

PACKAGE INSERT - ENGLISH

DIN 02387719



ZUPREVO®

Tildipirosin Injection, 180 mg/mL

VETERINARY USE ONLY

Antibiotic

For Subcutaneous Use in Beef and Non-lactating Dairy Cattle Only.

DESCRIPTION: ZUPREVO is a clear yellowish ready-to-use sterile injectable solution containing tildipirosin, a semi-synthetic macrolide antibiotic. Each mL of ZUPREVO contains: **ACTIVE INGREDIENT:** 180.0 mg of tildipirosin as the free base; **NON-MEDICINAL INGREDIENTS:** citric acid monohydrate, propylene glycol, and water qs.

INDICATIONS: ZUPREVO is indicated for the treatment of bovine respiratory disease (BRD) associated with *Mannheimia haemolytica*, *Pasteurella multocida* and *Histophilus somni*. ZUPREVO is also indicated for the reduction of morbidity associated with BRD in feedlot calves, caused by *Mannheimia haemolytica*, *Pasteurella multocida* and *Histophilus somni*, during the first 14 days in the feedlot, when administered at the time of arrival.

DOSAGE AND ADMINISTRATION: ZUPREVO should be administered in the neck of cattle by a single subcutaneous injection at a dose rate of 4 mg/kg body weight (1 mL/45 kg). Do not inject more than 10 mL into a single site. Do not puncture the stopper more than 20 times. Most animals will respond to treatment within 3 to 5 days. If no improvement is observed, the diagnosis should be re-evaluated.

Note: To limit the development of antimicrobial resistance, ZUPREVO should only be used as an arrival treatment in feedlot calves when BRD has been diagnosed and calves are at high risk of developing BRD. Calves at high risk of developing BRD typically experience one or more of the following risk factors: commingling from multiple sales barns/sources; extended transport times and shrink; exposure to wet or cold weather conditions or wide temperature swings; stressful arrival processing procedures (such as castration, dehorning, or branding); and, recent weaning and poor vaccination history.

CONTRA-INDICATIONS: ZUPREVO is contraindicated in animals previously found to be hypersensitive to macrolide antibiotics. Do not use concurrently with other macrolides as cross-resistance may occur.

CAUTIONS: Do not use ZUPREVO (tildipirosin 180 mg/mL) in swine. Fatal adverse events have been reported following the use of tildipirosin in swine. Not for use in breeding cattle. The effects of tildipirosin on bovine reproductive performance, pregnancy and lactation have not been assessed. Subcutaneous injection can cause a local tissue reaction that may result in trim loss of edible tissue at slaughter.

WARNINGS: Treated animals must not be slaughtered for use in food for at least 42

PACKAGE INSERT - ENGLISH

days after the latest treatment with this drug. Do not use in female dairy cattle 20 months of age or older. To limit the development of antimicrobial resistance, ZUPREVO should only be used as an arrival treatment in feedlot calves when BRD has been diagnosed and calves are at high risk of developing BRD.

Tildipirosin may cause sensitization by skin contact. Avoid direct contact with skin, eyes and clothes. In case of accidental eye exposure, flush with water for 15 minutes. If accidental skin exposure occurs, wash with soap and water. Remove contaminated clothing. Consult a physician if irritation persists. Wash hands after use. Special precaution should be taken to avoid self-injection. In case of accidental self-injection, seek medical advice immediately and show the package insert to the physician. Do not use in automatically powered syringes which have no additional protection system. Keep out of the reach of children.

ADVERSE REACTIONS: Swelling and inflammation at the injection site, which may be severe, is commonly observed after administration and can cause transient signs of pain in cattle. As with other macrolide antibiotics, individual hypersensitivity reactions may occur.

CLINICAL PHARMACOLOGY: ZUPREVO is a 16-membered, tribasic semi-synthetic macrolide antibiotic. Tildipirosin has shown *in vitro* and *in vivo* antibacterial activity against the bacteria *Mannheimia haemolytica*, *Pasteurella multocida*, and *Histophilus somni*, three pathogens associated with bovine respiratory disease (BRD). Similar to other macrolides, tildipirosin inhibits essential bacterial protein biosynthesis with selective binding to ribosomal subunits in a bacteriostatic and time-dependent manner. Tildipirosin may be bactericidal against certain isolates of *Mannheimia haemolytica* and *Pasteurella multocida*.

The following plasma pharmacokinetic (PK) properties of tildipirosin have been observed following a subcutaneous injection at a dose of 4 mg/kg body weight in the neck:

PACKAGE INSERT - ENGLISH

Table 1 PK characterization of subcutaneously administered tildipirosin in calves (4 mg/kg)

Parameter	Average	SD
C _{max} (ng/mL)	767*	284
T _{max} (hr)	0.75*	0.43
AUC _{0-last} (hr·ng/mL)	21017**	3499
AUC _{0-inf} (hr·ng/mL)	24934**	3508
t _{1/2} (hr)	210**	53

* Value based on all 14 animals; ** Value based on 8 animals that were slaughtered at 504 hr post-treatment.

C_{max}: maximum observed plasma concentration; T_{max}: Time at which C_{max} was observed
 AUC_{0-last}: Area under the plasma concentration versus time curve measured from time zero to the last sample with tildipirosin concentrations exceeding the limit of quantification of the analytical method

AUC_{0-inf}: AUC estimated from time zero to time infinity

t_{1/2}: Terminal elimination half life; SD: standard deviation

Due to the extensive partitioning of macrolides into tissues and because of their multi-fold greater concentrations in bronchial fluid relative to that observed in the blood, plasma free drug concentrations underestimate concentrations at the site of action¹. This is shown for tildipirosin in the following table, where bronchial fluid samples were collected in live, healthy calves, and compared to the concentrations in plasma observed in these same animals:

Table 2 Bronchial fluid-to-plasma ratio of tildipirosin in non-anesthetized cattle following a subcutaneous injection at a dose of 4 mg/kg body weight in the neck

Time (days)	Time (hours)	Bronchial fluid (BF) (ng/g)		Plasma (P) Conc. (ng/mL)		BF/P Ratio
		Average	SD	Average	SD	
	4	1543	895	297	81.8	5.20
	10	2975	1279	242	96.7	12.3
1	24	3448	1433	136	53.9	25.4
3	72	3489	1712	70.7	29.0	49.3
4	96	1644	2024	60.2	29.0	27.3
5	120	1619	1629	52.3	19.9	30.9
10	240	1937	1416	27.1	10.8	71.5
14	336	1225	1682	26.1	9.2	47.0
21	504	935	1032	16.8	1.7	55.6

SD: standard deviation

PACKAGE INSERT - ENGLISH

Tildipirosin concentrations in bronchial fluid collected *in vivo* from non-anesthetized cattle reflect the bacterial exposure to drug concentrations at the site of action. Drug concentrations in lung homogenate or bronchial fluid collected *post mortem* are unlikely to reflect the effective concentrations of active drug available at the site of infection.

¹Nightingale, C.H. (1997) Pharmacokinetics and pharmacodynamics of newer macrolides. *The Pediatric Infectious Disease Journal*, 16, 438-443.

MICROBIOLOGY: Tildipirosin has shown *in vitro* and *in vivo* antibacterial activity against the bacteria *Mannheimia haemolytica*, *Pasteurella multocida*, and *Histophilus somni*, three pathogens associated with bovine respiratory disease (BRD).

The minimum inhibitory concentrations (MICs) of tildipirosin against the indicated BRD pathogens were determined using the methods described in the M31-A2 standard of the Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI).

The MICs of tildipirosin were determined for isolates of *Mannheimia haemolytica*, *Pasteurella multocida*, and *Histophilus somni* obtained from two BRD field studies. In both studies, tested isolates of *M. haemolytica* and *P. multocida* were obtained from nasopharyngeal swabs taken prior to treatment from all study animals. Tested isolates of *H. somni* were obtained from nasopharyngeal swabs taken prior to treatment from all study animals and from nasopharyngeal swabs taken from saline-treated animals classified as treatment failures.

Table 3 Tildipirosin minimum inhibitory concentration (MIC) values* of indicated pathogens isolated from BRD field studies in the US.

Indicated Pathogens	Study	Number of isolates	MIC ₅₀ ** (µg/mL)	MIC ₉₀ ** (µg/mL)	MIC range (µg/mL)
<i>Mannheimia haemolytica</i>	Treatment	484	1	2	0.25 to >32
	Control	178	1	1	0.25 to >32
<i>Pasteurella multocida</i>	Treatment	235	0.5	1	0.12 to >32
	Control	273	0.5	1	≤ 0.03 to 4
<i>Histophilus somni</i>	Treatment	33	2	4	1 to 4
	Control	32	2	4	1 to >32

* The correlation between *in vitro* susceptibility data and clinical effectiveness is unknown.

** The lowest MIC to encompass 50% and 90% of the most susceptible isolates, respectively.

PACKAGE INSERT - ENGLISH

EFFICACY: In a multi-location US field study, calves with naturally occurring BRD were treated with ZUPREVO. The treatment success rate of the ZUPREVO treated group was compared to the treatment success rate in the saline-treated control group. A treatment success was defined as a calf not designated as a treatment failure from Day 1 to 13 and with normal attitude, normal respiration, and a rectal temperature of < 40°C on Day 14. The treatment success rate was significantly higher ($p = 0.003$) for the ZUPREVO treated group (229/300, 76%) compared to the saline-treated control group (96/200, 32%). There were no BRD-related deaths in the ZUPREVO treated group compared to a 7% (21/300) BRD-related mortality rate in the saline-treated group. This difference was statistically significant ($p=0.034$).

In another multi-location US field study, beef calves at high risk of developing BRD were administered ZUPREVO at the time of their arrival in the feedlot. The treatment success rate of the ZUPREVO treated group was compared to the treatment success rate in the saline-treated control group. A treatment success was defined as a calf not designated as a treatment failure based on clinical respiratory and attitude scoring and, if necessary, rectal temperature measurement of < 40°C through the end of the study (Day 14). The treatment success rate was significantly higher ($p = 0.0001$) for the ZUPREVO treated group (305/386, 79%) compared to the saline-treated group (197/387, 51%). There were three BRD-related deaths during the study (one ZUPREVO treated calf and two saline treated calves).

ANIMAL SAFETY: A target animal safety study was conducted using ZUPREVO in 5-month-old cattle administered as three subcutaneous doses of 4, 12, or 20 mg/kg body weight (BW) given 7 days apart. Animals remained clinically healthy during the study at the labeled dose. Injection site swelling and inflammation, initially severe in some animals and often associated with transient signs of pain, was observed that persisted to the last day of observation (21 days after injection). No other drug-related lesions were observed macroscopically or microscopically at the labeled dose.

A separate injection site tolerance study was conducted using ZUPREVO in 5 to 9 month-old cattle administered as a single subcutaneous injection of 10 mL. Injection site swelling and inflammation, initially severe in some animals, was observed that persisted to the last day of observation (35 days after injection). No other drug-related clinical signs were observed.

STORAGE: Do not store above 25°C. Once opened this product should be used within 28 days.

HOW SUPPLIED: ZUPREVO is individually packaged in 20, 50, 100 and 250 mL multi-dose amber glass vials.

®Registered trademark of Intervet International B.V. Used under license.

PACKAGE INSERT - ENGLISH

Intervet Canada Corp.
subsidiary of Merck & Co., Inc.
16750, route Transcanadienne,
Kirkland, QC H9H 4M7
1-866-683-7838



Version: 15MAR2017

DIN 02387719

Pr ZUPREVO®

Tildipirosine injectable, 180 mg/mL

USAGE VÉTÉRINAIRE SEULEMENT

Antibiotique

Pour administration sous-cutanée chez les bovins de boucherie et les bovins laitiers non en lactation seulement.

DESCRIPTION : ZUPREVO est une solution injectable stérile, claire, d'une couleur jaunâtre et prête à l'emploi qui contient de la tildipirosine, un antibiotique macrolide semi-synthétique. Chaque mL de ZUPREVO renferme : **INGRÉDIENT ACTIF :** 180,0 mg de tildipirosine sous forme de base libre; **INGRÉDIENTS NON MÉDICINAUX :** acide citrique monohydraté, propylène glycol et eau en quantité suffisante.

INDICATIONS : ZUPREVO est indiqué pour le traitement du complexe respiratoire bovin (CRB) associé à *Mannheimia haemolytica*, à *Pasteurella multocida* et à *Histophilus somni*. ZUPREVO est également indiqué pour la réduction de la morbidité associée au CRB causé par *Mannheimia haemolytica*, *Pasteurella multocida* et *Histophilus somni* chez les veaux d'embouche, au cours des 14 premiers jours en parc d'engraissement, lorsque administré au moment de leur arrivée.

POSOLOGIE ET ADMINISTRATION : ZUPREVO doit être administré dans le cou des bovins en une seule injection sous-cutanée de 4 mg/kg de poids vif (1 mL/45 kg). Ne pas injecter plus de 10 mL au même endroit. Ne pas perforer le bouchon de caoutchouc plus de 20 fois. Une réponse au traitement sera apparente chez la plupart des animaux dans un délai de 3-5 jours. Si aucun signe d'amélioration n'est observé, le diagnostic devrait être réévalué.

Remarque : Pour réduire le développement d'une résistance aux antimicrobiens, ZUPREVO devrait être utilisé comme traitement à l'arrivée chez les veaux d'embouche lorsque le CRB a été diagnostiqué et que les veaux présentent un risque élevé de développer le CRB. Les veaux qui présentent un risque élevé de développer le CRB ont généralement été exposés à au moins un des facteurs de risques suivants : rassemblement des animaux en provenance de plusieurs encans à bestiaux ou de sources différentes, temps de transport prolongé et freinte (perte de poids); exposition à des conditions météorologiques humides ou froides ou à de grands écarts de température; interventions stressantes à l'arrivée (telles que la castration, l'écornage ou le marquage); un sevrage récent et un historique de vaccination minimal.

CONTRE-INDICATIONS : ZUPREVO est contre-indiqué chez les animaux ayant une hypersensibilité aux antibiotiques macrolides. Ne pas utiliser simultanément avec un autre macrolide puisqu'une résistance croisée peut se développer.

PRÉCAUTIONS : Ne pas utiliser ZUPREVO (tildipirosine 180 mg/mL) chez les

porcs. Des réactions adverses fatales ont été rapportées suivant l'administration de la tildipirosine chez les porcs. Ne pas utiliser chez les bovins destinés à la reproduction. Les effets de la tildipirosine sur les performances de reproduction, la gestation et la lactation des bovins n'ont pas encore été étudiés. L'injection sous-cutanée peut causer une réaction locale des tissus au site d'injection susceptible d'entraîner des pertes dues au parage des tissus comestibles lors de l'abattage.

MISES EN GARDE : Les animaux traités avec ce médicament ne doivent pas être abattus à des fins alimentaires dans un délai d'au moins 42 jours après la dernière administration du médicament. Ne pas administrer aux vaches laitières âgées de 20 mois ou plus. Pour réduire le développement d'une résistance aux antimicrobiens, ZUPREVO devrait être utilisé comme traitement à l'arrivée chez les veaux d'embouche lorsque le CRB a été diagnostiqué et que les veaux présentent un risque élevé de développer le CRB.

La tildipirosine peut provoquer une sensibilisation par contact avec la peau. Éviter le contact direct du produit avec la peau, les yeux et les vêtements. En cas de contact accidentel avec les yeux, rincer aussitôt à l'eau pendant 15 minutes. En cas de contact accidentel avec la peau, laver immédiatement la région atteinte avec de l'eau et du savon. Ôter les vêtements contaminés. Consulter un médecin si l'irritation persiste. Se laver les mains après usage. Des précautions particulières devraient être prises pour éviter de s'injecter accidentellement. En cas d'injection accidentelle, consulter un médecin immédiatement et lui montrer la notice du produit. Ne pas utiliser de seringues automatiques qui n'offrent aucun système de protection additionnel. Garder hors de la portée des enfants.

RÉACTIONS ADVERSES : De l'enflure et de l'inflammation au site d'injection, parfois graves, sont souvent observées après l'administration et peuvent entraîner des symptômes transitoires de douleur chez les bovins. Comme c'est le cas avec d'autres antibiotiques macrolides, des réactions individuelles d'hypersensibilité peuvent survenir.

PHARMACOLOGIE CLINIQUE : ZUPREVO est un antibiotique semi-synthétique tribasique à chaîne de 16 carbones, de la classe des macrolides. La tildipirosine a fait preuve d'une activité antibactérienne *in vitro* et *in vivo* contre *Mannheimia haemolytica*, *Pasteurella multocida* et *Histophilus somni*, trois bactéries pathogènes associées au complexe respiratoire bovin (CRB). À l'instar d'autres macrolides, la tildipirosine inhibe la biosynthèse des protéines bactériennes essentielles en se liant sélectivement à une sous-unité du ribosome bactérien exerçant ainsi un effet bactériostatique et ce en fonction du temps. La tildipirosine peut avoir un effet bactéricide contre certains isolats de *Mannheimia haemolytica* et de *Pasteurella multocida*.

Les caractéristiques pharmacocinétiques plasmatiques de la tildipirosine, indiquées ci-dessous ont été observées consécutivement à l'injection dans le cou et par voie sous-cutanée d'une dose de 4 mg/kg de poids vif :

Tableau 1 Caractéristiques pharmacocinétiques de la tildipirosine administrée par voie sous-cutanée à des veaux (4 mg/kg)

Caractéristique	Moyenne	é.-t.
C_{max} (ng/mL)	767*	284
T_{max} (h)	0,75*	0,43
ASC_{0-last} (h·ng/mL)	21017**	3499
$ASC_{0-\infty}$ (h·ng/mL)	24934**	3508
$t_{1/2}$ (h)	210**	53

* Valeur déterminée d'après les données obtenues chez les 14 animaux; ** Valeur déterminée chez 8 animaux abattus 504 heures après l'injection.

C_{max} : concentration plasmatique maximale; T_{max} : temps écoulé avant l'obtention de la C_{max}
 ASC_{0-last} : aire sous la courbe de la concentration plasmatique en fonction du temps mesurée à partir du temps zéro jusqu'au dernier échantillon dont les concentrations de tildipirosine excèdent les limites quantitatives de la méthode d'analyse.

$ASC_{0-\infty}$: estimation de l'aire sous la courbe, du temps zéro à l'infini

$t_{1/2}$: demi-vie d'élimination terminale; é.-t. : écart type

Compte tenu de la distribution importante des macrolides dans les tissus et de leur accumulation plusieurs fois plus grande dans le liquide bronchique que dans le sang, l'interprétation des concentrations plasmatiques de la tildipirosine libre se solde par une sous-estimation des concentrations au foyer d'infection¹. À preuve les données collectées sur la tildipirosine qui sont fournies dans le tableau ci-dessous. Les échantillons de liquide bronchique ont été recueillis chez des veaux vivants et en santé, et leurs concentrations en tildipirosine ont été comparées aux concentrations plasmatiques obtenues chez ces mêmes animaux :

Tableau 2 Rapport entre la concentration de tildipirosine mesurée dans le liquide bronchique et le plasma chez des bovins non anesthésiés, consécutivement à l'injection par voie sous-cutanée d'une dose de 4 mg/kg de poids vif dans le cou

Temps (jours)	Temps (heures)	Liquide bronchique (LB) (ng/g)		Conc. plasmatique (P) (ng/mL)		Rapport LB:P
		Moyenne	é.-t.	Moyenne	é.-t.	
	4	1543	895	297	81,8	5,20
	10	2975	1279	242	96,7	12,3
1	24	3448	1433	136	53,9	25,4
3	72	3489	1712	70,7	29,0	49,3
4	96	1644	2024	60,2	29,0	27,3
5	120	1619	1629	52,3	19,9	30,9
10	240	1937	1416	27,1	10,8	71,5
14	336	1225	1682	26,1	9,2	47,0
21	504	935	1032	16,8	1,7	55,6

é.-t. : écart type

Les concentrations de tildipirosine dans le liquide bronchique recueilli *in vivo* chez des bovins non anesthésiés témoignent de l'exposition des bactéries à l'antibiotique au foyer d'infection. Il est improbable que les concentrations d'antibiotique mesurées dans l'homogénat pulmonaire ou dans le liquide bronchique obtenus *post mortem* rendent compte des concentrations efficaces du principe actif au foyer d'infection.

¹NIGHTINGALE, C. H. (1997) Pharmacokinetics and pharmacodynamics of newer macrolides, *The Pediatric Infectious Disease Journal*, 16, 438-443.

MICROBIOLOGIE : La tildipirosine a fait preuve d'une activité antibactérienne *in vitro* et *in vivo* contre *Mannheimia haemolytica*, *Pasteurella multocida* et *Histophilus somni*, trois bactéries pathogènes associées au complexe respiratoire bovin (CRB).

Les concentrations minimales inhibitrices (CMI) de la tildipirosine contre les agents pathogènes mentionnés précédemment ont été déterminées à l'aide des méthodes décrites dans la norme M31-A2 du *Clinical and Laboratory Standards Institute* (CLSI).

Les CMI de la tildipirosine ont été déterminées pour les isolats de *Mannheimia haemolytica*, de *Pasteurella multocida* et de *Histophilus somni* obtenus dans le cadre de deux études sur le CRB réalisées sur le terrain. Les isolats de *M. haemolytica* et de *P. multocida* examinés au cours de ces études ont été extraits de prélèvements préthérapeutiques effectués par écouvillonnage du nasopharynx chez tous les animaux expérimentaux. Les isolats de *H. somni* examinés ont été obtenus de la même manière, mais aussi à partir d'écouvillonnages du nasopharynx réalisés chez des animaux considérés comme des échecs thérapeutiques et ayant reçu une solution saline.

Tableau 3 Concentrations minimales inhibitrices* de la tildipirosine (CMI) pour les agents pathogènes contre lesquels elle est indiquée et qui ont été isolés durant des études sur le CRB menées sur le terrain aux É.-U.

Pathogènes indiqués	Étude	Nombre d'isolats	CMI ₅₀ ** (µg/mL)	CMI ₉₀ ** (µg/mL)	Étendue des valeurs de la CMI (µg/mL)
<i>Mannheimia haemolytica</i>	Traitement	484	1	2	0,25 et > 32
	Témoin	178	1	1	0,25 et > 32
<i>Pasteurella multocida</i>	Traitement	235	0,5	1	0,12 et > 32
	Témoin	273	0,5	1	≤ 0,03 et 4
<i>Histophilus somni</i>	Traitement	33	2	4	1 et 4
	Témoin	32	2	4	1 et > 32

* La corrélation entre les données sur la sensibilité obtenues *in vitro* et l'efficacité clinique de l'antibiotique n'a pas été établie.

** CMI la plus faible permettant de couvrir 50 % et 90 % des isolats les plus sensibles, respectivement.

EFFICACITÉ : Au cours d'une étude sur le terrain effectuée dans plusieurs fermes des États-Unis, des veaux ayant contracté le CRB de manière naturelle ont été traités avec ZUPREVO. Le taux de réussite thérapeutique dans le groupe traité par ZUPREVO a été comparé à celui obtenu dans le groupe témoin (solution saline). Pour qu'il y ait réussite thérapeutique, les chercheurs ne devaient pas constater l'échec du traitement du 1^{er} au 13^e jour; le 14^e jour, les veaux devaient avoir un comportement normal, une respiration normale et une température rectale inférieure à 40 °C. Or le taux de réussite thérapeutique s'est révélé significativement plus élevé ($p = 0,003$) dans le groupe traité avec ZUPREVO (229/300, 76 %) que dans le groupe témoin (96/200, 32 %). Aucun décès imputable au CRB n'a été constaté dans le groupe traité avec ZUPREVO. En revanche, on a enregistré un taux de mortalité liée au CRB de 7 % (21/300) dans le groupe témoin. La différence était significative sur le plan statistique ($p = 0,034$).

Lors d'une autre étude menée sur le terrain dans plusieurs fermes des États-Unis, des veaux de boucherie présentant un risque élevé de développer le CRB ont reçu ZUPREVO à leur arrivée au parc d'engraissement. Le taux de réussite thérapeutique obtenu dans le groupe traité avec ZUPREVO a été comparé à celui enregistré dans le groupe témoin (solution saline). Pour qu'il y ait réussite thérapeutique, les chercheurs ne devaient à aucun moment durant les 14 jours qu'a duré l'étude constater l'échec du traitement, tel que déterminé par les scores cliniques attribués à la respiration et au comportement, de même qu'une température rectale inférieure à 40 °C, advenant qu'il soit nécessaire d'utiliser ce dernier paramètre. Or le taux de réussite thérapeutique s'est révélé significativement plus élevé ($p = 0,0001$) dans le groupe traité par ZUPREVO (305/386, 79 %) que dans le groupe témoin (197/387, 51 %). Les chercheurs ont

constaté trois décès liés au CRB pendant l'étude (un veau traité par ZUPREVO et deux veaux témoins).

INNOCUITÉ CHEZ L'ANIMAL : Une étude d'innocuité chez les animaux ciblés a été menée chez des veaux âgés de 5 mois auxquels on a administré 3 doses de ZUPREVO (4, 12 ou 20 mg/kg de poids vif) par voie sous-cutanée en les espaçant de 7 jours. À la fin de l'étude, les veaux ayant reçu la dose recommandée sur l'étiquette ne présentaient aucun problème de santé clinique. Les chercheurs ont noté de l'enflure et de l'inflammation au point d'injection, d'emblée graves chez certains sujets et souvent associées à des signes transitoires de douleur, ces manifestations ayant persisté jusqu'à la dernière journée de la période d'observation (21 jours après l'injection). Aucune autre lésion liée au médicament n'a été observée que ce soit sur le plan macroscopique ou microscopique chez les veaux ayant reçu la dose recommandée sur l'étiquette.

Une autre étude portant cette fois-ci sur la tolérance au point d'injection a été réalisée chez des veaux âgés de 5 à 9 mois auxquels on a administré une seule dose de 10 mL de ZUPREVO. Les chercheurs ont noté de l'enflure et de l'inflammation au point d'injection, d'emblée graves chez certains sujets. Ces manifestations ont persisté jusqu'à la dernière journée de la période d'observation (35 jours après l'injection). Ils n'ont constaté la présence d'aucun autre signe clinique lié au médicament.

ENTREPOSAGE : Ne pas entreposer à plus de 25 °C. Une fois le produit entamé, il doit être utilisé dans les 28 jours.

PRÉSENTATION : ZUPREVO est présenté dans des fioles multidoses en verre ambré de 20, 50, 100 ou 250 mL, emballées individuellement.

® Marque déposée d'Intervet International B.V., utilisée sous licence..

Intervet Canada Corp.
filiale de Merck & Co., Inc.
16750, route Transcanadienne,
Kirkland, QC H9H 4M7
1-866-683-7838



Version : 15MAR2017

OUTER LABEL - FRONT PANEL - ENGLISH – 20, 50, 100 and 250 mL

Net **XX** mL

DIN 02387719

VETERINARY USE ONLY

Pr **ZUPREVO**[®]

Tildipirosin Injection, 180 mg/mL

CATTLE

Sterile Antibiotic Solution

For Subcutaneous Use in Beef and Non-lactating Dairy Cattle Only.

WARNINGS: Treated animals must not be slaughtered for use in food for at least 42 days after the latest treatment with this drug. Do not use in female dairy cattle 20 months of age or older. To limit the development of antimicrobial resistance, ZUPREVO should only be used as an arrival treatment in feedlot calves when BRD has been diagnosed and calves are at high risk of developing BRD.

Tildipirosin may cause sensitization by skin contact. Avoid direct contact with skin, eyes and clothes. In case of accidental eye exposure, flush with water for 15 minutes. If accidental skin exposure occurs, wash with soap and water. Remove contaminated clothing. Consult a physician if irritation persists. Wash hands after use. Special precaution should be taken to avoid self-injection. In case of accidental self-injection, seek medical advice immediately and show the package insert to the physician. Do not use in automatically powered syringes which have no additional protection system. Keep out of the reach of children.



Net **XX** mL

DIN 02387719

USAGE VÉTÉRINAIRE SEULEMENT

Pr ZUPREVO®

Tildipirosine injectable, 180 mg/mL

BOVINS

Solution d'antibiotique stérile

Pour administration sous-cutanée chez les bovins de boucherie et les bovins laitiers non en lactation seulement.

MISES EN GARDE : Les animaux traités avec ce médicament ne doivent pas être abattus à des fins alimentaires dans un délai d'au moins 42 jours après la dernière administration du médicament. Ne pas administrer aux vaches laitières âgées de 20 mois ou plus. Pour réduire le développement d'une résistance aux antimicrobiens, ZUPREVO devrait être utilisé comme traitement à l'arrivée chez les veaux d'embouche lorsque le CRB a été diagnostiqué et que les veaux présentent un risque élevé de développer le CRB.

La tildipirosine peut provoquer une sensibilisation par contact avec la peau. Éviter le contact direct du produit avec la peau, les yeux et les vêtements. En cas de contact accidentel avec les yeux, rincer aussitôt à l'eau pendant 15 minutes. En cas de contact accidentel avec la peau, laver immédiatement la région atteinte avec de l'eau et du savon. Ôter les vêtements contaminés. Consulter un médecin si l'irritation persiste. Se laver les mains après usage. Des précautions particulières devraient être prises pour éviter de s'injecter accidentellement. En cas d'injection accidentelle, consulter un médecin immédiatement et lui montrer la notice du produit. Ne pas utiliser de seringues automatiques qui n'offrent aucun système de protection additionnel.

Garder hors de la portée des enfants.



OUTER LABEL – LEFT SIDE PANEL - ENGLISH – 20, 50, 100 and 250 mL

DESCRIPTION: Each mL of ZUPREVO contains: **ACTIVE INGREDIENT:** 180.0 mg of tildipirosin as the free base.

INDICATIONS: For the treatment of bovine respiratory disease (BRD) associated with *Mannheimia haemolytica*, *Pasteurella multocida* and *Histophilus somni* and for the reduction of morbidity associated with BRD in feedlot calves, caused by *M. haemolytica*, *P. multocida* and *H. somni*, during the first 14 days in the feedlot, when administered at the time of arrival.

DOSAGE AND ADMINISTRATION: Administer in the neck of cattle by a single subcutaneous injection at a dose rate of 4 mg/kg body weight (1 mL/45 kg). Do not inject more than 10 mL into a single site. Do not puncture the stopper more than 20 times.

CAUTIONS: Do not use ZUPREVO (tildipirosin 180 mg/mL) in swine. Fatal adverse events have been reported following the use of tildipirosin in swine. Not for use in breeding cattle. The effects of tildipirosin on bovine reproductive performance, pregnancy and lactation have not been assessed. Subcutaneous injection can cause a local tissue reaction that may result in trim loss of edible tissue at slaughter.

STORAGE: Do not store above 25°C. Once opened, use within 28 days.

See package insert for additional information.

Intervet Canada Corp.
subsidiary of/filiale de Merck & Co., Inc.
16750, route Transcanadienne, Kirkland, QC H9H 4M7
1-866-683-7838

OUTER LABEL – LEFT SIDE PANEL - FRENCH – 20, 50, 100 and 250 mL

DESCRIPTION : Chaque mL de ZUPREVO renferme : **INGRÉDIENT ACTIF** : 180,0 mg de tildipirosine sous forme de base libre.

INDICATIONS : ZUPREVO est indiqué pour le traitement du complexe respiratoire bovin (CRB) associé à *Mannheimia haemolytica*, à *Pasteurella multocida* et à *Histophilus somni*. ZUPREVO est également indiqué pour la réduction de la morbidité associée au CRB causé par *M. haemolytica*, *P. multocida* et *H. somni* chez les veaux d'embouche, au cours des 14 premiers jours en parc d'engraissement, lorsque administré au moment de leur arrivée.

POSOLOGIE ET ADMINISTRATION : Administrer dans le cou des bovins en une seule injection sous-cutanée de 4 mg/kg de poids vif (1 mL/45 kg). Ne pas injecter plus de 10 mL au même endroit. Ne pas perforer le bouchon de caoutchouc plus de 20 fois.

PRÉCAUTIONS : **Ne pas utiliser ZUPREVO (tildipirosine 180 mg/mL) chez les porcs.** Des réactions adverses fatales ont été rapportées suivant l'administration de la tildipirosine chez les porcs. Ne pas utiliser chez les bovins destinés à la reproduction. Les effets de la tildipirosine sur les performances de reproduction, la gestation et la lactation des bovins n'ont pas encore été étudiés. L'injection sous-cutanée peut causer une réaction locale des tissus au site d'injection susceptible d'entraîner des pertes dues au parage des tissus comestibles lors de l'abattage.

ENTREPOSAGE : Ne pas entreposer à plus de 25 °C. Une fois le produit entamé, il doit être utilisé dans les 28 jours.

Voir la notice pour plus d'information.

OUTER LABEL – TOP PANEL - BILINGUAL – 20, 50, 100 and 250 mL

Net **XX** mL

Pr ZUPREVO®

Tildipirosin Injection, 180 mg/mL
Tildipirosine injectable, 180 mg/mL

OUTER LABEL – BOTTOM PANEL - BILINGUAL – 20, 50, 100 and 250 mL

LOT:

EXP:

INNER LABEL - FRONT PANEL - BILINGUAL- 20 mL

Pr ZUPREVO®

Tildipirosin Injection, 180 mg/mL

Tildipirosine injectable, 180 mg/mL

VETERINARY USE ONLY / USAGE VÉTÉRINAIRE SEULEMENT

DIN 02387719

Net 20 mL

Sterile solution/solution stérile

WARNINGS: Withdrawal period (meat): 42 days. Keep out of reach of children. See package insert for complete warnings.

MISES EN GARDE : Période de retrait (viande) : 42 jours. Garder hors de la portée des enfants. Voir la notice pour de l'information importante sur les mises en garde.

Intervet Canada Corp.



LOT:

EXP:

For Subcutaneous Use in Beef and Non-lactating Dairy Cattle Only.

Single dose: 1 mL/45 kg. Max. 10 mL per injection site.

Pour administration sous-cutanée chez les bovins de boucherie et les bovins laitiers non en lactation seulement.

Dose unique : 1 mL/45 kg. Max. 10 mL par site d'injection.

See package insert for complete information.

Voir la notice pour l'information complète.

INNER LABEL - FRONT PANEL - BILINGUAL- 50 mL

Pr ZUPREVO®

Tildipirosin Injection, 180 mg/mL

Tildipirosine injectable, 180 mg/mL

VETERINARY USE ONLY / USAGE VÉTÉRINAIRE SEULEMENT

DIN 02387719

Net 50 mL

Sterile solution/solution stérile

For Subcutaneous Use in Beef and Non-lactating Dairy Cattle Only.

Pour administration sous-cutanée chez les bovins de boucherie et les bovins laitiers non en lactation seulement.

WARNINGS: Treated animals must not be slaughtered for use in food for at least 42 days after the latest treatment with this drug. Do not use in female dairy cattle 20 months of age or older. Avoid direct contact with skin and eyes. Wash hands after use. Special precaution should be taken to avoid self-injection. Keep out of reach of children. See package insert for full warning statements.

MISES EN GARDE : Les animaux traités avec ce médicament ne doivent pas être abattus à des fins alimentaires dans un délai d'au moins 42 jours après la dernière administration du médicament. Ne pas administrer aux vaches laitières âgées de 20 mois ou plus. Éviter le contact direct avec la peau et les yeux. Se laver les mains après usage. Des précautions particulières devraient être prises pour éviter de s'injecter accidentellement. Garder hors de la portée des enfants. Voir la notice pour les mises en garde complètes.

Each mL contains 180.0 mg tildipirosin as free base.

Administer as a single dose s.c. 1 mL/45kg. Max. 10 mL per injection site.

Chaque mL renferme 180,0 mg tildipirosine sous forme de base libre.

Administer une dose unique s.c. de 1 mL/45 kg. Max. 10 mL par site d'injection.

Do not store above 25°C. Once opened, use within 28 days.

Ne pas entreposer à plus de 25 °C. Une fois le produit entamé, utilisez dans les 28 jours.

See package insert for complete information.

Voir la notice pour l'information complète.

Intervet Canada Corp.

subsidiary of / filiale de Merck & Co., Inc.

16750, route Transcanadienne, Kirkland, QC H9H 4M7

1-866-683-7838



LOT:

EXP:

INNER LABEL - FRONT PANEL - BILINGUAL- 100 or 250 mL

Pr ZUPREVO®

Tildipirosin Injection, 180 mg/mL
Tildipirosine injectable, 180 mg/mL

DIN 02387719

Net ~~XXX~~ mL

Sterile solution/solution stérile

VETERINARY USE ONLY / USAGE VÉTÉRINAIRE SEULEMENT

For Subcutaneous Use in Beef and Non-lactating Dairy Cattle Only.

Pour administration sous-cutanée chez les bovins de boucherie et les bovins laitiers non en lactation seulement.

WARNINGS: Treated animals must not be slaughtered for use in food for at least 42 days after the latest treatment with this drug. Do not use in female dairy cattle 20 months of age or older. Avoid direct contact with skin and eyes. Wash hands after use. Special precaution should be taken to avoid self-injection. Keep out of reach of children. See package insert for full warning statements.

MISES EN GARDE : Les animaux traités avec ce médicament ne doivent pas être abattus à des fins alimentaires dans un délai d'au moins 42 jours après la dernière administration du médicament. Ne pas administrer aux vaches laitières âgées de 20 mois ou plus. Éviter le contact direct avec la peau et les yeux. Se laver les mains après usage. Des précautions particulières devraient être prises pour éviter de s'injecter accidentellement. Garder hors de la portée des enfants. Voir la notice pour les mises en garde complètes.

Each mL contains 180.0 mg tildipirosin as free base. Administer as a single dose s.c. 1 mL/45kg. Max. 10 mL per injection site.

Chaque mL renferme 180,0 mg tildipirosine sous forme de base libre. Administrer une dose unique s.c. de 1 mL/45 kg. Max. 10 mL par site d'injection.

Do not store above 25°C. Once opened, use within 28 days. / Ne pas entreposer à plus de 25 °C. Une fois le produit entamé, utilisez dans les 28 jours.

See package insert for complete information. / Voir la notice pour l'information complète.

Intervet Canada Corp.

subsidiary of / filiale de Merck & Co., Inc.

16750, route Transcanadienne, Kirkland, QC H9H 4M7

1-866-683-7838



LOT:

EXP: