

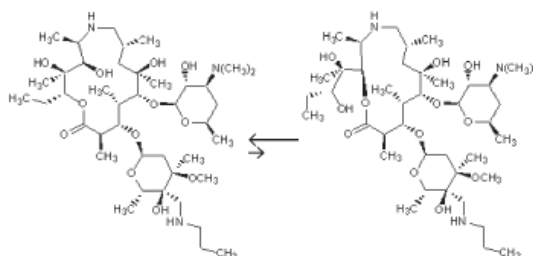
Package Insert**DIN 02430711****Draxxin® 25**

tulathromycin sterile injectable solution

Veterinary Use Only**Antibacterial****for swine**

DESCRIPTION: Draxxin® 25 Injectable Solution is a ready-to-use sterile parenteral preparation containing tulathromycin, a semi-synthetic macrolide antibiotic of the subclass triamilide. Each mL of **Draxxin 25** Injectable Solution contains 25 mg of tulathromycin as the free base in a propylene glycol vehicle.

Draxxin 25 Injectable Solution consists of an equilibrated mixture of two isomeric forms of tulathromycin in a 9:1 ratio. Structures of the isomers are shown below:

Figure 1.

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]- α -L-ribo-hexopyranosyl]oxy]-2-ethyl-3,4,10-trihydroxy-3,5,8,10,12,14-hexamethyl-11-[[3,4,6-trideoxy-3-(dimethylamino)- β -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]- α -L-ribo-hexopyranosyl]oxy]-2-[(1S,2R)-1,2-dihydroxy-1-methylbutyl]-8-hydroxy-3,6,8,10,12-pentamethyl-9-[[3,4,6-trideoxy-3-(dimethylamino)- β -D-xylohexopyranosyl]oxy]-1-oxa-4-azacyclotridecan-13-one, respectively.

INDICATIONS:

Draxxin 25 Injectable Solution is indicated for the treatment of swine respiratory disease (SRD) associated with *Actinobacillus pleuropneumoniae*, *Pasteurella multocida* and *Mycoplasma hyopneumoniae* and for the control of SRD caused by *Actinobacillus pleuropneumoniae*, *Pasteurella multocida* and *Mycoplasma hyopneumoniae* in groups of pigs where SRD has been diagnosed.

DOSAGE AND ADMINISTRATION:

Inject intramuscularly in the neck, a single dose of 2.5 mg/kg body weight (1.0 mL/10 kg). Do not inject more than 4 mL per injection site. 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, **Draxxin 25** Injectable Solution should only be used for control of SRD when segregation and treatment of individual sick animals is unlikely to control the disease outbreak. Veterinarians should make treatment decision by considering among others overall farm management and outbreak associated factors.

Table 1. Draxxin 25 Injectable Solution Swine Dosing Guide

| Animal Weight (kg BW) | Dose Volume (mL) |
|------------------------------|-------------------------|
| 6 | 0.6 |
| 8 | 0.8 |
| 12 | 1.2 |
| 16 | 1.6 |
| 24 | 2.4 |
| 32 | 3.2 |
| 40 | 4.0 |

CONTRAINDICATION: **Draxxin 25** Injectable Solution is contraindicated in animals previously found to be hypersensitive to macrolide antibiotics.

CAUTIONS: The effects of **Draxxin 25** Injectable Solution on porcine reproductive performance, pregnancy and lactation have not been determined. Intramuscular injection in swine can cause a local tissue reaction that may result in trim loss of edible tissue at slaughter. The safety of **Draxxin 25** Injectable Solution has not been demonstrated in pigs less than 4 weeks of age.

WARNINGS: Treated pigs must not be slaughtered for use in food for at least 9 days after the latest treatment with this drug. To limit the potential development of antimicrobial resistance, **Draxxin 25** Injectable Solution should only be used for control of SRD outbreak when groups of pigs are at high risk of developing SRD.

Keep out of reach of children.

Note: To reduce the possibility of excess trim at the injection site, do not slaughter swine for at least 14 days after the latest treatment with this drug.

ADVERSE REACTIONS: Occasionally, transient local erythema or swelling may occur following intramuscular injection.

CLINICAL PHARMACOLOGY:

Mechanism of Action: At physiological pH, tulathromycin (a weak base) is approximately 50 times more soluble in hydrophilic than hydrophobic media. This solubility profile is consistent with the extracellular pathogen activity typically associated with the macrolides.¹ Markedly higher tulathromycin concentrations are observed in the lungs as compared to the plasma. The extent to which lung concentrations represent free (active) drug was not examined. Therefore, the clinical relevance of these elevated lung concentrations is undetermined.

Although the relationship between tulathromycin and the characteristics of its antimicrobial effects has not been characterized, as a class, macrolides tend to be primarily bacteriostatic, but may be bactericidal against some pathogens.² They also tend to exhibit concentration independent killing; the rate of bacterial eradication does not change once serum drug concentrations reach 2 to 3 times the minimum inhibitory concentration (MIC) of the targeted pathogen. Under these conditions, the time that serum concentrations remain above the MIC becomes the major determinant of antimicrobial activity. Macrolides also exhibit a post-antibiotic effect (PAE), the duration of which tends to be both drug and pathogen dependent. In general, by increasing the macrolide concentration and the exposure time, the PAE will increase to some maximal duration. Of the two variables, concentration and exposure time, drug concentration tends to be the most powerful determinant of the duration of PAE.

Tulathromycin is eliminated from the body primarily unchanged via biliary excretion.

¹Carbon, C. 1998. *Pharmacodynamics of Macrolides, Azalides, and Streptogramins: Effect on Extracellular Pathogens. Cli. Infect. Dis. 27:28-32.*

²Nightingale, C.J. 1997. *Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Newer Macrolides. Pediatr. Infect. Dis. J., 16:438-443.*

Pharmacokinetic: Following intramuscular administration to feeder pigs at a dosage of 2.5 mg/kg body weight, tulathromycin is completely and rapidly absorbed ($T_{max} \sim 0.25$ hour). Subsequently the drug rapidly distributes into body tissues, achieving a volume of distribution exceeding 15 L/kg. The free drug is rapidly cleared from the systemic circulation ($CL_{systemic} = 187$ mL/hr/kg). However, it has a long terminal elimination half-life (60 to 90 hours) owing to its extensive volume of distribution. Although pulmonary tulathromycin concentrations are substantially higher than concentrations observed in the plasma, the clinical significance of these findings is undetermined. There are no gender differences in swine tulathromycin pharmacokinetics.

Comparative Bioavailability Summary: A single intramuscular dose of 2.5 mg tulathromycin/kg body weight (BW) of either **Draxxin** Injectable Solution (100 mg/mL) or **Draxxin 25** Injectable Solution (25 mg/mL) resulted in comparable tulathromycin concentrations in swine plasma. Summary statistics for pharmacokinetic (PK) parameters per treatment group are shown in Table 2.

Table 2. A summary of PK results (average \pm SD) per treatment (n = 32 for T01; n = 30 for T02) following the administration of **Draxxin** Injectable Solution (T01; reference) and **Draxxin 25** Injectable Solution (T02; test) in swine as a single IM injection of 2.5 mg tulathromycin/kg BW

| PK Parameter | Draxxin Injectable Solution (reference) | Draxxin 25 Injectable Solution |
|--------------------------------|---|--------------------------------|
| C_{max} (ng/mL) | 551 \pm 148 | 450 \pm 121 |
| AUC _{0-LOQ} (h·ng/mL) | 8134 \pm 1318 | 8227 \pm 1166 |
| AUC _{0-inf} (h·ng/mL) | 8664 \pm 1357 | 8610 \pm 1203 |
| t_{max} (h) | 0.382 \pm 0.121 | 0.669 \pm 0.639 |
| $T_{1/2}$ (h) | 70.1 \pm 25.2 | 67.7 \pm 16.0 |

C_{max} - maximum plasma concentration

AUC_{0-LOQ} - the area under the plasma concentration vs. time curve from time of injection to the limit of quantification of the assay

AUC_{0-inf} - the area under the plasma concentration vs. time curve from time of injection

extrapolated to infinity

T_{max} - the time after initial injection to when C_{max} occurs

$T_{1/2}$ - the plasma elimination half-life of tulathromycin

The ratio of the means between **Draxxin** Injectable Solution (100 mg/mL) and **Draxxin 25** Injectable Solution (25 mg/mL) was contained within the 90% confidence limits of 0.80 – 1.25 for AUC_{0-LOQ} and 0.70 – 1.43 for C_{max} . As a result, **Draxxin 25** Injectable Solution is considered pharmacologically equivalent to **Draxxin** Injectable Solution when administered to swine by IM injection at a dose rate of 2.5 mg tulathromycin/kg BW.

MICROBIOLOGY:

In vitro activity of tulathromycin has been demonstrated against commonly isolated bacterial and mycoplasma pathogens involved in SRD including *Actinobacillus pleuropneumoniae*, *Pasteurella multocida*, *Mycoplasma hyopneumoniae*, *Bordetella bronchiseptica*, *Haemophilus parasuis*, *Streptococcus suis* and *Arcanobacterium (Actinomyces) pyogenes*.

Table 3. The MICs of tulathromycin were determined for isolates obtained from swine enrolled in SRD field studies in the U.S. and Canada during 2000 through 2002 and during 2007-2008.

| Organism | Date isolated | No. Isolates | MIC ₅₀ * µg/mL | MIC ₉₀ * µg/mL | MIC Ranges µg/mL |
|--|---------------|--------------|------------------------------|------------------------------|---------------------|
| <i>Actinobacillus pleuropneumoniae</i> | 2000-2002 | 135 | 16 | 32 | 16 to 32 |
| | 2007-2008 | 89 | 16 | 16 | 4 to 32 |
| <i>Pasteurella multocida</i> | 2000-2002 | 55 | 1 | 2 | 0.5 to > 64 |
| | 2007-2008 | 40 | 1 | 2 | ≤ 0.03 to 2 |
| <i>Mycoplasma hyopneumoniae</i> | 2000-2002 | 30 | 8 | >32 | ≤0.063 to >32 |
| | 2007-2008 | 46 | >64 | >64 | <0.125 to >64 |

* The minimum inhibitory concentration for 50% and 90% of the isolates

EFFICACY:

Plasma concentrations of tulathromycin administered as **Draxxin** Injectable Solution or as **Draxxin 25** Injectable Solution were demonstrated to be pharmacologically equivalent (see CLINICAL PHARMACOLOGY, Comparative Bioavailability Summary). Therefore effectiveness studies conducted with **Draxxin** Injectable Solution support the effectiveness for **Draxxin 25** Injectable Solution.

A total of 266 pigs with naturally occurring SRD were treated with **Draxxin** Injectable Solution in a multi-location field study (5 United States, 1 Canada). Responses to treatment were compared to 267 saline-treated controls. Success was defined as a pig with normal attitude, normal respiration, and a rectal temperature of ≤ 40°C on day 7. The treatment success rate was significantly greater ($P \leq 0.05$) in **Draxxin** Injectable Solution-treated pigs (71.1%) compared to saline-treated pigs (46.4%). Mortality rates were 2.6% (7 of 266) in the **Draxxin** Injectable Solution-treated pigs compared to 9.0% (24 of 267) in the saline-treated controls.

The efficacy of tulathromycin in the treatment of SRD associated with *Mycoplasma hyopneumoniae* was confirmed in two experimentally-induced infection model studies using *M.*

hyopneumoniae strains with MIC of tulathromycin > 64 µg/mL. In each study, 36 pigs were administered saline intramuscularly (IM) at a dosage of 0.025mL/kg body weight and 36 pigs were administered tulathromycin IM at a dosage of 2.5 mg/kg body weight. Treatments were administered ten days after the first *M. hyopneumoniae* inoculation. All pigs were weighed, euthanized and necropsied on Study Day 10. For each pig, the percent of gross pneumonic lesions by lobe was determined. The primary clinical endpoint to determine the efficacy of tulathromycin was the difference in lung lesions scores between treatment groups. The percentage of gross pneumonic lesions was significantly less ($P < 0.0001$) for tulathromycin-treated pigs than for saline-treated pigs in both studies (8.52% vs. 23.62% and 11.31% vs. 26.42%). Treatment with **Draxxin** Injectable Solution did not eliminate *Mycoplasma hyopneumoniae* from infected lungs. The clinical significance of this finding, as it relates to potential relapses and/or persistent subclinical infections, is unknown.

In another multi-location field study to evaluate the control of SRD (5 United States, 1 Canada), 226 pigs exposed to naturally occurring SRD were administered **Draxxin** Injectable Solution. Treatment was initiated when at least 15% of the pigs in the pen expressed clinical signs associated with SRD (rectal temperature $\geq 40^{\circ}\text{C}$ and at least moderate distress in breathing and at least moderate depression). **Draxxin** Injectable Solution-treated pigs had a significant ($P < 0.05$) higher treatment success rate (59%) compared to saline-treated pigs (41%). An animal was classified as a Treatment Success on Study Day 7, if it was alive, and had a respiration score of ≤ 1 (scale of 0 to 3 where 0 is normal), and had a rectal temperature of $< 40^{\circ}\text{C}$. Failure to meet any one of the criteria classified the animal as a Treatment Failure.

ANIMAL SAFETY:

Plasma concentrations of tulathromycin administered as **Draxxin** Injectable Solution or as **Draxxin 25** Injectable Solution were demonstrated to be pharmacologically equivalent (see CLINICAL PHARMACOLOGY, Comparative Bioavailability Summary). Therefore systemic target animal safety studies conducted with **Draxxin** Injectable Solution support the systemic safety for **Draxxin 25** Injectable Solution.

Safety studies were conducted in pigs receiving a single intramuscular dose of 25 mg tulathromycin per kg body weight, or 3 weekly intramuscular doses of 2.5, 7.5 or 12.5 mg/kg body weight. In all groups, transient indications of pain after injection were seen, including restlessness and excessive vocalization. Tremors occurred briefly in one animal receiving 7.5 mg/kg body weight. Discolouration and edema of injection site tissues and corresponding histopathologic changes were seen in animals at all dosages and resolved over time. No other drug-related lesions were observed macroscopically or microscopically.

Sixteen growing pigs were injected with either saline or **Draxxin 25** Injectable Solution as a single injection of 4 mL. Injection site observations included two instances of erythema in the **Draxxin 25**-treated group on Day 1 post-injection. No heat, sensitivity, firmness, necrosis, drainage, or swelling was observed at any injection sites in either treatment group. The gross and microscopic findings in the **Draxxin 25**-treated group were consistent with inflammatory changes induced by injections and were considered to be mild or moderate with progression to macroscopic resolution by Day 28 post-injection and microscopic resolution by Day 42 post-injection.

STORAGE: Store between 15 and 30°C. Contents should be used within 90 days after the first dose is removed.

PRESENTATION: **Draxxin 25** Injectable Solution is available in 100 mL vials.

Zoetis[®] and Draxxin 25 are registered trademark of Zoetis or its Licensors.



Zoetis Canada Inc.
Kirkland, QC H9H 4M7

DIN 02430711**Draxxin^{MD} 25**

solution stérile injectable de tulathromycine

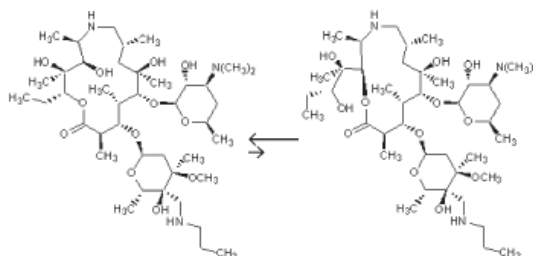
Usage vétérinaire seulement

Antibactérien

pour porcs

DESCRIPTION : La solution injectable **Draxxin^{MD} 25** 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. Chaque mL de la solution injectable **Draxxin 25** renferme 25 mg de tulathromycine, en équivalents de base libre, dans un excipient de propylène glycol.

La solution injectable **Draxxin 25** consiste en un mélange à l'équilibre de deux isomères de tulathromycine, dans un rapport de 9:1. La structure de chacun des isomères est illustrée ci-dessous :

Figure 1.

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]- α -L-ribo-hexopyranosyl)oxy]-2-éthyl-3,4,10-trihydroxy-3,5,8,10,12,14-hexaméthyl-11-[[3,4,6-tridésoxy-3-(diméthylamino)- β -D-xylo-hexopyranosyl]oxy]-1-oxa-6-azacyclopentadécane-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]- α -L-ribo-hexopyranosyl)oxy]-2-[(1S,2R)-1,2-dihydroxy-1-méthylbutyl]-8-hydroxy-3,6,8,10,12-pentaméthyl-9-[[3,4,6-tridésoxy-3-(diméthylamino)- β -D-xylo-hexopyranosyl]oxy]-1-oxa-4-azacyclotridécane-13-one.

INDICATIONS :

La solution injectable **Draxxin 25** est indiquée pour le traitement des maladies respiratoires porcines (MRP) associées à *Actinobacillus pleuropneumoniae*, *Pasteurella multocida* et *Mycoplasma hyopneumoniae* et pour le contrôle des MRP causées par *Actinobacillus pleuropneumoniae*, *Pasteurella multocida* et *Mycoplasma hyopneumoniae* dans des lots d'animaux où les MRP ont été diagnostiquées.

POSOLOGIE ET ADMINISTRATION :

Administrer 2,5 mg/kg de poids corporel (1.0 mL/10 kg), en une seule dose, par injection intramusculaire dans le cou. Ne pas administrer plus de 4 mL au même site d'injection. Chez la plupart des animaux, une réponse au traitement est attendue dans les trois à cinq jours. Si aucune amélioration n'est observée, le diagnostic devrait être réévalué.

Nota : Pour réduire les risques de développement de la résistance aux antimicrobiens, la solution injectable **Draxxin 25** ne devrait être utilisée pour le contrôle des MRP que seulement si on a peu de chances de maîtriser une épidémie par la mise en quarantaine et le traitement des animaux malades. Avant de décider du traitement, les médecins vétérinaires doivent tenir compte de certains facteurs, notamment de la régie générale de la ferme et de facteurs relatifs à l'épidémie.

Tableau 1. Guide posologique de la solution injectable **Draxxin 25** pour les porcs

| Poids de l'animal (kg de poids corporel) | Volume de la dose (mL) |
|---|---------------------------|
| 6 | 0,6 |
| 8 | 0,8 |
| 12 | 1,2 |
| 16 | 1,6 |
| 24 | 2,4 |
| 32 | 3,2 |
| 40 | 4,0 |

CONTRE-INDICATION : La solution injectable **Draxxin 25** est contre-indiquée chez les animaux présentant une hypersensibilité connue aux antibiotiques macrolides.

PRÉCAUTIONS : Les effets de la solution injectable **Draxxin 25** sur la reproduction, la gestation et la lactation des porcs, n'ont pas été déterminés. L'injection intramusculaire chez les porcs 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. L'innocuité de la solution injectable **Draxxin 25** n'a pas été démontrée chez les porcs âgés de moins de 4 semaines.

MISES EN GARDE : Les porcs traités ne doivent pas être abattus à des fins alimentaires dans un délai d'au moins 9 jours après le dernier traitement avec ce médicament. Pour réduire les risques de développement de la résistance aux antimicrobiens, la solution injectable **Draxxin 25** devrait être administrée seulement pour le contrôle d'une épidémie de MRP lorsque des lots de porcs sont à risque élevé pour les MRP.

Garder hors de la portée des enfants.

Remarque: Pour réduire le risque d'un parage excessif au site d'injection, ne pas abattre les porcs avant un délai minimum de 14 jours après le dernier traitement avec ce médicament.

RÉACTIONS INDÉSIRABLES : Occasionnellement, un érythème ou un œdème local transitoire peut se produire après l'injection intramusculaire.

PHARMACOLOGIE CLINIQUE :

Mode d'action : Au pH physiologique, la tulathromycine (une base faible) est environ 50 fois

plus soluble dans un milieu hydrophile que dans un milieu hydrophobe. Cette caractéristique est compatible avec l'activité pathogène extracellulaire typiquement associée aux macrolides¹. On observe des concentrations de tulathromycine nettement plus élevées dans les poumons que dans le plasma. On n'a pas étudié dans quelle mesure les concentrations pulmonaires correspondent à la quantité de médicament libre (actif). Par conséquent, la pertinence clinique de ces fortes concentrations pulmonaires demeure indéterminée.

Bien que la relation entre la tulathromycine et les caractéristiques de son activité antimicrobienne n'ait pas été décrite, les substances appartenant à la classe des macrolides ont tendance à exercer un effet surtout bactériostatique, même si un effet bactéricide peut être observé contre certains agents pathogènes². De plus, cet effet bactéricide tend à être indépendant de la concentration, c'est-à-dire que le taux d'élimination des bactéries ne change pas si la concentration sérique atteint deux à trois fois la concentration minimale inhibitrice (CMI) pour l'agent pathogène cible. Dans ces conditions, la période de temps pendant laquelle les concentrations sériques demeurent supérieures à la CMI devient le principal facteur déterminant pour l'activité antimicrobienne. Les macrolides exercent également un effet post-antibiotique (EPA), dont la durée semble dépendre à la fois du médicament et de l'agent pathogène.

En général, en augmentant la concentration et le temps d'exposition, l'EPA augmentera jusqu'à une durée maximum. Parmi les deux variables, soit la concentration et le temps d'exposition, la première semble être le facteur le plus déterminant pour la durée de l'EPA.

La tulathromycine est éliminée de l'organisme surtout sous forme inchangée, par le biais de l'excrétion biliaire.

¹Carbon, C. 1998. *Pharmacodynamics of Macrolides, Azalides, and Streptogramins: Effect on Extracellular Pathogens. Cli. Infect. Dis.* 27:28-32.

²Nightingale, C.J. 1997. *Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Newer Macrolides. Pediatr. Infect. Dis. J.*, 16:438-443.

Pharmacocinétique : Après l'administration intramusculaire à des porcs à l'engraissement à raison de 2,5 mg/kg de poids corporel, la tulathromycine est complètement et rapidement absorbée ($T_{max} \sim 0,25$ heure), puis rapidement distribuée dans les tissus corporels, atteignant un volume de distribution supérieur à 15 L/kg. Le médicament libre est rapidement évacué de la circulation générale (clairance systémique de 187 mL/h/kg). Cependant, elle présente une longue demi-vie d'élimination terminale (60 à 90 heures) due à un important volume de distribution. Bien que les concentrations pulmonaires de tulathromycine soient nettement plus élevées que les concentrations plasmatiques, l'importance clinique de ces observations demeure indéterminée. Aucune différence n'a été observée entre les animaux des deux sexes quant aux paramètres pharmacocinétiques.

Synthèse des données comparatives de biodisponibilité : Les concentrations plasmatiques de tulathromycine après une injection intramusculaire de 2,5 mg/kg de poids corporel étaient comparables, peu importe si les porcs avaient reçu la solution injectable **Draxxin** (100 mg/mL) ou la solution injectable **Draxxin 25** (25 mg/mL). Le tableau 2 résume les résultats des paramètres pharmacocinétiques mesurés par groupe de traitement.

Tableau 2. Résumé des résultats pharmacocinétiques (moyenne \pm ET) par traitement après l'administration de la solution injectable **Draxxin** (produit de référence; n = 32) ou de la solution injectable **Draxxin 25** (produit à l'étude; n = 30) à des porcs à raison d'une injection intramusculaire unique de 2,5 mg de tulathromycine par kg de poids corporel.

| Paramètre pharmacocinétique | Solution injectable Draxxin (produit de référence) | Solution injectable Draxxin 25 |
|--------------------------------|---|---------------------------------------|
| C _{max} (ng/mL) | 551 ± 148 | 450 ± 121 |
| ASC _{0-LDM} (h·ng/mL) | 8134 ± 1318 | 8227 ± 1166 |
| ASC _{0-inf} (h·ng/mL) | 8664 ± 1357 | 8610 ± 1203 |
| T _{max} (h) | 0,382 ± 0,121 | 0,669 ± 0,639 |
| T _{1/2} (h) | 70,1 ± 25,2 | 67,7 ± 16,0 |

C_{max} : concentration plasmatique maximale.

ASC_{0-LDM} : aire sous la courbe de la concentration plasmatique en fonction du temps, entre le moment de l'injection et celui où la limite de mesure (LDM) est atteinte.

ASC_{0-inf} : aire sous la courbe de la concentration plasmatique en fonction du temps, extrapolée entre le moment de l'injection et l'infini.

T_{max} : temps écoulé entre l'injection et l'atteinte de la C_{max}.

T_{1/2} : demi-vie d'élimination plasmatique de la tulathromycine.

Le rapport des moyennes entre la solution injectable **Draxxin** (100 mg/mL) et la solution injectable **Draxxin 25** (25 mg/mL) se situait à l'intérieur des limites de l'intervalle de confiance de 90 % de 0,80-1,25 pour l'ASC_{0-LDM} et de 0,70-1,43 pour la C_{max}. Par conséquent, la solution injectable **Draxxin 25** est considérée comme étant pharmacologiquement équivalente à la solution injectable **Draxxin** lorsqu'elle est administrée à des porcs par voie intramusculaire à la dose de 2,5 mg de tulathromycine par kg de poids corporel.

MICROBIOLOGIE :

La tulathromycine a démontré une activité *in vitro* contre les bactéries et mycoplasmes habituellement associés aux MRP, dont *Actinobacillus pleuropneumoniae*, *Pasteurella multocida*, *Mycoplasma hyopneumoniae*, *Bordetella bronchiseptica*, *Haemophilus parasuis*, *Streptococcus suis* et *Arcanobacterium (Actinomyces) pyogenes*.

Tableau 3. Les CMI de la tulathromycine ont été déterminées pour des isolats obtenus de porcs souffrant de MRP dans des études cliniques réalisées au Canada et aux É.-U. entre les années 2000 et 2002 et dans les années 2007-2008.

| Organisme | Date d'isolation | n ^{bre} d'isolats | CMI ₅₀ * µg/mL | CMI ₉₀ * µg/mL | Plages de CMI µg/mL |
|--|------------------|----------------------------|------------------------------|------------------------------|------------------------|
| <i>Actinobacillus pleuropneumoniae</i> | 2000-2002 | 135 | 16 | 32 | 16 à 32 |
| | 2007-2008 | 89 | 16 | 16 | 4 à 32 |
| <i>Pasteurella multocida</i> | 2000-2002 | 55 | 1 | 2 | 0.5 à > 64 |
| | 2007-2008 | 40 | 1 | 2 | ≤ 0.03 à 2 |
| <i>Mycoplasma hyopneumoniae</i> | 2000-2002 | 30 | 8 | >32 | ≤0.063 à >32 |
| | 2007-2008 | 46 | >64 | >64 | <0.125 à >64 |

* Concentration minimale inhibitrice pour 50 % et 90 % des isolats.

EFFICACITÉ :

Il a été démontré que les concentrations plasmatiques de tulathromycine atteintes après l'administration de la solution injectable **Draxxin** ou de la solution injectable **Draxxin 25** étaient

pharmacologiquement équivalentes (voir la rubrique PHARMACOLOGIE CLINIQUE, Synthèse des données comparatives de biodisponibilité). Par conséquent, les études d'efficacité menées sur la solution injectable **Draxxin** appuient également l'efficacité de la solution injectable

Draxxin 25.

Un total de 266 porcs ayant contracté des MRP de façon naturelle ont été traités avec la solution injectable **Draxxin** dans le cadre de six études multisites sur le terrain (cinq aux É.-U. et une au Canada). Les réponses au traitement ont été comparées à celles obtenues avec une solution salée (267 sujets témoins). Un porc présentant un comportement normal, une respiration normale et une température rectale ≤ 40 °C au jour 7 était considéré guéri. Le pourcentage de guérison a été significativement plus élevé ($p \leq 0,05$) (71,1 %) chez les porcs traités avec la solution injectable **Draxxin** que chez les porcs témoins (46,4 %). Le taux de mortalité était de 2,6 % (7 de 266) chez les porcs traités avec la solution injectable **Draxxin**, contre 9,0 % (24 de 267) chez les porcs témoins.

L'efficacité de la tulathromycine dans le traitement des MRP associées à *Mycoplasma hyopneumoniae* a été confirmée dans deux études expérimentales selon un modèle d'infection provoquée, en utilisant des souches de *M. hyopneumoniae* dont les CMI vis-à-vis de la tulathromycine étaient > 64 µg/mL. Pour chaque étude, on a administré à 36 porcs par voie intramusculaire (IM) une solution saline à la dose de 0,025mL/kg de poids vif et à 36 autres la tulathromycine par voie IM à la dose de 2,5 mg/kg de poids vif. Les traitements ont été administrés 10 jours après la première inoculation de *M. hyopneumoniae*. Tous les porcs ont été pesés, euthanasiés et autopsiés au jour 10 de l'étude. Pour chaque porc, le pourcentage de lésions pneumoniques macroscopiques a été mesuré. Le premier critère clinique pour évaluer l'efficacité de la tulathromycine était la différence des cotes de lésions pneumoniques entre les deux groupes de traitement. Le pourcentage de lésions pneumoniques macroscopiques a été significativement moins élevé ($p < 0,0001$) chez les animaux traités avec la tulathromycine que chez les porcs traités avec la solution saline (8,52 % contre 23,62 % et 11,31 % contre 26,42 %). Le traitement avec la solution injectable **Draxxin** n'a pas éliminé *Mycoplasma hyopneumoniae* des poumons infectés. La portée clinique de cette observation, du fait qu'elle se rapporte à des rechutes potentielles et/ou à des infections subcliniques persistantes, est inconnue.

Dans une autre étude multisites sur le terrain (cinq aux É.-U. et une au Canada) portant sur le contrôle des MRP, 226 porcs exposés aux MRP de façon naturelle ont été traités avec la solution injectable **Draxxin**. Le traitement a été amorcé lorsque au moins 15 % des porcs montraient des signes cliniques associés aux MRP (température rectale ≥ 40 °C; détresse respiratoire et abattement au moins modérés). Le pourcentage de guérison a été significativement plus élevé ($p < 0,05$) chez les porcs traités avec la solution injectable **Draxxin** (59 %) que chez les porcs témoins (41 %). Un animal était considéré guéri au jour 7 de l'étude s'il était vivant, s'il avait un score respiratoire ≤ 1 (sur une échelle de 0 à 3, où 0 équivaut à normal) et un score d'abattement ≤ 1 (sur une échelle de 0 à 3, où 0 équivaut à normal), et s'il avait une température rectale ≤ 40 °C. L'impossibilité de satisfaire à l'un de tous ces critères classait l'animal comme un échec de traitement.

INNOCUITÉ CHEZ L'ANIMAL :

Il a été démontré que les concentrations plasmatiques de tulathromycine atteintes après l'administration de la solution injectable **Draxxin** ou de la solution injectable **Draxxin 25** étaient pharmacologiquement équivalentes (voir la rubrique PHARMACOLOGIE CLINIQUE, Synthèse des données comparatives de biodisponibilité). Par conséquent, les études d'innocuité chez

l'animal cible menées sur la solution injectable **Draxxin** appuient également l'innocuité de la solution injectable **Draxxin 25**.

Des études d'innocuité ont été réalisées chez des porcs recevant une dose intramusculaire unique de 25 mg de tulathromycine par kg de poids corporel, ou trois traitements hebdomadaires de 2,5, 7,5 ou 12,5 mg/kg. Des signes passagers de douleur, notamment une agitation et une vocalisation excessive, ont été observés au moment de l'injection. Des tremblements sont brièvement apparus chez un animal ayant reçu 7,5 mg/kg. Une décoloration et un œdème des tissus du site d'injection, de même que les modifications histopathologiques correspondantes, ont été observés chez les animaux à toutes les posologies; ces signes sont disparus avec le temps. Aucune lésion macroscopique ni microscopique associée au médicament n'a été observée. Seize porcs en croissance ont reçu une seule injection de 4 mL d'une solution saline ou de la solution injectable **Draxxin 25**. Les réactions observées au site d'injection ont été deux cas d'érythème dans le groupe traité par la solution injectable **Draxxin 25** le jour 1 après l'injection. On n'a pas noté de chaleur, de sensibilité, d'induration, de nécrose, d'écoulement ou d'enflure aux sites d'injection dans ni l'un ni l'autre des groupes de traitement. Les réactions microscopiques et macroscopiques observées dans le groupe traité par la solution injectable **Draxxin 25** concordaient avec les changements inflammatoires causés par les injections et étaient considérées comme étant légères ou modérées. Les réactions macroscopiques et microscopiques se sont résorbées progressivement en l'espace de 28 jours et de 42 jours après l'injection respectivement.

ENTREPOSAGE : Entreposer entre 15 et 30 °C. Tout le contenu doit être utilisé 90 jours ou moins après la première utilisation.



PRÉSENTATION : La solution injectable **Draxxin 25** est offerte en flacons de 100 mL. Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

Zoetis^{MD} et Draxxin sont des marques déposées de Zoetis ou de ses concédants.







Zoetis Canada Inc.
Kirkland, QC H9H 4M7

Inner Label – 100 mL

| | | |
|--|--|--|
| <p>Ingrédient médicamenteux : 25 mg de tulathromycine, par mL.</p> <p>Posologie et administration : Administer dans le cou par injection intramusculaire chez les porcs une seule dose de 2,5 mg par kg de poids corporel. Ne pas injecter plus de 4 mL par site d'injection.</p> <p>Entreposage : Entreposer entre 15 et 30 °C. Tout le contenu doit être utilisé 90 jours ou moins après la première utilisation.</p> <p>VOIR LE DÉPLIANT POUR LES MISES EN GARDE ET LE MODE D'EMPLOI AU COMPLET.</p> <p>Lot Exp</p> | <p>DIN 02430711</p> <p> Draxxin^{®/MD} 25 <i>tulathromycin sterile injectable solution</i> <i>solution stérile injectable de tulathromycine</i></p> <p>Veterinary Use Only Usage vétérinaire seulement</p> <p>antibacterial/antibactérien</p> <p>for swine pour porcs</p> <p><i>Net 100 mL</i></p>  | <p>Medicinal Ingredient: Tulathromycin, 25 mg/mL</p> <p>Dosage and Administration: Administer in the neck by intramuscular injection a single dose of 2.5 mg/kg body weight. Do not inject more than 4 mL per injection site.</p> <p>Storage: Store between 15 and 30°C. Contents should be used within 90 days after the first dose is removed.</p> <p>SEE PACKAGE INSERT FOR WARNINGS AND COMPLETE DIRECTIONS FOR USE.</p> <p>Zoetis Canada Inc. Kirkland QC H9H 4M7</p> |
|--|--|--|

100 mL Carton Label

| Main Panel | Side Panel |
|--|--|
| <p>DIN 02430711</p> <p> Draxxin® 25 <i>tulathromycin sterile injectable solution</i></p> <p>Veterinary Use Only</p> <p>antibacterial</p> <p>for swine</p> <p>WARNINGS: Treated pigs must not be slaughtered for use in food for at least 9 days after the latest treatment with this drug. To limit the potential development of antimicrobial resistance, Draxxin 25 Injectable Solution should only be used for control of SRD outbreak when groups of pigs are at high risk of developing SRD.</p> <p>Keep out of reach of children.</p> <p>Note: To reduce the possibility of excess trim at the injection site, do not slaughter swine for at least 14 days after the latest treatment with this drug.</p> <p><i>Net 100 mL</i></p> | <p>Medicinal Ingredient: Tulathromycin, 25 mg/mL</p> <p>Indications: For the treatment of swine respiratory disease (SRD) associated with <i>Actinobacillus pleuropneumoniae</i>, <i>Pasteurella multocida</i> and <i>Mycoplasma hyopneumoniae</i> and for the control of SRD caused by <i>A. pleuropneumoniae</i>, <i>P. multocida</i> and <i>M. hyopneumoniae</i> in groups of pigs where SRD has been diagnosed.</p> <p>Dosage and Administration: Administer in the neck by intramuscular injection a single dose of 2.5 mg/kg body weight. Do not inject more than 4 mL per injection site.</p> <p>Storage: Store between 15 and 30°C. Contents should be used within 90 days after the first dose is removed.</p> <p>SEE PACKAGE INSERT FOR COMPLETE DIRECTIONS FOR USE.</p> <p>· Zoetis® and Draxxin 25 are registered trademarks of Zoetis or its licensors</p> <p> Zoetis Canada Inc. Kirkland, QC H9H 4M7</p> <p>LOT EXP</p> |

| | |
|---|---|
| <p>DIN 02430711</p> <p> Draxxin^{MD} 25 <i>solution stérile injectable de tulathromycine</i></p> <p>Usage vétérinaire seulement</p> <p>antibactérien</p> <p>pour porcs</p> <p>MISES EN GARDE : Les porcs traités ne doivent pas être abattus à des fins alimentaires dans un délai d'au moins 9 jours après le dernier traitement avec ce médicament. Pour réduire les risques de développement de la résistance aux antimicrobiens, la solution injectable Draxxin 25 devrait être administrée seulement pour le contrôle d'une épidémie de MRP lorsque des lots de porcs sont à risque élevé pour les MRP. Garder hors de la portée des enfants.</p> <p>Remarque: Pour réduire le risque d'un parage excessif au site d'injection, ne pas abattre les porcs avant un délai minimum de 14 jours après le dernier traitement avec ce médicament.</p> <p><i>Net 100 mL</i></p> | <p>Ingrédient médicamenteux : 25 mg de tulathromycine, par mL</p> <p>Indications : pour le traitement des maladies respiratoires porcines (MRP) associées à <i>Actinobacillus pleuropneumoniae</i>, <i>Pasteurella multocida</i> et <i>Mycoplasma hyopneumoniae</i> et pour le contrôle des MRP causées par <i>A. pleuropneumoniae</i>, <i>P. multocida</i> et <i>M. hyopneumoniae</i> dans des lots d'animaux où les MRP ont été diagnostiquées.</p> <p>Posologie et administration: Administrer dans le cou par injection intramusculaire une seule dose de 2,5 mg par kg de poids corporel. Ne pas injecter plus de 4 mL par site d'injection.</p> <p>Entreposage : Entreposer entre 15 et 30 °C. Tout le contenu doit être utilisé 90 jours ou moins après la première utilisation.</p> <p>VOIR LE DÉPLIANT POUR LE MODE D'EMPLOI COMPLET</p> <p><i>Zoetis^{MD} et Draxxin 25 sont des marques déposées de Zoetis ou de ses concédants.</i></p> <p> Zoetis Canada Inc. Kirkland, QC H9H 4M7</p> |
|---|---|