



# DRAXXIN KP – Draft Product Labels

## OUTER CARTONS

<p>DIN XXXXXXXX  <b>Usage vétérinaire seulement</b></p> <p><b>Pr</b> DRAXXIN® KP  <i>tulathromycine et kétoprofène pour injection</i>                  Stérile                  Antibiotique et anti-inflammatoire  <b>Pour bovins</b></p> <p><b>MISES EN GARDE :</b>                  Période d'attente avant l'abattage des bovins traités : 49 jours. Ne pas utiliser chez les vaches laitières âgées de 20 mois ou plus, ni chez les veaux destinés à la production de viande de veau. Prendre les précautions nécessaires pour éviter l'auto-injection accidentelle. Pour limiter le développement de la résistance aux antimicrobiens, la sélection de ce produit comme traitement le plus approprié devrait reposer sur l'expérience clinique et, si possible, sur les résultats d'une culture bactérienne et d'un antibiogramme. Garder hors de la portée des enfants.  <b>Voir le dépliant pour les mises en garde complètes.</b></p> <p><i>Net 100 mL</i>                  Zoetis logo</p>	<p><b>Ingrédients médicinaux :</b> 100 mg de tulathromycine et 120 mg de kétoprofène, par mL  <b>Agent de conservation :</b> 5 mg de monoéthylglycérol, par mL  <b>Indications :</b> Pour le traitement du complexe respiratoire bovin (CRB) clinique, et de la pyrexie qui l'accompagne, associé aux bactéries <i>M. haemolytica</i>, <i>P. multocida</i>, <i>H. somni</i> et <i>M. bovis</i> sensibles à la tulathromycine chez les bovins de boucherie et les bovins laitiers qui ne sont pas en lactation âgés de 2 mois ou plus.  <b>Posologie et mode d'administration :</b> Injecter par voie sous-cutanée une dose unique dans le cou de 2,5 mg de tulathromycine et de 3,0 mg de kétoprofène par kg de poids corporel (1,25 mL/50 kg). Ne pas injecter plus de 10 mL par site d'injection.  <b>Entreposage :</b> Entreposer entre 15 et 30 °C.  <b>VOIR LE DÉPLIANT POUR LE MODE D'EMPLOI COMPLET.</b>                  Zoetis<sup>MD</sup> et Draxxin sont des marques déposées de Zoetis ou de ses concédants.                  Zoetis Canada Inc.                  Kirkland QC H9H 4M7</p>	<p>DIN XXXXXXXX  <b>Veterinary Use Only</b></p> <p><b>Pr</b> DRAXXIN<sup>MD</sup> KP  <i>tulathromycin and ketoprofen injection</i>                  Sterile                  Antibiotic and Anti-inflammatory  <b>For cattle</b></p> <p><b>WARNINGS:</b> Withdrawal period for treated cattle: 49 days. Do not use in dairy cows ≥20 months of age. Do not use in calves to be processed for veal. Caution should be taken to avoid accidental self-injection. To limit the development of antimicrobial resistance, the choice of this drug should be confirmed by clinical experience supported, where possible, by pathogen culture and drug susceptibility testing. Keep out of reach of children. <b>See package insert for complete Warnings.</b></p> <p><i>Net 100 mL</i>                  Zoetis logo                  Lot:                  Exp:</p>	<p><b>Medicinal Ingredients:</b>                  Tulathromycin, 100 mg/mL, and ketoprofen, 120 mg/mL  <b>Preservative:</b>                  Monoethyglycerol, 5 mg/mL  <b>Indications:</b> For the treatment of clinical bovine respiratory disease (BRD) with accompanying pyrexia, associated with <i>M. haemolytica</i>, <i>P. multocida</i>, <i>H. somni</i>, and <i>M. bovis</i> susceptible to tulathromycin in beef and non-lactating dairy cattle 2 months of age and older.  <b>Dosage and Administration:</b>                  Inject subcutaneously as a single dose in the neck at a dosage of 2.5 mg tulathromycin and 3.0 mg ketoprofen/kg (1.25 mL/50 kg) bodyweight. Do not inject more than 10 mL per injection site.  <b>Storage:</b> Store between 15 and 30°C.  <b>SEE PACKAGE INSERT FOR COMPLETE DIRECTIONS FOR USE.</b>                  Zoetis® and Draxxin are registered trademarks of Zoetis or its licensors.                  Zoetis Canada Inc.                  Kirkland QC H9H 4M7</p>
--	--	--	---

## DRAXXIN KP – Draft Product Labels

<p>DIN XXXXXXXX <b>Usage vétérinaire seulement</b></p> <p> <b>DRAXXIN® KP</b> <i>tulathromycine et kétoprofène pour injection</i> Stérile Antibiotique et anti-inflammatoire <b>Pour bovins</b></p> <p><b>MISES EN GARDE :</b> Période d'attente avant l'abattage des bovins traités : 49 jours. Ne pas utiliser chez les vaches laitières âgées de 20 mois ou plus, ni chez les veaux destinés à la production de viande de veau. Prendre les précautions nécessaires pour éviter l'auto-injection accidentelle. Pour limiter le développement de la résistance aux antimicrobiens, la sélection de ce produit comme traitement le plus approprié devrait reposer sur l'expérience clinique et, si possible, sur les résultats d'une culture bactérienne et d'un antibiogramme. Garder hors de la portée des enfants. <b>Voir le dépliant pour les mises en garde complètes.</b></p> <p><i>Net 500 mL</i></p> <p>Zoetis logo</p>	<p><b>Ingrédients médicinaux :</b> 100 mg de tulathromycine et 120 mg de kétoprofène, par mL <b>Agent de conservation :</b> 5 mg de monothioglycérol, par mL <b>Indications :</b> Pour le traitement du complexe respiratoire bovin (CRB) clinique, et de la pyrexie qui l'accompagne, associé aux bactéries <i>M. haemolytica</i>, <i>P. multocida</i>, <i>H. somni</i> et <i>M. bovis</i> sensibles à la tulathromycine chez les bovins de boucherie et les bovins laitiers qui ne sont pas en lactation âgés de 2 mois ou plus. <b>Posologie et mode d'administration :</b> Injecter par voie sous-cutanée une dose unique dans le cou de 2,5 mg de tulathromycine et de 3,0 mg de kétoprofène par kg de poids corporel (1,25 mL/50 kg). Ne pas injecter plus de 10 mL par site d'injection. <b>Entreposage :</b> Entreposer entre 15 et 30 °C. <b>VOIR LE DÉPLIANT POUR LE MODE D'EMPLOI COMPLET.</b> Zoetis<sup>MD</sup> et Draxxin sont des marques déposées de Zoetis ou de ses concédants.  Zoetis Canada Inc. Kirkland QC H9H 4M7</p>	<p>DIN XXXXXXXX <b>Veterinary Use Only</b></p> <p> <b>DRAXXIN<sup>MD</sup> KP</b> <i>tulathromycin and ketoprofen injection</i> Sterile Antibiotic and Anti-inflammatory <b>For cattle</b></p> <p><b>WARNINGS:</b> Withdrawal period for treated cattle: 49 days. Do not use in dairy cows <math>\geq 20</math> months of age. Do not use in calves to be processed for veal. Caution should be taken to avoid accidental self-injection. To limit the development of antimicrobial resistance, the choice of this drug should be confirmed by clinical experience supported, where possible, by pathogen culture and drug susceptibility testing. Keep out of reach of children. <b>See package insert for complete Warnings.</b></p> <p><i>Net 500 mL</i></p> <p>Zoetis logo</p> <p>Lot: Exp:</p>	<p><b>Medicinal Ingredients:</b> Tulathromycin, 100 mg/mL, and ketoprofen, 120 mg/mL <b>Preservative:</b> Monothioglycerol, 5 mg/mL <b>Indications:</b> For the treatment of clinical bovine respiratory disease (BRD) with accompanying pyrexia, associated with <i>M. haemolytica</i>, <i>P. multocida</i>, <i>H. somni</i>, and <i>M. bovis</i> susceptible to tulathromycin in beef and non-lactating dairy cattle 2 months of age and older. <b>Dosage and Administration:</b> Inject subcutaneously as a single dose in the neck at a dosage of 2.5 mg tulathromycin and 3.0 mg ketoprofen/kg (1.25 mL/50 kg) bodyweight. Do not inject more than 10 mL per injection site. <b>Storage:</b> Store between 15 and 30°C. <b>SEE PACKAGE INSERT FOR COMPLETE DIRECTIONS FOR USE.</b> Zoetis<sup>®</sup> and Draxxin are registered trademarks of Zoetis or its licensors.  Zoetis Canada Inc. Kirkland QC H9H 4M7</p>
--	--	--	--

## DRAXXIN KP – Draft Product Labels

### VIAL LABELS

<p><b>Medicinal Ingredients:</b> Tulathromycin, 100 mg/mL, and ketoprofen, 120 mg/mL</p> <p><b>Preservative:</b> Monothioglycerol, 5 mg/mL</p> <p><b>Dosage and Administration:</b> Inject subcutaneously as a single dose in the neck at a dosage of 2.5 mg tulathromycin and 3.0 mg ketoprofen/kg (1.25 mL/50 kg) bodyweight. Do not inject more than 10 mL per injection site.</p> <p><b>Storage:</b> Store between 15 and 30°C.</p> <p><b>SEE PACKAGE INSERT FOR WARNINGS AND COMPLETE DIRECTIONS FOR USE.</b></p> <p>Zoetis® and Draxxin are registered trademarks of Zoetis or its licensors.</p> <p><b>Zoetis Canada Inc. Kirkland QC H9H 4M7</b></p> <p><b>Lot</b> <b>Exp.</b></p>	<p><b>DIN XXXXXXXX</b> <b>Veterinary Use Only</b> <b>Usage vétérinaire seulement</b></p> <p><b>Pr</b> DRAXXIN<sup>®/MD</sup> KP</p> <p><i>tulathromycin and ketoprofen injection</i> <i>tulathromycine et kétoprophène pour injection</i></p> <p><b>Sterile/ Stérile</b> <b>Antibiotic and Anti-inflammatory / Antibiotique et anti-inflammatoire</b></p> <p>for cattle pour bovins</p> <p><b>Net 100 mL</b></p>	<p><b>Ingrédients médicinaux :</b> 100 mg de tulathromycine et 120 mg de kétoprophène, par mL</p> <p><b>Agent de conservation :</b> 5 mg de monothioglycérol, par mL</p> <p><b>Posologie et mode d'administration :</b> Injecter par voie sous-cutanée une dose unique dans le cou de 2,5 mg de tulathromycine et de 3,0 mg de kétoprophène par kg de poids corporel (1,25 mL/50 kg). Ne pas injecter plus de 10 mL par site d'injection.</p> <p><b>Entreposage :</b> Entreposer entre 15 et 30 °C.</p> <p><b>VOIR LE DÉPLIANT POUR LES MISES EN GARDE ET LE MODE D'EMPLOI COMPLET.</b></p> <p>Zoetis<sup>MD</sup> et Draxxin sont des marques déposées de Zoetis ou de ses concédants.</p>
--	--	---

<p><b>Medicinal Ingredients:</b> Tulathromycin, 100 mg/mL, and ketoprofen, 120 mg/mL</p> <p><b>Preservative:</b> Monothioglycerol, 5 mg/mL</p> <p><b>Dosage and Administration:</b> Inject subcutaneously as a single dose in the neck at a dosage of 2.5 mg tulathromycin and 3.0 mg ketoprofen/kg (1.25 mL/50 kg) bodyweight. Do not inject more than 10 mL per injection site.</p> <p><b>Storage:</b> Store between 15 and 30°C.</p> <p><b>SEE PACKAGE INSERT FOR WARNINGS AND COMPLETE DIRECTIONS FOR USE.</b></p> <p>Zoetis® and Draxxin are registered trademarks of Zoetis or its licensors.</p> <p><b>Zoetis Canada Inc. Kirkland QC H9H 4M7</b></p> <p><b>Lot</b> <b>Exp.</b></p>	<p><b>DIN XXXXXXXX</b> <b>Veterinary Use Only</b> <b>Usage vétérinaire seulement</b></p> <p><b>Pr</b> DRAXXIN<sup>®/MD</sup> KP</p> <p><i>tulathromycin and ketoprofen injection</i> <i>tulathromycine et kétoprophène pour injection</i></p> <p><b>Sterile/Stérile</b> <b>Antibiotic and Anti-inflammatory / Antibiotique et anti-inflammatoire</b></p> <p>for cattle pour bovins</p> <p><b>Net 500 mL</b></p>	<p><b>Ingrédients médicinaux :</b> 100 mg de tulathromycine et 120 mg de kétoprophène, par mL</p> <p><b>Agent de conservation :</b> 5 mg de monothioglycérol, par mL</p> <p><b>Posologie et mode d'administration :</b> Injecter par voie sous-cutanée une dose unique dans le cou de 2,5 mg de tulathromycine et de 3,0 mg de kétoprophène par kg de poids corporel (1,25 mL/50 kg). Ne pas injecter plus de 10 mL par site d'injection.</p> <p><b>Entreposage :</b> Entreposer entre 15 et 30 °C.</p> <p><b>VOIR LE DÉPLIANT POUR LES MISES EN GARDE ET LE MODE D'EMPLOI COMPLET.</b></p> <p>Zoetis<sup>MD</sup> et Draxxin sont des marques déposées de Zoetis ou de ses concédants.</p>
--	---	---

## DRAXXIN KP – Draft Product Labels

### PACKAGE INSERT

DIN XXXXXXXXX

**Pr** DRAXXIN® KP  
tulathromycin and ketoprofen injection

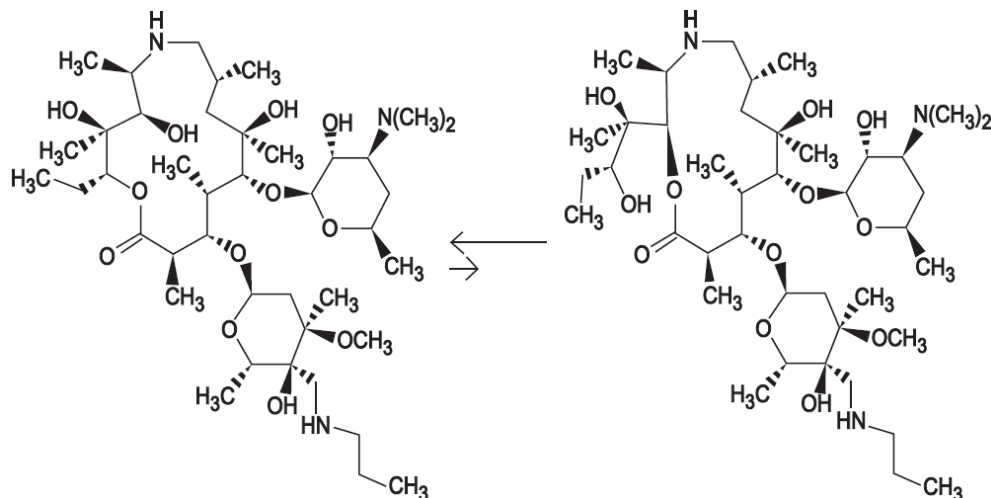
#### Veterinary Use Only

Antibiotic and non-steroidal anti-inflammatory for cattle  
Sterile

#### DESCRIPTION

DRAXXIN® KP injection is a ready to use sterile parenteral preparation containing tulathromycin, a semi-synthetic macrolide antibiotic of the subclass triamilide, and ketoprofen, a non-steroidal anti-inflammatory drug (NSAID). Each mL of DRAXXIN KP contains 100 mg of tulathromycin as a free base and 120 mg ketoprofen as a free acid in a 50% propylene glycol vehicle, monothioglycerol (5 mg/mL), 2-pyrrolidone (70 mg/mL), citric acid (20 mg/mL) and sodium hydroxide/hydrochloric acid added to adjust pH. DRAXXIN KP contains an equilibrated mixture of two isomeric forms of tulathromycin in a 9:1 ratio and a racemic mixture of ketoprofen. The structures of the tulathromycin isomers and ketoprofen are shown below:

**Figure 1. Tulathromycin structures**

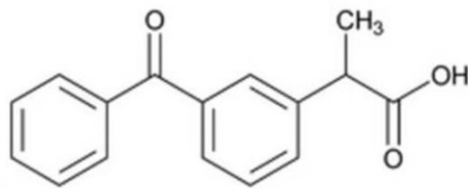


The chemical names of the isomers are (2R,3S,4R,5R,8R,10R, 11R,12S,13S,14R)-13-[[2,6-dideoxy-3-C-methyl-3-O-methyl-4-C-[(propylamino)methyl]- $\alpha$ -L-ribo-hexopyranosyl]oxy]-2-ethyl-3,4,10-trihydroxy-3,5,8,10,12,14-hexamethyl-11-[[3,4,6-trideoxy-3-(dimethylamino)- $\beta$ -D-xylo-hexopyranosyl]-oxy]-1-oxa-6-azacyclopentadecan-15-one and (2R,3R,6R,8R,9R,10S, 11S,12R)-11-[[2,6-dideoxy-3-C-methyl-3-O-methyl-4-C-[(propylamino)methyl]- $\alpha$ -L-ribo-hexopyranosyl]oxy]-2-[(1S,2R)-1,2-dihydroxy-1-methylbutyl]-8-hydroxy-3,6,8,10,12-pentamethyl-9-[[3,4,6-

## DRAXXIN KP – Draft Product Labels

trideoxy-3-(dimethylamino)- $\beta$ -D-xylo-hexopyranosyl[oxy]-1-oxa-4-azacyclotridecan-13-one, respectively.

**Figure 2. Ketoprofen structure**



The chemical name of ketoprofen is 2-(3-Benzoylphenyl) propanoic acid.

### INDICATIONS

DRAXXIN KP is indicated for the treatment of clinical bovine respiratory disease (BRD), with accompanying pyrexia, associated with *Mannheimia haemolytica*, *Pasteurella multocida*, *Histophilus somni*, and *Mycoplasma bovis* susceptible to tulathromycin in beef and non-lactating dairy cattle 2 months of age and older.

### DOSAGE AND ADMINISTRATION

Inject subcutaneously as a single dose in the neck at a dosage of 2.5 mg tulathromycin and 3.0 mg ketoprofen/kg (1.25 mL/50 kg) bodyweight (BW). Do not inject more than 10 mL per injection site.

**Table 1. DRAXXIN KP Dosing Guide**

Animal Weight (kg)	Dose Volume (mL)
50	1.25
100	2.5
200	5.0
300	7.5
400	10.0
500	12.5
600	15.0

### CONTRAINDICATIONS

The use of DRAXXIN KP is contraindicated in animals previously found to be hypersensitive to tulathromycin or ketoprofen.

### CAUTIONS

Not for use in reproducing animals over one year of age because reproductive safety testing has not been conducted. The effects of DRAXXIN KP on bovine reproductive performance, pregnancy, and lactation have not been determined.

Not for use in calves under 2 months of age.

## **DRAXXIN KP – Draft Product Labels**

Administration of DRAXXIN KP may result in injection site swelling that appears the day after treatment and may persist for at least 32 days post-injection. This may result in trim loss of edible tissue at slaughter.

As a class, cyclo-oxygenase inhibitory NSAIDs (e.g., ketoprofen) may be associated with gastrointestinal, hepatic and renal toxicity. Sensitivity to drug-associated adverse effects varies with the individual animal. Cattle at greatest risk for renal toxicity are those that are dehydrated, on concomitant diuretic therapy, or those with renal, cardiovascular, and/or hepatic dysfunction. Use judiciously when renal impairment or gastric ulceration is suspected. Since many NSAIDs possess the potential to induce gastrointestinal ulceration, concomitant use of DRAXXIN KP with other anti-inflammatory drugs, such as other NSAIDs and corticosteroids, should be avoided or closely monitored. Discontinue use if fecal blood is observed.

Use of DRAXXIN KP should consider the susceptibility of BRD pathogens to tulathromycin because of reported resistance in *Mannheimia haemolytica* and *Pasteurella multocida* from beef cattle in some regions of Canada. Inappropriate use of DRAXXIN KP may increase the prevalence of bacteria resistant to tulathromycin and other macrolide antibiotics and may decrease their effectiveness.

### **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 dairy cows 20 months of age and older. Do not use in calves to be processed for veal. The withdrawal period has not been established in pre-ruminating calves.

Caution should be taken to avoid accidental self-injection and contact with eyes or skin. In case of accidental self-injection, seek medical advice immediately and show the label to the physician. In case of eye exposure, flush with water. In case of skin exposure, wash with soap and water.

To limit the development of antimicrobial resistance, the choice of this drug as the most appropriate treatment should be confirmed by clinical experience supported, where possible, by pathogen culture and drug susceptibility testing.

Keep out of reach of children.

### **ADVERSE REACTIONS**

Administration of NSAIDs can result in gastric or renal toxicity. Sensitivity to drug-associated adverse effects varies with the individual animal. Cattle at greatest risk for toxicity are those that are dehydrated, on concomitant diuretic therapy, or those with pre-existing gastric ulcers, renal, cardiovascular, and/or hepatic dysfunction.

On rare occurrences, anaphylactic type reactions, sometimes fatal, have been reported with the use of this product.

## DRAXXIN KP – Draft Product Labels

### CLINICAL PHARMACOLOGY

#### *Mode of Action*

Ketoprofen is a propionic acid derivate and NSAID with anti-inflammatory, analgesic and antipyretic effects. Ketoprofen inhibits the activity of the enzymes cyclo-oxygenase I and II, resulting in a decreased formation of precursors of prostaglandins and thromboxanes. Ketoprofen also causes a decrease in the formation of thromboxane A<sub>2</sub> synthesis by thromboxane synthase, thereby inhibiting platelet aggregation.

The principal mechanism of action of tulathromycin against bacteria involves direct inhibition of essential protein biosynthesis by selective binding to bacterial 50S ribosomal subunits. Tulathromycin acts by stimulating the dissociation of peptidyl-tRNA from the ribosome during the translocation process.

#### *Clinical Pharmacology*

In a Good Laboratory Practice-compliant pharmacokinetic study, 60 cattle received one of 3 treatments: 2.5 mg tulathromycin/kg BW, 3.0 mg ketoprofen/kg BW or a combination of the two active ingredients (2.5 mg tulathromycin and 3.0 mg of ketoprofen/kg BW) via subcutaneous injection. Blood samples were obtained prior to treatment administration and at 20 min, 40 min, 1, 1.5, 2, 3, 4, 6, 10, 24, 28, 32, 48, 52, 56, 72, 120, 168, 216, 264, 336, and 360 hours after treatment administration. The samples were analyzed using validated high-performance liquid chromatography-mass spectrometry (LC-MS/MS) to measure tulathromycin and ketoprofen concentrations. The tulathromycin/ketoprofen combination treatment had a lower ketoprofen peak concentration ( $C_{max}$ ) than the ketoprofen treatment alone, at 2,060 ng/mL compared to 6,310 ng/mL (ratio = 0.33, 90% CI: 0.27-0.40). However, the  $AUC_{0-t(last)}$  for ketoprofen was higher in the combined ketoprofen/tulathromycin group at 26,200 ng•h/mL compared to 22,600 ng•h/mL in the ketoprofen monotherapy group (ratio = 1.16, 90% CI: 1.07-1.26). The lower  $C_{max}$  but higher  $AUC_{0-t(last)}$  for ketoprofen in the combination product likely resulted from a longer terminal half-life ( $t_{1/2}$ ) and a longer time to reach the maximum concentration ( $t_{max}$ ) compared to the ketoprofen monotherapy ( $t_{1/2}$ : 6.78 and 2.72 hours, respectively;  $t_{max}$ : 4.00 and 0.83 hours, respectively). This indicates a potential interaction between tulathromycin and ketoprofen, altering the absorption of ketoprofen. Tulathromycin pharmacokinetics indicated that the combination treatment was equally bioavailable when compared to tulathromycin as a monotherapy with a mean  $AUC_{0-t(last)}$  of 13,400 and 12,800 ng•h/mL, respectively (ratio = 1.04, 90% CI: 0.95-1.14). The  $C_{max}$  was lower for tulathromycin in the combination treatment than tulathromycin as a monotherapy at 413 and 590 ng/mL, respectively (ratio = 0.70, 90% CI: 0.51-0.96). However, by 6 hours after treatment administration, the  $AUC_{0-6h}$  of tulathromycin in the combination treatment and monotherapy was similar (1,570 and 1,770 ng•h/mL, respectively; ratio = 0.89, 90% CI: 0.76-1.05).

### MICROBIOLOGY

Based on data provided for DRAXXIN<sup>®</sup>, tulathromycin has demonstrated *in vitro* activity against *Mannheimia haemolytica*, *Pasteurella multocida*, *Histophilus somni*, and *Mycoplasma bovis*, four pathogens associated with BRD. In Canada, literature data have

## DRAXXIN KP – Draft Product Labels

shown the emergence of resistance to tulathromycin (with minimal inhibitory concentrations of  $\geq 64$   $\mu\text{g/mL}$ ) in BRD pathogens.

### EFFICACY

A multi-location US field study was conducted to evaluate the effectiveness of DRAXXIN KP for the treatment of bovine respiratory disease (BRD) associated with *Mannheimia haemolytica*, *Pasteurella multocida*, *Histophilus somni*, and *Mycoplasma bovis*, and the reduction of its associated pyrexia. A total of 819 cattle with clinical signs of BRD – moderate to severe depression and respiratory distress, and a rectal temperature  $\geq 40^\circ\text{C}$  ( $104.5^\circ\text{F}$ ) – were enrolled and randomly allocated to be treated with either saline (0.025 mL/kg BW), tulathromycin (2.5 mg/kg BW) or DRAXXIN KP (2.5 mg tulathromycin/kg BW and 3 mg ketoprofen/kg BW) administered once by subcutaneous injection. Rectal temperatures were measured six hours after treatment administration, and animals were observed for clinical signs of BRD through 14 days post-treatment. An animal was classified as a treatment success for the treatment of BRD if it was not classified as a failure prior to Day 14 and had normal or mild depression and respiratory distress scores and a rectal temperature  $< 40^\circ\text{C}$  ( $104.5^\circ\text{F}$ ) on Day 14. An animal was classified as a treatment success for the reduction of pyrexia associated with BRD if it displayed  $\geq 1^\circ\text{C}$  ( $2^\circ\text{F}$ ) reduction in rectal temperature at 6 hours post-treatment compared to pre-treatment. A sufficient number of *Mannheimia haemolytica*, *Pasteurella multocida*, *Histophilus somni*, and *Mycoplasma bovis* were isolated from cattle in the study to demonstrate that these BRD pathogens were contributing to the observed disease. The DRAXXIN KP-treated group had a significantly higher success rate for the treatment of BRD compared to the saline-treated group ( $76.2 \pm 3.6\%$  and  $31.6 \pm 4.1\%$ , respectively,  $P=0.002$ ), and the success rate in the DRAXXIN KP-treated group was statistically non-inferior ( $P=0.30$ ) to that in the group receiving tulathromycin alone ( $71.9 \pm 3.4\%$ ). The success rate for the reduction of pyrexia associated with BRD in the DRAXXIN KP-treated group was significantly higher than the saline-treated group ( $83.8 \pm 7.0\%$  and  $2.4 \pm 1.5\%$ , respectively,  $P=0.001$ ) and the tulathromycin-treated group ( $83.9 \pm 6.6\%$  and  $5.4 \pm 2.7\%$ , respectively,  $P=0.003$ ) at 6 hours post-treatment.

### ANIMAL SAFETY

Thirty-two (16 male and 16 female) growing cattle were enrolled in a margin of safety study. Calves were randomly allocated to be injected subcutaneously with either saline, DRAXXIN KP at the label dose of 2.5 mg tulathromycin/3.0 mg ketoprofen/kg BW (1X), DRAXXIN KP at 3 times the label dose (3X), or DRAXXIN KP at 5 times the label dose (5X). The calves received three doses at 14-day intervals. Daily clinical observations were conducted by a veterinarian, as well as, daily general health observations and injection site evaluations. Samples were collected for urinalysis, fecal occult blood, hematology, serum chemistry and coagulation and for pharmacokinetics. At the conclusion of the study, all animals were euthanized and necropsied for gross pathology and a histopathological evaluation. Injection site lesion volumes for the first injection site were calculated. Injection site reactions were noted in all DRAXXIN KP-treated animals, and the size and incidence of injection site lesions were greater for all treatment groups compared to the saline (control) group. Swelling and hardness of the injection site persisted until the end of the study for the majority of animals in all treatment groups.



## **DRAXXIN KP – Draft Product Labels**

Test article-related differences in serum chemistry parameters consisted of lower alkaline phosphatase in the 5X group; lower albumin in the 3X and 5X groups; lower total protein (TP) and serum calcium in the 1X, 3X and 5X groups; and higher creatine kinase in the 1X, 3X, and 5X groups. The changes for serum calcium and albumin were considered clinically insignificant because all values were within the normal reference range, and the changes for TP were considered secondary to the differences in albumin. In addition, test article-related increases in absolute and segmented neutrophils for all treatment groups were observed when compared to the control group. The changes observed in serum chemistry and hematology were likely associated with transient inflammation and tissue reaction at the injection site, and are likely of a low clinical significance. No test article-related changes were detected in parameters related to coagulation or in the results of urinalysis. Ketoprofen plasma concentrations were below the limit of detection prior to the second and third doses, while there was a modest accumulation of tulathromycin over the 14-day dosing interval. There was a dose proportional increase in tulathromycin  $AUC_{0-t(\text{last})}$  with an increase in dose, while there was slightly greater than dose proportional increase in ketoprofen  $AUC_{0-t(\text{last})}$ . A single calf in the 5X group had test article-associated positive fecal occult blood samples on Days 15 and 29 of the study. Microscopic mucosal erosions of the pylorus of the abomasum were present in the 3X (n=2/8) and 5X (n=1/8) groups and was considered test article-related. Renal interstitial inflammation and minimal multifocal degeneration and regeneration occurred at similar incidence and severity in the treated and control calves. Subcutaneous injection of cattle with tulathromycin-ketoprofen at the label dose was well tolerated.

### **STORAGE**

Store between 15 and 30°C.

### **PRESENTATION**

DRAXXIN KP is available in 100 mL and 500 mL vials.

Zoetis® and Draxxin are registered trademarks of Zoetis or its licensors.

Zoetis Canada Inc.,  
Kirkland QC H9H 4M7

Date of last revision: June 2, 2021.

## DRAXXIN KP – Draft Product Labels

DIN XXXXXXXXX

### **Pr** DRAXXIN<sup>MD</sup> KP

tulathromycine et kétoprofène pour injection

#### Usage vétérinaire seulement

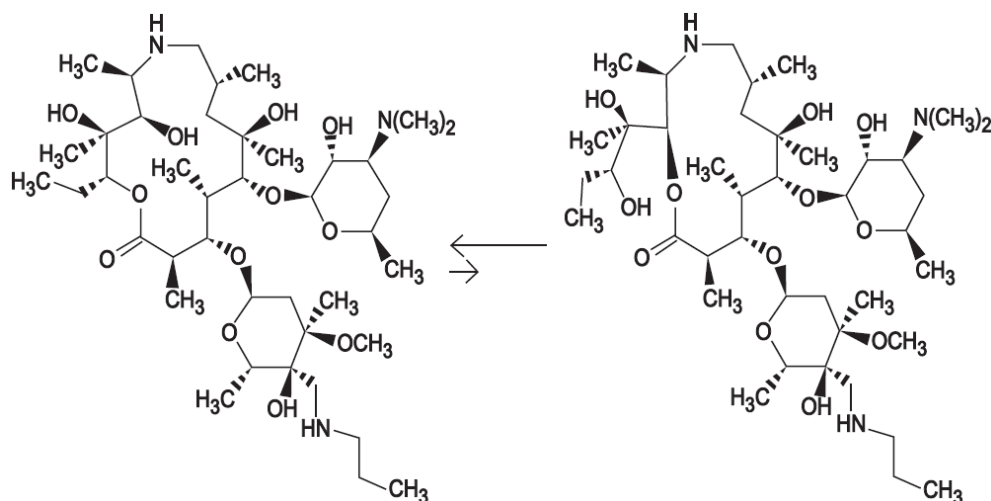
Antibiotique et anti-inflammatoire non stéroïdien pour bovins

Stérile

#### DESCRIPTION

DRAXXIN<sup>MD</sup> KP pour injection est une préparation stérile prête à utiliser pour administration parentérale qui contient de la tulathromycine, un antibiotique macrolide semi-synthétique appartenant à la sous-classe des triamilides, et du kétoprofène, un médicament anti-inflammatoire non stéroïdien (AINS). Chaque mL de DRAXXIN KP contient 100 mg de tulathromycine, en équivalents de base libre, et 120 mg de kétoprofène, en équivalents d'acide libre, dans un excipient de propylène glycol à 50 %, du monothioglycérol (5 mg/mL), de la 2-pyrrolidone (70 mg/mL), de l'acide citrique (20 mg/mL), et de l'hydroxyde de sodium ou de l'acide chlorhydrique pour ajuster le pH. DRAXXIN KP consiste en un mélange à l'équilibre de deux isomères de tulathromycine dans un rapport de 9:1 et un mélange racémique de kétoprofène. Les structures des isomères de tulathromycine et du kétoprofène sont illustrées ci-dessous.

Figure 1. Structures de la tulathromycine

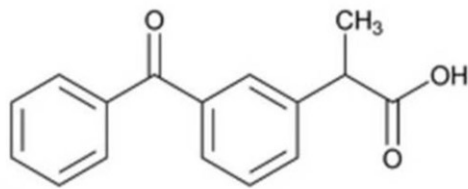


Les dénominations chimiques des isomères sont respectivement (2R,3S,4R,5R,8R,10R,11R,12S,13S,14R)-13-[(2,6-didésoxy-3-C-méthyl-3-O-méthyl-4-C-[(propylamino)méthyl]- $\alpha$ -L-ribo-hexopyranosyl)oxy]-2-éthyl-3,4,10-trihydroxy-3,5,8,10,12,14-hexaméthyl-11-[[3,4,6-tridésoxy-3-(diméthylamino)- $\beta$ -D-xylo-hexopyranosyl]oxy]-1-oxa-6-azacyclopentadécan-15-one et (2R,3R,6R,8R,9R,10S,11S,12R)-11-[(2,6-didésoxy-3-C-méthyl-3-O-méthyl-4-C-[(propylamino)méthyl]- $\alpha$ -L-ribo-hexopyranosyl)oxy]-2-[(1S,2R)-1,2-dihydroxy-1-

## DRAXXIN KP – Draft Product Labels

méthylbutyl]-8-hydroxy-3,6,8,10,12-pentaméthyl-9-[[3,4,6-tridésoxy-3-(diméthylamino)- $\beta$ -D-xylo-hexopyranosyl]oxy]-1-oxa-4-azacyclotridécane-13-one.

**Figure 2. Structure du kétoprofène**



La dénomination chimique du kétoprofène est acide m-benzoylhydratropique.

### INDICATIONS

DRAXXIN KP est indiqué pour le traitement du complexe respiratoire bovin (CRB) clinique, et de la pyrexie qui l'accompagne, associé aux bactéries *Mannheimia haemolytica*, *Pasteurella multocida*, *Histophilus somni* et *Mycoplasma bovis* sensibles à la tulathromycine chez les bovins de boucherie et les bovins laitiers qui ne sont pas en lactation âgés de 2 mois ou plus.

### POSOLOGIE ET MODE D'ADMINISTRATION

Injecter par voie sous-cutanée une dose unique dans le cou de 2,5 mg de tulathromycine et de 3,0 mg de kétoprofène par kg de poids corporel (1,25 mL/50 kg). Ne pas injecter plus de 10 mL par site d'injection.

**Tableau 1. Guide posologique de DRAXXIN KP**

Poids de l'animal (kg)	Volume de la dose (mL)
50	1,25
100	2,5
200	5,0
300	7,5
400	10,0
500	12,5
600	15,0

### CONTRE-INDICATIONS

DRAXXIN KP est contre-indiqué chez les animaux présentant une hypersensibilité à la tulathromycine ou au kétoprofène.

### PRÉCAUTIONS

Ne pas utiliser chez les animaux reproducteurs âgés de plus d'un an étant donné que les effets du produit sur la reproduction n'ont pas été évalués. Les effets de DRAXXIN KP sur la reproduction, la gestation et la lactation des bovins n'ont pas été déterminés.

## **DRAXXIN KP – Draft Product Labels**

Ne pas utiliser chez les veaux âgés de moins de 2 mois.

L'administration de DRAXXIN KP peut provoquer une enflure au site d'injection qui apparaît le lendemain du traitement et peut persister pendant au moins 32 jours après l'injection, ce qui peut entraîner une perte de tissus comestibles par parage au moment de l'abattage.

Les AINS qui inhibent la cyclo-oxygénase (dont fait partie le kétoprofène) peuvent être associés à une toxicité gastro-intestinale, hépatique et rénale. La sensibilité aux effets indésirables associés aux médicaments varie d'un animal à l'autre. Les bovins les plus à risque de toxicité rénale sont ceux qui sont déshydratés, qui reçoivent un traitement diurétique concomitant ou qui présentent une dysfonction rénale, cardiovasculaire et/ou hépatique. Ce produit doit donc être utilisé avec prudence si on soupçonne une altération de la fonction rénale ou une ulcération gastrique. Étant donné que de nombreux AINS peuvent provoquer une ulcération gastro-intestinale, l'utilisation concomitante de DRAXXIN KP et d'autres médicaments anti-inflammatoires, tels que d'autres AINS ou des corticostéroïdes, doit être évitée ou étroitement surveillée. Cesser l'utilisation de ce produit si la présence de sang dans les matières fécales est observée.

L'utilisation de DRAXXIN KP devrait tenir compte de la sensibilité des agents pathogènes du CRB à la tulathromycine, car des cas de résistance de *Mannheimia haemolytica* et de *Pasteurella multocida* chez les bovins de boucherie ont été signalés dans certaines régions du Canada. L'utilisation inappropriée de DRAXXIN KP peut augmenter la prévalence des bactéries résistantes à la tulathromycine et à d'autres macrolides, et ainsi réduire l'efficacité de ces antibiotiques.

### **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 âgées de 20 mois ou plus, ni chez les veaux destinés à la production de viande de veau. La période d'attente à respecter après le traitement des veaux préruminants n'a pas été établie.

Il faut prendre les précautions nécessaires pour éviter l'auto-injection accidentelle et le contact du produit avec les yeux ou la peau. En cas d'auto-injection accidentelle, consulter immédiatement un médecin et lui montrer la monographie du produit. En cas d'exposition de la peau, laver avec de l'eau et du savon.

Pour limiter le développement de la résistance aux antimicrobiens, la sélection de ce produit comme traitement le plus approprié devrait reposer sur l'expérience clinique et, si possible, sur les résultats d'une culture bactérienne et d'un antibiogramme.

Garder hors de la portée des enfants.

### **RÉACTIONS INDÉSIRABLES**

## DRAXXIN KP – Draft Product Labels

L'administration d'AINS peut entraîner des signes de toxicité gastrique ou rénale. La sensibilité aux effets indésirables associés aux médicaments varie d'un animal à l'autre. Les bovins les plus à risque de toxicité rénale sont ceux qui sont déshydratés, qui reçoivent un traitement diurétique concomitant ou qui présentent une dysfonction rénale, cardiovasculaire et/ou hépatique. De rares cas de réactions de type anaphylactique, parfois mortelles, ont été signalés avec l'emploi de ce produit.

### PHARMACOLOGIE CLINIQUE

#### *Mode d'action*

Le kétoprofène est un dérivé de l'acide propionique et un AINS ayant des effets anti-inflammatoires, analgésiques et antipyrétiques. Le kétoprofène inhibe l'activité des enzymes cyclo-oxygénase I et II, entraînant une diminution de la formation de précurseurs de prostaglandines et de thromboxanes. Le kétoprofène provoque également une diminution de la synthèse de thromboxane A<sub>2</sub> par la thromboxane synthase, inhibant ainsi l'agrégation plaquettaire.

Le mode d'action principal de la tulathromycine contre les bactéries implique une inhibition directe de la biosynthèse de protéines essentielles par liaison sélective à des sous-unités ribosomiques 50S bactériennes. La tulathromycine agit en stimulant la dissociation du peptidyl-ARNt et du ribosome pendant le processus de translocation.

#### *Pharmacologie clinique*

Dans une étude pharmacocinétique menée conformément aux bonnes pratiques de laboratoire, 60 bovins ont reçu l'un des trois traitements suivants par injection sous-cutanée : 2,5 mg de tulathromycine par kg de poids corporel, 3,0 mg de kétoprofène par kg de poids corporel, ou une combinaison des deux ingrédients actifs (2,5 mg de tulathromycine et 3,0 mg de kétoprofène par kg de poids corporel). Des échantillons de sang ont été prélevés avant l'administration, ainsi que 20 et 40 minutes et 1, 1,5, 2, 3, 4, 6, 10, 24, 28, 32, 48, 52, 56, 72, 120, 168, 216, 264, 336 et 360 heures après l'administration. Les échantillons ont été analysés à l'aide d'une chromatographie en phase liquide à haute performance couplée à la spectrométrie de masse en tandem (LC-MS/MS, validée) pour mesurer les concentrations de tulathromycine et de kétoprofène. La concentration maximale ( $C_{\max}$ ) de kétoprofène était plus faible chez les animaux qui avaient reçu le traitement d'association tulathromycine/kétoprofène que chez ceux qui avaient reçu le kétoprofène seul, à 2060 ng/mL comparativement à 6310 ng/mL (rapport = 0,33; IC à 90 % : 0,27-0,40). Cependant, l' $ASC_{0-t(\text{dernière})}$  du kétoprofène était plus élevée dans le groupe du traitement d'association kétoprofène/tulathromycine, à 26 200 ng•h/mL par rapport à 22 600 ng•h/mL dans le groupe de monothérapie par le kétoprofène (rapport = 1,16; IC à 90 % : 1,07-1,26). La  $C_{\max}$  plus faible et l' $ASC_{0-t(\text{dernière})}$  plus élevée du kétoprofène pour le traitement d'association résultaient probablement d'une demi-vie terminale ( $t_{1/2}$ ) plus longue et d'un temps écoulé avant l'atteinte de la concentration maximale ( $t_{\max}$ ) plus long par rapport à la monothérapie par le kétoprofène ( $t_{1/2}$  : 6,78 heures et 2,72 heures, respectivement;  $t_{\max}$  : 4,00 heures et 0,83 heure, respectivement). Ces données indiquent une possible interaction entre la tulathromycine et le kétoprofène qui modifierait l'absorption du kétoprofène. Pour la tulathromycine, les résultats pharmacocinétiques montrent que la biodisponibilité du traitement d'association était équivalente à celle de la tulathromycine en monothérapie, avec des  $ASC_{0-t(\text{dernière})}$

## DRAXXIN KP – Draft Product Labels

moyennes de 13 400 ng•h/mL et de 12 800 ng•h/mL, respectivement (rapport = 1,04; IC à 90 % : 0,95-1,14). La  $C_{max}$  de la tulathromycine était plus faible pour le traitement d'association que pour la tulathromycine administrée seule, à 413 ng/mL comparativement à 590 ng/mL (rapport = 0,70; IC à 90 % : 0,51-0,96). Cependant, 6 heures après l'administration, l'ASC<sub>0-6h</sub> de la tulathromycine pour le traitement d'association ainsi que pour la tulathromycine administrée seule était similaire (1570 ng•h/mL et 1770 ng•h/mL, respectivement; rapport = 0,89; IC à 90 % : 0,76-1,05).

### MICROBIOLOGIE

D'après les données fournies pour DRAXXIN<sup>MD</sup>, la tulathromycine a une activité démontrée *in vitro* contre *Mannheimia haemolytica*, *Pasteurella multocida*, *Histophilus somni* et *Mycoplasma bovis*, quatre agents pathogènes associés au CRB. Au Canada, les données de la littérature montrent une émergence de la résistance à la tulathromycine (étayée par des concentrations minimales inhibitrices  $\geq 64 \mu\text{g/mL}$ ) des agents pathogènes associés au CRB.

### EFFICACITÉ

Une étude a été menée sur le terrain dans plusieurs sites aux États-Unis afin d'évaluer l'efficacité de DRAXXIN KP pour le traitement du complexe respiratoire bovin associé à *Mannheimia haemolytica*, à *Pasteurella multocida*, à *Histophilus somni* et à *Mycoplasma bovis*, ainsi que pour la réduction de la pyrexie associée au CRB. Au total, 819 bovins présentant des signes cliniques de CRB – abattement modéré ou important, détresse respiratoire et température rectale  $\geq 40 \text{ }^\circ\text{C}$  (104,5  $^\circ\text{F}$ ) – ont été admis et répartis aléatoirement pour recevoir une dose de l'un ou l'autre des traitements suivants par injection sous-cutanée : solution saline (0,025 mL/kg de poids corporel), tulathromycine (2,5 mg/kg de poids corporel) ou DRAXXIN KP (2,5 mg de tulathromycine/kg de poids corporel et 3 mg de kétoprofène/kg de poids corporel). Les températures rectales ont été mesurées six heures après l'administration du traitement et les animaux ont été surveillés pour détecter des signes cliniques de CRB jusqu'à 14 jours après le traitement. Les animaux étaient classés dans la catégorie des réussites thérapeutiques pour le traitement du CRB s'ils n'avaient pas été classés dans la catégorie des échecs thérapeutiques avant le jour 14 et s'ils présentaient des scores d'abattement et de détresse respiratoire faibles ou normaux et une température rectale  $< 40 \text{ }^\circ\text{C}$  (104,5  $^\circ\text{F}$ ) au jour 14. Les animaux étaient classés dans la catégorie des réussites thérapeutiques pour la réduction de la pyrexie associée au CRB s'ils présentaient une réduction de leur température rectale d'au moins 1  $^\circ\text{C}$  (2  $^\circ\text{F}$ ) 6 heures après le traitement par rapport à leur température initiale avant le traitement. Un nombre suffisant d'organismes *Mannheimia haemolytica*, *Pasteurella multocida*, *Histophilus somni* et *Mycoplasma bovis* ont été isolés à partir des bovins participant à l'étude pour démontrer que ces agents pathogènes du CRB contribuaient à la maladie observée. Le taux de réussite thérapeutique du groupe traité par DRAXXIN KP était significativement plus élevé que celui du groupe traité par la solution saline (76,2 %  $\pm$  3,6 % et 31,6  $\pm$  4,1 %, respectivement,  $p = 0,002$ ), et le taux de réussite thérapeutique dans le groupe traité par DRAXXIN KP était statistiquement non inférieur ( $p = 0,30$ ) à celui dans le groupe traité par la tulathromycine seule (71,9  $\pm$  3,4 %). Le taux de réussite pour la réduction de la pyrexie associée au CRB dans le groupe traité par DRAXXIN KP était significativement plus élevé que dans le groupe

## DRAXXIN KP – Draft Product Labels

ayant reçu la solution saline ( $83,8 \pm 7,0 \%$  et  $2,4 \pm 1,5 \%$ , respectivement,  $p = 0,001$ ) et que dans le groupe ayant reçu la tulathromycine seule ( $83,9 \pm 6,6 \%$  et  $5,4 \pm 2,7 \%$ , respectivement,  $p = 0,003$ ) 6 heures après le traitement.

### INNOCUITÉ CHEZ L'ANIMAL

Une étude sur la marge d'innocuité a été menée auprès de 32 veaux en croissance (16 mâles et 16 femelles). Les veaux ont été répartis aléatoirement pour recevoir par injection sous-cutanée de la solution saline (groupe témoin), DRAXXIN KP à la dose homologuée de 2,5 mg de tulathromycine et 3,0 mg de kétoprofène par kg de poids corporel (groupe 1X), DRAXXIN KP à 3 fois la dose homologuée (groupe 3X) ou DRAXXIN KP à 5 fois la dose homologuée (groupe 5X). Les veaux ont reçu trois doses à intervalles de 14 jours. Un médecin vétérinaire a noté quotidiennement les observations cliniques, les observations de santé générale et les observations relatives aux sites d'injection. Des échantillons ont été prélevés pour l'analyse de l'urine, la détection de sang occulte dans les selles, l'hématologie, la biochimie et la coagulation du sang, ainsi que pour l'évaluation de la pharmacocinétique. À la fin de l'étude, tous les animaux ont été euthanasiés et nécropsiés pour un examen macroscopique et histopathologique. La taille des lésions au premier site d'injection a été mesurée. Des réactions au site d'injection ont été notées chez tous les animaux traités par DRAXXIN KP, et la taille et la fréquence des lésions au site d'injection étaient plus importantes dans tous les groupes traités par comparaison avec le groupe témoin. Une enflure et un durcissement au site d'injection a persisté jusqu'à la fin de l'étude dans tous les groupes traités.

Les différences liées au produit à l'étude concernant les paramètres biochimiques étaient un taux de phosphatase alcaline plus faible dans le groupe 5X; des taux d'albumine plus faibles dans les groupes 3X et 5X; des taux de protéines totales et de calcium sérique plus faibles dans les groupes 1X, 3X et 5X; et des taux de créatine kinase plus élevés dans les groupes 1X, 3X et 5X. Les variations des taux de calcium et d'albumine ont été considérées comme cliniquement non significatives car toutes les valeurs se situaient à l'intérieur des limites de la normale, et les variations des taux de protéines totales ont été considérées comme secondaires aux variations des taux d'albumine. De plus, des augmentations liées au produit à l'étude des comptes de neutrophiles totaux et de neutrophiles segmentés ont été observées dans tous les groupes traités par rapport au groupe témoin. Les variations des paramètres hématologiques et biochimiques étaient probablement associées à une inflammation transitoire et à une réaction tissulaire au site d'injection, et sont en conséquence considérées comme ayant peu d'importance clinique. Aucun changement lié au produit à l'étude n'a été noté concernant les paramètres de la coagulation ni les résultats des analyses d'urine. Les concentrations plasmatiques de kétoprofène étaient inférieures au seuil de détection avant les deuxième et troisième doses, tandis qu'il y avait une légère accumulation de tulathromycine au cours de l'intervalle de 14 jours entre les traitements. Il y avait une augmentation proportionnelle à la dose de l'ASC<sub>0-t(dernière)</sub> pour la tulathromycine avec l'augmentation de la dose, alors qu'il y avait une augmentation légèrement plus forte que proportionnelle à la dose de l'ASC<sub>0-t(dernière)</sub> pour le kétoprofène. Un seul veau du groupe 5X a eu du sang occulte dans ses matières fécales associé au produit à l'étude aux jours 15 et 29 de l'étude. Des érosions microscopiques de la muqueuse du pylore de l'abomasum étaient présentes chez des animaux des groupes 3X (n=2/8) et 5X (n=1/8) et ont été considérées comme liées au

## **DRAXXIN KP – Draft Product Labels**

produit à l'étude. Une inflammation interstitielle rénale et des signes de dégénérescence et de régénérescence multifocales minimales ont été observées à une fréquence et à une gravité similaires chez les veaux traités et les veaux témoins. L'injection sous-cutanée de la solution de tulathromycine et de kétoprofène à la dose homologuée a été bien tolérée.

### **ENTREPOSAGE**

Entreposer entre 15 et 30 °C.

### **PRÉSENTATION**

Draxxin KP est offert en flacons de 100 mL et de 500 mL.

Zoetis® et Draxxin sont des marques déposées de Zoetis ou de ses concédants.

Zoetis Canada Inc.  
Kirkland (QC) H9H 4M7