

CEVAXEL RTU BILINGUAL Label - C581X-3100203

50 mL x = 1

100 mL X = 2

250 mL X = 3

(FRONT – Main layer)

Veterinary Use Only Usage vétérinaire seulement



Cevaxel® RTU

Ceftiofur injectable suspension

Sterile

Suspension injectable de ceftiofur

Stérile

DIN 02458861

Antibiotic / Antibiotique

For swine and cattle

(including lactating dairy cattle)

Pour porcs et bovins

(incluant les vaches laitières en lactation)

WARNINGS : Refer to side panel.

MISES EN GARDE : Référer au panneau latéral.

XXX mL

(SIDE – Main layer)

WARNINGS: Treated animals must not be slaughtered for use as food for at least 2 days for swine and 3 days for cattle after the latest treatment with this drug. No milk discard time is required when this product is used according to label directions and dosage. Use of dosages in excess of those indicated or administration by unapproved routes such as subcutaneous in swine, intramuscular and intramammary in cattle, may lead to illegal residues in edible tissues and/or in milk. Antimicrobial drugs, including penicillins and cephalosporins can cause allergic reactions in sensitized individuals. To minimize the possibility of such a reaction, users of such antimicrobial products, including ceftiofur, are advised to avoid direct contact of the product with the skin, eyes, and mucous membranes. To limit the development of antimicrobial resistance: Cevaxel® RTU should not be used as a mass medication for feedlot cattle and swine. Cevaxel® RTU should only be used to treat individual animals as per the Indications. The choice of Cevaxel® RTU as the most appropriate treatment should be confirmed by clinical experience

CEVAXEL RTU BILINGUAL Label - C581X-3100203

50 mL x = 1

100 mL X = 2

250 mL X = 3

supported where possible by pathogen culture and drug susceptibility testing. The extra-label drug use of Cevaxel® RTU is not recommended.

KEEP OUT OF REACH OF CHILDREN.

C581X-3110203

MISES EN GARDE :

Les animaux traités ne doivent pas être abattus à des fins alimentaires dans un délai d'au moins 2 jours pour les porcs et 3 jours pour les bovins, après le dernier traitement avec ce médicament. Aucune période de retrait du lait n'est requise lorsque ce produit est utilisé selon les indications et la posologie. L'utilisation de doses supérieures aux doses indiquées ou l'administration par une voie non approuvée (par exemple, sous-cutanée chez le porc ou intramusculaire et intramammaire chez les bovins), peut entraîner la présence de résidus non conformes dans les tissus comestibles et/ou le lait. Les médicaments antimicrobiens, dont les pénicillines et les céphalosporines, peuvent causer une réaction allergique chez les personnes hypersensibilisées. Afin de minimiser les risques d'une telle réaction, les utilisateurs de produits antimicrobiens, ceftiofur compris, devraient en éviter le contact direct avec la peau, les yeux et les muqueuses. Pour réduire le développement de résistance aux antimicrobiens : Cevaxel® RTU ne devrait pas être utilisé à des fins de traitement à grande échelle chez les bovins en parc d'engraissement et chez les porcs. Cevaxel® RTU devrait être utilisé uniquement pour le traitement individuel d'animaux selon les indications. La décision de prescrire Cevaxel® RTU comme traitement de choix doit reposer sur une expérience clinique et appuyée, si possible, par une culture de l'agent pathogène ainsi que par un antibiogramme. L'utilisation Cevaxel® RTU en dérogation des directives de l'étiquette n'est pas recommandée.

GARDER HORS DE PORTÉE DES ENFANTS.

Secondary layer

MEDICINAL INGREDIENT: 50 mg ceftiofur (as ceftiofur hydrochloride) per mL

STORAGE: Store between 15°C and 25°C. Protect from light.

See insert for complete directions for use including dosage and administration.

Shake well before using.

Ceva Animal Health Inc., 150 Research Lane, Suite 225 Guelph ON N1G 4T2

CEVAXEL RTU BILINGUAL Label - C581X-3100203

50 mL x = 1

100 mL X = 2

250 mL X = 3

1-800-510-8864

®Cevaxel RTU is a registered trade mark of Ceva Santé Animale, France

INGRÉDIENT MÉDICINAL : 50 mg de ceftiofur (sous forme de chlorhydrate de ceftiofur)
par mL

ENTREPOSAGE : Entreposer entre 15°C et 25 °C.. Protéger de la lumière.

Voir le dépliant pour les indications et le mode d'emploi au complet.

Bien agiter avant l'emploi.

Lot:

Exp:

®Cevaxel RTU est une marque déposée de Ceva Santé Animale, France

CEVAXEL RTU BILINGUAL CARTON - C581X-3110203

50 mL x = 1

100 mL x = 2

250 mL x = 3

(ENGLISH MAIN PANEL)

Veterinary Use Only

 Cevaxel[®] RTU

**Ceftiofur
injectable suspension**

Sterile

DIN 02458861

Antibiotic

For swine and cattle
(including lactating dairy cattle)

xx mL

WARNINGS: Treated animals must not be slaughtered for use as food for at least 2 days for swine and 3 days for cattle after the latest treatment with this drug. No milk discard time is required when this product is used according to label directions and dosage. Use of dosages in excess of those indicated or administration by unapproved routes such as subcutaneous in swine, intramuscular and intramammary in cattle, may lead to illegal residues in edible tissues and/or in milk. Antimicrobial drugs, including penicillins and cephalosporins can cause allergic reactions in sensitized individuals. To minimize the possibility of such a reaction, users of such antimicrobial products, including ceftiofur, are advised to avoid direct contact of the product with the skin, eyes, and mucous membranes. To limit the development of antimicrobial resistance: Cevaxel[®] RTU should not be used as a mass medication for feedlot cattle and swine. Cevaxel[®] RTU should only be used to treat individual animals as per the Indications. The choice of Cevaxel[®] RTU as the most appropriate treatment should be confirmed by clinical experience supported where possible by pathogen culture and drug susceptibility testing. The extra-label drug use of Cevaxel[®] RTU is not recommended.

KEEP OUT OF REACH OF CHILDREN.

ENGLISH SIDE PANEL

CEVAXEL RTU BILINGUAL CARTON - C581X-3110203

50 mL x = 1

100 mL x = 2

250 mL x = 3

NOTE: Swine: To avoid the possibility of trimming at the site of injection, do not slaughter swine for up to 11 days after the latest treatment with this drug. **Cattle:** To avoid the possibility of trimming at the site of injection in the neck, do not slaughter for at least 11 days after the latest subcutaneous (SC) treatment with this drug.

MEDICINAL INGREDIENT: 50 mg ceftiofur (as ceftiofur hydrochloride) per mL.

INDICATIONS: Swine: For the treatment of swine bacterial respiratory disease (swine bacterial pneumonia) associated with *A. pleuropneumoniae* and *P. multocida*.

Cattle (including lactating dairy cattle): For the treatment of bovine respiratory disease (BRD, shipping fever, pneumonia) associated with *M. haemolytica*, *P. multocida* and *H. somni* and of acute bovine interdigital necrobacillosis (footrot, pododermatitis) associated with *F. necrophorum* and *B. melaninogenicus*.

DOSAGE AND ADMINISTRATION: Shake well before using. Administered dose volume should not exceed 10 mL per injection site. **Swine:** Administer by IM injection of 3.0 mg ceftiofur per kg of body weight (/kg BW). Treatment should be repeated every 24 hours for a total of 3 treatments.

Cattle: Administer by SC injection only. For bovine respiratory disease and acute bovine interdigital necrobacillosis, administer 1.0 mg ceftiofur per kg BW. Treatment should be repeated every 24 hours for a total of 3 treatments.

STORAGE: Store between 15°C and 25°C. Protect from light.

See insert for complete indications and directions for use.

Ceva Animal Health Inc. 150 Research Lane, Suite 225, Guelph ON N1G 4T2

1-800-510-8864

® Cevaxel RTU is a registered trade mark of Ceva Santé Animale, France

® Cevaxel RTU est une marque déposée de Ceva Santé Animale, France
C581X-3110203

FRENCH MAIN PANEL

Usage vétérinaire seulement

CEVAXEL RTU BILINGUAL CARTON - C581X-3110203

50 mL x = 1

100 mL x = 2

250 mL x = 3



Cevaxel[®] RTU

**Suspension injectable de
ceftiofur**

Stérile

DIN 02458861

Antibiotique

Pour porcs et bovins

(incluant les vaches laitières en lactation)

xx mL

MISES EN GARDE :

Les animaux traités ne doivent pas être abattus à des fins alimentaires dans un délai d'au moins 2 jours pour les porcs et 3 jours pour les bovins, après le dernier traitement avec ce médicament. Aucune période de retrait du lait n'est requise lorsque ce produit est utilisé selon les indications et la posologie.

L'utilisation de doses supérieures aux doses indiquées ou l'administration par une voie non approuvée (par exemple, sous-cutanée chez le porc ou intramusculaire et intramammaire chez les bovins), peut entraîner la présence de résidus non conformes dans les tissus comestibles et/ou le lait. Les médicaments antimicrobiens, dont les pénicillines et les céphalosporines, peuvent causer une réaction allergique chez les personnes hypersensibilisées. Afin de minimiser les risques d'une telle réaction, les utilisateurs de produits antimicrobiens, ceftiofur compris, devraient en éviter le contact direct avec la peau, les yeux et les muqueuses. Pour réduire le développement de résistance aux antimicrobiens :

Cevaxel[®] RTU ne devrait pas être utilisé à des fins de traitement à grande échelle chez les bovins en parc d'engraissement et chez les porcs. Cevaxel[®] RTU devrait être utilisé uniquement pour le traitement individuel d'animaux selon les indications. La décision de prescrire la suspension stérile Cevaxel[®] RTU comme traitement de choix doit reposer sur une expérience clinique et appuyée, si possible, par une culture de l'agent pathogène ainsi que par un antibiogramme. L'utilisation de Cevaxel[®] RTU en dérogation des directives de l'étiquette n'est pas recommandée.

GARDER HORS DE PORTÉE DES ENFANTS.

CEVAXEL RTU BILINGUAL CARTON - C581X-3110203

50 mL x = 1

100 mL x = 2

250 mL x = 3

FRENCH SIDE PANEL

NOTE : Porcs : Afin de prévenir la possibilité d'un parage au site d'injection, ne pas abattre les porcs dans un délai d'au moins 11 jours après le dernier traitement avec ce médicament.

Bovins : Afin de prévenir la possibilité d'un parage au site d'injection, ne pas abattre les bovins dans un délai d'au moins 11 jours après le dernier traitement sous-cutané (SC) dans le cou.

INGRÉDIENT MÉDICINAL : 50 mg de ceftiofur (sous forme de chlorhydrate de ceftiofur) par mL.

INDICATIONS : Porcs : Pour le traitement des maladies respiratoires bactériennes (pneumonie bactérienne porcine) associées à *A. pleuropneumoniae* et *P. multocida*.

Bovins (incluant les vaches laitières en lactation) : Pour le traitement des maladies respiratoires bovines (fièvre du transport, pneumonie) associées à *M. haemolytica*, *P. multocida* et *H. somni*; et la nécrobacillose interdigitée (piétin, pododermatite) associée à *F. necrophorum* et *B. melaninogenicus*.

POSOLOGIE ET ADMINISTRATION :

Bien agiter avant l'emploi. Ne pas administrer une dose de plus de 10 mL par site d'injection.

Porcs : Administrer par voie IM 3,0 mg de ceftiofur par kg de poids corporel (/kg PC). Le traitement devrait être répété aux 24 heures pour un total de 3 traitements.

Bovins : Administrer par voie SC seulement. Pour le traitement des maladies respiratoires bovines et pour le traitement de la nécrobacillose interdigitée, administrer 1,0 mg de ceftiofur /kg PC. Le traitement devrait être répété aux 24 heures pour un total de 3 traitements.

ENTREPOSAGE : Entreposer entre 15°C et 25 °C. Protéger de la lumière.

Voir le dépliant pour les indications et le mode d'emploi au complet.

CEVAXEL RTU BILINGUAL CARTON - C581X-3110203

50 mL x = 1

100 mL x = 2

250 mL x =3

Top Panel

 **Cevaxel® RTU**

**Ceftiofur
injectable suspension**

**Suspension injectable de
ceftiofur**

Lot:

Exp.:

Veterinary Use Only

Ceva

 Cevaxel® RTU

Ceftiofur injectable suspension

DIN 02458861

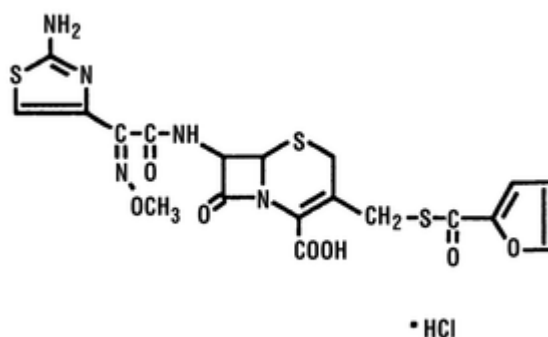
Sterile

DESCRIPTION: Cevaxel® RTU Sterile Suspension is a ready to use sterile suspension containing the hydrochloride salt of ceftiofur.

Ceftiofur is a third generation cephalosporin antibiotic active against gram-positive and gram-negative bacteria including β -lactamase-producing strains. Like other cephalosporins, ceftiofur is bactericidal, *in vitro*, resulting from inhibition of cell wall synthesis.

Each mL of sterile suspension contains as medicinal ingredient, 50 mg ceftiofur (as ceftiofur hydrochloride), as non-medicinal ingredients, 5.0 mg anhydrous colloidal silica, 10.0 mg sorbitan oleate, and propylene glycol dicaprylocaprate (q.s.).

Figure 1. The chemical structure of ceftiofur hydrochloride



The chemical name of ceftiofur hydrochloride: 5-Thia-1-azabicyclo[4,2.0]oct-2-ene-2-carboxylic acid, 7-[[[(2-amino-4-thiazolyl) (methoxyimino)-acetyl]amino]-3-[[[(2-furanylcarbonyl) thio] methyl]-8-oxo-,hydrochloride salt [6R-[6a,7b(Z)]]-.

INDICATIONS:

Swine: Cevaxel® RTU Sterile Suspension is indicated for the treatment of swine bacterial respiratory disease (swine bacterial pneumonia) associated with *Actinobacillus pleuropneumoniae* and *Pasteurella multocida*.

Cattle (including lactating dairy cattle): Cevaxel® RTU Sterile Suspension is indicated for the treatment of bovine respiratory disease (BRD, shipping fever, pneumonia) associated with *Mannheimia haemolytica*, *Pasteurella multocida* and *Histophilus somni* and for the treatment of

CEVAXEL RTU BILINGUAL INSERT - C5814-3120203

acute bovine interdigital necrobacillosis (footrot, pododermatitis) associated with *Fusobacterium necrophorum* and *Bacteroides melaninogenicus*.

DOSAGE AND ADMINISTRATION:

Shake well before using (10 seconds or until the contents are re-suspended). The concentration of the suspension remains uniform for up to 25 minutes after thorough shaking. Injection in the neck region is recommended for both species. Do not administer more than 10 mL per injection site.

Proper injection technique should be used when administering Cevaxel[®] RTU Sterile Suspension including adjusting the needle insertion point to avoid major blood vessels and major nerves and using a needle of suitable gauge and length (16 gauge or larger, 1 to 1 1/2 inches long).

Swine: Administer by intramuscular (IM) injection only in swine 3.0 mg ceftiofur per kg of body weight (1 mL per 17 kg body weight). Treatment should be repeated every 24 hours for a total of 3 treatments.

Cattle: Administer by subcutaneous (SC) injection only. For bovine respiratory disease and acute bovine interdigital necrobacillosis, administer at a dosage of 1.0 mg ceftiofur per kg of body weight (1 mL per 50 kg body weight). Treatment should be repeated every 24 hours for a total of 3 treatments. Additional treatments may be administered on days 4 and 5 for animals which do not show a satisfactory response (not recovered) after the initial 3 treatments.

CONTRAINDICATIONS:

The use of Cevaxel[®] RTU Sterile Suspension is contraindicated in animals previously found to be hypersensitive to the drug.

CAUTIONS:

The use of ceftiofur in pregnant swine or swine intended for breeding has not been evaluated and is therefore not recommended. Use in cattle and swine can cause a transient local tissue reaction that may result in trim loss of edible tissue at slaughter.

WARNINGS:

Treated animals must not be slaughtered for use as food for at least 2 days for swine and 3 days for cattle after the latest treatment with this drug. No milk discard time is required when this product is used according to label directions and dosage. Use of dosages in excess of those indicated on this drug product label or administration by unapproved routes such as subcutaneous in swine, intramuscular and intramammary in cattle, may lead to illegal residues in edible tissues and/or in milk. Antimicrobial drugs, including penicillins and cephalosporins can cause allergic reactions in sensitized individuals. To minimize the possibility of such a reaction, users of such antimicrobial products, including ceftiofur, are advised to avoid direct contact of the product with the skin, eyes, and mucous membranes. To limit the development of antimicrobial resistance:

- Cevaxel[®] RTU should not be used as a mass medication for feedlot cattle and swine.
- Cevaxel[®] RTU should only be used to treat individual animals as per the Indications.
- The choice of Cevaxel[®] RTU as the most appropriate treatment should be confirmed by clinical experience supported where possible by pathogen culture and drug susceptibility testing.
- The extra-label drug use of Cevaxel[®] RTU is not recommended.

KEEP OUT OF REACH OF CHILDREN.

NOTE:

Swine: To avoid the possibility of trimming at the site of injection, do not slaughter swine for at least 11 days after the latest treatment with this drug.

Cattle: To avoid the possibility of trimming at the site of injection in the neck, do not slaughter for at least 11 days after the latest SC treatment with this drug.

CLINICAL PHARMACOLOGY:

Ceftiofur administered as either ceftiofur sodium or ceftiofur hydrochloride is metabolized rapidly to desfuroylceftiofur, the primary metabolite.

Comparable bioavailability of ceftiofur hydrochloride sterile suspension and ceftiofur sodium sterile powder was demonstrated after IM administration of 3.0 and 5.0 mg ceftiofur per kg body weight in swine and cattle after IM or SC administration of ceftiofur hydrochloride and IM administration of ceftiofur sodium at 2.2 mg ceftiofur per kg of body weight.

Swine: After administration of a single IM dose of ceftiofur hydrochloride at 3.0 mg ceftiofur equivalents per kg of body weight, maximum plasma concentrations in the order of 12 µg/mL

were obtained within 1 to 4 hours. The area under the plasma concentration vs. time curve from the time of injection to the limit of quantification of the assay (0.150 µg/mL) was 216 ± 28.0 µg•hr/mL, and the plasma half-life was approximately 17 hours. At 24 hours plasma concentrations of ceftiofur and its primary biologically active metabolite averaged 2.97 ± 0.663 µg/mL. This value represents approximately 30 times the MIC₉₀ for *Actinobacillus pleuropneumoniae* and *Pasteurella multocida* (MIC₉₀ ≤ 0.03 µg/mL). Plasma ceftiofur concentration remained above 0.2 µg/mL for 77.2 ± 10.7 hours, which is approximately 7 times greater than the MIC₉₀ for *Actinobacillus pleuropneumoniae* and *Pasteurella multocida*. Thus, administration of ceftiofur to swine as either the sodium or hydrochloride salt at a dose of 3 mg/kg provides effective concentrations of ceftiofur and desfuroylceftiofur metabolites in plasma above the MIC₉₀ for the labelled pathogens *Actinobacillus pleuropneumoniae* and *Pasteurella multocida* for the 24 hour period between the dosing intervals. Twelve hours after the last of 3 daily IM injections of radiolabelled ceftiofur hydrochloride at a dose of 3.0 mg ceftiofur per kg of body weight, concentrations of total ceftiofur in the lungs of pigs averaged 2.08 ± 0.55 µg/g.

Cattle: Administration of ceftiofur to cattle as either the sodium or hydrochloride salt at a single dose rate of 1.1 mg ceftiofur equivalents per kg of body weight daily for 3 days provides effective concentrations of ceftiofur and desfuroylceftiofur metabolites in plasma above the MIC₉₀ for the bovine respiratory disease (BRD) label pathogens *Mannheimia haemolytica*, *Pasteurella multocida* and *Histophilus somni*. Ceftiofur hydrochloride sterile suspension and ceftiofur sodium have comparable bioavailability in plasma when an equivalent dose is administered.

The relationship between plasma concentrations of ceftiofur and desfuroylceftiofur metabolites above the MIC₉₀ in plasma and efficacy has not been established for the treatment of bovine interdigital necrobacillosis (footrot) associated with *Fusobacterium necrophorum* and *Bacteroides melaninogenicus*.

MICROBIOLOGY:

Swine: Ceftiofur has demonstrated excellent *in vitro* and *in vivo* activity against *Actinobacillus pleuropneumoniae* and *Pasteurella multocida* which are associated, singly or in combination, with swine bacterial respiratory disease (swine bacterial pneumonia). A summary of minimum inhibitory concentrations (MIC) for swine bacterial respiratory disease pathogens is presented in Table 1.

Bovine: Ceftiofur has demonstrated excellent *in vitro* and *in vivo* activity against *Mannheimia haemolytica*, *Pasteurella multocida* and *Histophilus somni*, the 3 major pathogenic bacteria associated with bovine respiratory disease (BRD, pneumonia, shipping fever). *In vitro* activity has been demonstrated against *Arcanobacterium pyogenes*, another bacterial pathogen associated with BRD. The clinical significance of this *in vitro* activity is not known. Studies with ceftiofur have demonstrated *in vitro* and *in vivo* activity against *Fusobacterium necrophorum* and

Bacteroides melaninogenicus, 2 of the major pathogenic anaerobic bacteria associated with acute bovine interdigital necrobacillosis (footrot, pododermatitis). A summary of minimum inhibitory concentrations (MIC) for cattle bacterial respiratory disease pathogens are summarized in Table 2.

Table 1. Minimum Inhibitory Concentrations for Ceftiofur against Swine Clinical Isolates

Swine	Organism	N	MIC Range (µg/mL)	MIC ₉₀ (µg/mL)	Mode
	<i>Actinobacillus pleuropneumoniae</i>	83	≤0.03 - 0.06	≤0.03	≤0.03
	<i>Pasteurella multocida</i>	74	≤0.03 - 0.06	≤0.03	≤0.03

Table 2. Minimum Inhibitory Concentrations for Ceftiofur against BRD Clinical Isolates

Bovine	Organism	N	MIC Range (µg/mL)	MIC ₉₀ (µg/mL)	Mode
	<i>Mannheimia haemolytica</i>	42	≤0.003-0.03	0.015	0.0078
	<i>Pasteurella multocida</i>	48	≤0.003-0.015	≤0.003	≤0.003
	<i>Histophilus somni</i>	59	no range	≤0.0019	≤0.0019

All Minimum Inhibitory Concentration information is based on data generated using ceftiofur Na (not ceftiofur HCl).

BRD clinical isolates were obtained in the United States, Canada and Denmark. Testing followed the Clinical Laboratory and Standards Institute (CLSI) guidelines¹.

In addition, ceftiofur has excellent *in vitro* activity against other gram-negative pathogens, such as *Proteus vulgaris*, *Klebsiella pneumoniae*, *Escherichia coli* and *Salmonella typhimurium*, and some *in vitro* action against certain strains of gram-positive pathogens such as *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus xylosum*, *Staphylococcus simulans*, *Staphylococcus epidermidis*,

Streptococcus suis, *Streptococcus uberis* and *Streptococcus bovis*. The clinical significance of these findings is not known.

Based on the pharmacokinetic studies of ceftiofur in swine and cattle after a single intramuscular injection of either 3.0 mg or 5.0 mg ceftiofur equivalents per kg of body weight (swine), or 1.1 mg ceftiofur equivalents per kg of body weight (cattle) and the MIC and disk (30 µg) diffusion data, the following breakpoints are recommended for both swine and cattle isolates (CLSI, 2013²).

Zone Diameter (mm)	MIC (µg/mL)	Interpretation
≥21	≤2.0	(S) Susceptible
18-20	4.0	(I) Intermediate
≤17	≥8.0	(R) Resistant

“Susceptible” or “S” indicates that the pathogen is likely to be inhibited by generally achievable blood concentrations after treatment with ceftiofur sodium or ceftiofur hydrochloride.

”Intermediate” or “I” is a technical buffer zone and isolates falling into this category should be retested. Alternatively the organism may be successfully treated if the infection is in a body site where drug is physiologically concentrated. “Resistant” or “R” indicates that the achievable drug concentrations are unlikely to be inhibitory and other therapy should be selected.

Standardized procedures¹ require the use of laboratory control organisms for both standardized diffusion techniques and standardized dilution techniques. Ceftiofur sodium disks and reference standards can be used to determine sensitivity of isolates to ceftiofur hydrochloride. The 30 µg ceftiofur sodium disk should give the following zone diameters and the ceftiofur sodium reference standard powder should provide the following MIC values for the reference strains (CLSI, 2013²):

QC Strain	MIC (µg/mL)	Disk Zone Diameter (mm)
<i>E. coli</i> ATCC 25922	0.25-1	26-31

ANIMAL SAFETY:

Swine: A tolerance study in normal feeder pigs indicated that ceftiofur sodium was well tolerated when administered at 125 mg ceftiofur equivalents per kg of body weight (more than 40 times the label recommended daily dosage of 3.0 mg/kg) for 5 consecutive days. Ceftiofur administered IM to pigs produced no overt adverse signs of toxicity. To determine the safety margin in swine, a safety-toxicity study was conducted. Ceftiofur sodium was administered IM

at 0, 5, 15 and 25 mg ceftiofur equivalents per kg body weight for 15 days to 5 barrows and 5 gilts per group. These doses represent 0, 1.66, 5 and 8.33 times the label recommended dose of 3.0 mg/kg of body weight per day, and 5 times the label recommended treatment duration of 3 days. No adverse systemic effects were observed, indicating that ceftiofur has a wide margin of safety when injected IM into feeder pigs at the label recommended dose of 3.0 mg ceftiofur equivalents per kg of body weight daily for 3 days, or at levels more than 8 times the label recommended dose for 5 times the label recommended duration of treatment.

A separate study evaluated the injection site tissue tolerance in swine when ceftiofur hydrochloride was administered IM in the neck at 3.0 and 5.0 mg ceftiofur equivalents per kg of body weight. Each of 12 animals received 3 injections at each dose. Injection sites were evaluated daily for swelling and other signs of reaction. No swelling or inflammation was observed clinically beyond 12 hours post-injection. Animals were necropsied at intervals of 12 hours, and 3, 5, 7, 9, 11, 15, 20, 25 days after the last injection. Injection sites were evaluated grossly at necropsy. Areas of discoloration and cavitation of the muscle, fat and/or deep fascia associated with the injection site were resolved for the majority of sites (75%) by 11 days after the last injection. In the remaining sites (25%) a small focus of discoloration and cavitation (0.3 x 0.2 x 0.1 cm) in the deep fascia persisted for 20 days. Thus injection sites appeared normal for the majority of animals (75%) by 11 days after the last injection.

Cattle: A tolerance study in feeder calves indicated that ceftiofur sodium was well tolerated when administered IM at 55 mg ceftiofur equivalents per kg of body weight (55 times the label recommended daily dosage of 1.0 mg of ceftiofur equivalents per kg of body weight) for 5 consecutive days. No adverse systemic effects were observed. In a 15-day safety/toxicity study, 5 steer and 5 heifer calves per group were administered ceftiofur sodium IM at 0 (vehicle control), 1, 3, 5 and 10 times a dose of 2.2 mg of ceftiofur equivalents per kg of body weight to determine the safety factor. This was comparable to 0, 2.2, 6.6, 11 and 22 times the label recommended dose of 1.0 mg of ceftiofur equivalents per kg of body weight. There were no adverse systemic effects indicating that ceftiofur sodium has a wide margin of safety when injected IM into the feeder calves at 22 times (22 mg ceftiofur equivalents per kg of body weight) the label recommended dose for 3 times (15 days) the label recommended length of treatment of 3 to 5 days. Local tissue tolerance to intramuscular and subcutaneous injection of ceftiofur hydrochloride was evaluated in 2 additional studies in cattle:

Results from a tissue tolerance study indicated that ceftiofur hydrochloride was well tolerated and produced no systemic toxicity in cattle when administered intramuscularly in the neck and rear leg at a dose of 2.2 mg ceftiofur equivalents per kg of body weight at each injection site (more than twice the recommended daily dosage of 1.0 mg/kg). This represents a total dose per animal of 4.4 mg of ceftiofur equivalents per kg of body weight (more than 4 times the label recommended daily dosage). Clinically noted changes (local swelling) at injection sites in the neck were very infrequent (2/48 sites, 4%) whereas noted changes in rear leg sites were more

CEVAXEL RTU BILINGUAL INSERT - C5814-3120203

frequent (21/48 sites, 44%). These changes in the rear leg injection sites were generally evident on the day following injection and lasted from 1 to 11 days. At necropsy, injection sites were recognized by discoloration of the subcutaneous tissues and muscle. Areas of subcutaneous discoloration ≥ 4 cm diameter were observed up to 19 days following IM injection in the neck in 25% of injection sites. Significant discoloration (≥ 4 cm diameter) of the fascia was observed through 24 days after IM injection in the neck in 25% of injection sites. Significant muscle discoloration (4X3X2 cm area) was observed 15 days after IM injection in the neck in 25% of injection sites. Clear oily material (possibly residual oil from the formulation) was observed in the deep fascia up to day 24 after IM injection in 25% of injection sites. Intramuscular neck injection sites were normal by 28 days post injection. At necropsy, significant discoloration (≥ 4 cm diameter) of the sub-cutis was observed 60 days after IM injection in the rear leg in 25% of injection sites; clear oily material (possibly residual oil from the formulation) was observed at the superficial muscle fascia 60 days after IM injection in the rear leg in 25% of injection sites. Resolution of rear leg injection sites could take 60 or more days.

Results from a tissue tolerance study indicated that ceftiofur hydrochloride was well tolerated and produced no systemic toxicity to cattle when administered SC at 1.1 or 2.2 mg ceftiofur equivalents per kg body weight at 24-hour intervals for 5 days. Mild and usually transient, clinically visible or palpable reactions (local swelling) were localized at the injection site. At necropsy, injection sites were routinely recognized by edema, limited increase in thickness and colour changes of the subcutaneous tissue and/or fascial surface of underlying muscle. The fascial surface of the muscle was visibly affected in most cases through 9.5 days after injection. Underlying muscle mass was not involved.

STORAGE: Store between 15°C and 25°C. Protect from light.

PRESENTATION: Cevaxel[®] RTU Sterile Suspension is available in 50, 100, 250 mL vials.

¹ National Committee for Clinical Laboratory Standards. 1999. Performance Standards for Antimicrobial Disk and Dilution Susceptibility Tests for Bacteria Isolated from Animals; Proposed Standard. Document M31-A (ISBN 1-56238-377-9). Wayne, Pennsylvania, USA

² Clinical Laboratory and Standards Institute. 2013. Performance Standards for Antimicrobial Disk and Dilution Susceptibility Tests for Bacteria Isolated from Animals; Second Information Supplement. VET01-S2. Wayne, Pennsylvania, USA

Ceva Animal Health Inc., 150 Research Lane, Suite 225 Guelph ON N1G 4T2

1-800-510-8864

[®]Cevaxel RTU is a registered trade mark of Ceva Santé Animale, France C5814-3120203

Usage vétérinaire seulement

Ceva

 Cevaxel® RTU

Suspension injectable de ceftiofur

Stérile

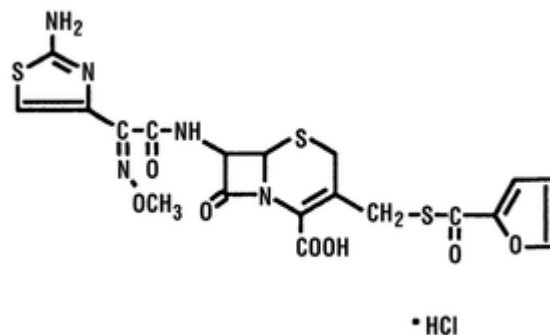
DIN 02458861

DESCRIPTION : La suspension stérile Cevaxel® RTU est une suspension stérile prête à utiliser du sel de chlorhydrate de ceftiofur.

Le ceftiofur est un antibiotique de la troisième génération des céphalosporines, qui agit contre les bactéries Gram-positives et Gram-négatives, y compris les souches produisant des bêta-lactamases. À l'instar des autres céphalosporines, le ceftiofur est bactéricide *in vitro* puisqu'il inhibe la synthèse de la paroi des bactéries.

Chaque mL de suspension stérile renferme 50 mg de ceftiofur (sous forme de chlorhydrate de ceftiofur) comme ingrédient médicamenteux, et 5,0 mg de silice colloïdale anhydre, 10,0 mg d'oléate de sorbitan et du propylène glycol dicaprylocaprate (q.s.) comme ingrédients non-médicinaux.

Figure 1. Structure chimique du chlorhydrate de ceftiofur



Le nom chimique du chlorhydrate de ceftiofur: 5-Thia-1-azabicyclo[4,2.0]oct-2-ène-2-acide carboxylique, 7-[[2-amino-4-thiazolyl] (méthoxyimino)-acétyl]amino]-3-[[2-furanylcarbonyl] thio] méthyl]-8-oxo-, sel de chlorhydrate [6R-[6a,7b(Z)]]-

INDICATIONS :

Porcs : La suspension stérile Cevaxel® RTU est indiquée pour le traitement des maladies respiratoires d'origine bactérienne (pneumonie bactérienne porcine) associées à *Actinobacillus pleuropneumoniae* et *Pasteurella multocida*.

Bovins (incluant les vaches laitières en lactation) : La suspension stérile Cevaxel® RTU est indiquée pour le traitement des maladies respiratoires bovines (fièvre du transport, pneumonie)

CEVAXEL RTU BILINGUAL INSERT - C5814-3120203

associées à *Mannheimia haemolytica*, *Pasteurella multocida* et *Histophilus somni*; pour le traitement de la nécrobacillose interdigitée (piétin, pododermatite) associée à *Fusobacterium necrophorum* et *Bacteroides melaninogenicus*.

POSOLOGIE ET ADMINISTRATION :

Bien agiter avant l'emploi (10 secondes ou jusqu'à ce que le contenu soit à nouveau en suspension). La concentration de la suspension demeure uniforme jusqu'à 25 minutes après une agitation vigoureuse. L'injection dans le cou est recommandée pour les 2 espèces.

L'administration sous-cutanée (SC) dans le cou est préférable chez les bovins afin de minimiser le dommage aux tissus comestibles. Ne pas administrer plus que 10 mL par site d'injection.

Utiliser une bonne technique d'injection pour administrer la suspension stérile Cevaxel® RTU; choisir notamment le point d'injection de façon à éviter les principaux vaisseaux sanguins et les nerfs importants, et utiliser une aiguille de calibre et longueur appropriée (calibre 16 ou plus, entre 1 et 1 1/2 pouces de long).

Porcs : Administrer par voie intramusculaire (IM) seulement chez le porc, 3,0 mg de ceftiofur par kg de poids corporel (1 mL de suspension stérile par 17 kg de poids corporel). Le traitement devrait être répété aux 24 heures pour un total de 3 traitements.

Bovins : Administrer par injection sous-cutanée (SC) seulement. Pour le traitement des maladies respiratoires bovines et pour le traitement de la nécrobacillose interdigitée, administrer 1,0 mg de ceftiofur par kg de poids corporel (1 mL de suspension stérile par 50 kg de poids corporel). Le traitement devrait être répété aux 24 heures pour un total de 3 traitements. Pour les animaux ne démontrant pas une réponse satisfaisante (guérison complète) après les 3 premiers traitements, des traitements supplémentaires la quatrième et cinquième journée peuvent être administrés.

CONTRE-INDICATIONS :

L'utilisation de la suspension stérile Cevaxel® RTU est contre-indiquée chez les animaux qui ont démontré une hypersensibilité à ce médicament.

PRÉCAUTIONS :

L'utilisation du ceftiofur chez les truies gestantes ou les porcs destinés à la reproduction n'a pas été évaluée et n'est donc pas recommandée. Son administration à des bovins ou à des porcs peut causer une réaction tissulaire locale transitoire pouvant entraîner une perte de tissus comestibles à l'abattage.

MISES EN GARDE :

Les animaux traités ne doivent pas être abattus à des fins alimentaires dans un délai d'au moins 2 jours pour les porcs et 3 jours pour les bovins, après le dernier traitement avec ce médicament. Aucune période de retrait du lait n'est requise lorsque ce produit est utilisé selon les indications et la posologie. L'utilisation de doses supérieures aux doses indiquées ou l'administration par une voie non approuvée (par exemple, sous-cutanée chez le porc ou intramusculaire et intramammaire chez les bovins), peut entraîner la présence de résidus non conformes dans les tissus comestibles et/ou le lait. Les médicaments antimicrobiens, dont les pénicillines et les céphalosporines, peuvent causer une réaction allergique chez les personnes hypersensibilisées. Afin de minimiser les risques d'une telle réaction, les utilisateurs de produits antimicrobiens, ceftiofur compris, devraient en éviter le contact direct avec la peau, les yeux et les muqueuses. Pour réduire le développement de résistance aux antimicrobiens :

- Cevaxel[®] RTU ne devrait pas être utilisé à des fins de traitement à grande échelle chez les bovins en parc d'élevage et chez les porcs.
- Cevaxel[®] RTU devrait être utilisé uniquement pour le traitement individuel d'animaux selon les indications.
- La décision de prescrire Cevaxel[®] RTU comme traitement de choix doit reposer sur une expérience clinique et appuyée, si possible, par une culture de l'agent pathogène ainsi que par un antibiogramme.
- L'utilisation Cevaxel[®] RTU en dérogation des directives de l'étiquette n'est pas recommandée.

GARDER HORS DE LA PORTÉE DES ENFANTS.

REMARQUE :

Porcs : Afin de prévenir la possibilité d'un parage au point d'injection, ne pas abattre les porcs dans un délai d'au moins 11 jours après le dernier traitement avec ce médicament.

Bovins : Afin de prévenir la possibilité d'un parage au point d'injection dans le cou, ne pas abattre les bovins dans un délai d'au moins 11 jours après le dernier traitement SC avec ce médicament.

PHARMACOLOGIE CLINIQUE :

Le ceftiofur administré sous forme de ceftiofur sodique ou de chlorhydrate de ceftiofur est métabolisé rapidement en desfuroylceftiofur, le métabolite principal.

Une biodisponibilité comparable entre la suspension de chlorhydrate de ceftiofur et la poudre stérile de ceftiofur sodique a été démontrée après administration IM de 3,0 et de 5,0 mg ceftiofur

par kg de poids corporel chez le porc; et après une administration IM ou SC de chlorhydrate de ceftiofur et une administration IM de ceftiofur sodique de 2,2 mg ceftiofur par kg de poids corporel chez les bovins.

Porcs : Après l'administration IM d'une dose unique de chlorhydrate de ceftiofur à raison de 3,0 mg d'équivalents ceftiofur par kg de poids corporel, des concentrations sériques maximales de l'ordre de 12 µg/mL ont été obtenues dans un délai d'une à 4 heures. La zone sous la concentration sérique par rapport à la courbe de temps, à partir du moment de l'injection jusqu'à la limite quantitative de l'étude (0.150 µg/mL) était de $216 \pm 28,0$ µg•hr/mL, et la demi-vie sérique était d'environ 17 heures. Après 24 heures, les concentrations sériques de ceftiofur et de son principal métabolite actif du point de vue biologique étaient en moyenne de $2,97 \pm 0,663$ µg/mL. Cette valeur représente environ 30 fois la CMI₉₀ pour *Actinobacillus pleuropneumoniae* et *Pasteurella multocida* (CMI₉₀ ≤ 0,03 µg/mL). La concentration sérique du ceftiofur s'est maintenue au-dessus de 0,2 µg/mL pendant $77,2 \pm 10,7$ heures, ce qui représente environ sept fois plus que la CMI₉₀ pour *Actinobacillus pleuropneumoniae* et *Pasteurella multocida*. Ainsi, l'administration chez le porc de ceftiofur soit sous sa forme de sel sodique ou de chlorhydrate à raison de 3 mg/kg permet d'atteindre et de maintenir des concentrations sériques efficaces de ceftiofur et de ses métabolites (desfuroylceftiofur) au-dessus de la CMI₉₀ pour les pathogènes *Actinobacillus pleuropneumoniae* et *Pasteurella multocida* durant les 24 heures d'intervalle entre les administrations. Douze heures après la dernière des 3 injections IM journalières de chlorhydrate de ceftiofur radio-marqué (3,0 mg ceftiofur par kg de poids corporel) les concentrations de ceftiofur dans les poumons atteignaient en moyenne $2,08 \pm 0,55$ µg/g.

Bovins : L'administration de ceftiofur aux bovins sous forme de sel sodique ou de chlorhydrate, à raison d'une dose unique de 1,1 mg d'équivalents ceftiofur par kg de poids corporel par jour pendant 3 jours permet d'atteindre des concentrations sériques de ceftiofur et de desfuroylceftiofur supérieures aux CMI₉₀ pour les pathogènes des maladies respiratoires bovins *Mannheimia haemolytica*, *Pasteurella multocida* et *Histophilus somni*. Le ceftiofur sodique et le chlorhydrate de ceftiofur ont une biodisponibilité comparable lorsqu'une dose équivalente est administrée (voir la Figure 2). La relation entre les concentrations sériques de ceftiofur et de desfuroylceftiofur supérieures aux CMI₉₀ et l'efficacité n'a pas été établie pour le traitement de la nécrobacillose interdigitée (piétin) associée à *Fusobacterium necrophorum* et *Bacteroides melaninogenicus*.

MICROBIOLOGIE :

Porcs : Le ceftiofur a démontré une excellente activité in vitro et in vivo contre les bactéries *Actinobacillus pleuropneumoniae* et *Pasteurella multocida*, toutes responsables, individuellement ou en association, des maladies respiratoires bactériennes porcines (pneumonie

bactérienne porcine). Les concentrations minimales inhibitrices (CMI) pour les bactéries responsables des maladies respiratoires porcines sont présentées au Tableau 1.

Bovins : Le ceftiofur a démontré une excellente activité *in vitro* et *in vivo* contre *Mannheimia haemolytica*, *Pasteurella multocida* et *Histophilus somni*, les 3 principaux pathogènes associés aux maladies respiratoires bovins (pneumonie, fièvre du transport). Une activité *in vitro* a été démontrée contre *Arcanobacterium pyogenes*, un autre pathogène associé aux maladies respiratoires bovins. La signification clinique de cette activité *in vitro* n'est pas connue. Des études portant sur le ceftiofur ont démontré une activité *in vitro* et *in vivo* contre *Fusobacterium necrophorum* et *Bacteroides melaninogenicus*, deux des principales bactéries anaérobiques associées à la nécrobacillose interdigitée (piétin, pododermatite). Les concentrations minimales inhibitrices (CMI) pour les pathogènes bactériens des maladies respiratoires bovins sont présentées au Tableau 2.

Tableau 1. Concentrations minimales inhibitrices de ceftiofur contre des isolats d'origine porcine

Porcine	Agent pathogène	N	CMI obtenues (µg/mL)	CMI ₉₀ (µg/mL)	Mode
	<i>Actinobacillus pleuropneumoniae</i>	83	≤0,03 - 0,06	≤0,03	≤0,03
	<i>Pasteurella multocida</i>	74	≤0,03 - 0,06	≤0,03	≤0,03

Tableau 2. Concentrations minimales inhibitrices de ceftiofur contre des isolats de cas cliniques de maladies respiratoires bovins

Bovine	Agent pathogène	N	CMI obtenues (µg/mL)	CMI ₉₀ (µg/mL)	Mode
	<i>Mannheimia haemolytica</i>	42	≤0.003-0.03	0.015	0.0078
	<i>Pasteurella multocida</i>	48	≤0.003-0.015	≤0.003	≤0.003
	<i>Histophilus somni</i>	59	no range	≤0.0019	≤0.0019

Toute l'information portant sur les CMI est basée sur les données provenant de l'utilisation de ceftiofur sodique et non de chlorhydrate de ceftiofur.

Les isolats provenant de cas cliniques de maladies respiratoires bovines ont été obtenus aux États-Unis, au Canada et au Danemark. Les tests effectués étaient conformes aux normes du Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI)¹.

De plus, le ceftiofur possède une excellente activité *in vitro* contre d'autres pathogènes Gram-négatifs, tels que *Proteus vulgaris*, *Klebsiella pneumoniae*, *Escherichia coli* et *Salmonella typhimurium*, et une certaine activité *in vitro* contre certaines souches de pathogènes Gram-positifs tels que *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus xylosus*, *Staphylococcus simulans*, *Staphylococcus epidermidis*, *Streptococcus suis*, *Streptococcus uberis* et *Streptococcus bovis*. La signification clinique de ces résultats n'est pas connue.

À partir des études pharmacocinétiques chez le porc et les bovins, portant sur une injection IM unique de 3,0 mg ou 5,0 mg d'équivalents ceftiofur par kg de poids corporel (porc) et 1,1 mg d'équivalents ceftiofur par kg de poids corporel (bovin), et des données CMI et de la diffusion du disque (30 µg), les points limites suivants sont recommandés pour les isolats porcins et bovins (CLSI, 2013²).

Diamètre de la zone d'inhibition (mm)	CMI (µg/mL)	Interprétation
≥21	≤2,0	(S) Sensible
18-20	4,0	(I) Intermédiaire
≤17	≥8,0	(R) Résistant

Un résultat « Sensible » indique que l'agent pathogène sera probablement inhibé par les concentrations sériques habituellement atteintes à la suite d'une administration de ceftiofur de sodium ou de chlorhydrate de ceftiofur. Un résultat « Intermédiaire » constitue techniquement une zone tampon et les isolats compris dans cette catégorie devraient être soumis à un second test. Le micro-organisme pourra toutefois être inhibé si l'infection est localisée dans une partie du corps où le médicament se concentre. Un résultat « Résistant » indique que les concentrations de médicament atteintes habituellement ne seront pas inhibitrices et qu'un traitement par un antibiotique différent devrait être envisagé.

Une méthode normalisée¹ nécessite l'utilisation en laboratoire d'organismes témoins à la fois pour les techniques normalisées de diffusion et de dilution. Les disques de ceftiofur de sodium et les normes de références peuvent être utilisés pour déterminer la sensibilité des isolats au chlorhydrate de ceftiofur. Le disque de 30 µg de ceftiofur de sodium et la poudre de ceftiofur de sodium de référence devraient produire les zones de diamètre et les valeurs CMI suivantes avec les souches de référence (CLSI, 2013²):

Souche QC	CMI ($\mu\text{g/mL}$)	Diamètre d'inhibition de la zone sure le disque (mm)
<i>E. coli</i> ATCC 25922	0,25-1	26-31

INNOCUITÉ CHEZ L'ANIMAL :

Porcs : Une étude de tolérance chez les porcs en engraissement démontrent que le ceftiofur sodique était bien toléré lorsqu'administré à raison de 125 mg d'équivalents ceftiofur par kg de poids corporel (plus de 40 fois la dose journalière recommandée selon l'étiquette de 3,0 mg/kg) pendant 5 jours consécutifs. Le ceftiofur administré par voie IM n'a présenté aucun signe apparent de toxicité. Afin de déterminer la marge de sécurité chez le porc, une étude d'innocuité-toxicité a été menée. Des dosages de 0, 5, 15 et 25 mg d'équivalents ceftiofur par kg de poids corporel ont été administrés par voie IM pendant 15 jours à 5 mâles castrés et 5 cochettes dans chaque groupe. Ces dosages représentent 0, 1,66, 5 et 8,33 fois la dose recommandée sur l'étiquette de 3,0 mg/kg de poids corporel par jour, et 5 fois la durée du traitement recommandée de 3 jours. Aucune réaction systémique adverse n'a été observée, ce qui indique bien que le ceftiofur présente une grande marge de sécurité lorsqu'il est administré à des porcs par voie IM à la dose recommandée de 3,0 mg d'équivalents ceftiofur par kg de poids corporel une fois par jour pendant 3 jours ou à des concentrations de plus de 8 fois la dose recommandée pour une période de traitement 5 fois plus longue.

Une étude collatérale a évalué l'irritation tissulaire au site d'injection chez le porc lorsque la suspension stérile Cevaxel[®] RTU (chlorhydrate de ceftiofur) était administrée par voie IM dans le cou à raison de 3,0 mg et 5,0 mg d'équivalents ceftiofur par kg de poids corporel. Les 12 animaux testés ont reçu 3 injections de chacune des 2 doses. Les sites d'injection ont été évalués quotidiennement en fonction de l'enflure et d'autres signes de réaction. Aucune enflure ou inflammation n'a été observée 12 heures après les injections. Des sujets ont été nécropsiés à intervalles de 12 heures et 3, 5, 7, 9, 11, 15, 20, 25 jours après la dernière injection. Les sites d'injection ont été évalués au moment de la nécropsie. Les zones de décoloration et de cavitation du muscle, de la graisse et/ou de l'aponévrose profonde associées au site d'injection étaient disparues pour la majorité des sites (75%) 11 jours après la dernière injection. Pour les autres sites (25%), une petite zone de décoloration et cavitation (0,3X0,2X0,1 cm) dans l'aponévrose profonde a persisté pendant 20 jours. Ainsi, les sites d'injection étaient normaux chez la majorité des animaux (75%) 11 jours après la dernière injection.

Bovins : Une étude de tolérance de chez des veaux en engraissement démontrent que le ceftiofur sodique était bien toléré lorsqu'administré par injection IM de 55 mg d'équivalents ceftiofur par kg de poids corporel (55 fois la dose journalière recommandée selon l'étiquette de 1,0 mg

d'équivalents ceftiofur par kg de poids corporel) pendant 5 jours. Aucun effet systémique adverse n'a été observé. Au cours d'une étude d'innocuité-toxicité de 15 jours, 5 bouvillons et 5 génisses par groupe ont reçu du ceftiofur sodique à raison de 0 (véhicule témoin), 1, 3, 5 et 10 fois la dose de 2,2 mg d'équivalents ceftiofur par kg de poids corporel afin de déterminer le facteur de sécurité. Ces dosages représentent 0, 2,2, 6,6, 11 et 22 fois la dose recommandée selon l'étiquette de 1,0 mg d'équivalents ceftiofur par kg de poids corporel. Aucune réaction systémique adverse n'a été observée, ce qui indique bien que le ceftiofur présente une grande marge de sécurité lorsqu'il est administré par voie IM à des bovins en engraissement à des dosages de plus de 22 fois (22 mg d'équivalents ceftiofur par kg de poids corporel) la dose recommandée selon l'étiquette et pendant une période 3 fois (15 jours) plus longue que la période de traitement recommandée selon l'étiquette de 3 à 5 jours. Deux études additionnelles ont évalué l'irritation des tissus au site d'injection chez les bovins lorsque le chlorhydrate de ceftiofur était administré par voies IM et SC.

Les résultats d'une étude portant sur l'irritation des tissus a indiqué que le chlorhydrate de ceftiofur a été bien toléré et n'a pas entraîné de toxicité systémique chez les bovins lorsqu'administré par voie IM dans le cou et le membre postérieur à une dose de 2,2 mg d'équivalents ceftiofur par kg de poids corporel à chaque site d'injection (plus de 2 fois la dose quotidienne recommandée selon l'étiquette de 1 mg/kg). Ceci représente une dose totale de 4,4 mg d'équivalents ceftiofur par animal, par kg de poids corporel (plus de 4 fois la dose quotidienne recommandée selon l'étiquette). Les changements cliniques observés (enflure locale) aux sites d'injection dans le cou ont été rares (2/48 sites, 4%), tandis que les changements au niveau des membres postérieurs ont été plus fréquents (21/48 sites, 44%). Ces changements aux sites d'injection au niveau des membres postérieurs ont été généralement notés le jour suivant l'injection, et sont demeurés apparents de 1 à 11 jours. Après la nécropsie, les sites d'injection ont été identifiés par la décoloration des tissus sous-cutanés et des muscles aux sites d'injection. Des zones sous-cutanées de décoloration ≥ 4 cm de diamètre ont été observées jusqu'à 19 jours après injection IM dans le cou, dans 25% des sites d'injection. Des zones significatives de décoloration (≥ 4 cm de diamètre) de l'aponévrose ont été observées jusqu'à 24 jours après injection IM dans le cou, dans 25% des sites d'injection. Une décoloration significative du muscle (4X3X2 cm) a été observée 15 jours après injection IM dans 25% des sites. Une substance huileuse transparente (possiblement de l'huile résiduelle de la formulation) a été observée dans l'aponévrose profonde jusqu'au 24^{ème} jour après injection IM dans le cou, dans 25% des sites d'injection. Les sites d'injection intramusculaire dans le cou étaient d'apparence normale 28 jours après la dernière injection. Après la nécropsie, une décoloration significative (≥ 4 cm de diamètre) de l'aponévrose a été observée jusqu'à 60 jours après injection IM dans le membre postérieur, dans 25% des sites d'injection; une substance huileuse transparente (possiblement de l'huile résiduelle de la formulation) a été observée dans l'aponévrose superficielle 60 jours après injection IM dans le membre postérieur, dans 25% des sites

CEVAXEL RTU BILINGUAL INSERT - C5814-3120203

d'injection. La résolution des sites d'injection IM dans le membre postérieur peut prendre jusqu'à 60 jours et plus.

Les résultats d'une étude de tolérance tissulaire ont démontré que le chlorhydrate de ceftiofur a été bien toléré et n'a entraîné aucune toxicité systémique chez les bovins lorsqu'administré par voie SC à raison de 1,1 ou 2,2 mg d'équivalents ceftiofur par kg de poids corporel, à intervalles de 24 heures pendant 5 jours. De légères réactions, et généralement passagères, cliniquement observables ou palpables (enflure locale), ont été localisées au site d'injection. À la nécropsie, les sites d'injection ont été identifiés de façon routinière soit par un oedème, un épaissement limité ou un changement de couleur des tissus sous-cutanés et/ou de la surface des aponévroses des muscles sous-jacents. La surface des aponévroses des muscles a été visiblement affectée, pour la majorité des cas, jusqu'à 9,5 jours après l'injection. La masse des muscles sous-jacents n'était pas en cause.

ENTREPOSAGE : Entreposer entre 15°C et 25 °C. Protéger de la lumière.

PRÉSENTATION : La suspension stérile Cevaxel® RTU est offerte en flacons de 50, 100, 250 mL.

¹ National Committee for Clinical Laboratory Standards. 1999. Performance Standards for Antimicrobial Disk and Dilution Susceptibility Tests for Bacteria Isolated from Animals; Proposed Standard. Document M31-A (ISBN 1-56238-377-9). Wayne, Pennsylvania, USA.

² Clinical Laboratory and Standards Institute. 2013. Performance Standards for Antimicrobial Disk and Dilution Susceptibility Tests for Bacteria Isolated from Animals; Second Information Supplement. VET01-S2. Wayne, Pennsylvania, USA

Ceva Animal Health Inc., 150 Research Lane, Suite 225, Guelph ON N1G 4T2
1-800-510-8864

® Cevaxel RTU est une marque déposée de Ceva Santé Animale, France C5814-31201203