

**DATE SUBMITTED: March 31, 2020 (Boehringer Ingelheim Animal Health Canada Inc.)**

EXP:   
 Lot:Boehringer Ingelheim **250 mL** **Injectable Solution****ZACTRAN**  
(gamithromycin)Veterinary Use Only  
Usage vétérinaire seulement

DIN 02347407

Usage vétérinaire seulement

**ZACTRAN**  
(gamithromycin)Solution injectable  
Antibiotique stérile pour bovins**Ingrédient actif :**

Un mL renferme 150 mg de gamithromycine.

**Mises en garde :**

Les bovins traités ne doivent pas être abattus à des fins alimentaires dans un délai d'au moins 49 jours après le dernier traitement avec ce médicament. Ne pas utiliser chez les vaches laitières en lactation. Ne pas utiliser chez les vaches gestantes ou les génisses destinées à la production de lait pour consommation humaine dans un délai de 2 mois avant la date prévue de parturition. Pour limiter l'apparition d'une résistance aux antimicrobiens, la Solution injectable ZACTRAN devrait seulement être utilisée en guise de traitement à l'arrivée si une MRB a été diagnostiquée et si les veaux présentent un « risque élevé » de contracter une MRB.

Ne pas utiliser chez les humains. Garder hors de la portée des enfants. Éviter le contact avec les yeux ou la peau. En cas de contact avec les yeux, rincer les yeux immédiatement avec de l'eau propre. En cas de contact avec la peau, laver la région affectée immédiatement avec de l'eau propre. En cas d'injection ou d'ingestion accidentelle par un humain, consultez immédiatement un médecin. Se laver les mains après usage.

**250 mL** **Boehringer Ingelheim**

**Indications :** La Solution injectable ZACTRAN est indiquée pour le traitement des maladies respiratoires bovines (MRB) associées à *Mannheimia haemolytica*, *Pasteurella multocida*, *Histophilus somni* (*Haemophilus somnus*) et *Mycoplasma bovis*. La Solution injectable ZACTRAN est aussi indiquée pour la réduction de la morbidité associée aux MRB causées par *Mannheimia haemolytica*, *Pasteurella multocida* et *Histophilus somni* chez les veaux, au cours des 10 premiers jours en parc d'engraissement, lorsqu'elle est administrée au moment de leur arrivée.

**Posologie et administration :** Administrer dans le cou une injection sous-cutanée unique à raison de 6 mg de gamithromycine/kg de poids vif (équivalent à 1 mL/25 kg de poids vif).

Pour le traitement de bovins de plus de 250 kg de poids vif, diviser la dose afin qu'au plus 10 mL soit injecté au même site.

**Remarque :** Pour limiter l'apparition d'une résistance aux antimicrobiens, la Solution injectable ZACTRAN devrait seulement être utilisée en guise de traitement à l'arrivée lorsque : 1) une MRB a été diagnostiquée, et 2) les veaux présentent un « risque élevé » de contracter une MRB : les veaux qui présentent un « risque élevé » de MRB ont souvent vécu une ou plusieurs des situations suivantes : rassemblement d'animaux provenant d'endroits différents; transport de longue durée (ayant compris peu ou pas de pauses); variation de température ambiante entre le départ et l'arrivée de 17 °C ou plus; perte de poids (freinte) excessive ou interventions stressantes à l'arrivée comme la castration ou l'écorchage.

**Contre-indications :** Ne pas utiliser en cas d'hypersensibilité aux macrolides. Ne pas utiliser ce produit simultanément avec d'autres macrolides ou des antibiotiques connus sous le nom de lincosamides.

**Entreposage :** Entreposer entre 15 et 30 °C. Ne pas congeler. Disposer de toute portion inutilisée 28 jours après l'ouverture du flacon.

Boehringer Ingelheim Santé Animale Canada Inc.

5180 South Service Road

Burlington ON L7L 5H4

Zactran® est une marque déposée du Groupe Boehringer Ingelheim.

DIN 02347407

Veterinary Use Only

**ZACTRAN**  
(gamithromycin)Injectable Solution  
Sterile antibiotic for cattle**Active ingredient:**

Each mL contains 150 mg of gamithromycin.

**Warnings:**

Treated cattle must not be slaughtered for use in food for at least 49 days after the latest treatment with this drug. Do not use in lactating dairy cattle. Do not use in gestating cows or heifers, which are intended to produce milk for human consumption, within 2 months of expected parturition. To limit the development of antimicrobial resistance, ZACTRAN Injectable Solution 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.

Not for use in humans. Keep out of reach of children. Avoid contact with skin or eyes. If eye exposure occurs, flush eyes immediately with clean water. If skin exposure occurs, wash the affected area immediately with clean water. Consult a physician in case of accidental injection or ingestion by humans. Wash hands after use.

**250 mL** **Boehringer Ingelheim**

922790

**Indications:** ZACTRAN Injectable Solution is indicated for the treatment of bovine respiratory disease (BRD) associated with *Mannheimia haemolytica*, *Pasteurella multocida*, *Histophilus somni* (*Haemophilus somnus*) and *Mycoplasma bovis*. ZACTRAN Injectable Solution 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 10 days in the feedlot, when administered at the time of arrival.

**Dosage and Administration:** Administer a single subcutaneous injection in the neck at a dose of 6 mg gamithromycin/kg body weight (equivalent to 1 mL/25 kg body weight).

For treatment of cattle over 250 kg body weight, divide the dose so that no more than 10 mL are injected at one site.

**Note:** To limit the development of antimicrobial resistance, ZACTRAN Injectable Solution should only be used as an arrival treatment when: 1) BRD has been diagnosed and 2) calves are at « high risk » of developing BRD. One or more of the following factors typically characterizes calves at « high risk » of developing BRD: Cattle are from multiple farm origins, and/or cattle have extended transport times (that may have included few if any rest stops), and/or ambient temperature change(s) from origin to arrival of 17°C or more, and/or cattle have experienced excessive shrink or stressful processing procedures such as castration and dehorning.

**Contraindications:** Do not use in case of hypersensitivity to macrolide drugs. Do not use this product simultaneously with other macrolides or antibiotics known as lincosamides.

**Storage:** Store at 15 – 30°C. Do not freeze. Discard all unused portions 28 days after opening the vial.

Boehringer Ingelheim Animal Health Canada Inc.

5180 South Service Road

Burlington ON L7L 5H4

Zactran® is a registered trademark of the Boehringer Ingelheim Group.



3 50604 38382 6

**DATE SUBMITTED: March 31, 2020 (Boehringer Ingelheim Animal Health Canada Inc.)**



EXP:  
Lot:

Boehringer Ingelheim  
Injectable Solution 500 mL  
Solution injectable

(gamithromycine)  
**ZACTRAN**

Veterinary Use Only  
Usage vétérinaire seulement

DIN 02347407

Usage vétérinaire seulement

**ZACTRAN**  
(gamithromycine)

Solution injectable  
Antibiotique stérile pour bovins

**Ingrédient actif :**  
Un mL renferme 150 mg de gamithromycine.

**Mises en garde :**  
Les bovins traités ne doivent pas être abattus à des fins alimentaires dans un délai d'au moins 49 jours après le dernier traitement avec ce médicament. Ne pas utiliser chez les vaches laitières en lactation. Ne pas utiliser chez les vaches gestantes ou les génisses destinées à la production de lait pour consommation humaine dans un délai de 2 mois avant la date prévue de parturition. Pour limiter l'apparition d'une résistance aux antimicrobiens, la Solution injectable ZACTRAN devrait seulement être utilisée en guise de traitement à l'arrivée si une MRB a été diagnostiquée et si les veaux présentent un « risque élevé » de contracter une MRB. Ne pas utiliser chez les humains. Garder hors de la portée des enfants. Éviter le contact avec les yeux ou la peau. En cas de contact avec les yeux, rincer les yeux immédiatement avec de l'eau propre. En cas de contact avec la peau, laver la région affectée immédiatement avec de l'eau propre. En cas d'injection ou d'ingestion accidentelle par un humain, consultez immédiatement un médecin. Se laver les mains après usage.

500 mL



**Indications :** La Solution injectable ZACTRAN est indiquée pour le traitement des maladies respiratoires bovines (MRB) associées à *Mannheimia haemolytica*, *Pasteurella multocida*, *Histophilus somni* (*Haemophilus somnus*) et *Mycoplasma bovis*. La Solution injectable ZACTRAN est aussi indiquée pour la réduction de la morbidité associée aux MRB causées par *Mannheimia haemolytica*, *Pasteurella multocida* et *Histophilus somni* chez les veaux, au cours des 10 premiers jours en parc d'engraissement, lorsqu'elle est administrée au moment de leur arrivée.

**Posologie et administration :** Administrer dans le cou une injection sous-cutanée unique à raison de 6 mg de gamithromycine/kg de poids vif (équivalent à 1 mL/25 kg de poids vif).

Pour le traitement de bovins de plus de 250 kg de poids vif, diviser la dose afin qu'au plus 10 mL soit injecté au même site.

**Remarque :** Pour limiter l'apparition d'une résistance aux antimicrobiens, la Solution injectable ZACTRAN devrait seulement être utilisée en guise de traitement à l'arrivée lorsque : 1) une MRB a été diagnostiquée, et 2) les veaux présentent un « risque élevé » de contracter une MRB : les veaux qui présentent un « risque élevé » de MRB ont souvent vécu une ou plusieurs des situations suivantes : rassemblement d'animaux provenant d'endroits différents; transport de longue durée (ayant compris peu ou pas de pauses); variation de température ambiante entre le départ et l'arrivée de 17 °C ou plus; perte de poids (freinte) excessive ou interventions stressantes à l'arrivée comme la castration ou l'écornage.

**Contre-indications :** Ne pas utiliser en cas d'hypersensibilité aux macrolides. Ne pas utiliser ce produit simultanément avec d'autres macrolides ou des antibiotiques connus sous le nom de lincosamides.

**Entreposage :** Entreposer entre 15 et 30 °C. Ne pas congeler. Disposer de toute portion inutilisée 28 jours après l'ouverture du flacon.

Boehringer Ingelheim Santé Animale Canada Inc.  
5180 South Service Road  
Burlington ON L7L 5H4  
Zactran® est une marque déposée du Groupe Boehringer Ingelheim.

DIN 02347407

Veterinary Use Only

**ZACTRAN**  
(gamithromycine)

Injectable Solution  
Sterile antibiotic for cattle

**Active ingredient:**  
Each mL contains 150 mg of gamithromycin.

**Warnings:**  
Treated cattle must not be slaughtered for use in food for at least 49 days after the latest treatment with this drug. Do not use in lactating dairy cattle. Do not use in gestating cows or heifers, which are intended to produce milk for human consumption, within 2 months of expected parturition. To limit the development of antimicrobial resistance, ZACTRAN Injectable Solution 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. Not for use in humans. Keep out of reach of children. Avoid contact with skin or eyes. If eye exposure occurs, flush eyes immediately with clean water. If skin exposure occurs, wash the affected area immediately with clean water. Consult a physician in case of accidental injection or ingestion by humans. Wash hands after use.

500 mL



922792

**Indications:** ZACTRAN Injectable Solution is indicated for the treatment of bovine respiratory disease (BRD) associated with *Mannheimia haemolytica*, *Pasteurella multocida*, *Histophilus somni* (*Haemophilus somnus*) and *Mycoplasma bovis*. ZACTRAN Injectable Solution 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 10 days in the feedlot, when administered at the time of arrival.

**Dosage and Administration:** Administer a single subcutaneous injection in the neck at a dose of 6 mg gamithromycin/kg body weight (equivalent to 1 mL/25 kg body weight).

For treatment of cattle over 250 kg body weight, divide the dose so that no more than 10 mL are injected at one site.

**Note:** To limit the development of antimicrobial resistance, ZACTRAN Injectable Solution should only be used as an arrival treatment when: 1) BRD has been diagnosed and 2) calves are at « high risk » of developing BRD. One or more of the following factors typically characterizes calves at « high risk » of developing BRD: Cattle are from multiple farm origins, and/or cattle have extended transport times (that may have included few if any rest stops), and/or ambient temperature change(s) from origin to arrival of 17°C or more, and/or cattle have experienced excessive shrink or stressful processing procedures such as castration and dehorning.

**Contraindications:** Do not use in case of hypersensitivity to macrolide drugs. Do not use this product simultaneously with other macrolides or antibiotics known as lincosamides.

**Storage:** Store at 15 - 30°C. Do not freeze. Discard all unused portions 28 days after opening the vial.

Boehringer Ingelheim Animal Health Canada Inc.  
5180 South Service Road  
Burlington ON L7L 5H4  
Zactran® is a registered trademark of the Boehringer Ingelheim Group.



DIN 02347407 Veterinary Use Only



# ZACTRAN<sup>®</sup>

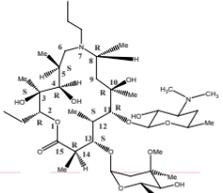
(gamithromycin)

Injectable Solution

## DESCRIPTION:

ZACTRAN<sup>®</sup> Injectable Solution is a ready-to-use sterile parenteral solution containing gamithromycin, a macrolide sub-class, 7a-azalide antimicrobial. Each mL of ZACTRAN Injectable Solution contains 150 mg of gamithromycin, 40 mg of succinic acid, 1 mg of monothioglycerol and glycerol formal q.s. ad 1 mL.

The chemical name of gamithromycin is 1-Oxa-7-azacyclopentadecan-15-one,13-[[2,6-dideoxy-3-C-methyl-3-O-methyl- $\alpha$ -L-ribo-hexopyranosyl]oxy]-2-ethyl-3,4,10-trihydroxy-3,5,8,10,12,14-hexamethyl-7-propyl-11-[[3,4,6-trideoxy-3-(dimethylamino)-beta-D-xyllo-hexopyranosyl]oxy]-,[(2R\*,3S\*,4R\*,5S\*,8R\*,10R\*,11R\*,12S\*,13S\*,14R\*)]-and the structure is shown below.



## INDICATIONS:

ZACTRAN Injectable Solution is indicated for the treatment of bovine respiratory disease (BRD) associated with *Mannheimia haemolytica*, *Pasteurella multocida*, *Histophilus somni* (*Haemophilus somnus*) and *Mycoplasma bovis*. ZACTRAN Injectable Solution 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 10 days in the feedlot, when administered at the time of arrival.

## DOSAGE AND ADMINISTRATION:

Administer a single subcutaneous injection in the neck at a dose of 6 mg gamithromycin/kg body weight (equivalent to 1 mL/25 kg body weight).

For treatment of cattle over 250 kg body weight, divide the dose so that no more than 10 mL are injected at one site.

Body Weight (kg)	Dose Volume (mL)
50	2
100	4
200	8
300	12
400	16
500	20

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, ZACTRAN Injectable Solution should only be used as an arrival treatment when: 1) BRD has been diagnosed and 2) calves are at «high risk» of developing BRD. One or more of the following factors typically characterizes calves at «high risk» of developing BRD: Cattle are from multiple farm origins, and/or cattle have extended transport times (that may have included few if any rest stops), and/or ambient temperature change(s) from origin to arrival of 17°C or more, and/or cattle have experienced excessive shrink or stressful processing procedures such as castration and dehorning.

## CLINICAL PHARMACOLOGY:

The macrolide antimicrobials as a class are weak bases and as such concentrate in bronchoalveolar macrophages which are relevant to the successful treatment and control of BRD. Macrolides, in general, have been shown to have an extended post-antibiotic effect, which may also support the extended antimicrobial activity. Gamithromycin is primarily bacteriostatic at therapeutic concentrations. However, *in vitro* bactericidal activity has been observed for *Mannheimia haemolytica* and *Pasteurella multocida* at concentrations of 10 µg/mL (Mueller Hinton Broth) and for *Mannheimia haemolytica* after exposure to 6-hour plasma samples derived from cattle dosed at 6 mg gamithromycin/kg body weight.

ZACTRAN Injectable Solution administered subcutaneously in the neck of cattle at a single dosage of 6 mg/kg body weight is well absorbed and >98% bioavailable with no gender differences. The peak plasma gamithromycin concentration occurs within 30 to 60 min after injection. Based upon plasma and lung homogenate data, the terminal elimination half-life (T<sub>1/2</sub>) of gamithromycin is 2.3 days in plasma and 3.8 days in lungs. *In vitro* plasma protein binding studies show that 26% of the gamithromycin binds to plasma protein, resulting in free drug available for rapid and extensive distribution into body tissues. The free drug is rapidly cleared from the systemic circulation with a clearance rate of 712 mL/hr/Kg and a volume of distribution of 25 L/kg. Gamithromycin reached peak concentration in lung homogenates within 24 hours after dosing; indicating that the drug was absorbed rapidly into the target tissue for BRD; and remained 247-fold above that obtained in the plasma concentration for at least 15 days. However, because tissue homogenate data do not necessarily reflect the concentration of free active drug at the infection site, the clinical relevance of these lung homogenate concentrations is not known. Biliary excretion of the unchanged drug is the major route of elimination.

## MICROBIOLOGY:

Macrolides action is mediated through disruption of bacterial protein synthesis. Macrolides inhibit bacterial protein biosynthesis by binding to the 50S ribosomal subunit and by preventing peptide chain elongation.

*In vitro* activity of gamithromycin has been demonstrated against *Mannheimia haemolytica*, *Pasteurella multocida*, *Histophilus somni* and *Mycoplasma bovis*, four major pathogens associated with BRD.

The Minimum Inhibitory Concentrations (MIC) of gamithromycin were determined for isolates obtained from animals enrolled in field studies in the United States (U.S.).

Organism	MIC <sub>50</sub> † (µg/mL)	MIC <sub>90</sub> † (µg/mL)	No. of isolates
<i>M. haemolytica</i> *	1.0	2	142
<i>P. multocida</i> *	0.5	1	144
<i>H. somni</i> *	0.5	1	70
<i>M. bovis</i> *	4	4	37

† The minimum inhibitory concentration of gamithromycin that inhibited 50% and 90% of the isolates.

\* Clinical isolates supported by clinical data and indications for use.

## EFFICACY:

The effectiveness of ZACTRAN Injectable Solution for the treatment of BRD was demonstrated at four geographic locations in the U.S. A total of 497 calves exhibiting clinical signs of BRD were enrolled in the study. Three hundred and thirty one calves were administered ZACTRAN Injectable Solution (6 mg/kg body weight) and 166 were administered an equivalent volume of sterile saline as a subcutaneous injection once on Day 0. Success was achieved based on rectal temperature below 40°C, and no clinically relevant evidence of depression or abnormal respiratory character on Day 10. The percentage of successes in cattle treated with ZACTRAN Injectable Solution (64%) was statistically significantly higher (p<0.05) than the percentage of successes in the cattle treated with saline (22%). There were two BRD-related deaths in the 331 ZACTRAN Injectable Solution treated calves compared to 14 BRD-related deaths in the 166 saline-treated calves.

The effectiveness of ZACTRAN Injectable Solution for the reduction of morbidity associated with BRD was demonstrated by two independent studies in the U.S. A total of 467 cattle at high risk were enrolled in the study. A total of 260 calves were administered ZACTRAN Injectable Solution (6 mg/kg body weight) and 207 were administered an equivalent volume of sterile saline as a subcutaneous injection once within the next day after arrival. Success was achieved based on rectal temperature below 40°C, and no clinically relevant evidence of depression or abnormal respiratory character on Day 10. The percentages of successes in the cattle treated with ZACTRAN Injectable Solution (86%, 78%) was statistically significantly higher (p<0.002) than the percentage of successes in the cattle treated with saline (36%, 58%).

An experimentally induced infection model study was designed to establish the efficacy of ZACTRAN Injectable Solution in the treatment of *Mycoplasma bovis* associated BRD. The study used an *M. bovis* isolate cultured from feedlot cattle. Calves exhibiting evidence of respiratory disease after challenge were enrolled and randomly assigned to ZACTRAN Injectable Solution and Saline treated groups. The lung lesions in the ZACTRAN Injectable Solution treated group were statistically significantly lower (p=0.024) where the mean percent total lung consolidation score for the Saline control was 14.0% compared with the ZACTRAN Injectable Solution mean of 4.63%. Lung lesions identified at necropsy were cultured for *M. bovis*. Some of the ZACTRAN Injectable Solution treated animals had lung lesions that were culture positive for *M. bovis*. The clinical significance of this finding, as it relates to potential relapses and/or persistent subclinical infections, is unknown.

## ANIMAL SAFETY:

In a target animal safety study in six-month old beef calves, ZACTRAN Injectable Solution was administered by subcutaneous injection at 6, 18 and 30 mg/kg body weight (1, 3 and 5 times the labelled dose) on day 0, 5 and 10. Animals were clinically evaluated up to Day 15.

In overdosed groups, transient indications of pain after injection were seen, including head twitches, pawing at the ground or attempts to lick the injection sites.

Dose related swellings characterized by skin thickening and discolouration of subcutaneous tissue were observed at the injection site, as well as related microscopic changes.

No other clinically significant drug-related effects were observed.

## WARNINGS:

Treated cattle must not be slaughtered for use in food for at least 49 days after the latest treatment with this drug. Do not use in lactating dairy cattle. Do not use in gestating cows or heifers, which are intended to produce milk for human consumption, within 2 months of expected parturition. To limit the development of antimicrobial resistance, ZACTRAN Injectable Solution 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.

Not for use in humans. Keep out of reach of children. Avoid contact with skin or eyes. If eye exposure occurs, flush eyes immediately with clean water. If skin exposure occurs, wash the affected area immediately with clean water. Consult a physician in case of accidental injection or ingestion by humans. Wash hands after use.

## CAUTION:

The effects of ZACTRAN Injectable Solution on reproductive performance, pregnancy and lactation have not been determined.

Subcutaneous injection can cause a local tissue reaction that may result in trim loss of edible tissue at slaughter.

## CONTRAINDICATIONS:

Do not use in case of hypersensitivity to macrolide drugs. Do not use this product simultaneously with other macrolides or antibiotics known as lincosamides.

## ADVERSE REACTIONS:

Transient injection site swellings with occasional slight pain have been observed in some animals.

No systemic adverse drug reactions were observed during clinical field studies.

## STORAGE:

Store at 15 - 30°C. Do not freeze. Discard all unused portions 28 days after opening the vial.

## PRESENTATION:

ZACTRAN Injectable Solution is available in multidose 100 mL, 250mL and 500 mL vials. Not all pack sizes may be marketed.

Boehringer Ingelheim Animal Health Canada Inc.  
5180 South Service Road  
Burlington ON L7L 5H4

Zactran<sup>®</sup> is a registered trademark of the Boehringer Ingelheim Group.



922793

DIN 02347407 Usage vétérinaire seulement



# ZACTRAN®

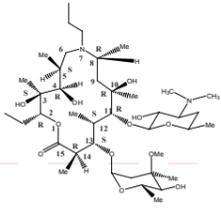
## (gamithromycine)

### Solution injectable

#### DESCRIPTION :

La Solution injectable ZACTRAN® est une solution stérile pour administration parentérale prête à l'emploi qui contient de la gamithromycine, un antimicrobien macrolide appartenant à la sous-classe des 7a-azalides. Chaque mL de Solution injectable ZACTRAN renferme 150 mg de gamithromycine, 40 mg d'acide succinique, 1 mg de monoéthylglycérol et du glycérol formol q.s 1 mL.

La dénomination chimique de la gamithromycine est 1-Oxa-7-azacyclopentadécane-15-one,13-[(2,6-didésoxy-3-C-méthyl-3-O-méthyl- $\alpha$ -L-ribo-hexopyranosyl)oxy]-2-éthyl-3,4,10-trihydroxy-3,5,8,10,12,14-hexaméthyl-7-propyl-11-[[3,4,6-tridésoxy-3-(diméthylamino)- $\beta$ -D-xylo-hexopyranosyl]oxy]-, [(2R\*,3S\*,4R\*,5S\*,8R\*,10R\*,11R\*,12S\*,13S\*,14R\*)]- et sa structure est illustrée ci-dessous.



#### INDICATIONS :

La Solution injectable ZACTRAN est indiquée pour le traitement des maladies respiratoires bovines (MRB) associées à *Mannheimia haemolytica*, *Pasteurella multocida*, *Histophilus somni* (*Haemophilus somnus*) et *Mycoplasma bovis*. La Solution injectable ZACTRAN est aussi indiquée pour la réduction de la morbidité associée aux MRB causées par *Mannheimia haemolytica*, *Pasteurella multocida* et *Histophilus somni* chez les

veaux, au cours des 10 premiers jours en parc d'élevage, lorsqu'elle est administrée au moment de leur arrivée.

#### POSOLOGIE ET ADMINISTRATION :

Administrer dans le cou une injection sous-cutanée unique à raison de 6 mg de gamithromycine/kg de poids vif (équivalant à 1 mL/25 kg de poids vif).

Pour le traitement de bovins de plus de 250 kg de poids vif, diviser la dose afin qu'au plus 10 mL soit injecté au même site.

Poids vif (kg)	Volume administré (mL)
50	2
100	4
200	8
300	12
400	16
500	20

Chez la plupart des animaux, une réponse au traitement est attendue dans les 3 à 5 jours. Si aucune amélioration n'est observée, le diagnostic devrait être réévalué.

Remarque : Pour limiter l'apparition d'une résistance aux antimicrobiens, la Solution injectable ZACTRAN devrait seulement être utilisée en guise de traitement à l'arrivée lorsque : 1) une MRB a été diagnostiquée, et 2) les veaux présentent un «risque élevé» de contracter une MRB : les veaux qui présentent un «risque élevé» de MRB ont souvent vécu une ou plusieurs des situations suivantes : rassemblement d'animaux provenant d'endroits différents; transport de longue durée (ayant compris peu ou pas de pauses); variation de température ambiante entre le départ et l'arrivée de 17 °C ou plus; perte de poids (freinte) excessive ou interventions stressantes à l'arrivée comme la castration ou l'écorçage.

#### PHARMACOLOGIE CLINIQUE :

Les macrolides sont des bases faibles et, par conséquent, se concentrent dans les macrophages bronchoalvéolaires qui jouent un rôle dans la réussite du traitement et de la maîtrise des MRB. Les macrolides en général exercent un effet postantibiotique prolongé, ce qui contribue aussi à leur activité antimicrobienne de longue durée. La gamithromycine est surtout bactériostatique aux concentrations thérapeutiques. Cependant, une activité bactéricide a été observée *in vitro* pour *Mannheimia haemolytica* et *Pasteurella multocida* à la concentration de 10 µg/mL (bouillon Mueller-Hinton), ainsi que pour *Mannheimia haemolytica* après l'exposition à des échantillons de plasma bovin obtenus 6 heures suite à l'administration de 6 mg de gamithromycine/kg de poids vif.

La Solution injectable ZACTRAN administrée dans le cou des bovins en une dose unique de 6 mg/kg par injection sous-cutanée est bien absorbée, comme en témoigne sa biodisponibilité de plus de 98 % tant chez le mâle que chez la femelle. La concentration plasmatique maximale de gamithromycine est atteinte entre 30 et 60 minutes après l'injection. D'après des données obtenues par l'analyse du plasma et d'homogénats de poumon, la demi-vie d'élimination terminale ( $T_{1/2}$ ) de la gamithromycine est de 2,3 jours dans le plasma et 3,8 jours dans les poumons. Des études *in vitro* portant sur la liaison aux protéines plasmatiques montrent que 26 % de la gamithromycine se lie aux protéines plasmatiques; par conséquent, une forte proportion est libre et disponible pour une distribution rapide et étendue dans les tissus. La portion libre du médicament est rapidement éliminée de la circulation systémique, comme l'indiquent le taux de clairance de 712 mL/h/kg et le volume de distribution de 25 L/kg. La concentration maximale de gamithromycine dans les homogénats de poumon a été atteinte moins de 24 heures après l'administration (ce qui indique que le médicament a été absorbé rapidement dans le tissu cible pour le traitement des MRB) et elle est demeurée 247 fois plus élevée que la concentration atteinte dans le plasma durant au moins 15 jours. Cependant, comme les données issues de l'analyse d'homogénats de tissus ne reflètent pas nécessairement la concentration du médicament libre actif au foyer d'infection, la pertinence clinique des données obtenues par l'examen d'homogénats de poumon est inconnue.

L'excrétion biliaire du médicament non changé est le principal moyen d'élimination.

#### MICROBIOLOGIE :

Les macrolides agissent en perturbant la synthèse des protéines bactériennes. Ils inhibent la biosynthèse protéique bactérienne en se liant à la sous-unité ribosomale 50S et en empêchant l'élongation de la chaîne peptidique.

L'activité *in vitro* de la gamithromycine a été démontrée contre *Mannheimia haemolytica*, *Pasteurella multocida*, *Histophilus somni* et *Mycoplasma bovis*, quatre agents pathogènes importants associés aux MRB.

Les concentrations minimales inhibitrices (CMI) de la gamithromycine ont été déterminées au moyen d'isolats obtenus chez des animaux qui ont participé aux études menées sur le terrain aux États-Unis.

Organisme	CMI <sub>50</sub> † (µg/mL)	CMI <sub>90</sub> † (µg/mL)	N <sup>bre</sup> d'isolats
<i>M. haemolytica</i> *	1,0	2	142
<i>P. multocida</i> *	0,5	1	144
<i>H. somni</i> *	0,5	1	70
<i>M. bovis</i> *	4	4	37

† Concentration minimale inhibitrice de gamithromycine capable d'inhiber 50% et 90 % des isolats.

\* Isolats cliniques appuyés par les données cliniques et les indications.

#### EFFICACITÉ :

L'efficacité de la Solution injectable ZACTRAN pour le traitement des MRB a été démontrée dans quatre régions géographiques aux États-Unis. Au total, 497 veaux qui présentaient des signes cliniques de MRB ont participé à l'étude. De ce nombre, 331 ont reçu la Solution injectable ZACTRAN (6 mg/kg de poids vif) et 166 ont reçu un volume équivalent de solution saline stérile par voie sous-cutanée au jour 0. La réussite a été définie par une température rectale inférieure à 40 °C et aucune manifestation clinique significative d'abattement ou de caractéristiques respiratoires anormales au jour 10. Le pourcentage de réussite chez les bovins traités par la Solution injectable ZACTRAN (64 %) était significativement plus élevé ( $p < 0,05$ ) que le pourcentage de réussite chez les bovins traités par la solution saline (22 %). Il y a eu 2 cas de mortalité causée par les MRB parmi les 331 veaux ayant reçu la Solution injectable ZACTRAN comparativement à 14 cas de mortalité causée par les MRB parmi les 166 veaux ayant reçu la solution saline.

L'efficacité de la Solution injectable ZACTRAN pour la réduction de la morbidité associée aux MRB a été démontrée par deux études indépendantes menées aux États-Unis auprès de 467 bovins présentant un risque élevé de MRB. De ce nombre, 260 ont reçu la Solution injectable ZACTRAN (6 mg/kg de poids vif) et 207 ont reçu un volume équivalent de solution saline stérile par voie sous-cutanée, une fois, dans les 24 heures suivant leur arrivée. La réussite a été définie par une température rectale inférieure à 40 °C et aucune manifestation clinique significative d'abattement ou de caractéristiques respiratoires anormales au jour 10. Les pourcentages de réussite chez les bovins traités par la Solution injectable ZACTRAN (86 % et 78 %) étaient significativement plus élevés ( $p < 0,002$ ) que les pourcentages de réussite chez les bovins traités par la solution saline (36 % et 58 %).

Une étude utilisant un modèle d'infection expérimentale a été menée afin d'établir l'efficacité de la Solution injectable ZACTRAN dans le traitement des MRB associées à *Mycoplasma bovis*. L'étude a utilisé un isolat de *M. bovis* cultivé à partir de bovins à l'engraissement. Après infection, les veaux présentant des signes de maladie respiratoire furent gardés et assignés au hasard au groupe recevant la Solution injectable ZACTRAN ou au groupe contrôlé recevant une solution saline. Les lésions pulmonaires étaient significativement plus faibles dans le groupe ayant reçu la Solution injectable ZACTRAN ( $p = 0,024$ ), avec un score moyen en pourcentage de consolidation pulmonaire de 4,63% contre 14,0% dans le groupe contrôle ayant reçu une solution saline. Les lésions pulmonaires identifiées à l'autopsie ont été mises en culture afin de rechercher *M. bovis*. Quelques animaux ayant reçu la Solution injectable ZACTRAN avaient des lésions pulmonaires qui étaient positives à *M. bovis*. La signification clinique de ceci, et son lien avec une rechute potentielle et/ou une infection sub-clinique persistante, est inconnue.

#### INNOUITÉ CHEZ L'ANIMAL :

Dans le cadre d'une étude d'innocuité chez l'animal cible menée auprès de bovins de boucherie âgés de 6 mois, la Solution injectable ZACTRAN a été administrée par injection sous-cutanée aux doses de 6, de 18 et de 30 mg/kg de poids vif (soit à raison de 1 fois, de 3 fois et de 5 fois la dose homologuée) aux jours 0, 5 et 10. Les animaux ont été cliniquement évalués jusqu'au jour 15.

Dans les groupes recevant une dose supérieure à la dose homologuée, des signes passagers de douleur après l'injection ont été observés (animaux se secouant la tête, frappant le sol ou tentant de lécher le point d'injection).

Proportionnellement à la dose, une enflure caractérisée par un épaississement de la peau; et une décoloration des tissus sous-cutanés ont été observées au point d'injection ainsi que des changements microscopiques associés.

Aucun autre effet cliniquement significatif associé au médicament n'a été observé.

#### MISES EN GARDE :

Les bovins traités ne doivent pas être abattus à des fins alimentaires dans un délai d'au moins 49 jours après le dernier traitement avec ce médicament. Ne pas utiliser chez les vaches laitières en lactation. Ne pas utiliser chez les vaches gestantes ou les génisses destinées à la production de lait pour consommation humaine dans un délai de 2 mois avant la date prévue de parturition. Pour limiter l'apparition d'une résistance aux antimicrobiens, la Solution injectable ZACTRAN devrait seulement être utilisée en guise de traitement à l'arrivée si une MRB a été diagnostiquée et si les veaux présentent un «risque élevé» de contracter une MRB.

Ne pas utiliser chez les humains. Garder hors de la portée des enfants. Éviter le contact avec les yeux ou la peau. En cas de contact avec les yeux, rincer les yeux immédiatement avec de l'eau propre. En cas de contact avec la peau, laver la région affectée immédiatement avec de l'eau propre. En cas d'injection ou d'ingestion accidentelle par un humain, consultez immédiatement un médecin. Se laver les mains après usage.

#### PRÉCAUTIONS :

Les effets de la Solution injectable ZACTRAN sur le rendement reproducteur, la gestation et la lactation n'ont pas été déterminés.

L'injection sous-cutanée peut causer une réaction aux tissus du site d'injection susceptible d'entraîner des pertes de tissus comestibles par parage au moment de l'abattage.

#### CONTRE-INDICATIONS :

Ne pas utiliser en cas d'hypersensibilité aux macrolides. Ne pas utiliser ce produit simultanément avec d'autres macrolides ou des antibiotiques connus sous le nom de lincosamides.

#### RÉACTIONS INDÉSIRABLES :

Une enflure transitoire au point d'injection accompagnée d'une légère douleur occasionnelle a été observée chez certains animaux.

Aucune réaction indésirable généralisée n'a été observée au cours des études cliniques.

#### ENTREPOSAGE :

Entreposer entre 15 et 30 °C. Ne pas congeler. Disposer de toute portion inutilisée 28 jours après l'ouverture du flacon.

#### PRÉSENTATIONS :

La Solution injectable ZACTRAN est disponible en flacons multidoses de 100 mL, 250 mL et 500 mL. Il est possible que les présentations ne soient pas toutes commercialisées.

Boehringer Ingelheim Santé Animale Canada Inc.  
5180 South Service Road  
Burlington ON L7L 5H4

Zactran® est une marque déposée du Groupe Boehringer Ingelheim.



DATE SUBMITTED: March 31, 2020 (Boehringer Ingelheim Animal Health Canada Inc.)

DIN 02347407

Veterinary Use Only



# ZACTRAN<sup>®</sup>

## (gamithromycin)

Injectable Solution

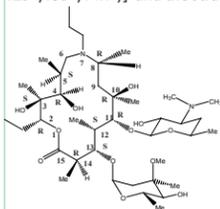


923082

**DESCRIPTION:**

ZACTRAN<sup>®</sup> Injectable Solution is a ready-to-use sterile parenteral solution containing gamithromycin, a macrolide sub-class, 7a-azalide antimicrobial. Each mL of ZACTRAN Injectable Solution contains 150 mg of gamithromycin, 40 mg of succinic acid, 1 mg of monothioglycerol and glycerol formal q.s. ad 1 mL.

The chemical name of gamithromycin is 1-Oxa-7-azacyclopentadecan-15-one,13-[(2,6-dideoxy-3-C-methyl-3-O-methyl- $\alpha$ -L-ribo-hexopyranosyl)oxy]-2-ethyl-3,4,10-trihydroxy 3,5,8,10,12,14-hexamethyl-7-propyl-11-[[3,4,6-trideoxy-3-(dimethylamino)- $\beta$ -D-xylo-hexopyranosyl)oxy]-,[(2R\*,3S\*,4R\*,5S\*,8R\*,10R\*,11R\*,12S\*,13S\*,14R\*)]-and the structure is shown below.

**INDICATIONS:**

ZACTRAN Injectable Solution is indicated for the treatment of bovine respiratory disease (BRD) associated with *Mannheimia haemolytica*, *Pasteurella multocida*, *Histophilus somni* (*Haemophilus somnus*) and *Mycoplasma bovis*. ZACTRAN Injectable Solution 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 10 days in the feedlot, when administered at the time of arrival.

**DOSAGE AND ADMINISTRATION:**

Administer a single subcutaneous injection in the neck at a dose of 6 mg gamithromycin/kg body weight (equivalent to 1 mL/25 kg body weight).

For treatment of cattle over 250 kg body weight, divide the dose so that no more than 10 mL are injected at one site.

Body Weight (kg)	Dose Volume (mL)
50	2
100	4
200	8
300	12
400	16
500	20

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, ZACTRAN Injectable Solution should only be used as an arrival treatment when: 1) BRD has been diagnosed and 2) calves are at «high risk» of developing BRD. One or more of the following factors typically characterizes calves at «high risk» of developing BRD: Cattle are from multiple farm origins, and/or cattle have extended transport times (that may have included few if any rest stops), and/or ambient temperature change(s) from origin to arrival of 17°C or more, and/or cattle have experienced excessive shrink or stressful processing procedures such as castration and dehorning.

**CLINICAL PHARMACOLOGY:**

The macrolide antimicrobials as a class are weak bases and as such concentrate in bronchoalveolar macrophages which are relevant to the successful treatment and control of BRD. Macrolides, in general, have been shown to have an extended post-antibiotic effect, which may also support the extended antimicrobial activity. Gamithromycin is primarily bacteriostatic at therapeutic concentrations. However, *in vitro* bactericidal activity has been observed for *Mannheimia haemolytica* and *Pasteurella multocida* at concentrations of 10 µg/mL (Mueller Hinton Broth) and for *Mannheimia haemolytica* after exposure to 6-hour plasma samples derived from cattle dosed at 6 mg gamithromycin/kg body weight.

ZACTRAN Injectable Solution administered subcutaneously in the neck of cattle at a single dosage of 6 mg/kg body weight is well absorbed and >98% bioavailable with no gender differences. The peak plasma gamithromycin concentration occurs within 30 to 60 min after injection. Based upon plasma and lung homogenate data, the terminal elimination half-life (T<sub>1/2</sub>) of gamithromycin is 2.3 days in plasma and 3.8 days in lungs. *In vitro* plasma protein binding studies show that 26% of the gamithromycin binds to plasma protein, resulting in free drug available for rapid and extensive distribution into body tissues. The free drug is rapidly cleared from the systemic circulation with a clearance rate of 712 mL/hr/Kg and a volume of distribution of 25 L/kg. Gamithromycin reached peak concentration in lung homogenates within 24 hours after dosing; indicating that the drug was absorbed rapidly into the target tissue for BRD; and remained 247-fold above that obtained in the plasma concentration for at least 15 days. However, because tissue homogenate data do not necessarily reflect the concentration of free active drug at the infection site, the clinical relevance of these lung homogenate concentrations is not known.

Biliary excretion of the unchanged drug is the major route of elimination.

**MICROBIOLOGY:**

Macrolides action is mediated through disruption of bacterial protein synthesis. Macrolides inhibit bacterial protein biosynthesis by binding to the 50S ribosomal subunit and by preventing peptide chain elongation.

*In vitro* activity of gamithromycin has been demonstrated against *Mannheimia haemolytica*, *Pasteurella multocida*, *Histophilus somni* and *Mycoplasma bovis*, four major pathogens associated with BRD.

The Minimum Inhibitory Concentrations (MIC) of gamithromycin were determined for isolates obtained from animals enrolled in field studies in the United States (U.S.).

Organism	MIC <sub>50</sub> <sup>†</sup> (µg/mL)	MIC <sub>90</sub> <sup>†</sup> (µg/mL)	No. of isolates
<i>M. haemolytica</i> <sup>*</sup>	1.0	2	142
<i>P. multocida</i> <sup>*</sup>	0.5	1	144
<i>H. somni</i> <sup>*</sup>	0.5	1	70
<i>M. bovis</i> <sup>*</sup>	4	4	37

<sup>†</sup> The minimum inhibitory concentration of gamithromycin that inhibited 50% and 90% of the isolates.

<sup>\*</sup> Clinical isolates supported by clinical data and indications for use.

**EFFICACY:**

The effectiveness of ZACTRAN Injectable Solution for the treatment of BRD was demonstrated at four geographic locations in the U.S. A total of 497 calves exhibiting clinical signs of BRD were enrolled in the study. Three hundred and thirty one calves were administered ZACTRAN Injectable Solution (6 mg/kg body weight) and 166 were administered an equivalent volume of sterile saline as a subcutaneous injection once on Day 0. Success was achieved based on rectal temperature below 40°C, and no clinically relevant evidence of depression or abnormal respiratory character on Day 10. The percentage of successes in cattle treated with ZACTRAN Injectable Solution (64%) was statistically significantly higher (p<0.05) than the percentage of successes in the cattle treated with saline (22%). There were two BRD-related deaths in the 331 ZACTRAN Injectable Solution treated calves compared to 14 BRD-related deaths in the 166 saline-treated calves.

The effectiveness of ZACTRAN Injectable Solution for the reduction of morbidity associated with BRD was demonstrated by two independent studies in the U.S. A total of 467 cattle at high risk were enrolled in the study. A total of 260 calves were administered ZACTRAN Injectable Solution (6 mg/kg body weight) and 207 were administered an equivalent volume of sterile saline as a subcutaneous injection once within the next day after arrival. Success was achieved based on rectal temperature below 40°C, and no clinically relevant evidence of depression or abnormal respiratory character on Day 10. The percentages of successes in the cattle treated with ZACTRAN Injectable Solution (86%, 78%) was statistically significantly higher (p<0.002) than the percentage of successes in the cattle treated with saline (36%, 58%).

An experimentally induced infection model study was designed to establish the efficacy of ZACTRAN Injectable Solution in the treatment of *Mycoplasma bovis* associated BRD. The study used an *M. bovis* isolate cultured from feedlot cattle. Calves exhibiting evidence of respiratory disease after challenge were enrolled and randomly assigned to ZACTRAN Injectable Solution and Saline treated groups. The lung lesions in the ZACTRAN Injectable Solution treated group were statistically significantly lower (p=0.024) where the mean percent total lung consolidation score for the Saline control was 14.0% compared with the ZACTRAN Injectable Solution mean of 4.63%. Lung lesions identified at necropsy were cultured for *M. bovis*. Some of the ZACTRAN Injectable Solution treated animals had lung lesions that were culture positive for *M. bovis*. The clinical significance of this finding, as it relates to potential relapses and/or persistent subclinical infections, is unknown.

**ANIMAL SAFETY:**

In a target animal safety study in six-month old beef calves, ZACTRAN Injectable Solution was administered by subcutaneous injection at 6, 18 and 30 mg/kg body weight (1, 3 and 5 times the labelled dose) on day 0, 5 and 10. Animals were clinically evaluated up to Day 15.

In overdosed groups, transient indications of pain after injection were seen, including head twists, pawing at the ground or attempts to lick the injection sites.

Dose related swellings characterized by skin thickening and discolouration of subcutaneous tissue were observed at the injection site, as well as related microscopic changes.

No other clinically significant drug-related effects were observed.

**WARNINGS:**

Treated cattle must not be slaughtered for use in food for at least 49 days after the latest treatment with this drug. Do not use in lactating dairy cattle. Do not use in gestating cows or heifers, which are intended to produce milk for human consumption, within 2 months of expected parturition. To limit the development of antimicrobial resistance, ZACTRAN Injectable Solution 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.

Not for use in humans. Keep out of reach of children. Avoid contact with skin or eyes. If eye exposure occurs, flush eyes immediately with clean water. If skin exposure occurs, wash the affected area immediately with clean water. Consult a physician in case of accidental injection or ingestion by humans. Wash hands after use.

**CAUTION:**

The effects of ZACTRAN Injectable Solution on reproductive performance, pregnancy and lactation have not been determined.

Subcutaneous injection can cause a local tissue reaction that may result in trim loss of edible tissue at slaughter.

**CONTRAINDICATIONS:**

Do not use in case of hypersensitivity to macrolide drugs. Do not use this product simultaneously with other macrolides or antibiotics known as lincosamides.

**ADVERSE REACTIONS:**

Transient injection site swellings with occasional slight pain have been observed in some animals.

No systemic adverse drug reactions were observed during clinical field studies.

**STORAGE:**

Store at 15 - 30°C. Do not freeze. Discard all unused portions 28 days after opening the vial.

**PRESENTATION:**

ZACTRAN Injectable Solution is available in multidose 100 mL, 250mL and 500 mL vials. Not all pack sizes may be marketed.

**Boehringer Ingelheim Animal Health Canada Inc.**

5180 South Service Road

Burlington ON L7L 5H4

**Zactran<sup>®</sup>**

Zactran<sup>®</sup> is a registered trademark of the Boehringer Ingelheim Group.

DIN 02347407 Usage vétérinaire seulement



# ZACTRAN®

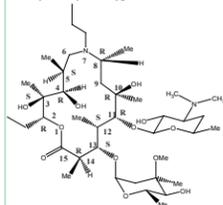
## (gamithromycine)

Solution injectable

### DESCRIPTION :

La Solution injectable ZACTRAN® est une solution stérile pour administration parentérale prête à l'emploi qui contient de la gamithromycine, un antimicrobien macrolide appartenant à la sous-classe des 7a-azalides. Chaque mL de Solution injectable ZACTRAN renferme 150 mg de gamithromycine, 40 mg d'acide succinique, 1 mg de monothioglycérol et du glycérol formol q.s 1 mL.

La dénomination chimique de la gamithromycine est 1-Oxa-7-azacyclopentadécane-15-one,13-[(2,6-didésoxy-3-C-méthyl-3-O-méthyl-.alpha.-L-ribo-hexopyranosyl)oxy]-2-éthyl-3,4,10-trihydroxy 3,5,8,10,12,14-hexaméthyl-7-propyl-11-[[3,4,6-tridésoxy-3-(diméthylamino)-.beta.-D-xylo-hexopyranosyl]oxy]-,[(2R\*,3S\*,4R\*,5S\*,8R\*,10R\*,11R\*,12S\*,13S\*,14R\*)]- et sa structure est illustrée ci-dessous.



### INDICATIONS :

La Solution injectable ZACTRAN est indiquée pour le traitement des maladies respiratoires bovines (MRB) associées à *Mannheimia haemolytica*, *Pasteurella multocida*, *Histophilus somni* (*Haemophilus somnus*) et *Mycoplasma bovis*. La Solution injectable ZACTRAN est aussi indiquée pour la réduction de la morbidité associée aux MRB causées par *Mannheimia haemolytica*, *Pasteurella multocida* et *Histophilus somni* chez les veaux, au cours des 10 premiers jours en parc d'engraissement, lorsqu'elle est administrée au moment de leur arrivée.

### POSOLOGIE ET ADMINISTRATION :

Administrer dans le cou une injection sous-cutanée unique à raison de 6 mg de gamithromycine/kg de poids vif (équivalent à 1 mL/25 kg de poids vif).

Pour le traitement de bovins de plus de 250 kg de poids vif, diviser la dose afin qu'au plus 10 mL soit injecté au même site.

Poids vif (kg)	Volume administré (mL)
50	2
100	4
200	8
300	12
400	16
500	20

Chez la plupart des animaux, une réponse au traitement est attendue dans les 3 à 5 jours. Si aucune amélioration n'est observée, le diagnostic devrait être réévalué.

Remarque : Pour limiter l'apparition d'une résistance aux antimicrobiens, la Solution injectable ZACTRAN devrait seulement être utilisée en guise de traitement à l'arrivée lorsque : 1) une MRB a été diagnostiquée, et 2) les veaux présentent un «risque élevé» de contracter une MRB : les veaux qui présentent un «risque élevé» de MRB ont souvent vécu une ou plusieurs des situations suivantes : rassemblement d'animaux provenant d'endroits différents; transport de longue durée (ayant compris peu ou pas de pauses); variation de température ambiante entre le départ et l'arrivée de 17 °C ou plus; perte de poids (freinte) excessive ou interventions stressantes à l'arrivée comme la castration ou l'écorçage.

### PHARMACOLOGIE CLINIQUE :

Les macrolides sont des bases faibles et, par conséquent, se concentrent dans les macrophages bronchoalvéolaires qui jouent un rôle dans la réussite du traitement et de la maîtrise des MRB. Les macrolides en général exercent un effet postantibiotique prolongé, ce qui contribue aussi à leur activité antimicrobienne de longue durée. La gamithromycine est surtout bactériostatique aux concentrations thérapeutiques. Cependant, une activité bactéricide a été observée *in vitro* pour *Mannheimia haemolytica* et *Pasteurella multocida* à la concentration de 10 µg/mL (bouillon Mueller-Hinton), ainsi que pour *Mannheimia haemolytica* après l'exposition à des échantillons de plasma bovin obtenus 6 heures suite à l'administration de 6 mg de gamithromycine/kg de poids vif.

La Solution injectable ZACTRAN administrée dans le cou des bovins en une dose unique de 6 mg/kg par injection sous-cutanée est bien absorbée, comme en témoigne sa biodisponibilité de plus de 98 % tant chez le mâle que chez la femelle. La concentration plasmatique maximale de gamithromycine est atteinte entre 30 et 60 minutes après l'injection. D'après des données obtenues par l'analyse du plasma et d'homogénats de poumon, la demi-vie d'élimination terminale (T½) de la gamithromycine est de 2,3 jours dans le plasma et 3,8 jours dans les poumons. Des études *in vitro* portant sur la liaison aux protéines plasmatiques montrent que 26 % de la gamithromycine se lie aux protéines plasmatiques; par conséquent, une forte proportion est libre et disponible pour une distribution rapide et étendue dans les tissus. La portion libre du médicament est rapidement éliminée de la circulation systémique, comme l'indiquent le taux de clairance de 712 mL/h/kg et le volume de distribution de 25 L/kg. La concentration maximale de gamithromycine dans les homogénats de poumon a été atteinte moins de 24 heures après l'administration (ce qui indique que le médicament a été absorbé rapidement dans le tissu cible pour le traitement des MRB) et elle est demeurée 247 fois plus élevée que la concentration atteinte dans le plasma durant au moins 15 jours. Cependant, les données issues de l'analyse d'homogénats de tissus ne reflètent pas nécessairement la concentration du médicament libre actif au foyer d'infection, la pertinence clinique des données obtenues par l'examen d'homogénats de poumon est inconnue.

L'excrétion biliaire du médicament non changé est le principal moyen d'élimination.

### MICROBIOLOGIE :

Les macrolides agissent en perturbant la synthèse des protéines bactériennes. Ils inhibent la biosynthèse protéique bactérienne en se liant à la sous-unité ribosomale 50S et en empêchant l'élongation de la chaîne peptidique.

L'activité *in vitro* de la gamithromycine a été démontrée contre *Mannheimia haemolytica*, *Pasteurella multocida*, *Histophilus somni* et *Mycoplasma bovis*, quatre agents pathogènes importants associés aux MRB.

Les concentrations minimales inhibitrices (CMI) de la gamithromycine ont été déterminées au moyen d'isolats obtenus chez des animaux qui ont participé aux études menées sur le terrain aux États-Unis.

Organisme	CMI <sub>50</sub> † (µg/mL)	CMI <sub>90</sub> † (µg/mL)	N <sup>bre</sup> d'isolats
<i>M. haemolytica</i> *	1,0	2	142
<i>P. multocida</i> *	0,5	1	144
<i>H. somni</i> *	0,5	1	70
<i>M. bovis</i> *	4	4	37

† Concentration minimale inhibitrice de gamithromycine capable d'inhiber 50% et 90 % des isolats.

\* Isolats cliniques appuyés par les données cliniques et les indications.

### EFFICACITÉ :

L'efficacité de la Solution injectable ZACTRAN pour le traitement des MRB a été démontrée dans quatre régions géographiques aux États-Unis. Au total, 497 veaux qui présentaient des signes cliniques de MRB ont participé à l'étude. De ce nombre, 331 ont reçu la Solution injectable ZACTRAN (6 mg/kg de poids vif) et 166 ont reçu un volume équivalent de solution saline stérile par voie sous-cutanée au jour 0. La réussite a été définie par une température rectale inférieure à 40 °C et aucune manifestation clinique significative d'abattement ou de caractéristiques respiratoires anormales au jour 10. Le pourcentage de réussite chez les bovins traités par la Solution injectable ZACTRAN (64 %) était significativement plus élevé ( $p < 0,05$ ) que le pourcentage de réussite chez les bovins traités par la solution saline (22 %). Il y a eu 2 cas de mortalité causée par les MRB parmi les 331 veaux ayant reçu la Solution injectable ZACTRAN comparativement à 14 cas de mortalité causée par les MRB parmi les 166 veaux ayant reçu la solution saline.

L'efficacité de la Solution injectable ZACTRAN pour la réduction de la morbidité associée aux MRB a été démontrée par deux études indépendantes menées aux États-Unis auprès de 467 bovins présentant un risque élevé de MRB. De ce nombre, 260 ont reçu la Solution injectable ZACTRAN (6 mg/kg de poids vif) et 207 ont reçu un volume équivalent de solution saline stérile par voie sous-cutanée, une fois, dans les 24 heures suivant leur arrivée. La réussite a été définie par une température rectale inférieure à 40 °C et aucune manifestation clinique significative d'abattement ou de caractéristiques respiratoires anormales au jour 10. Les pourcentages de réussite chez les bovins traités par la Solution injectable ZACTRAN (86 % et 78 %) étaient significativement plus élevés ( $p < 0,002$ ) que les pourcentages de réussite chez les bovins traités par la solution saline (36 % et 58 %).

Une étude utilisant un modèle d'infection expérimentale a été menée afin d'établir l'efficacité de la Solution injectable ZACTRAN dans le traitement des MRB associées à *Mycoplasma bovis*. L'étude a utilisé un isolat de *M. bovis* cultivé à partir de bovins à l'engraissement. Après infection, les veaux présentant des signes de maladie respiratoire furent gardés et assignés au hasard au groupe recevant la Solution injectable ZACTRAN ou au groupe contrôle recevant une solution saline. Les lésions pulmonaires étaient significativement plus faibles dans le groupe ayant reçu la Solution injectable ZACTRAN ( $p = 0,024$ ), avec un score moyen en pourcentage de consolidation pulmonaire de 4,63% contre 14,0% dans le groupe contrôle ayant reçu une solution saline. Les lésions pulmonaires identifiées à l'autopsie ont été mises en culture afin de rechercher *M. bovis*. Quelques animaux ayant reçu la Solution injectable ZACTRAN avaient des lésions pulmonaires qui étaient positives à *M. bovis*. La signification clinique de ceci, et son lien avec une rechute potentielle et/ou une infection sub-clinique persistante, est inconnue.

### INNOCUITÉ CHEZ L'ANIMAL :

Dans le cadre d'une étude d'innocuité chez l'animal cible menée auprès de bovins de boucherie âgés de 6 mois, la Solution injectable ZACTRAN a été administrée par injection sous-cutanée aux doses de 6, de 18 et de 30 mg/kg de poids vif (soit à raison de 1 fois, de 3 fois et de 5 fois la dose homologuée) aux jours 0, 5 et 10. Les animaux ont été cliniquement évalués jusqu'au jour 15.

Dans les groupes recevant une dose supérieure à la dose homologuée, des signes passagers de douleur après l'injection ont été observés (animaux se secouant la tête, frappant le sol ou tentant de lécher le point d'injection).

Proportionnellement à la dose, une enflure caractérisée par un épaississement de la peau; et une décoloration des tissus sous-cutanés ont été observées au point d'injection ainsi que des changements microscopiques associés.

Aucun autre effet cliniquement significatif associé au médicament n'a été observé.

### MISES EN GARDE :

Les bovins traités ne doivent pas être abattus à des fins alimentaires dans un délai d'au moins 49 jours après le dernier traitement avec ce médicament. Ne pas utiliser chez les vaches laitières en lactation. Ne pas utiliser chez les vaches gestantes ou les génisses destinées à la production de lait pour consommation humaine dans un délai de 2 mois avant la date prévue de parturition. Pour limiter l'apparition d'une résistance aux antimicrobiens, la Solution injectable ZACTRAN devrait seulement être utilisée en guise de traitement à l'arrivée si une MRB a été diagnostiquée et si les veaux présentent un «risque élevé» de contracter une MRB.

Ne pas utiliser chez les humains. Garder hors de la portée des enfants. Éviter le contact avec les yeux ou la peau. En cas de contact avec les yeux, rincer les yeux immédiatement avec de l'eau propre. En cas de contact avec la peau, laver la région affectée immédiatement avec de l'eau propre. En cas d'injection ou d'ingestion accidentelle par un humain, consultez immédiatement un médecin. Se laver les mains après usage.

### PRÉCAUTIONS :

Les effets de la Solution injectable ZACTRAN sur le rendement reproducteur, la gestation et la lactation n'ont pas été déterminés.

L'injection sous-cutanée peut causer une réaction aux tissus du site d'injection susceptible d'entraîner des pertes de tissus comestibles par parage au moment de l'abattage.

### CONTRE-INDICATIONS :

Ne pas utiliser en cas d'hypersensibilité aux macrolides. Ne pas utiliser ce produit simultanément avec d'autres macrolides ou des antibiotiques connus sous le nom de lincosamides.

### RÉACTIONS INDÉSIRABLES :

Une enflure transitoire au point d'injection accompagnée d'une légère douleur occasionnelle a été observée chez certains animaux.

Aucune réaction indésirable généralisée n'a été observée au cours des études cliniques.

### ENTREPOSAGE :

Entreposer entre 15 et 30 °C. Ne pas congeler. Disposer de toute portion inutilisée 28 jours après l'ouverture du flacon.

### PRÉSENTATIONS :

La Solution injectable ZACTRAN est disponible en flacons multidoses de 100 mL, 250 mL et 500 mL. Il est possible que les présentations ne soient pas toutes commercialisées.

Boehringer Ingelheim Santé Animale Canada Inc.  
5180 South Service Road  
Burlington ON L7L 5H4

Zactran® est une marque déposée du Groupe Boehringer Ingelheim.



DATE SUBMITTED: March 31, 2020 (Boehringer Ingelheim Animal Health Canada Inc.)

Veterinary Use Only/Usage vétérinaire seulement

**ZACTRAN**<sup>®</sup>

(gamithromycin/gamithromycine)  
 Injectable Solution/Solution injectable  
 Sterile antibiotic for cattle/  
 Antibiotique stérile pour bovins

DIN 02347407

922787 **100 mL**

Boehringer  
 Ingelheim

**Active ingredient:** Each mL contains 150 mg of gamithromycin. **Dosage and Administration:** Administer in the neck by SC route a single dose of 1 mL/25 kg of b.w. Do not exceed 10 mL per injection site. **Warnings:** A withdrawal period of 49 days must be observed. Do not use in lactating dairy cattle. Do not use in gestating cows or heifers, which are intended to produce milk for human consumption, within 2 months of expected parturition. **Storage:** Store at 15 - 30°C. Do not freeze. Discard all unused portions 28 days after opening the vial. See insert for complete directions for use.

**Ingrédient actif:** Chaque mL renferme 150 mg de gamithromycine. **Posologie et administration :** Administrer dans le cou par voie s.c. une dose unique de 1 mL/25 kg de poids vif. Ne pas dépasser 10 mL par site d'injection. **Mises en garde :** Une période de retrait de 49 jours doit être respectée. Ne pas utiliser chez les vaches laitières en lactation. Ne pas utiliser chez les vaches gestantes ou les génisses destinées à la production de lait pour consommation humaine dans un délai de 2 mois avant la date prévue de parturition. **Entreposage :** Entreposer entre 15 et 30 °C. Ne pas congeler. Disposer de toute portion inutilisée 28 jours après l'ouverture du flacon. Voir le dépliant pour connaître le mode d'emploi complet.

Boehringer Ingelheim Animal Health Canada Inc./  
 Boehringer Ingelheim Santé Animale Canada Inc.  
 5180 South Service Road, Burlington ON L7L 5H4

EXP.:

Lot:

100 mL

ZACTRAN

**DATE SUBMITTED: March 31, 2020 (Boehringer Ingelheim Animal Health Canada Inc.)**

<p>Veterinary Use Only/Usage vétérinaire seulement</p>  <p><b>ZACTRAN®</b> (gamithromycin/gamithromycine) Injectable Solution/Solution injectable Sterile antibiotic for cattle/Antibiotique stérile pour bovins</p> <p>Active ingredient: Each mL contains 150 mg of gamithromycin. Ingrédient actif: Chaque mL renferme 150 mg de gamithromycine. See insert for complete directions for use. Voir le dépliant pour connaître le mode d'emploi complet.</p> <p>922789 <b>250 mL</b></p> <p>DIN 02347407 Boehringer Ingelheim</p>	<p><b>Dosage and Administration:</b> Administer a single subcutaneous injection in the neck at a dose of 6 mg gamithromycin/kg b.w. (1 mL/25 kg b.w.). Do not inject more than 10 mL per injection site.</p> <p><b>Warnings:</b> Treated cattle must not be slaughtered for use in food for at least 49 days after the latest treatment with this drug. Do not use in lactating dairy cattle. Do not use in gestating cows or heifers, which are intended to produce milk for human consumption, within 2 months of expected parturition. Not for use in humans. Keep out of reach of children. Avoid contact with skin or eyes. Wash hands after use.</p> <p><b>Storage:</b> Store at 15 - 30°C. Do not freeze. Discard all unused portions 28 days after opening the vial.</p> <p>Boehringer Ingelheim Animal Health Canada Inc./Boehringer Ingelheim Santé Animale Canada Inc. 5180 South Service Road, Burlington ON L7L 5H4</p>	<p><b>Posologie et administration :</b> Administrer dans le cou une injection sous-cutanée unique à raison de 6 mg de gamithromycine/kg de poids vif (1 mL/25 kg de poids vif). Ne pas injecter plus de 10 mL par site d'injection.</p> <p><b>Mises en garde :</b> Les bovins traités ne doivent pas être abattus à des fins alimentaires dans un délai d'au moins 49 jours après le dernier traitement avec ce médicament. Ne pas utiliser chez les vaches laitières en lactation. Ne pas utiliser chez les vaches gestantes ou les génisses destinées à la production de lait pour consommation humaine dans un délai de 2 mois avant la date prévue de parturition. Ne pas utiliser chez les humains. Garder hors de la portée des enfants. Éviter le contact avec les yeux ou la peau. Se laver les mains après usage.</p> <p><b>Entreposage :</b> Entreposer entre 15 et 30 °C. Ne pas congeler. Disposer de toute portion inutilisée 28 jours après l'ouverture du flacon.</p>	 <p>EXP. ↑</p> <p>Lot: ↓</p> <p>250 mL</p>
---	--	--	---

**DATE SUBMITTED: March 31, 2020 (Boehringer Ingelheim Animal Health Canada Inc.)**

Veterinary Use Only/Usage vétérinaire seulement

**ZACTRAN**<sup>®</sup>

(gamithromycin/gamithromycine)

Injectable Solution/Solution injectable  
Sterile antibiotic for cattle/Antibiotique stérile pour bovins

**Active ingredient:** Each mL contains 150 mg of gamithromycin.  
**Ingrédient actif:** Chaque mL renferme 150 mg de gamithromycine.  
See insert for complete directions for use.  
Voir le dépliant pour connaître le mode d'emploi complet.

922791 **500 mL** DIN 02347407



**Dosage and administration:** Administer in single subcutaneous injection in the neck at a dose of 6 mg gamithromycin/kg b.w. (1 mL/25 kg b.w.). Do not inject more than 10 mL per injection site.

**Warnings:** Treated cattle must not be slaughtered for use in food for at least 49 days after the latest treatment with this drug. Do not use in lactating dairy cattle. Do not use in gestating cows or heifers, which are intended to produce milk for human consumption, within 2 months of expected parturition. Not for use in humans. Keep out of reach of children. Avoid contact with skin or eyes. Wash hands after use.

**Storage:** Store at 15 - 30°C. Do not freeze. Discard all unused portions 28 days after opening the vial.

**Posologie et administration :** Administrer dans le cou une injection sous-cutanée unique à raison de 6 mg de gamithromycine/kg de poids vif (1 mL/25 kg de poids vif). Ne pas injecter plus de 10 mL par site d'injection.

**Mises en garde :** Les bovins traités ne doivent pas être abattus à des fins alimentaires dans un délai d'au moins 49 jours après le dernier traitement avec ce médicament. Ne pas utiliser chez les vaches laitières en lactation. Ne pas utiliser chez les vaches gestantes ou les génisses destinées à la production de lait pour consommation humaine dans un délai de 2 mois avant la date prévue de parturition. Ne pas utiliser chez les humains. Garder hors de la portée des enfants. Éviter le contact avec les yeux ou la peau. Se laver les mains après usage.

**Entreposage :** Entreposer entre 15 - 30 °C. Ne pas congeler. Disposer de toute portion inutilisée 28 jours après l'ouverture du flacon.

Boehringer Ingelheim Animal Health Canada Inc./Boehringer Ingelheim Santé Animale Canada Inc.  
5180 South Service Road, Burlington ON L7L 5H4

EXP.

EXP.

ZACTRAN

500 mL

LOT.

LOT.

**DATE SUBMITTED: March 31, 2020 (Boehringer Ingelheim Animal Health Canada Inc.)**