

Torphadine – carton – panel 1



Torphadine

Sterile / Stérile

DIN xxxxxxxx

Veterinary Use Only / Pour usage vétérinaire seulement

Butorphanol Tartrate Injection, Mfr. Std. / Solution injectable de tartrate de butorphanol, Nrm. du fab.

10 mg /mL

Warnings:

This drug is not to be administered to horses that are to be slaughtered for use in food.
Keep out of reach of children.

Mises en garde :

Ce médicament ne doit pas être administré aux chevaux devant être abattus à des fins alimentaires.
Garder hors de la portée des enfants.

Net : (10 or 20 mL)

Torphadine – carton – panel 2

Indications:

Indicated for the relief of pain associated with colic in adult horses and yearlings.

Dosage and administration:

For intravenous administration in horses at 0.1 mg/kg body weight.
See package insert for complete information.

Preservative: Benzethonium chloride 0.1 mg/mL

Torphadine – carton – panel 3

Indications :

Indiqué pour le soulagement de la douleur associée aux coliques chez les chevaux de plus d'un an et les chevaux adultes.

Posologie et mode d'administration:

Pour administration intraveineuse chez les chevaux à la dose de 0,1 mg/kg poids corporel.
Voir la notice pour les informations complètes.

Agent de conservation: chlorure de benzéthonium 0,1 mg/ml

Torphadine – carton – panel 4

Manufactured by / Fabriqué par:

Dechra Regulatory BV, Handelsweg 25, PO Box 179, Bladel 5530 AD, Netherlands

Distributed by / Distribué par :

Dechra Veterinary Products Inc., 1 Holiday Avenue, East Tower Suite 345, Pointe Claire, Québec, H9R 5N3

Torphadine – carton – top panel



Torphadine

Torphadine – carton – bottom panel

Lot :

EXP. :

Torphadine – vial label



Torphadine

DIN xxxxxxxx

Butorphanol Tartrate Injection, Mfr. Std. / Solution injectable de tartrate de butorphanol, Nrm. du fab.

10 mg /mL Sterile / Stérile

Veterinary Use Only / Pour usage vétérinaire seulement

For IV administration in horses / Pour administration IV chez le chevaux

See package insert for complete information. / Voir la notice pour les informations complètes.

Net : 10 or 20 ml

Manufactured by / Fabriqué par :

Dechra Regulatory BV, Handelsweg 25, PO Box 179, Bladel 5530 AD, Netherlands

Distributed by / Distribué par :

Dechra Veterinary Products Inc., 1 Holiday Avenue, East Tower Suite 345, Pointe Claire, Québec, H9R 5N3

Lot :

EXP. :

Torphadine

Butorphanol Tartrate Injection, Mfr. Std.

Sterile

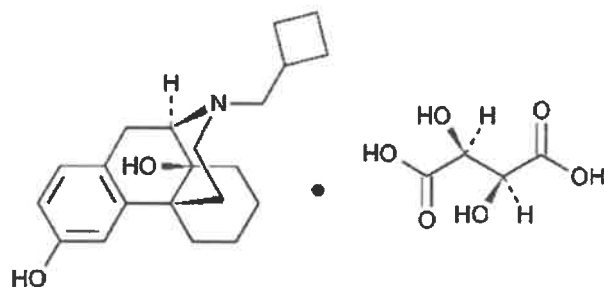
Veterinary Use Only

DIN XXXXXXXX

DESCRIPTION:

Butorphanol tartrate is a totally synthetic, centrally acting, narcotic agonist-antagonist analgesic with potent antitussive activity. It is a member of the phenanthrene series. The chemical name is Morphinan-3,14-diol, 17-(cyclobutylmethyl)-, (-)-, [S- (R*,R*)]-2,3-dihydroxybutanedioate (1:1) (salt). It is a white, crystalline, water soluble substance having a molecular weight of 477.55; its molecular formula is $C_{21}H_{29}NO_2 \cdot C_4H_6O_6$.

Chemical structure:



Active ingredient: Each mL of Torphadine contains 10 mg of butorphanol base (as butorphanol tartrate).

Preservative: Benzethonium chloride 0.1 mg/mL

INDICATIONS:

Torphadine (butorphanol tartrate injection) is indicated for the relief of pain associated with colic in adult horses and yearlings. Clinical studies in horses have shown that butorphanol tartrate alleviated abdominal pain associated with torsion, impaction, intussusception, spasmodic and tympanic colic, and postpartum pain.

DOSAGE AND ADMINISTRATION:

The recommended dosage in the horse is 0.1 mg of butorphanol per kilogram of body weight by intravenous injection. This is equivalent to 5 mL of Torphadine (butorphanol tartrate injection) for each

454 kg body weight. Dose may be repeated as required every 3 hours for a maximum of 48 hours. Pre-clinical model studies and clinical field trials in horses demonstrate that the analgesic effects of butorphanol tartrate are seen within 30 minutes following injection and persist for about 60-90 minutes.

CAUTIONS:

For use in horses only.

Torphanine (butorphanol tartrate injection), a potent analgesic, should be used with caution with other sedative or analgesic drugs as these are likely to produce additive effects.

Like other centrally acting compounds there may be a variation in response to Torphanine (butorphanol tartrate injection) between different equine breeds and between individual horses.

There are no well-controlled studies using butorphanol in breeding horses, weanlings, and foals. Therefore the drug should not be used in these groups.

WARNINGS:

This drug is not to be administered to horses that are to be slaughtered for use in food.

Keep out of reach of children.

ADVERSE REACTIONS:

In clinical trials in horses, the most commonly observed side effect was slight ataxia which lasted 3 to 10 minutes. Marked ataxia was reported in 1.5% of the 327 horses treated. Mild sedation was reported in 9% of the horses.

Extensive overdosing may cause signs of narcosis as outlined under «Equine pharmacology», Acute equine studies.

CLINICAL PHARMACOLOGY:

Comparative pharmacology

In animals, butorphanol has been demonstrated to be 4 to 30 times more potent than morphine and pentazocine (Talwin®-Winthrop) respectively.¹ In humans, butorphanol has been shown to have 5 to 7 times the analgesic activity of morphine and 20 times that of pentazocine.^{2,3} Butorphanol has 15 to 20 times the oral antitussive activity of codeine or dextromethorphan in dogs and guinea pigs.⁴ As an antagonist, butorphanol is approximately equivalent to nalorphine and 30 times more potent than pentazocine.¹

Cardiopulmonary depressant effects are minimal after treatment with butorphanol as demonstrated in dogs⁵, humans^{6,7} and horses.⁸ Unlike classical narcotic agonist analgesics which are associated with decreases in blood pressure, reduction in heart rate, and concomitant release of histamine, butorphanol does not cause histamine release.¹ Furthermore, the cardiopulmonary effects of butorphanol are not distinctly dosage related but rather reach a ceiling effect beyond which further dosage increases result in relatively less effects.

Reproduction

Studies performed in mice and rabbits revealed no evidence of impaired fertility or harm to the fetus due to butorphanol tartrate. In the female rat, parenteral administration was associated with increased nervousness and a decreased care for the newborn, resulting in a decreased survival rate of the newborn. This nervousness was seen only in the rat species.

Equine pharmacology:

Following intravenous injection in horses, butorphanol is largely eliminated from the blood within 3 to 4 hours. The drug is extensively metabolized in the liver and excreted in the urine.

In ponies, butorphanol given intramuscularly at a dosage of 0.22 mg/kg, was shown to alleviate experimentally induced visceral pain for about 4 hours.⁹

In horses, intravenous dosages of butorphanol ranging from 0.05 to 0.4 mg/kg were shown to be effective in alleviating visceral and superficial pain for at least four hours.

A definite dosage-response relationship was detected in that butorphanol dosage of 0.1 mg/kg was more effective than 0.05 mg/kg but not different from 0.2 mg/kg in alleviating deep abdominal pain.

Acute equine studies

Rapid intravenous, administration of butorphanol at a dosage of 2.0 mg/kg (20 times the recommended dosage) to a previously unmedicated horse resulted in a brief episode of inability to stand, muscle fasciculation, a convulsive seizure of 6 seconds duration, and recovery within three minutes.

The same dosage administered after 10 successive daily 1.0 mg/kg dosages of butorphanol resulted only in transient sedative effects. During the 10 day course of administration at 1.0 mg/kg (10 times the recommended use level) in two horses, the only detectable drug effects were transient behavioural changes typical of narcotic agonist activity. These included muscle fasciculation about the head and neck, dysphoria, lateral nystagmus, ataxia, and salivation. Repeated administration of butorphanol at 1.0 mg/kg (10 times the recommended dose) every four hours for 48 hours caused constipation in one of two horses.

Subacute equine studies

Horses were found to tolerate butorphanol given intravenously at doses of 0.1, 0.3 and 0.5 mg/kg every 4 hours for 48 hours followed by once daily injections for a total of 21 days. The only detectable drug effects were slight transient ataxia observed occasionally in the high dosage group. No clinical, laboratory, or gross or histopathologic evidence of any butorphanol-related toxicity was encountered in the horses.

STORAGE:

Store below 30°C. Protect from freezing. Keep the vial in the carton to protect from light. Content should be used within 28 days after first dose is removed.

HOW SUPPLIED:

Clear glass vials of 10 or 20 mL.

REFERENCES:

1. Pircio, A.W., et al: The Pharmacology of Butorphanol, a 3, 14-Dihydroxymorphinan Narcotic Antagonist Analgesic. *Arch. Int. Pharmacodyn. Ther.* 220(2): 231-257, 1976.
2. Dobkin, A.B., et al: Butorphanol and Pentazocine in Patients with severe Postoperative pain. *Clin. Pharmacol. Ther.* 18: 547-553, 1975.
3. Gilbert, M.S., et al: Intramuscular Butorphanol and Meperidine in Postoperative pain. *Clin. Pharmacol. Ther.* 20: 359-364, 1976.
4. Cavanagh, R.L., et al: Antitussive Properties of Butorphanol. *Arch. Int. Pharmacodyn. Ther.* 220: 258-268, 1976.
5. Schurig, J.E., et al: Effect of Butorphanol and Morphine on Pulmonary Mechanics, Arterial Blood Pressure, and Venous Plasma Histamine in the Anesthetized Dog. *Arch. Int. Pharmacodyn. Ther.* 233: 296-304, 1978.
6. Nagashmina, H., et al: Respiratory and Circulatory Effects of Intravenous Butorphanol and Morphine. *Clin. Pharm. Ther.* 19: 738-745, 1976.
7. Popio, K.A., et al: Hemodynamic and Respiratory Effects of Morphine and Butorphanol. *Clin. Pharm. Ther.* 23: 281-287, 1978.
8. Robertson, J.T., et al: Cardiopulmonary Effects of Butorphanol Tartrate in Horses. *Am. J. Vet. Res.* 42: 41-44, 1981.
9. Kalpravidh, M., et al: Effects of Butorphanol, Flunixin, Levorphanol, Morphine, and Xylazine in Ponies. *Am. J. Vet. Res.* 45: 217-223, 1984.

Manufactured by:

Dechra Regulatory BV, Handelsweg 25, PO Box 179, Bladel 5530 AD, Netherlands

Distributed by:

Dechra Veterinary Products Inc., 1 Holiday Avenue, East Tower Suite 345, Pointe Claire, Québec, H9R 5N3

September 12, 2019

Torphadine

Solution injectable de tartrate de butorphanol, Nrm. du fab.

Stérile

Usage vétérinaire seulement

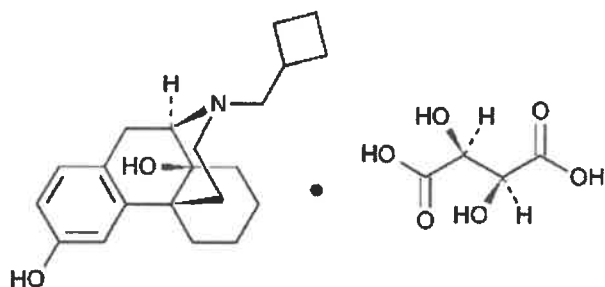
DIN XXXXXXXX

DESCRIPTION:

Le tartrate de butorphanol est totalement synthétique: c'est un analgésique narcotique à action centrale agoniste-antagoniste possédant d'excellentes propriétés antitussives. C'est un membre de la série des phénanthrènes.

Son nom chimique est Morphinan-3,14-diol, 17-(cyclobutylmethyl)-, (-)-, [S- (R*,R*)]-2,3-dihydroxybutanedioate (1:1) (sel). C'est une poudre blanche, cristalline, soluble dans l'eau ayant un poids moléculaire de 477,55; sa formule moléculaire est $C_{21}H_{29}NO_2 \cdot C_4H_6O_6$.

Structure chimique:



Ingrédient actif : chaque ml de Torphadine renferme 10 mg de butorphanol base (sous forme de tartrate de butorphanol).

Agent de conservation : chlorure de benzéthonium 0,1 mg/ml

INDICATIONS :

Torphadine (solution injectable de tartrate de butorphanol) est indiqué pour le soulagement de la douleur associée aux coliques chez les chevaux de plus d'un an et les chevaux adultes. Les études cliniques chez le cheval ont démontré que le tartrate de butorphanol soulage la douleur abdominale associée aux torsions, aux impactions, aux intussusceptions, aux coliques spasmodiques ou tympaniques et aux douleurs post-partum.

POSOLOGIE ET MODE D'ADMINISTRATION :

La posologie recommandée chez le cheval est 0,1 mg de butorphanol par kg de poids corporel, par injection intraveineuse. Ceci équivaut à 5 ml de Torphadine (solution injectable de tartrate de butorphanol) par 454 kg de poids corporel. La dose peut être répétée, au besoin, toutes les 3 heures pendant un maximum de 48 heures. Des études pré-cliniques et cliniques chez les chevaux ont démontré que l'effet analgésique du tartrate de butorphanol apparaît dans les 30 minutes suivant l'injection et persiste environ 60 à 90 minutes.

PRÉCAUTIONS:

Pour usage chez les chevaux seulement.

Torphadine (solution injectable de tartrate de butorphanol) est un analgésique puissant et doit être utilisé avec circonspection lors de l'administration concomitante d'autres sédatifs ou analgésiques à cause d'un risque de synergie.

Comme d'autres composés à action centrale, la réponse à Torphadine (solution injectable de tartrate de butorphanol) peut varier d'une race équine à l'autre, comme d'un cheval à l'autre.

Aucune étude contrôlée n'a été menée sur l'usage du butorphanol chez les chevaux d'élevage, les animaux à peine sevrés ni les poulains. Le médicament ne doit pas être administré à ces groupes.

MISES EN GARDE :

Ce médicament ne doit pas être administré aux chevaux devant être abattus à des fins alimentaires. Garder hors de la portée des enfants.

RÉACTIONS INDÉSIRABLES :

Lors de différentes études cliniques chez les chevaux, l'effet secondaire le plus fréquent a été une légère ataxie durant 3 à 10 minutes. Une ataxie marquée a été rapportée chez 1,5 % des 327 chevaux traités. Une sédation légère a été rapportée chez 9 % des chevaux. Le surdosage peut être la cause de signes de narcose tel que décrits dans le paragraphe «Pharmacologie équine», Études de toxicité équine aiguë.

PHARMACOLOGIE CLINIQUE :

Pharmacologie comparée

Chez l'animal, il a été prouvé que le butorphanol est respectivement 4 et 30 fois plus efficace que la morphine et la pentazocine (Talwin^{MD}-Winthrop)¹. Chez l'humain, il a été démontré que le butorphanol possède une activité analgésique de 5 à 7 fois plus efficace celle de la morphine et 20 fois plus efficace que celle de la pentazocine^{2,3}.

Chez le chien et le cobaye, l'activité antitussive du butorphanol par voie orale est de 15 à 20 fois plus puissante que celle de la codéine ou du dextrométhorphan⁴.

Comme antagoniste, le butorphanol est à peu près équivalent à la nalorphine et 30 fois plus puissant que la pentazocine¹.

Les effets dépresseurs sur le système cardiopulmonaire sont minimes après traitement avec le butorphanol, tel que démontré chez le chien⁵, l'humain^{6,7} et le cheval⁸. Contrairement aux analgésiques narcotiques agonistes classiques qui sont associés à une chute de la pression sanguine, à un ralentissement de la fréquence cardiaque et à une libération concomitante d'histamine, le butorphanol ne cause aucune libération d'histamine¹. De plus, les effets cardiopulmonaires du butorphanol ne sont pas directement liés à la posologie, mais atteignent plutôt un seuil au-dessus duquel la posologie augmentée cause des effets secondaires relativement moindres.

Reproduction

Des études conduites chez la souris et le lapin n'ont révélé aucune altération de la fertilité ou anomalie du fœtus dues au tartrate de butorphanol. Chez la rate, l'administration parentérale a été associée à une augmentation de la nervosité et à une diminution de l'instinct maternel, le tout résultant en une diminution du taux de survie des nouveau-nés. Cette nervosité n'a été rapportée que chez le rat.

Pharmacologie équine :

À la suite de l'injection intraveineuse chez le cheval, le butorphanol est largement éliminé du sang en 3 à 4 heures. Ce médicament est largement métabolisé au niveau du foie et excrété dans l'urine.

Chez le poney, le butorphanol administré par voie intramusculaire à la posologie de 0,22 mg/kg a soulagé efficacement pendant environ 4 heures les douleurs viscérales induites expérimentalement⁹.

Chez le cheval, l'administration intraveineuse de butorphanol à des posologies de 0,05 à 0,4 mg/kg a prouvé son efficacité pour une période d'au moins 4 heures dans le soulagement des douleurs superficielles ou viscérales.

Une relation dose-effet nette a été identifiée, en ce sens que 0,1 mg/kg de butorphanol s'est révélé plus efficace que 0,05 mg/kg, mais autant que 0,2 mg/kg pour le soulagement de la douleur abdominale profonde.

Études de toxicité équine aiguë

L'administration intraveineuse rapide de 2,0 mg/kg de butorphanol (20 fois la posologie recommandée) à un cheval antérieurement non traité a résulté en un bref épisode d'incapacité de se tenir debout, avec contractions musculaires et convulsion de 6 secondes, l'animal récupérant en moins de 3 minutes.

La même posologie administrée après 10 doses quotidiennes successives de 1,0 mg/kg de butorphanol a résulté en une sédation transitoire. Durant ces 10 jours consécutifs d'administration d'une dose de 1,0 mg/kg (10 fois le niveau recommandé), deux chevaux ont montré un changement de comportement transitoire typique à l'activité des narcotiques agonistes. Ceci inclut contractions musculaires au niveau de la tête et du cou, dysphorie, nystagmus latéral, ataxie et salivation. L'administration répétée de butorphanol à la posologie de 1,0 mg/kg (10 fois le niveau recommandé) toutes les 4 heures pendant 48 heures a causé la constipation chez un des deux chevaux soumis à l'étude.

Études de toxicité équine subaiguë

Les chevaux tolèrent bien le butorphanol administré par voie intraveineuse à la posologie de 0,1; 0,3 et 0,5 mg/kg aux 4 heures pendant 48 heures, suivi d'une injection quotidienne pour un total de 21 jours. Le seul effet secondaire détectable était une légère ataxie transitoire observée occasionnellement chez

le groupe traité à la posologie de 0,5 mg/kg. Aucune toxicité relative au butorphanol n'a été rapportée chez les chevaux, ni au niveau clinique, ni par les analyses de laboratoire, macroscopiques ou histopathologiques.

ENTREPOSAGE :

Entreposer en dessous de 30 °C. Protéger du gel. Garder la fiole dans sa boîte pour la protéger de la lumière. Le contenu devrait être utilisé dans les 28 jours suivant la première ponction.

PRÉSENTATIONS:

Fioles de verre transparent de 10 ou 20 ml.

Références:

1. Pircio, A.W., et al: The Pharmacology of Butorphanol, a 3, 14-Dihydroxymorphinan Narcotic Antagonist Analgesic. *Arch. Int. Pharmacodyn. Ther.* 220(2): 231-257, 1976.
2. Dobkin, A.B., et al: Butorphanol and Pentazocine in Patients with severe Postoperative pain. *Clin. Pharmacol. Ther.* 18: 547-553, 1975.
3. Gilbert, M.S., et al: Intramuscular Butorphanol and Meperidine in Postoperative pain. *Clin. Pharmacol. Ther.* 20: 359-364, 1976.
4. Cavanagh, R.L., et al: Antitussive Properties of Butorphanol. *Arch. Int. Pharmacodyn. Ther.* 220: 258-268, 1976.
5. Schurig, J.E., et al: Effect of Butorphanol and Morphine on Pulmonary Mechanics, Arterial Blood Pressure, and Venous Plasma Histamine in the Anesthetized Dog. *Arch. Int. Pharmacodyn. Ther.* 233: 296-304, 1978.
6. Nagashmina, H., et al: Respiratory and Circulatory Effects of Intravenous Butorphanol and Morphine. *Clin. Pharm. Ther.* 19: 738-745, 1976.
7. Popio, K.A., et al: Hemodynamic and Respiratory Effects of Morphine and Butorphanol. *Clin. Pharm. Ther.* 23: 281-287, 1978.
8. Robertson, J.T., et al: Cardiopulmonary Effects of Butorphanol Tartrate in Horses. *Am. J. Vet. Res.* 42: 41-44, 1981.
9. Kalpravidh, M., et al: Effects of Butorphanol, Flunixin, Levorphanol, Morphine, and Xylazine in Ponies. *Am. J. Vet. Res.* 45: 217-223, 1984.

Fabriqué par:

Dechra Regulatory BV, Handelsweg 25, PO Box 179, Bladel 5530 AD, Netherlands

Distribué par :

Dechra Veterinary Products Inc., 1 avenue Holiday, Tour Est, Suite 345, Pointe Claire, Québec, H9R 5N3

12 septembre 2019