

1 **PrVeraflox™ Oral Suspension**
2 **Bottles**

DIN 02436744

3
4 PrVeraflox™
5 (pradofloxacin / pradofloxacin)
6 oral suspension / en suspension orale
7 25 mg/mL

8
9 Xⁱ mL

10 For use in cats only.

11 Shake well before use. Administer 7.5 mg/kg orally once a day for 7 consecutive days.

12 See package insert for complete product details.

13
14 Pour usage chez les chats seulement.

15 Bien agiter avant l'emploi. Administrer 7,5 mg/kg par voie orale une fois par jour
16 pendant sept jours consécutifs.

17 Voir le feuillet d'accompagnement pour les informations complètes du produit.

18
19 <Elanco Logo>

20
21 LOT:

22 EXP:

23

i 15 mL or 30 mL depending on presentation

1 **PrVeraflox™ Oral Suspension**
2 **Package Insert**

3
4 PrVeraflox™
5 (pradofloxacin) oral suspension
6 25 mg/mL
7 **VETERINARY USE ONLY**
8

9 **DESCRIPTION:**

10 **Veraflox** (pradofloxacin) oral suspension 25 mg/mL is a yellowish-to-beige, flavoured
11 suspension.
12

13 **THERAPEUTIC CLASSIFICATION:**

14 Fluoroquinolone antimicrobial
15

16 **INDICATIONS:**

17 Veraflox (pradofloxacin) oral suspension is indicated in cats 12 weeks of age and older
18 for the treatment of:
19

- 20 • Skin infections (wounds and abscesses) caused by susceptible strains of
21 *Pasteurella multocida*, *Streptococcus canis*, *Staphylococcus aureus*,
22 *Staphylococcus felis*, and *Staphylococcus pseudintermedius*.
23

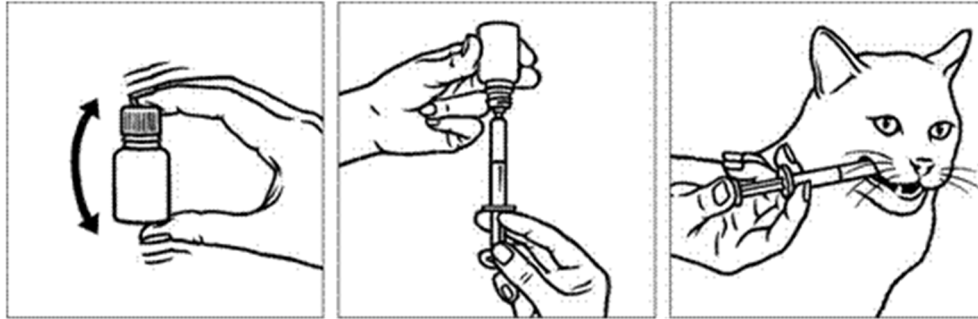
24 **DOSAGE AND ADMINISTRATION:**

25 Shake well before use. To ensure a correct dosage, bodyweight should be determined
26 as accurately as possible. The dose of Veraflox oral suspension is 7.5 mg/kg
27 bodyweight, orally, once a day.
28

29 Use the syringe provided to ensure accuracy of dosing to the nearest 0.1 mL. Rinse
30 syringe between doses.
31

| 32 Indication | Dose (mg /kg/day) | Duration of Treatment (Days) |
|-----------------------------------|--------------------------|-------------------------------------|
| 33 Wound infections and abscesses | 7.5 | 7 |

34 The choice of Veraflox as the most appropriate treatment should be confirmed by
35 clinical experience and where possible by pathogen culture and drug susceptibility
36 testing. Treatment should be reconsidered if no improvement of the clinical condition is
37 observed within 3 days of starting the treatment with Veraflox.



38

Shake well before use.

Draw out the correct dosage into the syringe.

Administer directly into the mouth.

39

40 **CONTRAINDICATIONS:**

41 Do not use in cats with known hypersensitivity to fluoroquinolones.

42

43 Do not use in cats with pre-existing articular cartilage lesions, as these lesions may
44 worsen during treatment with fluoroquinolones.

45

46 **CAUTIONS:**

47 The safety of pradofloxacin in cats younger than 12 weeks of age has not been
48 established.

49

50 The use of pradofloxacin for longer than 7 days induced reversible leukocyte, neutrophil
51 and lymphocyte decreases in healthy 12 week old kittens (See Animal Safety Section).
52 If an unexplained drop in leukocyte, neutrophil and/or lymphocyte counts is noted during
53 pradofloxacin therapy, discontinuation of treatment is recommended.

54

55 Pradofloxacin may increase sensitivity of the skin to sunlight. During treatment cats
56 should not be exposed to excessive sunlight.

57

58 The safety of pradofloxacin has not been established in cats that are used for breeding
59 or that are pregnant and/or lactating.

60

61 Excretion via kidneys is an important elimination route for pradofloxacin in cats. As for
62 other fluoroquinolones, the renal excretion rate of pradofloxacin may be decreased in
63 cats with impaired kidney function and therefore, Veraflox oral suspension should be
64 used with caution in such animals.

65

66 Quinolones have been shown to produce erosions of cartilage of weight-bearing joints
67 and other signs of arthropathy in immature animals of various species.

68

69 Quinolones should be used with caution in animals with known or suspected central
70 nervous system (CNS) disorders. In such animals, quinolones have, in rare instances,
71 been associated with CNS stimulation and may lead to convulsive seizures.

72

73 The safety of pradofloxacin in immune-compromised cats (*i.e.* cats infected with feline
74 leukemia virus and/or feline immune-deficiency virus) has not been evaluated.

75

76 **WARNINGS:**

77 To limit the development of antimicrobial resistance:

- 78 • Fluoroquinolone drugs such as Veraflox should not be used indiscriminately.
- 79 • Veraflox oral suspension is for use in cats only.

80

81 Keep out of reach of children. Individuals with a history of quinolone hypersensitivity
82 should avoid this product. Avoid contact with eyes and skin. In case of ocular contact,
83 immediately flush eyes with copious amounts of water. In case of dermal contact, wash
84 skin with soap and water immediately for at least 20 seconds. Consult a physician if
85 irritation persists following ocular or dermal exposure, or in case of accidental ingestion.
86 In humans, there is a risk of photosensitization within a few hours after exposure to
87 quinolones. If excessive accidental exposure occurs, avoid direct sunlight. Do not eat,
88 drink or smoke while handling this product. It is recommended that used syringes be
89 kept out of reach of children and disposed of properly. Dispose the unused drug in
90 accordance with the Provincial/Municipal guidelines.

91

92 **ADVERSE REACTIONS:**

93 Slight and transient digestive tract disorders may occur in very rare cases. This is
94 thought to occur as a result of the action of an oral anti-infective.

95

96 **Field Studies:**

97 In a multi-site field study, 282 cats (ages 0.3 to 19 years) were evaluated for safety
98 when given either Veraflox oral suspension at a dose of 7.5 mg/kg or placebo (vehicle
99 without active ingredient) at a dose of 0.3 mL/kg. Each group was treated once daily for
100 7 consecutive days. Adverse reactions are summarized in Table 1.

101

| Table 1: Number of Adverse Reactions among Cats Treated with Pradofloxacin (N = 190) or Vehicle (N = 92)* | | |
|--|----------------------|----------------|
| Adverse Reactions | Pradofloxacin | Vehicle |
| Diarrhea / loose stools | 7 | 2 |
| Leukocytosis with neutrophilia | 4 | 6 |
| Elevated CPK levels | 4 | 4 |
| Sneezing | 4 | 1 |
| Hematuria | 2 | 2 |
| Hypersalivation | 2 | 1 |
| Pruritus | 2 | 0 |
| Inappetence | 1 | 3 |
| Lethargy | 1 | 2 |
| Cardiac murmur | 1 | 1 |
| Reclusive Behaviour | 1 | 1 |
| Vomiting | 1 | 1 |
| Bacteriuria | 1 | 0 |

| | | |
|-----------------------------|---|---|
| Lymphadenopathy | 1 | 0 |
| Polydipsia | 1 | 0 |
| Upper respiratory infection | 1 | 0 |

102 * Some cats may have experienced more than one adverse reaction or more than one
 103 occurrence of the same adverse reaction during the study.

104

105 Post-Market Experience:

106 Although all adverse reactions are not reported, the following adverse reaction
 107 information is based on voluntary post-approval drug experience reporting. It is
 108 generally recognized that this method of reporting results in significant under-reporting
 109 of adverse drug reactions. It should be noted that suspected adverse drug reactions
 110 listed reflect reporting and not causality. The following adverse reactions have been
 111 reported very rarely and are listed in decreasing order of frequency by body system:

112

113 Digestive tract disorders: vomiting, hypersalivation, diarrhea

114

115 To report suspected adverse drug events or for technical assistance, contact Elanco
 116 Canada Limited at 1-800-265-5475.

117

118 **CLINICAL PHARMACOLOGY:**

119 **Mode of Action:**

120 The primary mode of action of the fluoroquinolones involves interaction with enzymes
 121 essential for major DNA functions such as replication, transcription and recombination.
 122 The primary targets for pradofloxacin are the bacterial DNA gyrase and topoisomerase
 123 IV enzymes. Reversible association between pradofloxacin and DNA gyrase or DNA
 124 topoisomerase IV in the target bacteria results in inhibition of these enzymes and rapid
 125 death of the bacterial cell. The rapidity and extent of bacterial killing are directly
 126 proportional to the drug concentration.

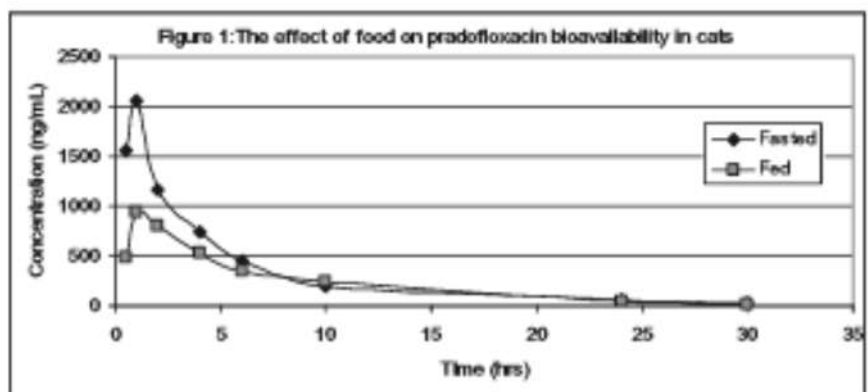
127

128 **Pharmacokinetics:**

129 Pradofloxacin is rapidly absorbed following oral administration of Veraflox oral
 130 suspension to fasted cats, with peak serum concentrations occurring in less than 1
 131 hour. However, food markedly diminishes the serum bioavailability of pradofloxacin;
 132 mean peak serum concentrations (C_{max}) are reduced 53% and mean exposures (AUC)
 133 are decreased by 26%. The relative bioavailability of pradofloxacin, when administered
 134 as the 2.5% oral suspension to fed and fasted cats, is provided in Table 2 and Figure 1.

135

| Table 2: Mean (1 SD) serum pradofloxacin derived pharmacokinetics parameters in cats (N = 12) following a 5 mg/kg oral dose of Veraflox oral suspension under fasted and fed conditions | | |
|--|--|-------------|
| Parameter | Veraflox oral suspension 5 mg/kg Dose | |
| | Fasted | Fed |
| C_{max} (ng/mL) | 2116 (549) | 999 (400) |
| T_{max} (hr) | 0.8 | 1.4 |
| AUC ₀₋₂₄ | 9111 (1939) | 6745 (1524) |
| Half-life (hr) | 7.3 (1.7) | 6.4 (1.2) |

137
138

139 Approximately 30% of the total drug concentrations are bound to plasma proteins in
140 drug concentrations ranging from 150 to 1500 ng/mL. Dose proportional increases in
141 drug concentrations are observed when the oral suspension is administered to fasted
142 cats in doses ranging from 2.5 mg/kg to 10 mg/kg bodyweight. Due to its short
143 elimination half-life, there is minimal pradofloxacin accumulation following multiple daily
144 administrations.

145

146 **Pharmacodynamics:**

147 Pharmacodynamics was determined using *in vitro* susceptibility that showed the
148 pathogens *Pasteurella multocida*, *Staphylococcus pseudintermedius*, and
149 *Streptococcus* spp. had a pradofloxacin MIC₉₀ of ≤0.015 to 0.12 µg/mL. The
150 pharmacodynamics metrics (C_{max}/MIC₉₀ and AUC/MIC₉₀) were estimated using linear
151 regression analysis of free drug steady-state pradofloxacin pharmacokinetics
152 parameters from fasted cats and a pradofloxacin MIC₉₀ value of 0.12 µg/mL. The 95%
153 Confidence Intervals about predicted mean C_{max}/MIC₉₀ and AUC/MIC₉₀ values were 15
154 to 17 and 70 to 81, respectively. It was concluded that the magnitude of the C_{max}/MIC₉₀
155 and AUC/MIC₉₀ values is predictive of product effectiveness when an oral dose of 7.5
156 mg/kg body weight of the pradofloxacin liquid formulation is administered to fasted cats.
157 In addition, effectiveness was shown for cats dosed at 7.5 mg/kg body weight and fed
158 free choice, or within two hours of dosing, in a field study.

159

160 **MICROBIOLOGY:**

161 Veraflox is bactericidal, with activity against Gram-negative, Gram-positive, and
162 anaerobic bacteria. The mechanism of action is dual targeting through inhibition of DNA
163 gyrase and topoisomerase IV.

164

165 The minimum inhibitory concentrations (MICs) for pradofloxacin against *Pasteurella*
166 *multocida*, *Streptococcus canis*, *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus felis*, and
167 *Staphylococcus pseudintermedius* isolated from skin infections (wounds and
168 abscesses) in cats in a U.S. field study from 2008 to 2009 are listed in Table 3. Only two
169 isolates from two pradofloxacin Treatment Failure cases had elevated pradofloxacin
170 MICs (non-hemolytic *Staph. aureus* – MIC = 2 µg/mL, *E. coli* – MIC = 4 µg/mL).

171

| |
|---|
| Table 3: Activity of Veraflox oral suspension against pathogens isolated from cats |
|---|

| treated with Veraflox oral suspension in a clinical trial in the US in 2008. | | | | | | | |
|--|---|----------------------------|--------------------|--|-------------------------|-------------------------|-----------------|
| Disease | Pathogen | Clinical Treatment Outcome | Number of Isolates | Sample Collection (Time Relative to Treatment) | MIC ₅₀ µg/mL | MIC ₉₀ µg/mL | MIC Range µg/mL |
| Skin Infections | <i>Pasteurella multocida</i> | Success | 40 | Pre-Treatment | 0.008 | 0.015 | ≤ 0.004 - 0.03 |
| | | Failure | 11 | Pre-Treatment | 0.008 | 0.008 | ≤ 0.004 - 0.015 |
| | <i>Streptococcus canis</i> | Success | 13 | Pre-Treatment | 0.12 | 0.12 | 0.03 - 0.25 |
| | | Failure | 2 | Pre-Treatment | | | 0.06 - 0.12 |
| | <i>Staphylococcus aureus</i> | Success | 10 | Pre-Treatment | 0.12 | 0.12 | 0.015 - 0.12 |
| | | Failure | 0 | n/a | | | |
| | <i>Staphylococcus felis</i> | Success | 13 | Pre-Treatment | 0.03 | 0.06 | 0.03 - 0.12 |
| | | Failure | 1 | Pre-Treatment | | | 0.06 |
| | <i>Staphylococcus pseud-intermedius</i> | Success | 10 | Pre-Treatment | 0.06 | 0.06 | 0.03 - 0.06 |
| | | Failure | 1 | Pre-Treatment | | | 0.03 |

172
173
174
175
176
177
178
179
180
181
182
183
184
185
186
187
188

EFFECTIVENESS:

The clinical effectiveness of Veraflox oral suspension for the treatment of skin infections (wounds and abscesses) was demonstrated in a multi-site (16 sites) field study. In this masked and randomized study, the effectiveness of Veraflox oral suspension was compared to a placebo control (vehicle without active ingredient). Of the 282 cats enrolled in this study, 190 were treated with Veraflox oral suspension once daily at 7.5 mg/kg bodyweight for 7 consecutive days and 92 were treated with placebo once daily at 0.3 mL/kg bodyweight for 7 consecutive days. The effectiveness database included 182 cats: 66 placebo (vehicle)-treated cats and 116 Veraflox oral suspension-treated cats. The analysis of this effectiveness database showed that the cure rate was greater in the Veraflox oral suspension group on Day 15, as summarized in Table 4. Study cure rates were determined approximately 15 days after initiation of therapy. The statistical evaluation of the primary effectiveness endpoint (Study Cures) showed that Veraflox oral suspension was different from placebo with 73.4% Veraflox oral suspension study cures versus 38.9% placebo study cures.

| Treatment Group | Percent Cures |
|------------------------------------|---------------|
| Veraflox oral suspension (N = 116) | 73.4% |
| Placebo (N = 66) | 38.9% |
| P-value | 0.0053 |

189
190
191
192
193
194
195
196
197
198
199
200
201
202
203
204
205
206
207
208
209
210
211
212
213
214
215
216
217
218
219
220
221
222
223
224
225
226
227
228
229
230
231
232
233

SAFETY:

Target Animal Safety Study:

Safety was evaluated in 32 healthy, 12-week-old kittens administered Veraflox oral suspension once daily at doses of 0, 7.9, 23.7, or 39.5 mg/kg bodyweight (0, 1, 3, and 5 times the recommended dose) for 21 consecutive days. Additional control (0X) and high-dose (5X) animals were maintained for 45 days after treatment cessation. There were statistically significant decreases in neutrophils, lymphocytes, and monocytes in the 3X and 5X groups compared to the controls. During the treatment period, one 3X and three 5X cats had absolute neutrophil counts below the reference range. Bone marrow cytology results consistent with bone marrow suppression (myeloid hypoplasia) were seen in the 3X neutropenic cat and two of the three 5X cats. The 3X cat was neutropenic on the last day of the study prior to the scheduled euthanasia, while the absolute neutrophil values for the three 5X cats returned to normal either during treatment or after the cessation of treatment. The most frequent abnormal clinical finding was soft feces. While this was seen in both treated and control groups, it was observed more frequently in the 3X and 5X kittens.

Ocular Safety Study:

Ocular safety was evaluated in 20 healthy adult cats using pradofloxacin in capsules administered orally, once daily at doses of 30 mg/kg and 50 mg/kg bodyweight for 23 days. No effects were seen in the following investigated ocular parameters: ophthalmic examinations, ERGs, and optical coherence tomography. Cats receiving 50 mg/kg bodyweight/day of pradofloxacin showed mild weight loss. Cats receiving 30 and 50 mg/kg bodyweight/day of pradofloxacin exhibited hypersalivation and vomiting throughout the study. Dose-dependent reductions in white blood cell counts were noted in the pradofloxacin-treated cats. One cat receiving 30 mg/kg bodyweight/day of pradofloxacin exhibited minimal photoceptor degeneration on light and electron microscopy of a type that differed from enrofloxacin-treated cats (comparator used in this study); the effects of pradofloxacin on these retinal changes is unknown.

Chondrotoxicity:

In studies using pradofloxacin up to 30 mg/kg bodyweight, pradofloxacin had no effects on the developing cartilage of kittens 6 weeks of age and older.

Pilot Toxicity Study:

In an oral toxicity study, 4 cats received pradofloxacin at 50 mg/kg/day for 25 days. All cats exhibited fluoroquinolone-induced neurologic signs (decreased mobility, staggering and vocalization) on day 5 of the study.

STORAGE INFORMATION:

Once opened, use within 3 months. Store in the original container. Do not store above 30°C. Keep the bottle tightly closed.

HOW SUPPLIED:

| | |
|--|---------|
| | Package |
|--|---------|

| | |
|--|--------------------------------|
| | Carton containing 15 mL bottle |
| | Carton containing 30 mL bottle |

234

235 Elanco Canada Limited

236 150 Research Lane, Suite 120

237 Guelph, Ontario N1G 4T2

238

239 Veraflox, Elanco and the diagonal bar logo are trademarks of Elanco or its affiliates.

240

241 <Elanco Logo>

242
243
244
245
246
247
248
249
250
251
252
253
254
255
256
257
258
259
260
261
262
263
264
265
266
267
268

269
270
271
272
273
274

275

PrVeraflox^{MC}
(pradofloxacin) en suspension orale
25 mg/mL
POUR USAGE VÉTÉRIINAIRE SEULEMENT

DESCRIPTION :

Veraflox (pradofloxacin) en suspension orale à 25 mg/mL est une suspension aromatisée de couleur jaunâtre à beige.

CLASSIFICATION THÉRAPEUTIQUE :

Antimicrobien de la famille des fluoroquinolones

INDICATIONS :

Veraflox (pradofloxacin) en suspension orale est indiquée chez les chats de 12 semaines et plus pour le traitement :

- des infections cutanées (plaies et abcès) causées par les souches sensibles de *Pasteurella multocida*, *Streptococcus canis*, *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus felis* et *Staphylococcus pseudintermedius*.

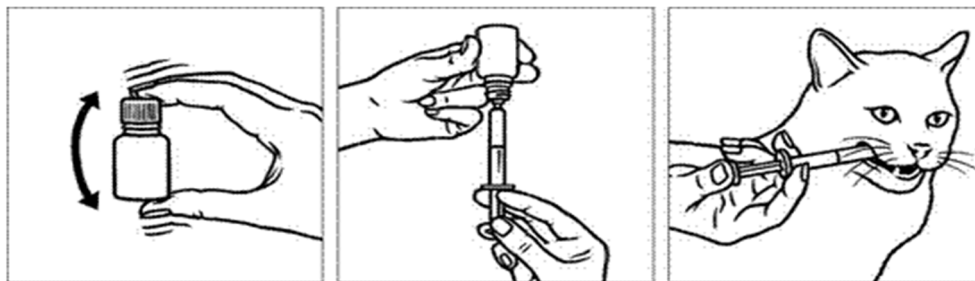
POSOLOGIE ET MODE D'ADMINISTRATION :

Bien agiter avant l'emploi. On doit déterminer le poids vif du chat aussi précis que possible pour administrer la bonne dose. La dose de Veraflox en suspension orale est de 7,5 mg/kg de poids vif par voie orale une fois par jour.

Utiliser la seringue fournie pour assurer une mesure précise de la dose au 0,1 mL le plus près. Rincer la seringue entre les doses.

| Indication | Dose (mg /kg/jour) | Durée du traitement (jours) |
|--------------------------------|--------------------|-----------------------------|
| Infections des plaies et abcès | 7,5 | 7 |

Le choix de Veraflox comme étant le traitement le plus approprié devrait être confirmé selon l'expérience clinique et, si possible, par une culture de l'agent pathogène et un antibiogramme. Le traitement devrait être reconsidéré si l'état de l'animal ne s'améliore pas dans les trois jours suivant le début du traitement par Veraflox .



Bien agiter avant l'emploi.

Retirer la dose nécessaire dans la seringue.

Administrer directement dans la bouche du chat.

276 **CONTRE-INDICATIONS :**
277 Ne pas utiliser chez les chats avec une hypersensibilité connue aux fluoroquinolones.

278
279 Ne pas utiliser chez les chats avec des lésions préexistantes du cartilage, car ces
280 lésions peuvent s'aggraver avec un traitement par fluoroquinolones.

281
282 **PRÉCAUTIONS :**

283 L'innocuité de la pradofloxacin n'a pas été établie chez les chats de moins de 12
284 semaines.

285
286 L'administration de la pradofloxacin pendant plus que 7 jours a produit des diminutions
287 réversibles du nombre de leucocytes, de neutrophiles et de lymphocytes chez des
288 chatons en bonne santé de 12 semaines (voir la section *Innocuité*). En cas de
289 diminution inexplicquée du nombre de leucocytes, de neutrophiles et/ou de lymphocytes
290 durant le traitement de pradofloxacin, il est recommandé d'arrêter le traitement.

291
292 La pradofloxacin peut augmenter la sensibilité de la peau au soleil. Les chats ne
293 devraient pas être trop exposés au soleil pendant le traitement.

294
295 L'innocuité de la pradofloxacin n'a pas été établie chez les chats utilisés pour la
296 reproduction ni chez les chattes gravides et/ou en lactation.

297
298 Chez le chat, l'excrétion rénale est une voie d'élimination importante de la
299 pradofloxacin. Comme pour d'autres fluoroquinolones, le taux d'excrétion rénale de la
300 pradofloxacin peut diminuer chez les chats dont la fonction rénale est altérée, donc
301 Veraflox en suspension orale doit être utilisé avec prudence chez ces animaux.

302
303 Il a été démontré que les quinolones peuvent produire des érosions du cartilage des
304 articulations portantes et d'autres signes d'arthropathie chez les animaux immatures de
305 diverses espèces.

306
307 Les quinolones devraient être utilisées avec prudence chez les animaux présentant des
308 conditions connues ou soupçonnées du système nerveux central (SNC). Chez ces
309 animaux, les quinolones ont, dans de rares cas, été associées à une stimulation du
310 SNC et peuvent entraîner des crises convulsives.

311
312 L'innocuité de la pradofloxacin n'a pas été évaluée chez les chats immunocomprimés
313 (soit les chats infectés par le virus de la leucémie féline et/ou le virus de
314 l'immunodéficience féline).

315
316 **MISES EN GARDE :**

317 Pour réduire le développement d'une résistance aux antimicrobiens :

- 318 • Les fluoroquinolones, telles que Veraflox , ne doivent pas être utilisées sans
319 discernement.
- 320 • Veraflox en suspension orale est pour utiliser chez les chats seulement.

321

322 Garder hors de la portée des enfants. Les personnes qui ont des antécédents
 323 d'hypersensibilité aux quinolones devraient éviter ce produit. Éviter le contact avec les
 324 yeux et la peau. En cas de contact oculaire, rincer immédiatement les yeux à grande
 325 eau. En cas de contact cutané, nettoyer immédiatement la peau à l'eau et au savon
 326 pendant au moins 20 secondes. Consulter un médecin si l'irritation persiste après
 327 l'exposition oculaire ou cutanée, ou en cas d'ingestion accidentelle. Chez l'humain, il y a
 328 un risque de photosensibilisation quelques heures après l'exposition aux quinolones. En
 329 cas d'exposition accidentelle excessive au médicament, éviter de s'exposer directement
 330 au soleil. Ne pas manger, boire, ni fumer pendant la manipulation de ce produit. On
 331 recommande de garder les seringues usagées hors de la portée des enfants et de les
 332 éliminer correctement. Se conformer aux directives provinciales/municipales pour
 333 l'élimination de toute portion inutilisée du médicament.

334

335 **RÉACTIONS INDÉSIRABLES :**

336 Des troubles légers et transitoires du tractus digestif peuvent survenir dans de très
 337 rares cas, probablement suite à l'action d'un produit anti-infectieux administré par voie
 338 orale.

339

340 **Études sur le terrain :**

341 Au cours d'une étude sur le terrain multicentrique visant à évaluer l'innocuité, 282 chats
 342 (de 0,3 à 19 ans) ont reçu Veraflox en suspension orale à une dose de 7,5 mg/kg ou un
 343 placebo (contenant l'excipient, mais pas le principe actif) à une dose de 0,3 mL/kg. Les
 344 animaux de chaque groupe ont reçu une dose par jour pendant sept jours consécutifs.
 345 Le Tableau 1 présente un sommaire des réactions indésirables.

346

| Tableau 1 : Nombre de réactions indésirables chez les chats traités par la pradofloxacin (N = 190) ou par l'excipient (N = 92)* | | |
|---|----------------------|------------------|
| Réactions indésirables | Pradofloxacin | Excipient |
| Diarrhée/selles molles | 7 | 2 |
| Leucocytose avec neutrophilie | 4 | 6 |
| Augmentation des taux de CPK | 4 | 4 |
| Éternuements | 4 | 1 |
| Hématurie | 2 | 2 |
| Ptyalisme | 2 | 1 |
| Prurit | 2 | 0 |
| Inappétence | 1 | 3 |
| Léthargie | 1 | 2 |
| Souffle cardiaque | 1 | 1 |
| Comportement solitaire | 1 | 1 |
| Vomissements | 1 | 1 |
| Bactériurie | 1 | 0 |
| Lymphadénopathie | 1 | 0 |
| Polydipsie | 1 | 0 |
| Infection des voies respiratoires supérieures | 1 | 0 |

347 * Certains chats peuvent avoir présenté plus d'une réaction indésirable ou avoir
348 présenté la même réaction indésirable plus d'une fois au cours de l'étude.

349

350 Expérience post-commercialisation :

351 Les réactions indésirables ne sont pas toutes signalées, mais celles ci-dessous ont été
352 signalées de façon spontanée depuis l'homologation du médicament. On reconnaît en
353 général que cette méthode de déclaration des résultats est associée à une importante
354 sous-déclaration des réactions indésirables aux médicaments. Il convient de souligner
355 que les réactions indésirables soupçonnées qui sont mentionnées témoignent de la
356 déclaration et non de la causalité. Les réactions indésirables ci-dessous, présentées en
357 ordre décroissant de fréquence et en fonction du système, ont été signalées dans de
358 très rares cas.

359

360 Troubles du tractus digestif : vomissements, ptyalisme, diarrhée

361

362 Pour signaler tout effet indésirable soupçonné du médicament ou pour obtenir un
363 soutien technique, appeler Elanco Canada Limited au 1-800-265-5475.

364

365 **PHARMACOLOGIE CLINIQUE :**

366 Mode d'action :

367 Le principal mode d'action des fluoroquinolones repose sur une interaction avec des
368 enzymes qui sont essentielles aux fonctions majeures de l'ADN, comme la réplication,
369 la transcription et la recombinaison. Les principales cibles de la pradofloxacin sont
370 l'ADN-gyrase et la topoisomérase IV, des enzymes bactériennes. Une association
371 réversible entre la pradofloxacin et l'ADN-gyrase ou l'ADN-topoisomérase IV de la
372 bactérie cible entraîne une inhibition de ces enzymes et la mort rapide de la cellule
373 bactérienne. La rapidité et l'importance de l'élimination des bactéries sont directement
374 proportionnelles à la concentration du médicament.

375

376 Pharmacocinétique :

377 La pradofloxacin est rapidement absorbée après l'administration par voie orale de
378 Veraflox en suspension orale à des chats à jeun, les concentrations sériques
379 maximales étant atteintes en moins d'une heure. La nourriture produit toutefois une
380 réduction marquée de la biodisponibilité sérique de la pradofloxacin : elle réduit de
381 53 % les concentrations sériques maximales (C_{max}) moyennes et de 26 % l'exposition
382 moyenne (surface sous la courbe). Le Tableau 2 et la Figure 1 présentent la
383 biodisponibilité relative de la pradofloxacin administrée sous forme de suspension
384 orale à 2,5 % à des chats à jeun ou non.

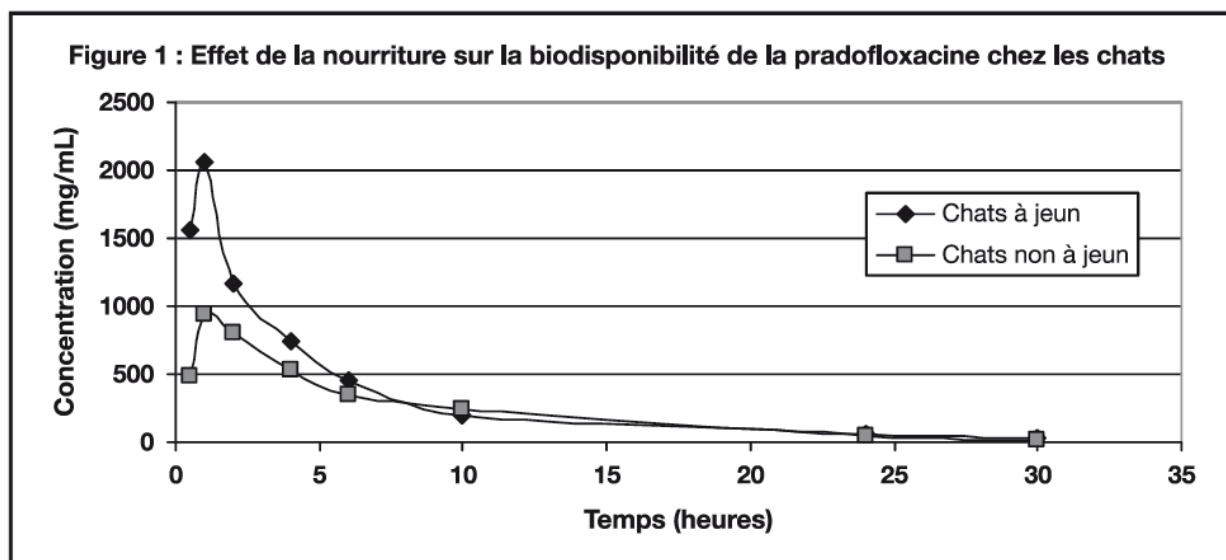
385

Tableau 2 : Paramètres pharmacocinétiques sériques moyens (1 écart-type) dérivés de la pradofloxacin après une dose de Veraflox en suspension orale de 5 mg/kg administrée par voie orale à des chats (N = 12) à jeun ou non

| Paramètre | Dose de Veraflox en suspension orale de 5 mg/kg | |
|-------------------|---|------------------|
| | Chats à jeun | Chats non à jeun |
| C_{max} (ng/mL) | 2116 (549) | 999 (400) |

| | | |
|---------------------------|-------------|-------------|
| t _{max} (heures) | 0,8 | 1,4 |
| SSC ₀₋₂₄ | 9111 (1939) | 6745 (1524) |
| Demi-vie (heures) | 7,3 (1,7) | 6,4 (1,2) |

386



387

388

389

390

391

392

393

394

395

396

397

398

399

400

401

402

403

404

405

406

407

408

409

410

411

412

À une concentration du médicament de 150 à 1500 ng/mL, environ 30 % de la concentration totale du médicament est liée aux protéines plasmatiques. On observe des augmentations proportionnelles à la dose des concentrations du médicament quand la suspension orale est administrée à des chats à jeun à des doses de 2,5 à 10 mg/kg de poids vif. En raison de la courte demi-vie d'élimination de la pradofloxacin, l'administration de plusieurs doses quotidiennes produit une accumulation minimale du médicament.

Pharmacodynamique :

La pharmacodynamique a été déterminée au moyen de la sensibilité *in vitro*, qui a montré que la CMI₉₀ de la pradofloxacin contre *Pasteurella multocida*, *Staphylococcus pseudintermedius* et les espèces du genre *Streptococcus* était de ≤ 0,015 à 0,12 µg/mL. Les rapports C_{max}/CMI₉₀ et SSC/CMI₉₀ ont été estimés au moyen de l'analyse de régression linéaire des paramètres pharmacocinétiques de la pradofloxacin libre à l'état d'équilibre chez des chats à jeun et d'une CMI₉₀ de la pradofloxacin de 0,12 µg/mL. Les intervalles de confiance à 95 % pour les rapports C_{max}/CMI₉₀ et SSC/CMI₉₀ moyens prévus étaient respectivement de 15 à 17 et de 70 à 81. On a conclu que l'importance des rapports C_{max}/CMI₉₀ et SSC/CMI₉₀ était prédictive de l'efficacité du produit quand une dose de 7,5 mg/kg de poids vif de la préparation liquide de pradofloxacin était administrée par voie orale à des chats à jeun. De plus, l'efficacité a été démontrée au cours d'une étude sur le terrain chez des chats ayant reçu une dose de 7,5 mg/kg de poids vif et qui se nourrissaient librement ou étaient nourris dans les deux heures précédant ou suivant l'administration de la dose.

MICROBIOLOGIE :

413 Veraflox exerce un effet bactéricide sur les bactéries Gram négatif, Gram positif et
 414 anaérobiques. Il a un double mécanisme d'action, inhibant tant l'ADN gyrase que la
 415 topoisomérase IV.

416
 417 Le Tableau 3 présente les concentrations minimales inhibitrices (CMI) de la
 418 pradofloxacin contre des bactéries des espèces *Pasteurella multocida*, *Streptococcus*
 419 *canis*, *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus felis* et *Staphylococcus*
 420 *pseudintermedius* isolées à partir d'infections cutanées (plaies et abcès) chez des chats
 421 au cours d'une étude sur le terrain menée aux États-Unis de 2008 à 2009. Les CMI de
 422 la pradofloxacin n'ont été élevées que pour deux isolats associés à deux cas d'échec
 423 du traitement par la pradofloxacin (*S. aureus* non hémolytique : CMI de 2 µg/mL; *E.*
 424 *coli* : CMI de 4 µg/mL).

425

Tableau 3 : Activité de Veraflox en suspension orale sur des agents pathogènes isolés chez des chats traités par Veraflox en suspension orale au cours d'un essai clinique mené aux États-Unis en 2008

| Maladie | Agent pathogène | Résultat clinique du traitement | Nombre d'isolats | Moment de la collecte de l'échantillon par rapport au traitement | CMI ₅₀ (µg/mL) | CMI ₉₀ (µg/mL) | Gamme des CMI (µg/mL) |
|---------------------|--|---------------------------------|------------------|--|---------------------------|---------------------------|-----------------------|
| Infections cutanées | <i>Pasteurella multocida</i> | Succès | 40 | Avant le traitement | 0,008 | 0,015 | ≤ 0,004 à 0,03 |
| | | Échec | 11 | Avant le traitement | 0,008 | 0,008 | ≤ 0,004 à 0,015 |
| | <i>Streptococcus canis</i> | Succès | 13 | Avant le traitement | 0,12 | 0,12 | 0,03 à 0,25 |
| | | Échec | 2 | Avant le traitement | | | 0,06 à 0,12 |
| | <i>Staphylococcus aureus</i> | Succès | 10 | Avant le traitement | 0,12 | 0,12 | 0,015 à 0,12 |
| | | Échec | 0 | Inconnu | | | |
| | <i>Staphylococcus felis</i> | Succès | 13 | Avant le traitement | 0,03 | 0,06 | 0,03 à 0,12 |
| | | Échec | 1 | Avant le traitement | | | 0,06 |
| | <i>Staphylococcus pseudintermedius</i> | Succès | 10 | Avant le traitement | 0,06 | 0,06 | 0,03 à 0,06 |
| | | Échec | 1 | Avant le traitement | | | 0,03 |

426

427 **EFFICACITÉ :**

428 L'efficacité clinique de Veraflox en suspension orale pour le traitement des infections
 429 cutanées (plaies et abcès) a été démontrée au cours d'une étude sur le terrain à
 430 laquelle 16 centres ont participé. Au cours de cette étude à l'insu et randomisée,
 431 l'efficacité de Veraflox en suspension orale a été comparée à celle d'un placebo

432 (contenant l'excipient, mais pas le principe actif). Parmi les 282 chats inscrits à cette
433 étude, 190 ont reçu Veraflox en suspension orale à raison de 7,5 mg/kg de poids vif une
434 fois par jour pendant sept jours consécutifs et 92 ont reçu le placebo à raison de
435 0,3 mL/kg de poids vif une fois par jour pendant sept jours consécutifs. La base de
436 données sur l'efficacité porte sur 182 chats, soit 66 ayant reçu le placebo (excipient) et
437 116 ayant reçu Veraflox en suspension orale. L'analyse de cette base de données sur
438 l'efficacité a montré que le taux de guérison était plus élevé le 15^e jour dans le groupe
439 traité par Veraflox en suspension orale (voir Tableau 4). Les taux de guérison ont été
440 déterminés environ 15 jours après le début du traitement. L'évaluation statistique du
441 principal critère d'évaluation de l'efficacité (guérison) a révélé que Veraflox en
442 suspension orale avait produit des résultats différents du placebo, le taux de guérison
443 ayant été de 73,4 % avec Veraflox en suspension orale et de 38,9 % avec le placebo.
444

| Groupe traité | Taux de guérison |
|--|-------------------------|
| Veraflox en suspension orale (N = 116) | 73,4 % |
| Placebo (N = 66) | 38,9 % |
| Valeur p | 0,0053 |

445
446 **INNOCUITÉ :**
447 **Étude d'innocuité menée sur l'animal cible :**
448 L'innocuité a été évaluée chez 32 chatons de douze semaines en santé ayant reçu par
449 voie orale une fois par jour pendant 21 jours consécutifs une dose de Veraflox en
450 suspension orale de 0; 7,9; 23,7 ou 39,5 mg/kg de poids vif (soit respectivement 0, 1, 3
451 et 5 fois la dose recommandée). On a observé pendant 45 jours après la fin du
452 traitement des animaux témoins supplémentaires ayant reçu 0 et cinq fois la dose
453 recommandée. Il y a eu des réductions statistiquement significatives du nombre de
454 neutrophiles, de lymphocytes et de monocytes dans les groupes ayant reçu trois et cinq
455 fois la dose recommandée par rapport aux animaux témoins. Pendant la période de
456 traitement, le nombre absolu de neutrophiles a été inférieur aux valeurs de référence
457 chez un chat recevant trois fois la dose recommandée et trois chats recevant cinq fois
458 la dose recommandée. L'examen cytologique de la moelle osseuse a donné des
459 résultats cadrant avec une dépression médullaire (hypoplasie myéloïde) chez le chat
460 neutropénique recevant trois fois la dose recommandée et deux des trois chats
461 recevant cinq fois la dose recommandée. Le chat recevant trois fois la dose
462 recommandée était neutropénique le dernier jour de l'étude, avant l'euthanasie prévue,
463 tandis que chez les trois chats recevant cinq fois la dose recommandée, le nombre
464 absolu de neutrophiles s'est normalisé pendant le traitement ou après la fin du
465 traitement. L'anomalie clinique la plus souvent observée a été l'émission de selles
466 molles. On l'a observée tant chez les animaux traités que chez les animaux témoins,
467 mais plus souvent chez les chatons recevant trois et cinq fois la dose recommandée.
468

469 **Étude d'innocuité oculaire :**
470 On a évalué l'innocuité oculaire chez 20 chats en bonne santé au moyen de capsules
471 de pradofloxacin administrées par voie orale une fois par jour pendant 23 jours à

472 raison de 30 et 50 mg/kg de poids vif. On n'a pas observé d'effets sur les paramètres
473 oculaires suivants : examen ophtalmique, électrorétinographie et tomographie de
474 cohérence optique. Chez les chats recevant la dose de pradofloxacin de 50 mg/kg de
475 poids vif par jour, il y a eu une légère perte de poids. Les chats recevant les doses de
476 pradofloxacin de 30 et 50 mg/kg de poids vif par jour ont présenté un ptialisme et des
477 vomissements pendant toute la durée de l'étude. Des réductions liées à la dose du
478 nombre de globules blancs ont été observées chez les chats traités par la
479 pradofloxacin. Un chat recevant la dose de pradofloxacin de 30 mg/kg de poids vif
480 par jour a présenté, selon la microscopie phototonique et électronique, une
481 dégénérescence minime des photorécepteurs d'un type différent de celle observée
482 chez les chats traités par l'enrofloxacin (le comparateur utilisé au cours de cette
483 étude); on ignore les effets de la pradofloxacin sur ces modifications rétinienne.

484
485 **Chondrotoxicité :**

486 Au cours d'études sur l'administration de doses de jusqu'à 30 mg/kg de poids vif, la
487 pradofloxacin n'a pas eu d'effets sur le cartilage en développement de chatons de six
488 semaines et plus.

489
490 **Étude pilote de toxicité :**

491 Au cours d'une étude de toxicité orale, quatre chats ont reçu la pradofloxacin à raison
492 de 50 mg/kg/jour pendant 25 jours. Tous les chats ont présenté des signes
493 neurologiques provoqués par la fluoroquinolone (réduction de la mobilité, démarche
494 titubante et vocalisation) le cinquième jour de l'étude.

495
496 **ENTREPOSAGE :**

497 Peut être utilisé jusqu'à 3 mois après l'ouverture. Entreposer dans le contenant
498 d'origine. Ne pas entreposer à plus de 30 °C. Toujours bien refermer la bouteille.

499
500 **PRÉSENTATION :**

| | |
|--|--|
| | Emballage |
| | Boîte contenant une bouteille de 15 mL |
| | Boîte contenant une bouteille de 30 mL |

501
502 Elanco Canada Limited
503 150 Research Lane, Suite 120
504 Guelph, Ontario N1G 4T2

505
506 Veraflox, Elanco et la barre diagonale sont des marques de commerce d'Elanco ou de
507 ses sociétés affiliées.

508
509 <Elanco Logo>

1 **PrVeraflox™ Oral Suspension**
2 **Cartons**

3 **Main Panel**

DIN 02436744

5 PrVeraflox™
6 (pradofloxacin)
7 oral suspension
8 25 mg/mL

10 VETERINARY USE ONLY <Graphic of Cat>

11
12 **WARNINGS:** To limit the development of antimicrobial resistance:

- 13 • Fluoroquinolone drugs such as Veraflox should not be used indiscriminately.
- 14 • Veraflox oral suspension is for use in cats only.

15
16 KEEP OUT OF REACH OF CHILDREN

Xi mL

17
18 <Elanco Logo>

19
20 **Left Panel**

21 **DOSAGE AND ADMINISTRATION:** Shake well before use. Administer 7.5 mg/kg
22 orally, once a day for 7 consecutive days. Read package insert carefully for complete
23 details.

24
25 **STORAGE:** Once opened, use within 3 months. Store in the original container. Do not
26 store above 30°C. Keep the bottle tightly closed.

27
28 Elanco Canada Limited
29 150 Research Lane, Suite 120
30 Guelph, Ontario N1G 4T2

31
32 **Bottom Panel**

33 LOT:

34 EXP:

35
36 **Back Panel**

DIN 02436744

37
38 PrVeraflox^{MC}
39 (pradofloxacin)
40 en suspension orale
41 25 mg/mL

42
43 POUR USAGE VÉTÉRINAIRE SEULEMENT <Graphic of Cat>

44
45 **MISES EN GARDE :** Pour réduire le développement d'une résistance aux
46 antimicrobiens :

- 47 • Les fluoroquinolones, telles que Veraflox, ne doivent pas être utilisées sans
48 discernement.
49 • Veraflox en suspension orale est pour utiliser chez les chats seulement.

50

51 GARDER HORS DE LA PORTÉE DES ENFANTS.

52

X¹ mL

53 <Elanco Logo>

54

55 **Right Panel**

56 **POSOLOGIE ET MODE D'ADMINISTRATION** : Bien agiter avant l'emploi. Administrer
57 7,5 mg/kg par voie orale une fois par jour pendant sept jours consécutifs. Bien lire le
58 feuillet d'accompagnement pour tous les détails.

59

60 **ENTREPOSAGE** : Peut être utilisé jusqu'à 3 mois après l'ouverture. Entreposer dans le
61 contenant d'origine. Ne pas entreposer à plus de 30 °C. Toujours bien refermer la
62 bouteille.

63

64 Elanco Canada Limited
65 150 Research Lane, Suite 120
66 Guelph, Ontario N1G 4T2

67

68 **Top Panel**

69

PrVeraflox™

70

(pradofloxacin / pradofloxacin)

71

oral suspension / en suspension orale

72

25 mg/mL

ⁱ 15 mL or 30 mL depending on presentation