

## Inner Label (Vial)

### Front panel

DIN 02261200

Pr A-180<sup>®/MD</sup>

**danofloxacin mesylate sterile injectable solution**  
**solution injectable stérile de mésylate de danofloxacin**

**Veterinary Use Only**  
**Usage vétérinaire seulement**

**antibacterial / antibactérien**

**for cattle / pour bovins**

**Net 100 mL**

Zoetis logo

### Side panel

**Medicinal Ingredient:** Danofloxacin (as danofloxacin mesylate), 180 mg/mL

**Preservative:** Phenol, 2.5 mg/mL

**Indications:** For the treatment of bovine respiratory disease (BRD) associated with *Mannheimia haemolytica* and *Pasteurella multocida*.

**Dosage and Administration:** Care should be taken to dose accurately. Administered dose volume should not exceed 15 mL per injection site.

**Single-Dose Therapy:** Administer subcutaneously at 8 mg/kg of body weight (2 mL/100 lb) as a one-time injection,

**Multi-Day Therapy:** Administer subcutaneously at 6 mg/kg of body weight (1.5 mL/100 lb) with this treatment repeated once approximately 48 hours following the first injection.

**Warnings:** Treated animals must not be slaughtered for use as food for at least 7 days after the latest treatment with this drug. Keep out of reach of children. See package insert for complete warnings.

**Storage:** Store between 15 and 30°C. Protect from light and from freezing.

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

Zoetis<sup>®</sup> and A180 are registered trademarks of Zoetis or its licensors.

**Ingrédient médicinal :** 180 mg de danofloxacin (sous forme de mésylate de danofloxacin) par mL

**Agent de conservation :** 2,5 mg de phénol par mL

**Indications :** Pour le traitement des maladies respiratoires associées à *Mannheimia haemolytica* et *Pasteurella multocida*, chez les bovins.

**Posologie et administration :** Prendre toutes les précautions pour s'assurer de la précision de la dose. Le volume administré ne doit pas dépasser 15 mL par point d'injection.

**Traitement à une dose :** Administrer par voie sous-cutanée une dose unique de 8 mg/kg de poids corporel (2 mL/100 lb).

**Traitement à deux doses :** Administrer par voie sous-cutanée deux doses de 6 mg/kg de poids corporel (1,5 mL/100 lb) à environ 48 heures d'intervalle.

**Mises en garde :** Les animaux traités ne doivent pas être abattus à des fins alimentaires dans un délai d'au moins 7 jours après le dernier traitement avec ce médicament. Garder hors de la portée des enfants. Voir le dépliant pour les mises en garde complètes.

**Entreposage :** Entreposer entre 15 et 30 °C. Protéger de la lumière et du gel.

**Voir le dépliant pour le mode d'emploi complet**

Zoetis<sup>MD</sup> et A180 sont des marques déposées de Zoetis ou de ses concédants.

Zoetis Canada Inc.  
Kirkland QC H9H 4M7

Lot

Exp.

## **Outer Label (Carton)**

### **Top Flap**

Zoetis logo

Pr **A-180**<sup>®/MD</sup>

**danofloxacin mesylate sterile injectable solution**  
**solution injectable stérile de mésylate de danofloxacin**

### **Main Panel - English**

**DIN 02261200**

Pr **A-180**<sup>®</sup>

**danofloxacin mesylate sterile injectable solution**

**Veterinary Use Only**

**antibacterial**

**for cattle**

**Warnings:** Treated animals must not be slaughtered for use as food for at least 7 days after the latest treatment with this drug. Do not use in dairy cattle. Do not use in calves to be processed for veal. To limit the development of antimicrobial resistance: • Fluoroquinolone drugs such as A180 should not be used indiscriminately. • A180 should not be used as an arrival treatment for feedlot cattle • A180 should only be used for treating individual cases of bovine respiratory disease after first choice treatments have failed. • The choice of A180 as the most appropriate treatment should be confirmed by clinical experience supported where possible by pathogen culture and drug susceptibility testing. • Do not use in an extra-label manner in cattle or any other species.

**Keep out of reach of children.**

**Note:** To reduce the possibility of excess trim at the injection site, it is recommended that cattle not be slaughtered for up to 21 days after the latest treatment with this drug.

**Net 100 mL**

Zoetis logo

### **Main Panel - French**

**DIN 02261200**

Pr **A-180<sup>MD</sup>**

**solution injectable stérile de mésylate de danofloxacin**

**Usage vétérinaire seulement**

**antibactérien**

**pour bovins**

**Mises en garde :** Les animaux traités ne doivent pas être abattus à des fins alimentaires dans un délai d'au moins 7 jours après le dernier traitement avec ce médicament. Ne pas administrer aux bovins laitiers. Ne pas administrer aux veaux élevés pour la boucherie. Pour le développement de la résistance aux antimicrobiens : • Les fluoroquinolones comme A180 devraient être utilisées avec discernement. • A180 ne devrait pas être administré comme traitement à l'arrivée au parc d'engraissement. • A180 devrait être réservé au traitement individuel des cas de maladie respiratoire bovine après l'échec des traitements de premier choix. • La décision de prescrire A180 comme traitement le plus indiqué doit reposer sur l'expérience clinique et, si possible, sur les résultats d'une culture bactérienne et d'un antibiogramme. • Ne pas utiliser pour des indications non approuvées chez les bovins ni chez aucune autre espèce.

**Garder hors de la portée des enfants.**

**Remarque :** Pour réduire le risque d'un parage excessif au site d'injection, ne pas abattre les bovins avant un délai minimum de 21 jours après le dernier traitement avec ce médicament.

**Net 100 mL**

Zoetis logo

### **Side Panel - English**

Pr **A-180<sup>®</sup>**

**danofloxacin mesylate sterile injectable solution**

**Medicinal Ingredient:** Danofloxacin (as danofloxacin mesylate), 180 mg/mL

**Preservative:** Phenol, 2.5 mg/mL

**Indications:** For the treatment of bovine respiratory disease (BRD) associated with *Mannheimia haemolytica* and *Pasteurella multocida*.

**Storage:** Store between 15 and 30°C. Protect from light and from freezing.

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

Zoetis<sup>®</sup> and A180 are registered trademarks of Zoetis or its licensors

## Side Panel - French

Pr **A-180**<sup>MD</sup>

**solution injectable stérile de mésylate de danofloxacin**

**Ingrédient médicinal** : 180 mg de danofloxacin (sous forme de mésylate de danofloxacin)  
par mL

**Agent de conservation** : 2,5 mg de phénol par mL

**Indications** : Pour le traitement des maladies respiratoires associées à *Mannheimia haemolytica* et *Pasteurella multocida*, chez les bovins.

**Entreposage** : Entreposer entre 15 et 30 °C. Protéger de la lumière et du gel.

**Voir le dépliant pour le mode d'emploi complet**

Zoetis<sup>MD</sup> et A180 sont des marques déposées de Zoetis ou de ses concédants.

Zoetis Canada Inc.  
Kirkland QC H9H 4M7

**WHERE FACILITIES EXIST**



**LÀ OÙ LES INSTALLATIONS  
NÉCESSAIRES EXISTENT**

Lot

Exp.

## Package Insert – English

DIN 02261200

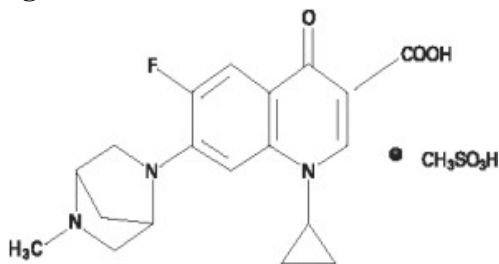
Pr A-180®

**danofloxacin mesylate sterile injectable solution**

**Veterinary Use Only**

**Description:** A180® Injectable Solution is a sterile solution containing danofloxacin mesylate, a synthetic fluoroquinolone antimicrobial agent. Danofloxacin mesylate is the non-proprietary designation for (1S)-1-cyclopropyl-6-fluoro-1,4-dihydro-7-(5-methyl-2,5-diazabicyclo [2.2.1]hept-2-yl)-4-oxo-3-quinolone carboxylic acid monomethanesulfonate. The empirical formula is C<sub>19</sub>H<sub>20</sub>FN<sub>3</sub>O<sub>3</sub>•CH<sub>3</sub>SO<sub>3</sub>H and molecular weight 453.49.

**Figure 1.** The chemical structure of danofloxacin mesylate



Each mL contains 180 mg of danofloxacin (as danofloxacin mesylate) and 2.5 mg phenol as the preservative.

**Indications:** For the treatment of bovine respiratory disease associated with *Mannheimia haemolytica* and *Pasteurella multocida*.

**Dosage and Administration:**

To reduce the development of antimicrobial resistance and maintain effectiveness, use this antibiotic prudently.

Care should be taken to dose accurately. Administered dose volume should not exceed 15 mL per injection site.

**Single-Dose Therapy:** Administer subcutaneously at 8 mg/kg of body weight (4.4 mL/100 kg) as a one-time injection,

**Multi-Day Therapy:** Administer subcutaneously at 6 mg/kg of body weight (3.3 mL/100 kg) with this treatment repeated once approximately 48 hours following the first injection.

**Table 1.** A180 Danofloxacin Mesylate Injectable Solution Dosage Table

<b>Cattle Weight</b>		<b>Dose Volume (mL)</b>	
<b>Lb</b>	<b>kg</b>	<b>6 mg/kg given twice 48 hours apart</b>	<b>8 mg/kg given once</b>
50	22	0.75	1
100	45	1.5	2
200	91	3.0	4
300	136	4.5	6
400	181	6.0	8
500	227	7.5	10
600	272	9.0	12
700	318	10.5	14
800	363	12.0	16*
900	408	13.5	18*
1000	454	15.0	20*

\*Administered dose volume should not exceed 15 mL per injection site.

**Cautions:** Quinolone-class drugs should be used with caution in animals with known or suspected central nervous system (CNS) disorders. In such animals, quinolones have, in rare instances, been associated with CNS stimulation, which may lead to convulsive seizures. Quinolone-class drugs have been shown to produce erosions of cartilage of weight-bearing joints and other signs of arthropathy in immature, rapidly growing animals of various species. Care should be taken to dose accurately. The effects of danofloxacin on bovine reproductive performance, pregnancy, and lactation have not been adequately determined. Subcutaneous injection can cause a 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 7 days after the latest treatment with this drug. Do not use in dairy cattle. Do not use in calves to be processed for veal.

**To limit the development of antimicrobial resistance:**

- Fluoroquinolone drugs such as A180 should not be used indiscriminately.
- A180 should not be used as an arrival treatment for feedlot cattle.
- A180 should only be used for treating individual cases of bovine respiratory disease after first choice treatments have failed.
- The choice of A180 as the most appropriate treatment should be confirmed by clinical experience supported where possible, by pathogen culture and drug susceptibility testing.
- Do not use in an extra-label manner in cattle or any other species.

**Keep out of reach of children**

**Note:** To reduce the possibility of excess trim at the injection site, it is recommended that cattle not be slaughtered for up to 21 days after the latest treatment with this drug.

**Adverse Reactions:** A hypersensitivity reaction was noted in two (2) healthy calves treated with A180 Injectable Solution in a laboratory study. No adverse reactions attributable to the treatment were observed during the clinical field trials.

**Clinical Pharmacology:**

Danofloxacin distributes extensively throughout the body, as evidenced by a steady state volume of distribution (VD<sub>ss</sub>) exceeding 1L/kg. Danofloxacin concentrations in the lung homogenates markedly exceed those observed in plasma, further suggesting extensive distribution to the indicated site of infection. Danofloxacin is rapidly eliminated from the body (apparent terminal elimination T<sub>1/2</sub> ranging from 3 to 6 hours), and therefore negligible accumulation is expected to occur when animals are dosed twice, 48 hours apart. Danofloxacin is rapidly absorbed and is highly bioavailable when administered as a subcutaneous injection in the neck. No statistically significant gender difference was observed in peak or total systemic exposure following subcutaneous administration. Linear pharmacokinetics have been demonstrated when danofloxacin is administered by subcutaneous injection at doses up to 10-mg/kg.

Pharmacokinetic parameter values associated with a 6 mg/kg dose are provided in Table 2.

**Table 2: Danofloxacin pharmacokinetic values (6 mg/kg)**

		Steers		Heifers	
		Mean	%CV <sup>e</sup>	Mean	%CV <sup>e</sup>
<sup>a</sup> AUC <sub>0-24</sub>	µg x hr/mL	9.4	10	8.8	9
<sup>b</sup> F		92	5	87	3
<sup>a</sup> C <sub>max</sub>	µg/mL	1.25	16	1.27	13
<sup>a,c</sup> T <sub>max</sub>	h	3.2	42	1.7	31
<sup>d</sup> CL	L/hr	0.54	12	0.62	9
<sup>d</sup> VD <sub>ss</sub>	L/kg	2.7	7	2.6	4
<sup>a</sup> T	hr	4.8	18	4.2	7

<sup>a</sup> Pharmacokinetic estimates based upon a 6 mg/kg subcutaneous injection administered into the lateral neck region. AUC<sub>0-24</sub> = area under the plasma concentration versus time curve from hr zero to hr 24 postdose; C<sub>max</sub> = maximum observed concentration. T<sub>max</sub> = time to C<sub>max</sub>.

<sup>b</sup> F = extent of drug absorption following subcutaneous administration. Within subject F values were determined as the ratio of AUC<sub>0-inf</sub> values estimated following a 6-mg/kg dose administered as either a subcutaneous or intravenous injection

<sup>c</sup> T<sub>max</sub>: statistically significant differences were detected between genders. Given the similarity in C<sub>max</sub> values, these differences are not expected to have any clinical significance.

<sup>d</sup> CL (clearance) and VD<sub>ss</sub> (steady state volume of distribution) were determined from data obtained after intravenous administration of a 6 mg/kg dose.

<sup>e</sup> Coefficient of variation %

**Microbiology:** Danofloxacin exerts its activity by inhibiting the bacterial DNA gyrase enzyme, thereby blocking DNA replication. Inhibition of DNA gyrase is lethal to bacteria and danofloxacin has been shown to be bactericidal. Danofloxacin is active *in vitro* against gram-negative and gram-positive bacteria. The Minimum Inhibitory Concentrations (MIC) of danofloxacin were determined for isolates obtained from natural infections in cattle in the United States and Canada, from 1994 to 1997 (Table 3), using the standardized microdilution technique (SENSITITRE/ALAMAR, Accumed International).

**Table 3.** MIC Values ( $\mu\text{g/mL}$ ) of Danofloxacin Against Bacterial Isolates from Natural Infections of Cattle

Species	No. Isolates	MIC <sub>90</sub> *
<i>Mannheimia haemolytica</i>	400	0.06
<i>Pasteurella multocida</i>	318	0.03

\* The minimum inhibitory concentration for 90% or more of the isolates.

**Table 4.** Danofloxacin minimum inhibitory concentration (MIC) values\* of indicated bacteria isolated from 2013 field studies in the U.S. and Canada

Indicated Bacteria	Number of Isolates	MIC <sub>50</sub> ** ( $\mu\text{g/mL}$ )	MIC <sub>90</sub> ** ( $\mu\text{g/mL}$ )	MIC Range ( $\mu\text{g/mL}$ )
<i>Mannheimia haemolytica</i>	507	0.03	0.06	$\leq 0.008$ to $>8$
<i>Pasteurella multocida</i>	324	$\leq 0.008$	0.12	$\leq 0.008$ to 1.0

\*The correlation between *in vitro* susceptibility data and clinical effectiveness is unknown.

\*\*The lowest MIC to encompass 50% and 90% of the most susceptible isolates, respectively.

**Table 5.** Danofloxacin minimal inhibitory concentration (MIC) 50%, 90% and range values ( $\mu\text{g/mL}$ ) of *Mannheimia haemolytica* and *Pasteurella multocida* isolates from the United States and Canada, 2004-2009\*

Organism	Year	No. Isolates	MIC <sub>50</sub>	MIC <sub>90</sub>	Range
<i>M. haemolytica</i>	2004	330	0.03	0.5	0.015->2
	2005	333	0.03	0.5	$\leq 0.004$ ->2
	2006	352	0.06	0.25	0.008->2
	2007	438	0.06	0.5	0.008->2
	2008	369	0.03	0.5	0.008->2
	2009	304	0.06	1	0.008->2
<i>P. multocida</i>	2004	364	0.03	0.5	0.008->2
	2005	377	0.015	0.25	$\leq 0.004$ ->2
	2006	392	0.015	0.5	0.008->2
	2007	508	0.015	0.5	0.008->2
	2008	397	0.015	0.5	$\leq 0.004$ ->2
	2009	328	0.03	0.25	0.008->2

\*MIC<sub>50</sub>: Drug concentration that inhibits 50% of a bacterial population; MIC<sub>90</sub>: Drug concentration that inhibits 90% of a bacterial population and was summarized from Portis *et al.* A ten-year (2000-2009) study of antimicrobial susceptibility of bacteria that cause bovine respiratory disease complex - *Mannheimia haemolytica* and *Pasteurella multocida* - in the United States and Canada. JVDI, 24(5):932-944. 2012.

**Interpretive Standards (Provisional) for Disk Diffusion and Minimum Inhibitory Concentration (MIC) Susceptibility Testing<sup>a</sup>**

Antimicrobial Agent	Disk Content	Zone Diameter (mm)			MIC (µg/mL)		
		S	I	R	S	I	R
Danofloxacin (DAN 5) Bovine (Respiratory Disease) - <i>Mannheimia haemolytica</i> - <i>Pasteurella multocida</i>	5 µg	≥ 22	- <sup>a</sup>	- <sup>a</sup>	≤ 0.25	- <sup>a</sup>	- <sup>a</sup>

<sup>a</sup>Insufficient data were available to establish breakpoints for the Intermediate (I) and Resistant (R) categories. Zone sizes smaller than 22 mm or MIC values greater than 0.25 µg/mL suggest a decreased susceptibility compared to susceptible (S) strains.

Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI). Performance Standards for Antimicrobial Disk and Dilution Susceptibility Tests for Bacteria Isolated from Animals. 3<sup>rd</sup> edition. CLSI supplement VET01S. Clinical and Laboratory Standards Institute, 950 West Valley Road, Suite 2500, Wayne, Pennsylvania 19087 USA, 2015.

**Safety:** Safety studies were conducted in feeder calves using single doses of 10, 20, or 30 mg/kg for six consecutive days and 18, 24, or 60 mg/kg for three consecutive days. No clinical signs of toxicity were observed at doses of 10 and 20 mg/kg when administered for six days nor at doses of 18 and 24 mg/kg when administered for three days. Histologic evidence of fluoroquinolone chondropathy was detected in one of five (1/5) animals in the 18 mg/kg group. Clinical signs of inappetence, transient lameness, ataxia, tremors, nystagmus, and recumbency were observed when a dose of 30 mg/kg had been administered for four consecutive days. Clinical signs of inappetence and recumbency were observed when a dose of 60 mg/kg was administered for three days. Articular cartilage lesions, consistent with fluoroquinolone chondropathy, were also observed after examination of joints from one of six (1/6) and five of six (5/6) animals administered 20 and 30 mg/kg for six days, respectively, and four of four (4/4) animals treated with 60 mg/kg for three days. Swelling at the injection site was noted at each dose level.

Safety was also evaluated in 21-day-old calves. In one group, these immature animals were given injections of 6 mg/kg on study days 0, 2, 3, 5, 6, and 8. A second group of animals received injections of 18 mg/kg for a total of two injections 48 hours apart. The only treatment-related sign was erythema of the sclera and nasal pad in calves that received 18 mg/kg. No changes in clinical pathology parameters were observed. No articular cartilage lesions were observed in the joints at any dosage. An injection site study conducted in feeder calves demonstrated that the product may induce a reaction in the subcutaneous tissue and the underlying muscle.

**Efficacy Confirmation:** A180 Injectable Solution has been shown in clinical field trials to be effective in the treatment of bovine respiratory disease associated with *Mannheimia haemolytica* and *Pasteurella multocida*. Bacterial pathogens isolated in clinical field studies are provided in the **Microbiology** section.

**Storage:** Store between 15 and 30°C. Protect from light and from freezing. The color is yellow to amber. Color does not affect potency.

**Presentation:** A180 Injectable Solution is supplied in 100 mL amber glass sterile multi-dose vials.

Zoetis® and A180 are registered trademarks of Zoetis or its licensors.

Zoetis Canada Inc., Kirkland QC H9H 4M7

Zoetis logo

## Package Insert – French

DIN 02261200

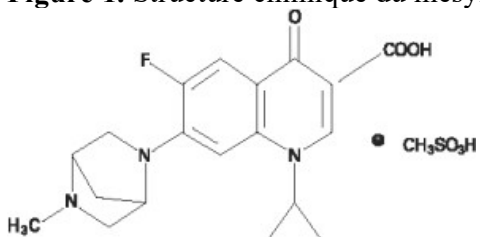
Pr A-180<sup>MD</sup>

**solution injectable stérile de mésylate de danofloxacin**

**Usage vétérinaire seulement**

**Description :** A180<sup>MD</sup> est une solution stérile qui contient du mésylate de danofloxacin, un antimicrobien de synthèse appartenant à la famille des fluoroquinolones. Le mésylate de danofloxacin est le nom générique du monométhanesulfonate d'acide (1S)-1-cyclopropyl-6-fluoro-1,4-dihydro-7-(5-méthyl-2,5-diazabicyclo [2.2.1]hept-2-yl)-4-oxo-3-quinolone carboxylique. Sa formule empirique est C<sub>19</sub>H<sub>20</sub>FN<sub>3</sub>O<sub>3</sub>•CH<sub>3</sub>SO<sub>3</sub>H et son poids moléculaire est 453,49.

**Figure 1.** Structure chimique du mésylate de danofloxacin



Chaque mL contient 180 mg de danofloxacin (sous forme de mésylate de danofloxacin) et 2,5 mg de phénol, utilisé comme agent de conservation.

**Indications :** Pour le traitement des maladies respiratoires des bovins associées à *Mannheimia haemolytica* et *Pasteurella multocida*.

**Posologie et administration :**

Pour réduire le développement de la résistance aux antimicrobiens et maintenir l'efficacité de cet antibiotique, l'utiliser avec prudence.

Prendre toutes les précautions pour s'assurer de la précision de la dose. Le volume administré ne doit pas dépasser 15 mL par point d'injection.

**Traitement à une dose :** Administrer par voie sous-cutanée une dose unique de 8 mg/kg de poids corporel (4,4 mL/100 kg).

**Traitement à deux doses :** Administrer par voie sous-cutanée deux doses de 6 mg/kg de poids corporel (3,3 mL/100 kg) à environ 48 heures d'intervalle.

**Table 1.** Schéma posologique pour la solution injectable A180

Poids des bovins		Volume de la dose (mL)	
lb	kg	Deux (2) doses de 6 mg/kg administrées à 48 heures d'intervalle	Une (1) dose de 8 mg/kg
50	22	0,75	1
100	45	1,5	2
200	91	3,0	4
300	136	4,5	6
400	181	6,0	8
500	227	7,5	10
600	272	9,0	12
700	318	10,5	14
800	363	12,0	16*
900	408	13,5	18*
1000	454	15,0	20*

\*Ne pas administrer plus de 15 mL par point d'injection.

**Précautions :** Les quinolones devraient être utilisées avec prudence chez les animaux atteints ou soupçonnés d'être atteints de désordres du système nerveux central (SNC). Chez ces animaux, les quinolones ont, dans de rares cas, été associées à une excitation du SNC pouvant entraîner des crises convulsives. Il a été démontré que les quinolones pouvaient produire une érosion des cartilages des articulations portantes et d'autres signes d'arthropathies chez des animaux immatures en période de croissance rapide appartenant à différentes espèces. Il est recommandé de calculer avec précision la dose à administrer. Les effets de la danofloxacin sur la performance de reproduction, la gestation et la lactation n'ont pas encore été suffisamment étudiés. L'injection sous-cutanée peut causer une réaction aux tissus du site d'injection susceptible d'entraîner des pertes de tissus comestibles par parage au moment de l'abattage.

**Mises en garde :** Les animaux traités ne doivent pas être abattus à des fins alimentaires dans un délai d'au moins 7 jours après le dernier traitement avec ce médicament. Ne pas administrer aux bovins laitiers. Ne pas administrer aux veaux élevés pour la boucherie.

**Pour réduire le développement de la résistance aux antimicrobiens :**

- Les fluoroquinolones comme A180 devraient être utilisées avec discernement.
- A180 ne devrait pas être administré comme traitement à l'arrivée au parc d'engraissement.
- A180 devrait être réservé au traitement individuel des cas de maladie respiratoire bovine après l'échec des traitements de premier choix.
- La décision de prescrire A180 comme traitement le plus indiqué doit reposer sur l'expérience clinique et, si possible, sur les résultats d'une culture bactérienne et d'un antibiogramme.
- Ne pas utiliser pour des indications non approuvées chez les bovins ni chez aucune autre espèce.

**Garder hors de la portée des enfants**

**Remarque :** Pour réduire le risque d'un parage excessif au site d'injection, ne pas abattre les bovins avant un délai minimum de 21 jours après le dernier traitement avec ce médicament.

**Réactions indésirables :** Une réaction d'hypersensibilité a été notée chez deux (2) veaux en santé traités avec la solution injectable A180 dans le cadre d'une étude en laboratoire. Aucune réaction indésirable attribuable au traitement n'a été observée au cours des essais cliniques sur le terrain.

**Pharmacologie clinique :**

La danofloxacin est largement diffusée dans tout l'organisme, comme en fait foi le volume de distribution à l'état d'équilibre (VD<sub>ss</sub>) supérieur à 1 L/kg. Les concentrations de danofloxacin dans les homogénats de poumon dépassent nettement celles observées dans le plasma, ce qui confirme la large diffusion vers le site d'infection indiqué. La danofloxacin est rapidement éliminée de l'organisme (dernière demi-vie d'élimination apparente oscillant entre 3 et 6 heures); par conséquent, une accumulation négligeable est à prévoir chez les animaux recevant deux doses à 48 heures d'intervalle. La danofloxacin est rapidement absorbée et présente une biodisponibilité élevée lorsque administrée par injection sous-cutanée dans le cou. Aucune différence statistiquement significative n'a été observée entre les sexes quant au pic d'exposition et à l'exposition générale totale après l'administration sous-cutanée. Une pharmacocinétique linéaire a été observée lorsque la danofloxacin est administrée par injection sous-cutanée à des doses pouvant atteindre 10 mg/kg. Les valeurs pharmacocinétiques associées à une dose de 6 mg/kg sont présentées au tableau 2.

**Tableau 2. Valeurs pharmacocinétiques de la danofloxacin**

		Bouvillons		Génisses	
		Moyenne	%CV <sup>e</sup>	Moyenne	%CV <sup>e</sup>
<sup>a</sup> AUC <sub>0-24</sub>	µg x hr/mL	9,4	10	8,8	9
<sup>b</sup> F		92	5	87	3
<sup>a</sup> C <sub>max</sub>	µg/mL	1,25	16	1,27	13
<sup>a,c</sup> T <sub>max</sub>	h	3,2	42	1,7	31
<sup>d</sup> CL	L/hr	0,54	12	0,62	9
<sup>d</sup> VD <sub>ss</sub>	L/kg	2,7	7	2,6	4
<sup>a</sup> T	hr	4,8	18	4,2	7

<sup>a</sup> Estimations des valeurs pharmacocinétiques basées sur l'administration d'une dose de 6 mg/kg par injection sous-cutanée dans la région latérale du cou. ASC<sub>0-24</sub> = aire sous la courbe de concentration plasmatique-temps entre deux temps de prélèvement, soit 0 h et 24 h après l'administration; C<sub>max</sub> = concentration maximale observée; T<sub>max</sub> = temps auquel la C<sub>max</sub> est observée.

<sup>b</sup> F = ampleur de l'absorption du médicament après l'administration sous-cutanée. Pour chaque sujet, la valeur F représente l'indice des valeurs d'ASC<sub>0-inf</sub> estimées après l'administration d'une dose de 6 mg/kg par injection sous-cutanée ou intraveineuse.

<sup>c</sup> T<sub>max</sub> : des différences statistiquement significatives ont été observées entre les sexes. Considérant la similitude entre les valeurs de C<sub>max</sub>, ces différences ne devraient présenter aucune importance clinique.

<sup>d</sup> Les valeurs de Cl (clairance) et de VD<sub>ss</sub> (volume de distribution à l'état d'équilibre) ont été déterminées à partir de données obtenues après l'administration intraveineuse d'une dose de 6 mg/kg.

<sup>e</sup> Coefficient de variation %

**Microbiologie :** La danofloxacin agit en inhibant l'enzyme bactérienne ADN gyrase, ce qui

a pour effet d'empêcher la réplication de l'ADN. L'inhibition de l'ADN gyrase entraîne la mort des bactéries et il a été démontré que la danofloxacin est bactéricide. La danofloxacin est active *in vitro* contre les bactéries à Gram négatif et à Gram positif. Les concentrations minimales inhibitrices (CMI) de la danofloxacin ont été déterminées pour des isolats obtenus d'infections naturelles chez des bovins aux États-Unis et au Canada, entre 1994 et 1997 (tableau 3), à l'aide de la technique standardisée des microdilutions (SENSITITRE/ ALAMAR, Accumed International).

**Tableau 3.** Valeurs de CMI ( $\mu\text{g/mL}$ ) de la danofloxacin contre des isolats bactériens recueillis dans des cas d'infections naturelles chez des bovins

Espèce	Nbre d'isolats	CMI <sub>90</sub> *
<i>Mannheimia haemolytica</i>	400	0,06
<i>Pasteurella multocida</i>	318	0,03

\* Concentration minimale inhibitrice pour 90 % ou plus des isolats.

**Tableau 4.** Valeurs de CMI\* pour les bactéries contre lesquelles la danofloxacin est indiquée isolés lors d'études menées sur le terrain aux États-Unis et au Canada en 2013

Bactérie indiquée	Nombre d'isolats	CMI <sub>50</sub> ** ( $\mu\text{g/mL}$ )	CMI <sub>90</sub> ** ( $\mu\text{g/mL}$ )	Extrêmes ( $\mu\text{g/mL}$ )
<i>Mannheimia haemolytica</i>	507	0,03	0,06	$\leq 0,008 > 8$
<i>Pasteurella multocida</i>	324	$\leq 0,008$	0,12	$\leq 0,008; 1,0$

\* La corrélation entre les résultats de sensibilité *in vitro* et l'efficacité clinique est inconnue.

\*\* La plus faible concentration permettant d'inhiber 50 % et 90 % des isolats les plus sensibles, respectivement.

**Tableau 5.** Valeurs de CMI (CMI<sub>50</sub>, CMI<sub>90</sub> et extrêmes) de danofloxacin, en  $\mu\text{g/mL}$ , pour des isolats de *Mannheimia haemolytica* et de *Pasteurella multocida* obtenus aux États-Unis et au Canada de 2004 à 2009\*

Bactérie	Année	Nombre d'isolats	CMI <sub>50</sub>	CMI <sub>90</sub>	Extrêmes
<i>M. haemolytica</i>	2004	330	0,03	0,5	0,015 > 2
	2005	333	0,03	0,5	$\leq 0,004 > 2$
	2006	352	0,06	0,25	0,008 > 2
	2007	438	0,06	0,5	0,008 > 2
	2008	369	0,03	0,5	0,008 > 2
	2009	304	0,06	1	0,008 > 2
<i>P. multocida</i>	2004	364	0,03	0,5	0,008 > 2
	2005	377	0,015	0,25	$\leq 0,004 > 2$
	2006	392	0,015	0,5	0,008 > 2
	2007	508	0,015	0,5	0,008 > 2
	2008	397	0,015	0,5	$\leq 0,004 > 2$
	2009	328	0,03	0,25	0,008 > 2

\* CMI<sub>50</sub> : concentration d'antibiotique nécessaire pour inhiber 50 % de la population bactérienne; CMI<sub>90</sub> : concentration d'antibiotique qui inhibe 90 % de la population bactérienne. D'après Portis, *et al.* A ten-year (2000-

2009) study of antimicrobial susceptibility of bacteria that cause bovine respiratory disease complex - *Mannheimia haemolytica* and *Pasteurella multocida* - in the United States and Canada. JVDI, 24(5):932-944. 2012.

**Normes d'interprétation (provisoires) pour les antibiogrammes par épreuve de diffusion en gélose (disque) et concentration minimale inhibitrice (CMI)<sup>a</sup>**

Agent antimicrobien	Concentration du disque	Diamètre de la zone (mm)			CMC (µg/mL)		
		S	I	R	S	I	R
<b>Danofloxacin</b> (DAN 5) Bovins (maladies respiratoires) - <i>Mannheimia haemolytica</i> - <i>Pasteurella multocida</i>	5 µg	≥ 22	- <sup>a</sup>	- <sup>a</sup>	≤ 0,25	- <sup>a</sup>	- <sup>a</sup>

<sup>a</sup> Les données sont insuffisantes pour établir les seuils de concentration déterminant l'appartenance aux catégories «intermédiaire» (I) et «résistante» (R). Cependant, des zones d'inhibition inférieures à 22 mm ou des CMI supérieures à 0,25 µg/mL pourraient dénoter une baisse de sensibilité comparativement aux souches «sensibles» (S).

Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI). *Performance Standards for Antimicrobial Disk and Dilution Susceptibility Tests for Bacteria Isolated from Animals. 3<sup>rd</sup> edition*. CLSI supplement VET01S. Clinical and Laboratory Standards Institute, 950 West Valley Road, Suite 2500, Wayne, Pennsylvania 19087 États-Unis, 2015.

**Innocuité :** Des études d'innocuité ont été réalisées chez des veaux d'engraissement qui ont reçu 10, 20 ou 30 mg/kg pendant six jours consécutifs et 18, 24 ou 60 mg/kg pendant trois jours consécutifs. Aucun signe clinique d'intoxication n'a été observé aux doses de 10 et 20 mg/kg administrées pendant six jours, ni aux doses de 18 et 24 mg/kg administrées pendant trois jours. Des manifestations histologiques de chondropathie, induite par une fluoroquinolone, ont été observées chez un des cinq (1/5) animaux appartenant au groupe de traitement à 18 mg/kg. Des signes cliniques tels que diminution de l'appétit, boiterie passagère, ataxie, tremblements, nystagmus et décubitus ont été observés après quatre jours consécutifs de traitement à 30 mg/kg. Une baisse de l'appétit et un décubitus ont été observés après trois jours de traitement à 60 mg/kg. Des lésions aux cartilages articulaires, conformes à une chondropathie induite par une fluoroquinolone, ont aussi été notées à l'examen des articulations d'un de six (1/6) et cinq de six (5/6) animaux ayant reçu respectivement 20 ou 30 mg/kg pendant six jours, et des quatre (4/4) animaux ayant reçu 60 mg/kg pendant trois jours. Une enflure au site d'injection a été observée à toutes les doses.

L'innocuité a également été étudiée chez des veaux de 21 jours. Dans un premier groupe, ces animaux immatures ont reçu des injections de 6 mg/kg aux jours 0, 2, 3, 5, 6 et 8 de l'étude. Les animaux d'un second groupe ont reçu deux injections de 18 mg/kg à 48 heures d'intervalle. Le seul signe observé associé au traitement a été un érythème de la sclère et du coussinet nasal chez les veaux qui ont reçu 18 mg/kg. Aucune modification des paramètres pathologiques cliniques n'a été observée. Aucune lésion aux cartilages articulaires n'a été observée, quelle que soit la dose administrée. Une étude portant sur les sites d'injection, réalisée chez les veaux d'engraissement, a montré que le produit peut provoquer une réaction dans les tissus sous-cutanés et les muscles sous-jacents.

**Confirmation de l'efficacité :** Dans le cadre d'essais cliniques réalisés sur le terrain, la solution injectable A180 a été reconnue efficace dans le traitement des maladies

respiratoires des bovins associées à *Mannheimia haemolytica* et *Pasteurella multocida*. La liste des agents pathogènes bactériens isolés dans les études cliniques sur le terrain est présentée à la rubrique «**Microbiologie**».

**Entreposage :** Entreposer entre 15 et 30 °C. Protéger de la lumière et du gel. Le produit est de couleur jaune à ambre. Il n'existe aucun lien entre la couleur du produit et son activité.

**Présentation :** La solution injectable A180 est présentée en flacons de verre ambré stériles multidoses de 100 mL.

Zoetis<sup>MD</sup> et A180 sont des marques déposées de Zoetis ou de ses concédants.

Zoetis Canada Inc., Kirkland QC H9H 4M7

Zoetis logo