NCCLS).

Nome do Organismo (No. ATCC)	CIM (µg/mL)	Diâmetro da Zona em mm (Conteúdo do disco – 30 µg)
<i>E. coli</i> ATCC 25922	0,25 – 1,0	26 - 31
<i>S. aureus</i> ATCC 29213	0,25 – 1,0	---
<i>S. aureus</i> ATCC 25923	---	27 - 31
<i>P. aeruginosa</i> ATCC 27853	16,0 – 64,0	14 - 18

### Eficácia Clínica

Um modelo de estudo com desafio foi conduzido para avaliar a eficácia de EXCEDE (CCFA) Suspensão Estérel – 100 mg/mL em suínos e selecionar uma dose para testes de campo. Suínos foram desafiados com uma administração intratraqueal de *Actinobacillus pleuropneumoniae*. EXCEDE (CCFA) Suspensão Estérel – 100 mg/mL foi administrado como dose única IM injetada na região do pescoço atrás da orelha. Os suínos controles receberam uma injeção de placebo. As taxas de mortalidade e os escores de lesões pulmonares foram mais baixos nos grupos tratados com EXCEDE (CCFA) Suspensão Estérel – 100 mg/mL, comparados com o grupo controle tratado com placebo. Foi selecionada uma faixa de dose de 5,0 ou 7,0 mg /kg de peso corporal para testes adicionais de campo.

A eficácia de EXCEDE (CCFA) Suspensão Estérel – 100 mg/mL em dose única de 5,0 ou 7,0 mg/kg de peso corporal no tratamento da DRS foi confirmada em um estudo de campo bem controlado em diversas localidades. Um total de 706 suínos com sinais clínicos de doença respiratória bacteriana foi incluído e tratado com uma injeção de placebo ou com EXCEDE (CCFA) Suspensão Estérel – 100 mg/mL administrados em dose única via IM no pescoço atrás da orelha. Observações clínicas foram feitas nos dias 1 a 7 e tomada temperatura retal nos dias 1, 3 e 6 pós-tratamento (Dia 0). Foram realizadas necropsias em todos os animais que morreram durante o período de



estudo e após o sacrifício dos suínos sobreviventes ao final do estudo no dia 14 p.t. As lesões pulmonares foram classificadas em forma de escores e os pulmões foram submetidos à testes bacteriológicos para isolamento e identificação bacteriana. As taxas de mortalidade foram numericamente mais baixas (mas não estatisticamente diferentes) para os grupos tratados com EXCEDE (CCFA) Suspensão Estétil – 100 mg/mL (4,3% para o grupo tratado com 5,0 mg /kg de peso corporal e 4,2% para o grupo tratado com 7,0 mg /kg de peso corporal) comparado com o grupo controle tratado com placebo (6,3%). Houve uma melhora estatisticamente significativa ( $P < 0,05$ ) nas taxas de cura clínica para os grupos tratados com EXCEDE (CCFA) Suspensão Estétil – 100 mg/mL (24,8% para o grupo tratado com 5,0 mg /kg de peso corporal e 26,4% para o grupo tratado com 7,0 mg /kg de peso corporal) comparado com o grupo controle tratado com placebo (17,7%). Os escores de lesões pulmonares foram numericamente mais altos (mas não estatisticamente diferentes) para os grupos tratados com EXCEDE (CCFA) Suspensão Estétil – 100 mg/mL (10,4%) tanto para o grupo de 5,0 mg/kg como para o grupo tratado com 7,0 mg /kg de peso corporal comparado com o grupo controle tratado com placebo (9,2%). A cultura bacteriológica dos pulmões identificou os seguintes patógenos sensíveis ao ceftiofur: *Actinobacillus pleuropneumoniae*, *Pasteurella multocida*, *Haemophilus parasuis* e *Streptococcus suis*.

### **Segurança do Animal**

O metabolismo de ceftiofur após administração parenteral de CCFA, de ceftiofur sódico e de cloridrato de ceftiofur, leva ao mesmo metabólito principal, o desfuroylceftiofur. Os níveis alcançados no plasma após as doses recomendadas são similares. Dessa forma os estudos conduzidos com ceftiofur sódico são apropriados para avaliar a segurança sistêmica de CCFA. Os resultados de um estudo de tolerância de 5 dias em suínos normais na fase de engorda, demonstraram que o ceftiofur sódico não produziu qualquer sinal adverso de toxicidade evidente e foi bem tolerado quando administrado a 125 mg/kg de peso corporal (mais do que 25 vezes a dose de CCFA recomendada) durante 5 dias consecutivos. Um estudo adicional de toxicidade de dose foi conduzido para determinar a margem de segurança do ceftiofur em suínos. Cinco suínos castrados e cinco porcas por grupo, foram tratados com ceftiofur sódico IM em doses de 0, 5, 15 e 25 mg/kg de peso corporal (0, 1, 3 e 5 vezes a dose recomendada de CCFA) durante 15 dias consecutivos. Não foi observado nenhum efeito sistêmico adverso, indicando que o ceftiofur sódico tem uma ampla margem de segurança, quando administrado via intramuscular em suínos na fase de engorda.

Outro estudo avaliou a tolerância do tecido no local de injeção de EXCEDE (CCFA) Suspensão Estétil – 100 mg/mL em suínos quando administrado IM como dose única, no volume máximo recomendado de 2 mL (aproximadamente 5 mg/kg) por local de injeção. Uma vez que volumes superiores a 2 mL por local de injeção podem resultar em concentrações tissulares acima do limite máximo de resíduo (LMR) estabelecido, foram avaliadas neste estudo somente injeção com 2 mL. EXCEDE (CCFA) Suspensão Estétil – 100 mg/mL, foi injetado intramuscularmente, 2 mL por local de injeção em 6 suínos em cada lado do pescoço. Observações clínicas foram realizadas diariamente. Nos dias 3, 7 e 10 pós-injeção, pares de animais foram sacrificados e os locais de injeção no pescoço foram dissecados para exames patológicos (4 locais de injeção por vez). As injeções foram bem toleradas em todos os suínos. Clinicamente, as reações nos locais de injeção variaram desde não detectáveis (6 de 12 locais) até inchaços transitórios, palpáveis não visíveis em 2 de 12 locais (até 4 dias após injeção), ou um pequeno nódulo visível avermelhado no ponto de inserção da agulha (4 de 12 locais: 3 de 4 nódulos foram quase não detectáveis de 3 a 7 dias após injeção). Não houve evidência clínica de injeção, 10 dias pós-injeção. À necropsia tanto aos 3 como 7 dias, metade dos locais de injeção teve escore “negativo” para irritação e a outra metade foi classificada como “irritação leve”. Um animal tinha uma lesão visível descrita como uma área escura com malhas vermelhas presentes na fascia profunda do músculo, menor do que 6 cm<sup>2</sup> aos 10 dias pós-injeção; esta lesão e os locais restantes de injeção, avaliados aos 10 dias pós-injeção foram classificados com “negativos” para irritação.

### **Indicações**

EXCEDE\* (CCFA) Suspensão Estétil – 100 mg/mL é indicado para o tratamento e controle da doença respiratória suína (DRS) e doença sistêmica, causada por *Actinobacillus pleuropneumoniae*, *Pasteurella multocida*, *Haemophilus parasuis* e *Streptococcus suis*.



### **Dosagem**

Administrar por via intramuscular (IM) no pescoço atrás da orelha, em dose única de 5,0 mg/kg de peso corporal equivalente a 1 mL de suspensão estéril para cada 20 kg de peso corporal. Não deverá ser injetado mais do que 2 mL num único local de aplicação. O volume de injeção que exceder a 2 mL, pode resultar em concentrações tissulares acima do limite máximo de resíduo (LMR) estabelecido. Para o tratamento de porcos com peso acima de 40 kg, dividir a dose de modo que não seja injetado mais do que 2 mL em um mesmo local. A maioria dos animais responderá ao tratamento dentro de três a cinco dias. Se não houver melhora, o diagnóstico deverá ser reavaliado.

### **Modo de Usar**

- **Agitar bem o frasco antes do uso.** Favor ler a bula antes de administrar EXCEDE\* (CCFA) Suspensão Estéril – 100 mg/mL.
- Usar seringas e agulhas esterilizadas.
- Aplicar por injeção intramuscular no pescoço atrás da orelha, em dose única de 5,0 mg/kg de peso corporal.
- Usar o conteúdo do frasco dentro de 12 semanas após a retirada da primeira dose.

### **Contra-Indicações**

Como toda droga, o uso de EXCEDE\* (CCFA) Suspensão Estéril – 100 mg/mL é contra-indicado para animais com histórico de hipersensibilidade à droga.

### **Advertências**

#### **Manter o produto fora do alcance de crianças e de animais domésticos.**

Penicilinas e Cefalosporinas podem causar reação alérgica em indivíduos sensíveis. Exposições tópicas a tais antimicrobianos, inclusive ceftiofur, podem provocar, em alguns indivíduos, reações alérgicas de moderadas a graves. Exposições repetidas ou prolongadas podem induzir à sensibilização. Evitar contato direto do produto com a pele, olhos, boca e roupas. Sensibilização da pele pode ser evitada com o uso de luvas de látex.

Pessoas com conhecida hipersensibilidade à penicilina ou cefalosporina, devem evitar contato com o produto.

Em caso de exposição ocular acidental, lavar os olhos com bastante água por 15 minutos. No caso de exposição acidental da pele, lavar com água e sabão. Retirar a roupa contaminada. Se ocorrerem reações alérgicas (ex. erupção na pele, urticária, dificuldade respiratória), procurar cuidados médicos.

#### **Advertências de Resíduo**

- Não deverá ser injetado mais do que 2 mL em um único local de aplicação. O volume de injeção que exceder 2 mL pode resultar em concentrações tissulares acima do limite máximo de resíduo (LMR) estabelecido.
- O uso de doses superiores a 5,0 mg/kg de peso corporal ou administração por via não indicada, pode resultar em resíduos ilegais nos tecidos comestíveis.

#### **Período de Retirada**

O uso de EXCEDE\* (CCFA) Suspensão Estéril – 100 mg/mL nos suínos seguindo as recomendações de bula, requer um período de retirada de 14 dias antes do abate.

#### **Precauções**

A segurança do ceftiofur em porcas prenhes ou em suínos reprodutores ainda não foi estabelecida. Administração de EXCEDE\* (CCFA) Suspensão Estéril – 100 mg/mL conforme indicado, pode induzir a uma reação passageira no local de aplicação e nos tecidos adjacentes que pode resultar em perdas por retirada de tecidos comestíveis durante a “toalete” por ocasião do abate.

**Reações Adversas**

Um estudo de tolerância no local da aplicação IM, mostrou que EXCEDE\* (CCFA) Suspensão Estéril – 100 mg/mL é bem tolerado nos suínos. Metade dos locais de injeção, tanto aos 3 dias como aos 7 dias após injeção, tiveram classificação “negativa” para irritação e a outra metade foi classificada como “irritação leve”. Todas as observações e medidas dos locais de injeção foram qualificadas como “negativas” para irritação, 10 dias após a aplicação. Nenhum efeito adverso foi observado em estudos de eficácia a campo em diversas localidades, envolvendo mais de 1000 suínos.

**Condições de Armazenagem**

Armazenar em temperatura ambiente (entre 15°C e 30°C), em local seco e fresco e ao abrigo da luz solar.

**Apresentação**

EXCEDE\* (CCFA) Suspensão Estéril – 100 mg/mL é disponível em frasco de vidro com 100 mL

**VENDA SOB PRESCRIÇÃO E APLICAÇÃO SOB ORIENTAÇÃO DE MÉDICO VETERINÁRIO**

Licenciado no Ministério da Agricultura sob n°. ...../...../.....

**Proprietário e Fabricante:** Pfizer Inc., Kalamazoo, MI, 49001,USA

**Representante Exclusivo no Brasil, Importador e Distribuidor:**

Laboratórios Pfizer Ltda. – Divisão de Saúde Animal  
Avenida Monteiro Lobato, 2270  
Cep 07190-001– Guarulhos, SP  
CNPJ n°. 46.070.868/0001-69

**Responsável Técnico:** Elvira Aparecida Centeio – CRF-SP n°. 11.142

\* Marca depositada

**Produto Importado**

Telemarketing: 0800-011-1919