

For Veterinary Use Only

 **BANAMINE®**

Flunixin meglumine transdermal solution

Pour-On Solution for Cattle

DIN 02457180

**Description:** BANAMINE® is a clear, red-coloured liquid designed for topical “pour-on” application in cattle. Each mL contains: **active ingredient:** 50 mg flunixin (as flunixin meglumine) and **non-medicinal ingredients:** 150 mg pyrrolidone, 50 mg L-menthol, 500 mg propylene glycol dicaprylate/dicaprate NF, 0.20 mg FD&C Red No. 40, and glycerol monocaprylate NF qs.

**Therapeutic Classification:** Non-Steroidal Anti-inflammatory

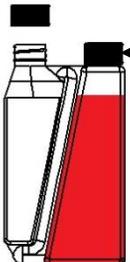
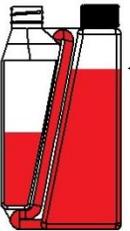
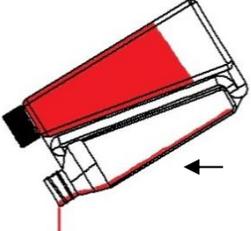
**Indications:** For the reduction of pyrexia associated with bovine respiratory disease (BRD) and acute bovine mastitis and the control of pain associated with foot rot in beef and dairy cattle.

**Dosage and Administration:** Wear protective gloves when administering the drug. Apply a single total dose of 3.3 mg flunixin per kg bodyweight (equivalent to 1 mL/15 kg bodyweight) topically in a narrow strip along the dorsal midline from the withers to the tailhead (see Figure 1). Do not rub the solution into the hair or skin after administration. Apply only to dry skin and prevent exposure to wetting for at least 6 hours after application.

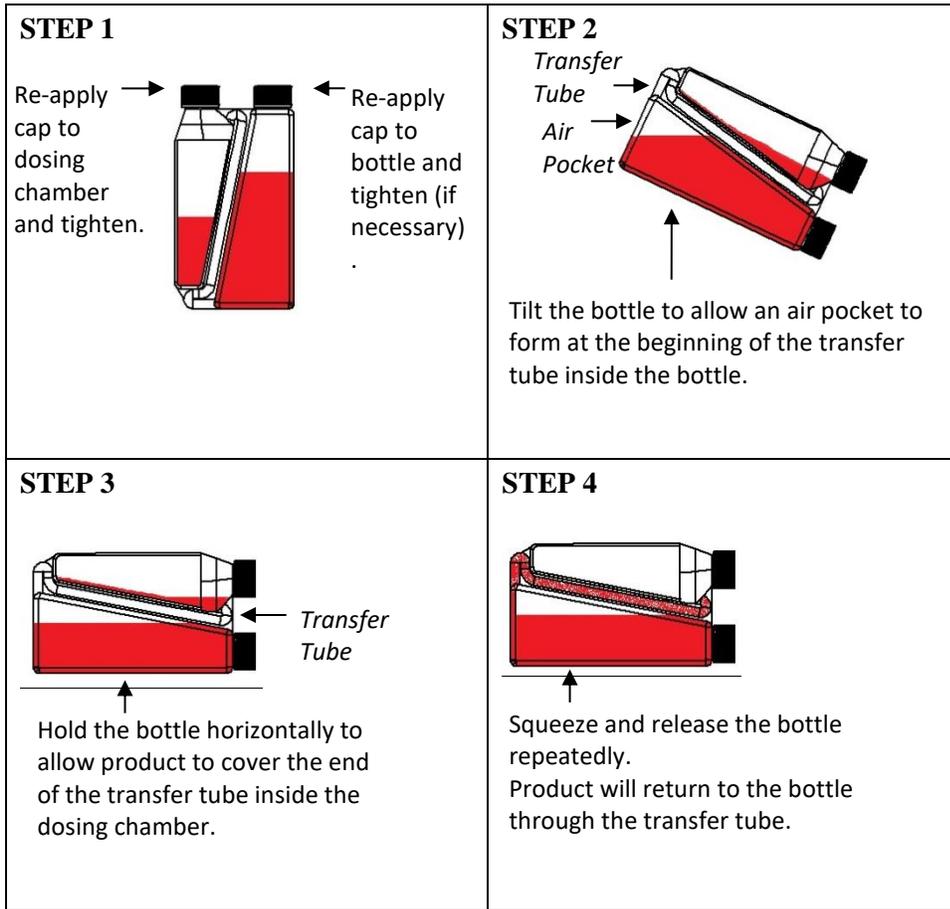
The dosing chamber of the bottle is calibrated in kilograms of body weight. To ensure administration of a correct dose, bodyweight should be determined as accurately as possible.

Practice the Administration and Overfill Reduction instructions a few times to become familiar with operating the package before dosing animals.

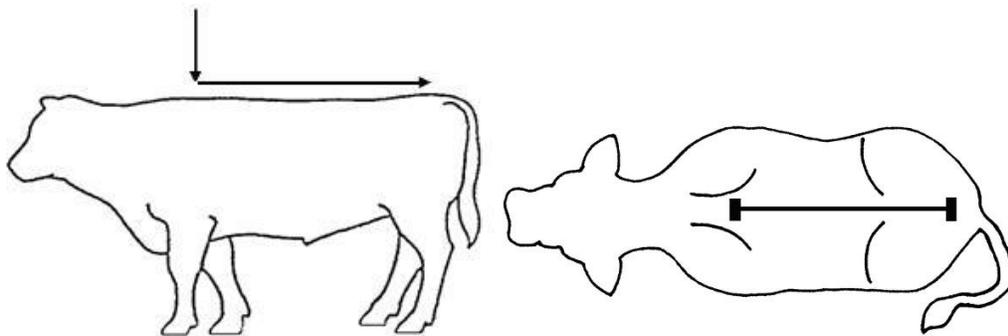
**Dosage instructions:**

<p><b>STEP 1</b></p> <p>On first use →  Do not remove cap from the bottle.</p>	<p><b>STEP 2</b></p> <p> Dosing Chamber</p> <p>Hold the bottle upright and at eye level while slowly and gently squeezing the bottle to fill the dosing chamber to the selected mark.</p> <p><i>If the dosing chamber is overfilled, follow the Overfill Reduction Instructions.</i></p>	<p><b>STEP 3</b></p> <p> Pour the measured volume on the dorsal midline from withers to tail head.</p> <p>A small amount of liquid will remain on the walls of the chamber, but the chamber is calibrated to account for this. Avoid squeezing the container section while the solution is poured from the dosing chamber.</p>
---	---	---

**Overfill reduction instructions:**



**Figure 1. Pour-on location**



**Contraindications:**

- Do not use in animals with hepatic disease, renal and cardiovascular impairment, gastro-intestinal ulceration and/or platelet disorders.
- Do not use in animals showing hypersensitivity to flunixin.

**Cautions:**

Apply only to undamaged skin. Concurrent antimicrobial therapy should be considered in cases of bacterial infection. Do not use in bulls intended for breeding as the reproductive safety has not been evaluated. This product is only approved for a single topical dose as safety with repeated doses has not been evaluated.

Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drugs (NSAIDs) are known to have the potential to delay parturition through a tocolytic effect by inhibiting prostaglandins that are important in signalling the initiation of parturition and the product should not be used prior (within 48 hours) to expected parturition. The use of the product in the immediate post-partum period may interfere with uterine involution and expulsion of foetal membranes resulting in retained placentae. Cows should be monitored closely for placental retention and metritis if product is used within 24 hours post-parturition. There may be a delay in the onset of estrus if flunixin is administered during the prostaglandins phase of the estrus cycle. Use in very young or debilitated animals may involve additional risk. Due to the potential for NSAIDs to induce gastro-intestinal ulceration and renal toxicity, concomitant use of this drug with other anti-inflammatory drugs, such as other NSAIDs and corticosteroids should be avoided. Use with caution in dehydrated animals.

**Warnings:**

- Treated cattle must not be slaughtered for use in food for at least 13 days after the latest treatment with this drug.
- Milk taken from treated animals during treatment and within 36 hours after the latest treatment with this drug must not be used as food.
- Do not use in veal calves. The withdrawal period has not been established in pre-ruminating calves.
- Non-Steroidal Anti-inflammatory Drugs (NSAIDs) may cause hypersensitivity (allergy). People with known hypersensitivity to NSAIDs should avoid contact with the product.
- The product has been shown to cause skin irritation and severe and irreversible eye damage.
- Ingestion of the product may be harmful.
- Avoid contact with eyes and skin, including hand-to-eye contact. Do not ingest product.
- Do not smoke, eat or drink while handling the product. Wash hands after use.
- Personal protective equipment consisting of impermeable gloves, protective clothing and safety glasses should be worn when using this product.
- In case of accidental ingestion or skin or eye contact, rinse thoroughly with water and seek medical advice as necessary.
- Keep out of reach of children.

**Adverse Reactions:**

Although all adverse reactions are not reported, the following information is based on voluntary post-approval drug experience reporting. It is generally recognized that this results in significant under-reporting. The adverse events listed here reflect reporting and not necessarily causality. Transient swelling, erythema, dandruff, broken/brittle hair, hair thinning, alopecia or thickening of the skin have been commonly reported at the application site and may result from overdose. No specific treatment is generally required. In very rare cases, anaphylactic reactions, which may be serious, may occur and should be treated symptomatically.

## **Clinical Pharmacology:**

### ***Pharmacodynamics***

Flunixin (as a meglumine salt) is a carboxylic acid, non-steroidal anti-inflammatory drug (NSAID). It demonstrates potent inhibition of the cyclo-oxygenase system (COX). COX converts arachidonic acid to instable cyclic endoperoxides, which are converted to prostaglandins, prostacyclin and thromboxane. Some of these prostanoids, such as prostaglandins are mediators for inflammation, pain and fever. The inhibition of the synthesis of such components is responsible for the therapeutic effects of flunixin meglumine.

### ***Pharmacokinetics***

After dermal application, flunixin is moderately absorbed through the skin of cattle (bioavailability about 44%). In cattle (except for calves), volumes of distribution are generally low due to the high degree (approximately 99%) of plasma protein binding. The apparent plasma elimination half-life following pour-on administration is about 7.8h for the 5 mg/kg dose. In cattle, elimination occurs primarily through biliary excretion.

After pour-on treatment, faster absorption of flunixin was observed in warmer conditions compared to colder conditions. In warm conditions (environmental temperatures between 13° and 30°C) the  $T_{max}$  was about 2 hours whereas it was about 6 hours in cold conditions (environmental temperatures between -3° and 7°C). The clinical effectiveness was demonstrated over the range of environmental conditions expected under field conditions. No dose adjustments are necessary due to environmental temperature. Pharmacokinetic properties in cattle of flunixin transdermal solution administered at a dose of 2.5 mg/kg were compared between animals that were allowed to self- and allo-lick versus animals that were prevented from licking. Animals that were allowed to self- or allo-lick had lower rate and extent of absorption when compared to the animals prevented from licking. However, no dose adjustment is needed to account for the effect of licking because the substantial evidence of effectiveness was demonstrated in animals that were allowed to lick.

### **Animal Safety:**

Flunixin transdermal solution was administered topically to crossbred male and female cattle (4/sex/group) at 0X (saline control), 1X, 3X or 5X the proposed clinical dose of 1 mL/15 kg once daily along the dorsal midline area, for three consecutive days. All treated cattle had microscopic skin changes at the site of application consistent with inflammation and necrosis of the superficial layers. Transient intermittent signs of twisting and rubbing on the fence were seen in 1 animal in the 3X group and 3 animals in the 5X which lasted up to 60 minutes after dosing. Increased abomasal erosive lesions and positive fecal occult blood were observed in 3 animals in the 5X group.

### **Efficacy:**

#### ***Pyrexia associated with Bovine Respiratory Disease***

Effectiveness for the reduction of pyrexia associated with BRD was demonstrated in a negative (placebo) controlled clinical field study conducted in the USA in above freezing temperatures.

The environmental temperatures ranged from 5.6° to 23°C during the study. Predominantly Angus ruminating steers bulls and heifers aged 6 to 10 months, weighing 101.6 to 281 kg were enrolled in the study. The calves had signs of respiratory disease and a rectal temperature  $\geq 40.3^{\circ}\text{C}$ . Treatments of 1 mL/15 kg BW either saline placebo or BANAMINE transdermal solution (3.3 mg/kg BW) were administered topically along the dorsal midline. The effectiveness of flunixin transdermal solution was evaluated by comparing the proportion of calves that had a 1.1°C or more decrease in body temperature 6 hours after treatment in the flunixin-treated group versus the control group. Animals were observed for systemic and local adverse reactions. The percentage of animals that had a 1.1°C or more reduction

in body temperature was statistically significantly higher ( $p < 0.0001$ ) in the BANAMINE transdermal solution treated group (70/120, 58.3%) compared to the placebo-treated group (7/115, 6.1%). There were no treatment related adverse reactions within six hours following dosing. The results of an effectiveness study under cold environmental conditions were compared to results from a similar study conducted in warmer conditions in ruminating calves treated with BANAMINE transdermal solution or placebo. Both studies were conducted at the same site in Nebraska. One study was conducted in April when the ambient temperature was above freezing and the other study was conducted in January when the environmental temperature ranged from  $-22.7^{\circ}$  to  $2.8^{\circ}\text{C}$ . Beef calves with clinical symptoms of BRD and a body temperature of  $40.3^{\circ}\text{C}$  or greater received a treatment of 1 mL/15 kg BW saline placebo or BANAMINE transdermal solution (3.3 mg/kg BW) administered topically along the dorsal midline. The effectiveness of BANAMINE transdermal solution for the reduction of pyrexia associated with BRD under cold environmental conditions was evaluated by comparing the proportion of animals with decreased body temperature 6 hours following treatment in the flunixin-treated group to the control group in both weather conditions. Animals were observed for systemic and local adverse reactions. The percentage of animals classified as a treatment success was statistically significantly higher ( $p < 0.0002$ ) in the BANAMINE transdermal solution-treated group (19/25, 76%) compared to the placebo-treated group (4/25, 16%) in January weather conditions. In April weather conditions, 20/22, 90.9% in the BANAMINE transdermal-treated group had at least a  $1.1^{\circ}\text{C}$  reduction in body temperature compared to 4/22, 18.2% in the placebo group ( $p = 0.0001$ ). The analysis showed that there was not a statistically significant effect of time of year or environmental conditions ( $p = 0.2790$ ) between the studies. There were no treatment related adverse reactions within six hours following dosing.

#### *Pain associated with foot rot in cattle*

The effectiveness of flunixin transdermal solution for the control of pain associated with foot rot in beef and dairy cattle was demonstrated under a range of environmental temperatures in two studies: an induced infection model study conducted in Nebraska with temperatures ranging from  $16^{\circ}$  to  $30^{\circ}\text{C}$  on the day of enrollment and treatment; and an induced infection model study conducted in Kansas with temperatures ranging from  $-3^{\circ}$  to  $12^{\circ}\text{C}$  on the day of enrollment and treatment. In both studies, cattle from both treatment groups were commingled in pens and were not prevented from licking. In each study, cattle were challenged by subcutaneous injection of a culture of *Fusobacterium necrophorum* into the interdigital space of the right front foot using a method that was validated to induce pain representative of foot rot. Cattle were enrolled when they demonstrated signs of pain associated with foot rot based on lameness, interdigital lesion, and interdigital swelling criteria. Pressure mat gait parameters maximum total force (kgf) and contact area ( $\text{cm}^2$ ) were also measured at enrollment. A total of 30 cattle at each site were administered either flunixin transdermal solution (3.3 mg/kg BW) or an equivalent volume of dyed saline as a pour-on once on Day 0. Six hours after treatment, lameness scores and pressure mat gait parameters maximum total force and contact area were measured.

Effectiveness was determined independently at each site based on treatment success rates at six hours after treatment; and the change in maximum total force and contact area between enrollment and six hours after treatment. A treatment success was defined as a decrease in lameness score by  $\geq 1$  (scale 1 to 5, with enrollment of animals with lameness score  $\geq 3$ ) from the enrollment lameness score. The treatment success rate of the flunixin transdermal solution-treated group was compared to the treatment success rate in the dyed saline-treated group at both sites. Changes in biometric gait parameters were also compared between the treatment groups.

In the Nebraska study, the treatment success rate was significantly different ( $p < 0.05$ ) and higher for the flunixin transdermal solution-treated group (15/15, 100%) compared to the dyed saline-treated group (1/15, 6.67%); and the mean change in maximum total force and mean change in contact area were

statistically significantly different ( $p < 0.0001$ ) and higher in the flunixin transdermal solution-treated group (43.08 kgf and 16.76 cm<sup>2</sup>) compared to the dyed saline-treated control group (-4.14 kgf and -2.70 cm<sup>2</sup>). In the Kansas study, the treatment success rate was significantly different ( $p = 0.0387$ ) and higher for the flunixin transdermal solution-treated group (14/15, 93.33%) compared to the dyed saline-treated group (8/15, 53.33%); and the mean change in maximum total force and mean change in contact area were statistically significantly different ( $p = 0.0068$  and  $p < 0.0001$ , respectively) and higher in the flunixin transdermal solution-treated group (34.32 kgf and 16.38 cm<sup>2</sup>) compared to the dyed saline-treated control group (-0.54 kgf and -0.96 cm<sup>2</sup>).

*Pyrexia associated with acute bovine mastitis*

The effectiveness of flunixin meglumine transdermal solution for the control of pyrexia associated with acute bovine mastitis was demonstrated under a range of environmental temperatures (3 to 30 °C) in a multi-site field study conducted in France, Germany, and Spain. Cattle were housed in a manner which did not prevent them from licking themselves or other cows. Lactating dairy cows were enrolled when they exhibited acute signs of mastitis in one or two quarters (based on an evaluation of udder firmness, swelling, and pain), milk characteristics consistent with mastitis, and a rectal temperature of at least 40°C.

Enrolled cows were administered either flunixin meglumine transdermal solution (3.3 mg flunixin/kg BW) or an equivalent volume of dyed saline as a pour-on once on Day 0. Six hours after treatment, rectal temperatures were measured. The treatment success rate of the flunixin meglumine transdermal solution-treated group was compared to the treatment success rate in the dyed saline-treated control group. A treatment success was defined as a drop in rectal temperature of  $\geq 1.1$  °C in an individual animal. The treatment success rate was significantly different ( $p < 0.0001$ ) and higher in the flunixin meglumine transdermal solution-treated group (61/64, 95%) compared to the dyed saline-treated control group (23/66, 35%).

**Storage:** Store at or below 30°C. Use within 6 months once opened.

**How Supplied:** BANAMINE transdermal solution is available in a plastic bottle equipped with a graduate dosing chamber in sizes 100 mL, 250 mL and 1000 mL.

Intervet Canada Corp.,  
subsidiary of Merck & Co., Inc.  
16750 route Transcanadienne  
Kirkland, QC H9H 4M7  
1 866 683-7838

Version : 14JUL2023

® Intervet Canada Corp.

Pour usage vétérinaire seulement

**BANAMINE®**

Solution transdermique de flunixinine méglumine

Solution à verser pour bovins

DIN 02457180

**Description :** La solution transdermique BANAMINE® est un liquide rouge transparent qui est appliqué de façon topique en le versant sur les bovins. Chaque mL de solution contient : **Ingrédient actif** : 50 mg de flunixinine (sous forme de flunixinine méglumine) et **ingrédients non-médicinaux** : 150 mg de pyrrolidone, 50 mg de L-menthol, 500 mg de dicaprylate/dicaprate de propylène glycol NF, 0,20 mg de colorant rouge FD&C n° 40 et du monocaprylate de glycérol NF q.s.

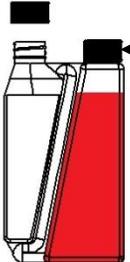
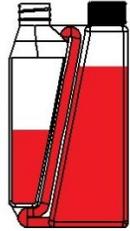
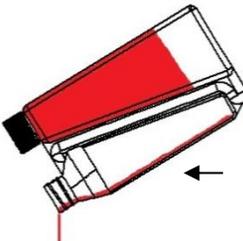
**Classification thérapeutique :** Anti-inflammatoire non stéroïdien (AINS)

**Indications :** Pour réduire la fièvre associée au complexe respiratoire bovin (CRB) et la mammite aigüe, et pour le contrôle de la douleur associée au piétin, chez les bovins de boucherie et les vaches laitières.

**Posologie et administration :** Porter des gants protecteurs pour administrer le produit. Appliquer une seule dose de 3,3 mg de flunixinine par kg de poids vif (équivalent à 1 mL/15 kg de poids vif) en traçant un trait sur la ligne médiane du dos de l'animal, du garrot jusqu'à la naissance de la queue (voir Figure 1). Ne pas frotter la solution sur la peau ou le poil après son administration. Appliquer sur une peau sèche seulement et empêcher l'animal de se mouiller pendant 6 heures au moins après l'application.

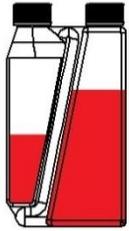
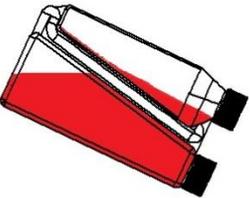
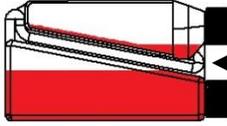
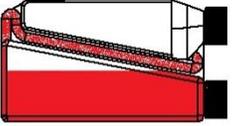
La chambre de dosage de la bouteille est graduée en kilogrammes de poids vif. Il faut déterminer le poids vif de l'animal le plus précisément possible pour s'assurer de lui administrer la bonne dose. Il convient de s'exercer à quelques reprises à mesurer la solution et à éviter les trop-pleins pour se familiariser avec l'utilisation de ce dispositif avant d'administrer le produit aux animaux.

**Instructions pour l'administration :**

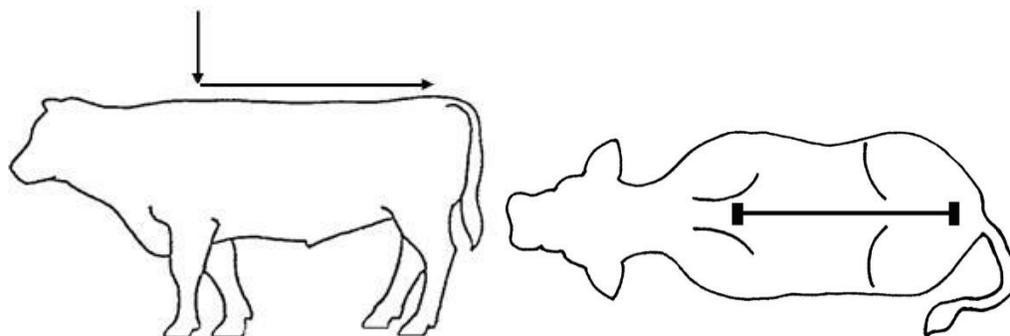
<p><b>1<sup>re</sup> étape</b></p> <p>Au moment d'entamer un contenant, enlever le bouchon et l'opercule de la chambre de dosage.</p>  <p>Ne pas enlever le bouchon du flacon.</p>	<p><b>2<sup>e</sup> étape</b></p> <p>Chambre de dosage</p> <p>Tenir le flacon bien droit, à la hauteur des yeux, puis presser lentement et délicatement le flacon de façon à remplir la chambre de dosage jusqu'au trait de graduation voulu.</p> <p><i>Si un trop grand volume de solution est introduit dans la chambre de dosage, suivre les instructions sur la réduction des trop-pleins.</i></p> 	<p><b>3<sup>e</sup> étape</b></p> <p>Verser le volume de solution mesuré sur la ligne médiane du dos de l'animal, du garrot jusqu'à la naissance de la queue.</p> <p>Il restera une petite quantité de liquide sur la paroi de la chambre de dosage, mais cette dernière est étalonnée de façon à en tenir compte. Il faut éviter de presser le flacon pendant l'application de la solution sur l'animal.</p> 
---	--	---

**Instructions concernant la réduction des trop-pleins :**

## PACKAGE INSERT-French

<p><b>1<sup>re</sup> étape</b></p> <p>Remettre le bouchon sur la chambre de dosage et bien le visser.</p>  <p>Remettre le bouchon sur le flacon et bien le visser (si nécessaire).</p>	<p><b>2<sup>e</sup> étape</b></p> <p>Tube de transvasement Poche d'air</p>  <p>Pencher le flacon pour permettre la formation d'une poche d'air à l'extrémité du tube de transvasement.</p>
<p><b>3<sup>e</sup> étape</b></p>  <p>Tube de transvasement</p> <p>Tenir le flacon à l'horizontale pour permettre au produit de couvrir l'autre extrémité du tube de transvasement, qui se trouve dans la chambre de dosage.</p>	<p><b>4<sup>e</sup> étape</b></p>  <p>Presser, puis relâcher le flacon à quelques reprises. Le produit sera transvasé dans le flacon.</p>

**Figure 1. Endroit recommandé pour appliquer la solution**



**Contre-indications :**

- Ne pas utiliser chez les animaux atteints d'une hépatopathie, d'une insuffisance rénale ou cardiovasculaire, d'un ulcère gastrique ou de troubles plaquettaires.
- Ne pas utiliser chez les animaux qui montrent une hypersensibilité à la flunixin.

**Précautions :** Appliquer sur une peau saine seulement. Une thérapie antimicrobienne concurrente devrait être envisagée dans le cas d'une infection bactérienne. Comme les effets du produit sur la reproduction n'ont pas été évalués, il faut s'abstenir d'administrer ce dernier aux taureaux reproducteurs. Puisque que l'innocuité de ce produit n'a pas été évaluée suite à des doses répétées, il est approuvé pour une seule dose par administration topique.

C'est un fait reconnu que les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) peuvent avoir un effet tocolytique et retarder le vêlage en inhibant les prostaglandines qui jouent un rôle important dans les signaux qui déclenchent la mise bas. Par conséquent, il ne faut pas utiliser ce produit dans les 48 heures qui précèdent le moment prévu pour le vêlage. Il se peut que l'emploi de cette solution immédiatement après la mise bas nuise à l'involution utérine et à l'expulsion des membranes fœtales, entraînant ainsi une rétention placentaire. Si le produit est utilisé dans les 24 heures qui suivent le vêlage, il faut surveiller les vaches étroitement aux fins de détection d'une éventuelle rétention placentaire ou d'une métrite. Comme les AINS peuvent avoir des effets sur la parturition et le cycle oestral, il est possible que l'apparition des chaleurs soit retardée si on administre de la flunixin pendant la phase lutéale du cycle oestral. L'emploi de cette solution chez les veaux très jeunes ou chez les animaux affaiblis pourrait être plus risqué. Comme les AINS peuvent provoquer des ulcères gastriques et exercer des effets néphrotoxiques, il convient d'éviter d'utiliser cette solution avec des agents anti-inflammatoires tels que d'autres AINS et des corticostéroïdes. Utiliser ce produit avec prudence chez les animaux déshydratés.

**Mises en garde :**

- Les bovins traités ne doivent pas être abattus à des fins alimentaires dans un délai d'au moins 13 jours après le dernier traitement avec ce médicament.
- Le lait provenant des animaux traités pendant le traitement et dans les 36 heures qui suivent la dernière dose ne doit pas être utilisé comme aliment.
- Ne pas utiliser chez les veaux destinés à la production de viande de veau. La période de retrait n'a pas été déterminée chez les veaux pré-ruminants.
- Les agents anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) peuvent causer de l'hypersensibilité (allergie). Les personnes allergiques aux AINS doivent éviter tout contact avec ce produit.
- Ce produit peut causer une irritation de la peau et des lésions graves et irréversibles aux yeux. L'ingestion de ce produit peut être nocive.

- Éviter tout contact avec les yeux ou la peau, ou de se toucher les yeux avec les mains. Ne pas ingérer le produit.
- Ne pas fumer, manger ou boire pendant la manipulation de ce produit. Se laver les mains après l'application.
- Il convient de porter un équipement de protection individuelle comprenant des gants imperméables, des vêtements protecteurs et des lunettes de sécurité pour manipuler ce produit.
- En cas d'ingestion accidentelle ou de contact avec la peau ou les yeux, rincer soigneusement avec de l'eau et consulter un médecin au besoin.
- Garder hors de la portée des enfants.

**Effets indésirables :**

Tous les effets indésirables ne sont pas signalés, mais l'information ci-dessous est fondée sur les déclarations volontaires faites suite à l'approbation du médicament. Il est généralement admis que cette méthode de déclaration donne lieu à une sous-estimation significative du nombre d'effets indésirables. Il est à noter que la liste d'effets indésirables soupçonnés du médicament décrit les effets qui ont été signalés, mais le lien de causalité entre le médicament et ces effets n'a pas été prouvé. Une enflure passagère, de l'érythème, la présence de pellicules ou de poils cassés ou cassants, la perte de poils, une alopécie ou un épaissement de la peau ont souvent été signalés à l'endroit où le médicament est appliqué et pourraient être le résultat d'une surdose. Il n'est habituellement pas nécessaire d'administrer un traitement quelconque dans de tels cas. Dans de très rares cas, une réaction anaphylactique, parfois sévère, peut survenir et devrait être traitée selon les symptômes.

**Pharmacologie clinique :**

***Pharmacodynamie***

La flunixinine (sous forme de sel de méglumine) est un anti-inflammatoire non stéroïdien (AINS) de type acide carboxylique. Elle exerce un effet inhibiteur puissant sur la cyclo-oxygénase (COX). L'enzyme COX convertit l'acide arachidonique en endoperoxydes cycliques instables, qui sont à leur tour transformés en prostaglandines, en prostacycline et en thromboxane. Certains de ces prostanoïdes, comme les prostaglandines, sont des médiateurs de l'inflammation, de la douleur et de la fièvre. Les effets thérapeutiques de la flunixinine méglumine s'expliquent par l'inhibition de la synthèse de ces composés.

***Pharmacocinétique***

La flunixinine est modérément absorbée par la peau des bovins après qu'elle y a été appliquée (biodisponibilité de 44 % environ). Chez les bovins (sauf les veaux), les volumes de distribution sont généralement faibles en raison du taux élevé (99 % approximativement) de fixation aux protéines plasmatiques. La demi-vie d'élimination apparente suivant l'application par versement est d'environ 7,8 heures suivant une dose de 5 mg/kg. Chez les bovins, l'élimination se fait surtout par excrétion biliaire. Lorsqu'elle est administrée par voie topique, la flunixinine est absorbée plus rapidement par temps chaud que par temps froid. Par temps chaud (température ambiante située entre 13 et 30 °C), la  $T_{max}$  se chiffrait à 2 heures environ, tandis qu'elle était de 6 heures par temps froid (température ambiante oscillant entre -3 et 7 °C). Aucun ajustement de la dose n'est nécessaire pour compenser cette différence puisque les études principales ont démontré une efficacité à une gamme de températures représentatives des conditions sur le terrain.

Les propriétés pharmacocinétiques de la solution transdermique de flunixinine chez les bovins suivant l'administration d'une dose de 2,5 mg/kg ont été comparées chez les animaux chez qui l'auto-toilettage ou le toilettage mutuel (léchage) étaient permis ou pas. Les animaux du premier groupe ont démontré un taux d'absorption moindre en comparaison aux animaux où le toilettage n'était pas permis. Aucun ajustement de la dose n'est nécessaire pour compenser cette différence puisque les études principales ont démontré une efficacité avec des animaux où le toilettage était permis.

**Innocuité chez l'animal :** La solution transdermique de flunixinine a été administrée par voie topique à des bovins mâles et femelles de race croisée (4/sexe/groupe) à une dose 0X (solution saline), 1X, 3X ou 5X la dose recommandée de 1 mL/15 kg, une fois par jour pendant 3 jours consécutifs. Des changements microscopiques de la peau au site d'application résultant d'une inflammation et d'une nécrose des couches superficielles ont été observés chez tous les animaux traités. Des tortillements et frottements contre la clôture ont été observés de façon passagère et occasionnelle chez un animal du groupe 3X et 3 animaux du groupe 5X jusqu'à 60 minutes suivant l'administration du produit. Une augmentation des lésions érosives de la caillette et de la présence sporadique de sang occulte dans les selles ont été observées chez 3 animaux du groupe 5X.

**Efficacité :**

*Fièvre associée au complexe respiratoire bovin*

L'efficacité du produit pour réduire la fièvre associée au complexe respiratoire bovin (CRB) a été démontrée lors d'une étude clinique réalisée sur le terrain aux États-Unis et contrôlée par placebo à des températures au-dessus du point de congélation. L'étude s'est déroulée à une température ambiante allant de 5,6 à 23 °C chez des bouvillons et génisses principalement de race Angus, âgés de six à dix mois et pesant 101,6 à 281 kg. Les animaux recrutés présentaient des signes de maladie respiratoire et une température rectale d'au moins 40,3 °C. Les chercheurs leur ont administré 1 mL/15 kg de poids vif d'un placebo (soluté salé) ou de la solution à verser BANAMINE (3,3 mg/kg de poids vif) le long de la ligne médiane du dos. L'efficacité de la solution transdermique de flunixinine a été évaluée en comparant la proportion d'animaux chez qui la température a diminué d'au moins 1,1 °C 6 heures après le traitement dans le groupe traité par la flunixinine à celle du groupe témoin. Les animaux ont été examinés à la recherche de réactions défavorables locales ou générales. Le pourcentage d'animaux avec une réduction de température d'au moins 1,1 °C était significativement plus élevé sur le plan statistique dans le groupe traité par la solution à verser BANAMINE (70/120, 58,3 %;  $p < 0,0001$ ) que dans le groupe témoin (7/115, 6,1 %). Les chercheurs n'ont noté aucun effet indésirable lié au traitement dans les six heures qui ont suivi l'application du médicament.

Les résultats d'une étude clinique menée par temps froid ont été comparés à ceux d'une étude similaire menée dans des conditions plus clémentes chez des veaux ruminants traités avec la solution transdermique BANAMINE ou un placebo. Les deux études ont été menées au même site au Nebraska, une en avril à des températures au-dessus du point de congélation et l'autre en janvier à des températures variant entre -22,7 et 2,8°C. Les animaux présentant des symptômes cliniques de CRB et une température corporelle d'au moins 40,3 °C ont reçu un traitement de 1 mL/15 kg de poids vif d'une solution saline ou de la solution à verser BANAMINE (3,3 mg/kg de poids vif) par voie topique le long de la ligne médiane du dos. L'efficacité de la solution transdermique de flunixinine pour réduire la fièvre associée au CRB par temps froid a été évaluée en comparant la proportion des animaux chez qui la température a diminué d'au moins 1,1 °C 6 heures après le traitement dans le groupe traité par la flunixinine à celle du groupe témoin aux deux conditions environnementales. Les animaux ont été examinés à la recherche de réactions défavorables locales ou générales. Le pourcentage d'animaux dont le traitement a été vu comme une réussite était significativement plus élevé sur le plan statistique ( $p < 0,0001$ ) dans le groupe traité en janvier par la solution à verser BANAMINE (19/25, 76 %) que dans le groupe témoin (4/25, 16 %). Pour l'étude menée en avril, une réduction de température corporelle d'au moins 1,1 °C a été observée chez 20/22 (90,9%) animaux du groupe traité avec la solution à verser BANAMINE et chez 4/22 (18,2%) animaux du groupe témoin ( $p = 0,0001$ ). Il n'y avait aucune différence statistiquement significative liée aux conditions environnementales ( $p = 0,2790$ ). Les chercheurs n'ont noté aucun effet indésirable lié au traitement dans les six heures qui ont suivi l'application du médicament.

*Douleur associée au piétin chez les bovins*

Deux études utilisant un modèle d'infection provoquée ont confirmé l'efficacité de la solution transdermique de flunixin pour contrôler la douleur liée au piétin chez les bovins de boucherie et les vaches laitières à diverses températures ambiantes. La première a été menée au Nebraska à des températures allant de 16 à 30 °C le jour du recrutement et du traitement. La deuxième a été réalisée au Kansas à des températures oscillant entre -3 et 12 °C le jour du recrutement et du traitement. Dans chacune de ces études, les bovins des deux groupes ont été mis en contact les uns avec les autres dans les parcs et rien n'a été fait pour les empêcher de se lécher.

Aux fins de provocation d'une douleur causée par le piétin, une culture de *Fusobacterium necrophorum* a été injectée par voie sous-cutanée dans l'espace interdigital avant droit de tous les bovins au moyen d'une méthode validée. Les bovins étaient recrutés dès qu'ils montraient des signes de douleur liée au piétin évaluée selon des critères de boiterie ainsi que de lésions et enflure interdigitales. Les paramètres rendant compte de la démarche que sont la force totale maximale (kgf) et la surface de contact (cm<sup>2</sup>) ont également été mesurés sur tapis détecteur au moment du recrutement. Un total de 30 animaux à chacun des deux sites ont reçu la solution transdermique de flunixin (à 3,3 mg/kg de poids vif) ou un volume équivalent de soluté salé coloré (jour 0) sur le dos. Six heures plus tard, les scores de boiterie et les paramètres liés à la démarche sur tapis détecteur (force totale maximale et surface de contact) ont été mesurés.

L'efficacité du traitement a été déterminée indépendamment à chacun des sites d'après le taux de réussite du traitement six heures après son application, et selon la variation de la force totale maximale et la surface de contact entre le moment du recrutement et six heures après le traitement. Le traitement était une réussite en cas de baisse du score de boiterie de 1 ou plus (sur une échelle allant de 1 à 5, les bovins ayant obtenu un score minimal de 3 lors de leur recrutement) par rapport à celui enregistré au moment du recrutement. Le taux de réussite du traitement obtenu avec la solution transdermique de flunixin a été comparé à celui calculé pour le groupe ayant reçu la solution salée colorée. Ils ont aussi comparé la variation des paramètres biométriques de la démarche entre les groupes de sujets.

Or le taux de réussite du traitement enregistré au Nebraska a été significativement plus élevé, tant sur le plan statistique ( $p < 0,05$ ) que numérique, dans le groupe traité par la solution transdermique de flunixin (15/15, 100 %) que dans celui ayant reçu la solution salée colorée (1/15, 6,67 %). Ce fut aussi le cas de la variation moyenne de la force totale maximale et de la surface de contact (43,08 kgf et 16,76 cm<sup>2</sup> versus -4,14 kgf et -2,70 cm<sup>2</sup>, respectivement;  $p < 0,0001$ ). Au Kansas, le taux de réussite du traitement s'est révélé significativement plus élevé, tant sur le plan statistique que numérique, dans le groupe traité par la solution transdermique de flunixin que dans celui ayant reçu la solution salée colorée (14/15, 93,33 % versus 8/15, 53,33 %;  $p = 0,0387$ ). Ce fut aussi le cas de la variation moyenne de la force totale maximale et de la surface de contact (34,32 kgf et 16,38 cm<sup>2</sup> versus -0,54 kgf et -0,96 cm<sup>2</sup>;  $p = 0,0068$  et  $p < 0,0001$ , respectivement).

*Fièvre associée à la mammite aiguë chez les bovins*

L'efficacité de la solution transdermique de flunixin méglumine pour réduire la fièvre associée à la mammite aiguë chez les bovins a été démontrée lors d'une étude clinique multi-sites réalisée sur le terrain en France, en Allemagne et en Espagne à une température ambiante variant entre 3 to 30 °C. Les bovins ont été logés de façon à ne pas prévenir qu'ils se lèchent ou lèchent les autres bovins. Les vaches laitières en lactation ont été admises dans l'étude lorsqu'elles présentaient des signes aigus de mammite sur un ou deux quartiers de pis (d'après une évaluation de la fermeté, de l'enflure et de la douleur du pis), des caractéristiques du lait correspondant à une mammite et une température rectale d'au moins 40 °C.

Les vaches admises ont reçu soit une solution transdermique de flunixin méglumine (3,3 mg de flunixin/kg de poids corporel), soit un volume équivalent de solution contrôle salée et colorée à verser

## PACKAGE INSERT-French

une fois au jour 0. Six heures après le traitement, la température rectale a été mesurée. Le taux de réussite obtenu dans le groupe traité par la solution transdermique de flunixin méglumine a été comparé à celui du groupe traité par la solution contrôle salée et colorée. La réussite du traitement a été définie comme une diminution de la température rectale de  $\geq 1,1$  °C chez un même animal. Le taux de réussite du traitement s'est révélé significativement différent ( $p < 0,0001$ ) et plus élevé dans le groupe traité par la solution transdermique de flunixin méglumine (61/64; 95 %) que dans le groupe témoin (23/66; 35 %).

**Entreposage** : Entreposer à une température de 30 °C ou moins. Une fois entamé, le produit doit être utilisé dans les 6 mois.

**Présentation** : La solution à verser BANAMINE est offerte en flacons de plastique munis d'une chambre de dosage graduée. Formats de 100 mL, de 250 mL et de 1000 mL.

Intervet Canada Corp.,  
filiale de Merck & Co., Inc.  
16750, route Transcanadienne  
Kirkland, QC H9H 4M7  
1 866 683-7838

® Intervet Canada Corp.

Outer Label  
Main Panel English (100 mL, 250 mL, 1000 mL)

DIN: 02457180

Xxx mL

VETERINARY USE ONLY

 **Banamine**<sup>®</sup>

Flunixin meglumine transdermal solution  
Pour-On Solution for Cattle

**Warnings:** Treated cattle must not be slaughtered for use in food for at least 13 days after the latest treatment with this drug. Milk taken from treated animals during treatment and within 36 hours after the latest treatment with this drug must not be used as food. Do not use in calves to be processed for veal. See package insert for complete warnings.

**KEEP OUT OF REACH OF CHILDREN**

Cow logo

Merck logo

Outer Label  
Main Panel French (100 mL, 250 mL, 1000 mL)

DIN: 02457180

Xxx mL

USAGE VÉTÉRINAIRE SEULEMENT

 **Banamine**<sup>®</sup>

Solution transdermique de flunixinine méglumine

Solution à verser pour bovins

**Mises en garde:** Les bovins traités ne doivent pas être abattus à des fins alimentaires dans un délai d'au moins 13 jours après le dernier traitement avec ce médicament. Le lait provenant des animaux traités pendant le traitement et dans les 36 heures qui suivent la dernière dose ne doit pas être utilisé comme aliment. Ne pas utiliser chez les veaux destinés à la production de viande de veau. Consulter la notice pour les mises en garde complètes.

**GARDER HORS DE LA PORTÉE DES ENFANTS**

Cow logo

Merck logo

Outer Label  
Side Panel English (100 mL, 250 mL, 1000 mL)

**Active Ingredient:** 50 mg/mL flunixin (as flunixin meglumine).

**Indications:** For the reduction of pyrexia associated with bovine respiratory disease (BRD) and acute bovine mastitis and the control of pain associated with foot rot in beef and dairy cattle.

**Dosage and Administration:** Apply a single total dose of 3.3 mg flunixin/kg bodyweight (equivalent to 1 mL/15 kg bodyweight) topically in a narrow strip along the dorsal midline from the withers to the tailhead. Apply only to dry skin and prevent exposure to wetting for at least 6 hours after application. To ensure administration of a correct dose, bodyweight should be determined as accurately as possible.

**Storage:** Store at or below 30°C. Use within 6 months once opened.

**See package insert for complete directions for use.**

Intervet Canada Corp.,  
subsidiary of Merck & Co., Inc.  
16750, route Transcanadienne  
Kirkland, QC H9H 4M7  
1 866 683-7838

Outer Label  
Side Panel French (100 mL, 250 mL, 1000 mL)

**Ingrédient actif** : 50 mg/mL de flunixin (sous forme de flunixin méglumine).

**Indications** : Pour réduire la fièvre associée au complexe respiratoire bovin (CRB) et la mammite aigüe, et pour le contrôle de la douleur associée au piétin, chez les bovins de boucherie et les vaches laitières.

**Posologie et administration** : Appliquer une seule dose de 3,3 mg de flunixin par kg de poids vif (équivalant à 1 mL/15 kg de poids vif) en traçant un trait sur la ligne médiane du dos de l'animal, du garrot jusqu'à la naissance de la queue. Appliquer sur une peau sèche seulement et empêcher l'animal de se mouiller pendant 6 heures au moins après l'application. Il faut déterminer le poids vif de l'animal le plus précisément possible pour s'assurer de lui administrer la bonne dose.

**Entreposage** : Entreposer à une température de 30 °C ou moins. Une fois entamé, le produit doit être utilisé dans les 6 mois.

**Voir la notice pour le mode d'emploi complet.**

Intervet Canada Corp.,  
filiale de Merck & Co., Inc.  
16750, route Transcanadienne,  
Kirkland, QC H9H 4M7  
1 866 683-7838

Outer Label  
Top Panel (100 mL, 250 mL, 1000 mL)

Lot:  
Exp:

Inner Label  
Main Panel-Front EN (100 mL, 250 mL, 1000 mL)

DIN: 02457180

VETERINARY USE ONLY

 **Banamine**<sup>®</sup>

Flunixin meglumine transdermal solution  
Pour-On Solution for Cattle

**Active Ingredient:** 50 mg/mL flunixin (as flunixin meglumine).

**Dosage and Administration:** Apply one dose of 3.3 mg flunixin/kg bw (or 1 mL/15 kg bw) topically in a narrow strip along the dorsal midline from the withers to the tailhead.

**Warnings:** Withdrawal: **Meat**, 13 days; **Milk**, 36 hours.

**KEEP OUT OF REACH OF CHILDREN**

**Storage:** At or below 30°C. Use within 6 months once opened.

**See package insert for complete warnings and directions for use.**

Xxx mL

LOT:

EXP:

Inner Label  
Main Panel-Back FR (100 mL, 250 mL, 1000 mL)

DIN: 02457180

USAGE VÉTÉRINAIRE SEULEMENT

 **Banamine**<sup>®</sup>

Solution transdermique de flunixinine méglumine

Solution à verser pour bovins

**Ingrédient actif:** 50 mg/mL de flunixinine (sous forme de flunixinine méglumine).

**Posologie et administration :** Appliquer une seule dose de 3,3 mg de flunixinine par kg de poids vif (équivalent à 1 mL/15 kg de poids vif) en traçant un trait sur la ligne médiane du dos de l'animal, du garrot jusqu'à la naissance de la queue.

**Mises en garde :** Temps de retrait : **Viande**, 13 jours; Lait, 36 heures.

**GARDER HORS DE LA PORTÉE DES ENFANTS**

**Entreposage :** À 30 °C ou moins. Utiliser dans un délai de 6 mois une fois entamé.

**Voir la notice pour le mode d'emploi complet.**

Intervet Canada Corp.,  
subsidiary of/filiale de Merck & Co., Inc.  
16750, route Transcanadienne  
Kirkland, QC H9H 4M7  
1 866 683-7838

Xxx mL