

Blister Strip (7 tablets)

DIN #####

Pr **HEMOPHYT**
Phytomenadione tablets / Comprimés de phytoménadione, 50 mg

Dômes Pharma

LOT:
EXP.:

Carton Label (1, 2, 3, 4, 5, 10 or 12 blisters)

Main Panel:

Veterinary Use Only / Usage vétérinaire seulement

DIN #####

Pr **HEMOPHYT**

Phytomenadione tablets, Mfr.Std, 50 mg / Comprimés de phytoménadione, Norme du fabr., 50 mg

For dogs / Pour chiens

Warnings: Keep out of reach of children. See package insert for complete warnings.

Mises en garde : Garder hors de la portée des enfants. Voir la notice d'accompagnement pour les mises en garde complètes.

Contents: 12x7 tablets / Contenu : 12x7 comprimés

Manufactured by / Fabriqué par :

Dômes Pharma 3 rue André Citroën, 63430 Pont-du-Château, France

Side Panel:

Indications:

- 1) For the maintenance treatment of anticoagulant poisoning in dogs following emergency vitamin K₁ parenteral treatment in the presence of clinical coagulopathy; or
- 2) As a sole agent for the treatment of subclinical coagulopathy caused by an anticoagulant poisoning

See package insert for definitions of coagulopathies.

Dosage and Administration: See package insert for complete directions for use.

Storage: Store between 15-30°C in the original packaging, away from light. Any unused divided tablet should be discarded after 3 days.

Side Panel (French):

Indications :

- 1) Pour le traitement d'entretien d'intoxication par anticoagulants chez les chiens après un traitement parentéral d'urgence par la vitamine K₁ en présence d'une coagulopathie clinique ;ou
- 2) Comme seul agent pour le traitement de la coagulopathie subclinique causée par une intoxication par des anticoagulants.

Voir la notice d'accompagnement pour les définitions des coagulopathies.

Posologie et mode d'administration : Voir la notice pour renseignements posologiques complets.

Entreposage : Entreposer entre 15-30 °C dans l'emballage d'origine, protégé de la lumière. Toute portion de comprimés inutilisée doit être jetée après 3 jours.

Side panel:

Imported and distributed by / Importé et distribué par :

Modern Veterinary Therapeutics Inc. 261065 Wagon Wheel Way, Bay 3 - Balzac, AB T4A 0T5

Lot:

Exp.:

Package Insert (English)

Veterinary Use Only

DIN #####

Pr **HEMOPHYT**

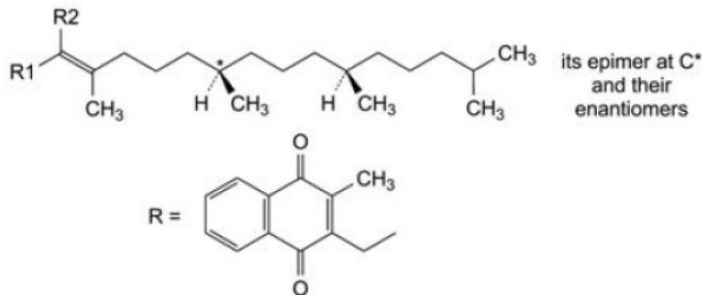
Phytomenadione tablets, Mfr.Std, 50 mg

For dogs

DESCRIPTION: Each film-coated tablet contains 50 mg of phytomenadione (Ph. Eur.), a vitamin K₁ used as an antidote following ingestion of vitamin K antagonistic anticoagulants.

The molecular formula of the active substance phytomenadione is C₃₁H₄₆O₂.

Chemical structure:



Phytomenadione	R1	R2	Molecular formula	M _r
<i>trans</i> isomers	R	H	C ₃₁ H ₄₆ O ₂	450.7
<i>cis</i> isomers	H	R	C ₃₁ H ₄₆ O ₂	450.7

INDICATIONS:

- 1) For the maintenance treatment of anticoagulant poisoning in dogs following emergency vitamin K₁ parenteral treatment in the presence of clinical coagulopathy; or
- 2) As a sole agent for the treatment of subclinical coagulopathy caused by anticoagulant poisoning.

Clinical coagulopathy is defined as the presence of haemorrhage that may occur on a single or on multiple locations, combined with a prolonged one-stage Prothrombin Time (PT) value.

Subclinical coagulopathy is defined as a mild coagulopathy (≥ 20% increase from the upper end of normal Prothrombin Time reference range) occurring in the early phase of anticoagulant poisoning, when dogs do not show any clinical signs.

DOSAGE AND ADMINISTRATION:

Oral treatment should be undertaken within 12 hours after the end of emergency Vitamin K₁ treatment by the intravenous route, or during the first 36-72 hours (early phase) after the time of confirmed/suspected anticoagulant rodenticide ingestion.

Administer 5 mg of phytomenadione/kg body weight/day, orally once daily for **a minimum** of 21 days, according to the dosing tablets provided below. Tablets are scored for easy division into halves and quarters.

February 24, 2023

Dosing Table

Body weight (kg)	Number of tablets
<2.5	1/4
2.5-5	1/2
5-7.5	3/4
7.5-10	1
>10	1/4 per additional 2.5 kg

It is recommended to administer Hemophyt tablets 30-60 minutes after a meal.

As the anticoagulant effects of rodenticides are known to be long lasting, it is recommended to administer Hemophyt until the clotting time is normal (i.e., that the PT values are no longer elevated). Regular monitoring of the coagulation status is thus needed. PT should be evaluated 48 hours after the last administration of Hemophyt.

- If it is normal, a second PT test should be performed 48 hours later, to avoid relapse. If still normal, treatment with Hemophyt can be stopped.
- If it is prolonged, the treatment needs to be continued for another 7 days. PT should then be re-evaluated 48 hours after the last administration of Hemophyt, as instructed above.

The duration of Hemophyt treatment can be safely extended up to 6 weeks.

CONTRAINDICATIONS: During the treatment with Hemophyt, **do not** administer the following drugs:

- Non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAID), including salicylates
- Cimetidine
- Some antibiotics, including chloramphenicol, sulfonamides-trimethoprim, metronidazole, dimetridazole, and cephalosporin antibiotics presenting the N-methyl-thiotetrazole (NMTT) moiety. These cephalosporins can reduce the effect of vitamin K₁, by inhibition of the vitamin K₁ recycling.¹

CAUTIONS: The formation of prothrombin may be inadequate when dealing with patients with severe liver dysfunction. Therefore, in these animals, careful monitoring of coagulation parameters after administration of the product is required.

The safety of this product has not been established in bitches during pregnancy and lactation and in breeding males. Phytomenadione (vitamin K₁) crosses the placental barrier. Studies conducted in rats have shown no teratogenic or foetotoxic effects. Use in reproduction dogs **only** when the benefit/risk assessment is positive.

WARNINGS: People with known hypersensitivity to phytomenadione should avoid contact with this product. Wash hands after use. To avoid accidental ingestion, particularly by a child, unused part-tablets should be returned to the open blister space and inserted back into the carton. **KEEP OUT OF REACH OF CHILDREN.**

ADVERSE REACTIONS: Very rarely, erythema, pruritus, dermatitis, vomiting, diarrhea, anorexia, and allergic edema have been reported.

The frequency of adverse reactions is defined using the following convention:-very common (more than 1 in 10 animals treated displaying adverse reaction(s))-common (more than 1 but less than 10 animals in 100 animals treated)-uncommon (more than 1 but less than 10 animals in 1,000

animals treated)-rare (more than 1 but less than 10 animals in 10,000 animals treated)-very rare (less than 1 animal in 10,000 animals treated, including isolated reports).

CLINICAL PHARMACOLOGY:

Mode of action: Phytomenadione (vitamin K₁) is a co-factor necessary for the synthesis of vitamin K-dependent coagulation factors (factors II, VII, IX and X). During this synthesis, vitamin K₁ is converted into vitamin K₁ hydroquinone (active form) and then into vitamin K₁ epoxide. It is then recycled back into vitamin K₁. Antivitamin K rodenticides inhibit the recycling of vitamin K₁ epoxide, causing a risk of uncontrolled bleeding through the absence of functional factors II, VII, IX and X. The supply of vitamin K₁ must be sufficiently large to activate the alternative hydrogenase enzyme pathway that converts it to its active (hydroquinone) form.

Pharmacokinetics: In healthy dogs, phytomenadione (vitamin K₁) is rapidly absorbed after oral administration. Some of it is eliminated with the bile in the intestinal tract after metabolism in the liver, and some is eliminated in urine (in the form of glucurono-conjugated metabolites).

In anticoagulant-poisoned dogs, serum vitamin K₁ concentrations rapidly increased to peak levels 1 to 4 hours after an oral dose (T_{max}) and ranged from 726.3 to 4,545.3 ng/mL (C_{max}). The elimination half-life was 5.20 ± 1.14 hours (4.3 to 6.9 hours). The pharmacokinetics of vitamin K₁ in brodifacoum-dosed dogs were not significantly different from healthy dogs given vitamin K₁ at the same dosage.²

ANIMAL SAFETY:

A placebo-controlled margin of study was conducted to determine the local and general tolerance of vitamin K₁ tablets in dogs. Hemophyt was administered orally once daily at 15 mg/kg body weight (2-3 times the recommended daily therapeutic dose of 5 mg/kg body weight) to twelve (12) healthy dogs, 7-10 months of age and weighing 7.2-10.3 kg, during 21 consecutive days. No hematological or biochemical abnormalities were observed in relation with the product administration. There were no significant statistical differences between the treated group and the control group for commonly used exploratory coagulation tests. No adverse events were attributed to the activity of the drug.

Although the youngest/lower-weight dogs will be exposed to doses up to 12.5 mg/kg bw of vitamin K₁ when administered Hemophyt, no particular toxicity is expected in these sub-groups. The very low toxicity of oral vitamin K₁ and the safety of a long-term treatment (up to 6 weeks) have been well documented through literature data.

EFFICACY:

A controlled study was conducted with 12 young adult dogs showing a significantly prolonged PT after experimentally-induced oral anticoagulant rodenticide poisoning. Each dog was allocated to either a placebo group or a treated group (Hemophyt tablets at 5 mg/kg/day for a minimum of 21 days).

All dogs in the placebo group had to receive an immediate emergency rescue treatment based on two IV injections of Vitamin K₁ injectable at 5 mg/kg body weight, 12 hours apart. This was followed, 12 hours later, by daily oral administration of 5 mg/kg/day Hemophyt for an additional 21 consecutive days. None of these dogs were considered a Treatment Success (0%). None of the dogs in the treated group needed an emergency rescue treatment and were all considered Treatment Successes (100%). This difference was statistically significant (p< 0.05). Statistical analysis also showed a significant difference between the placebo and the treated groups in PT

values as early as 10 h after the first oral vitamin K₁ treatment or placebo tablets. No serious adverse events were reported for any of the dogs administered Hemophyt tablets.

STORAGE: Store between 15 and 30°C in the original packaging, away from light. Any unused divided tablet should be discarded after 3 days. After opening the blister pocket, replace the remaining portion(s) of tablet in the blister pocket and return the blister strip to the carton. The remaining tablet portion should be given at the next administration.

PRESENTATION: Available in thermosealed PVC/aluminum blister strips of 7 tablets in cartons of 1, 2, 3, 4, 5, 10 or 12 blister strips. Not all formats may be marketed.

REFERENCES:

1. Shearer MJ *et al.*, "Mechanism of cephalosporin-induced hypoprothrombinemia: relation to cephalosporin side chain, vitamin K metabolism, and vitamin K status"
J Clin Pharmacol. 1988 Jan;28(1):88-95
2. Chalermchaikit T. *et al.*, "The pharmacokinetics of brodifacoum and vitamin K₁ (phylloquinone) in dogs"
WVA, WSAVA (eds) *XXV congress of the World Veterinary Association, XX congress of the World Small Animal Veterinary Association, Yokohama, 3-9 September 1995, 168*

Manufactured by : Dômes Pharma, 3 rue André Citroën, 63430 Pont-du-Château, France

Imported and Distributed by: Modern Veterinary Therapeutics Inc.
261065 Wagon Wheel Way, Bay 3
Balzac, AB T4A 0T5

Date: February 24, 2023

Package Insert (French)

Usage vétérinaire seulement

DIN #####

Pr **HEMOPHYT**

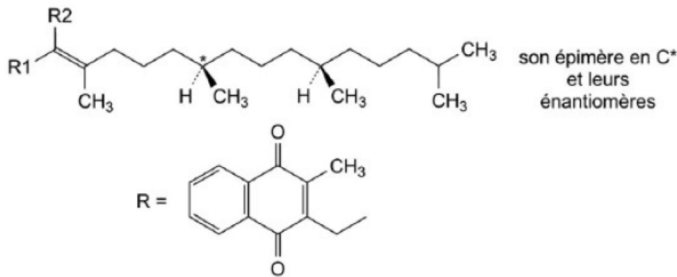
Comprimés de phytoménadione, Norme du fabr., 50 mg

Pour chiens

DESCRIPTION : Chaque comprimé pelliculé contient 50 mg de phytoménadione (Ph. Eur.), une vitamine K₁ utilisée comme antidote suite à l'ingestion d'anticoagulants antagonistes de la vitamine K.

La formule moléculaire de la substance active phytoménadione est C₃₁H₄₆O₂.

Structure chimique :



Phytoménadione	R1	R2	Formule brute	M _r
isomères <i>trans</i>	R	H	C ₃₁ H ₄₆ O ₂	450,7
isomères <i>cis</i>	H	R	C ₃₁ H ₄₆ O ₂	450,7

INDICATIONS :

- 1) Pour le traitement d'entretien d'intoxication par anticoagulants chez les chiens après un traitement parentéral d'urgence par la vitamine K₁ en présence d'une coagulopathie clinique ;
ou
- 2) Comme seul agent pour le traitement de la coagulopathie subclinique causée par une intoxication par des anticoagulants.

La coagulopathie clinique est définie comme la présence d'une hémorragie pouvant survenir à un seul ou plusieurs sites, associée à une phase de temps de prothrombine (TP) prolongé.

La coagulopathie subclinique est définie comme une coagulopathie légère (augmentation de ≥ 20 % de la borne supérieure de référence du TP) survenant dans la phase précoce d'une intoxication par un anticoagulant, lorsque les chiens ne présentent aucun signe clinique.

POSOLOGIE ET MODE D'ADMINISTRATION :

Le traitement oral doit être entrepris dans les 12 heures suivant la fin du traitement d'urgence par la vitamine K₁ par voie intraveineuse, ou pendant les 36 à 72 heures (phase précoce) suivant l'ingestion confirmée/suspectée d'un rodenticide anticoagulant.

Administer 5 mg of phytomenadione/kg of body weight/day, orally once a day for a minimum of 21 days, according to the dosing table provided below. The tablets are scored to facilitate division into halves and quarters.

Tableau de posologie

Poids corporel (kg)	Nombre de comprimés
<2,5	1/4
2,5-5	1/2
5-7,5	3/4
7,5-10	1
>10	1/4 par 2,5 kg supplémentaires

It is recommended to administer the Hemophyt tablets 30 to 60 minutes after a meal.

Since the anticoagulant effects of rodenticides are known to be long-lasting, it is recommended to administer Hemophyt until the coagulation time is normal (i.e., the TP values are no longer elevated). Regular monitoring of the coagulation status is therefore necessary. The TP should be evaluated 48 hours after the last administration of Hemophyt.

- If normal, a second TP test should be performed 48 hours later to avoid a relapse. If still normal, treatment with Hemophyt can be stopped.
- If prolonged, treatment should be continued for 7 additional days. The TP should then be re-evaluated 48 hours after the last administration of Hemophyt, as indicated above.

The duration of treatment with Hemophyt can be extended for up to 6 weeks for security reasons.

CONTRE-INDICATIONS : During treatment with Hemophyt, **do not** administer the following medications:

- Anti-inflammatory non-steroids (AINS) including salicylates:
- Cimetidine
- Certain antibiotics, including chloramphenicol, sulfamides-trimethoprim, metronidazole, dimetridazole, and cephalosporins with an N-methylthiotetrazole (NMTT) group. These cephalosporins can reduce the effect of vitamin K₁ by inhibiting the recycling of vitamin K₁.¹

PRÉCAUTIONS : The formation of prothrombin may be insufficient in patients with severe liver dysfunction. Consequently, in these animals, close monitoring of coagulation parameters after administration of the product is necessary.

The safety of this product has not been established in female dogs during pregnancy and lactation, nor in male dogs of reproductive age. Phytomenadione (vitamin K₁) crosses the placental barrier. Studies conducted in rats have shown no teratogenic or fetotoxic effects. Use in dogs of reproductive age **only** when the evaluation is beneficial/low risk.

MISES EN GARDE : Les personnes présentant une hypersensibilité connue à la phytoménadione doivent éviter tout contact avec ce produit. Se laver les mains après utilisation. Pour éviter toute ingestion accidentelle, en particulier par un enfant, les portions de comprimés non utilisés doivent être replacés dans la bulle ouverte et replacés dans la boîte.

GARDER HORS DE LA PORTÉE DES ENFANTS.

RÉACTIONS INDÉSIRABLES : Très rarement, un érythème, un prurit, une dermatite, des vomissements, une diarrhée, une anorexie, et un œdème allergique ont été rapportés.

La fréquence des réactions indésirables est définie selon la convention suivante : très fréquente (plus de 1 animal traité sur 10 présentant une ou des réactions indésirables) ; fréquente (plus de 1 mais moins de 10 animaux traités sur 100 animaux) ; peu fréquente (plus de 1 mais moins de 10 animaux traités sur 1 000 animaux) ; rare (plus de 1 mais moins de 10 animaux traités sur 10 000 animaux) ; très rare (moins de 1 animal traité sur 10 000 animaux, y compris les rapports isolés).

PHARMACOLOGIE CLINIQUE :

Mode d'action : La phytoménadione (vitamine K₁) est un cofacteur nécessaire à la synthèse des facteurs de coagulation dits vitamine K-dépendants (facteurs II, VII, IX et X). Au cours de cette synthèse, la vitamine K₁ est transformée en hydroquinone de vitamine K₁ (forme active) puis en époxyde de vitamine K₁. Elle est ensuite recyclée en vitamine K₁. Les rodenticides anti-vitamine K inhibent le recyclage de l'époxyde de vitamine K₁ entraînant un risque d'hémorragie par l'absence de synthèse des facteurs fonctionnels II, VII, IX et X. L'apport de vitamine K₁ doit être suffisamment important pour activer la voie alternative de l'enzyme hydrogénase qui la transforme en sa forme active (hydroquinone).

Pharmacocinétique : Chez les chiens en bonne santé, la phytoménadione (vitamine K₁) est rapidement absorbée après administration orale. Une partie est éliminée avec la bile dans le tractus intestinal après un métabolisme hépatique, et une autre partie est éliminée dans les urines (sous forme de métabolites glucurono-conjugés).

Chez les chiens intoxiqués par des anticoagulants, les concentrations sériques de la vitamine K₁ ont rapidement augmenté pour atteindre un pic 1 à 4 heures après l'administration d'une dose orale (T_{max}), et sont comprises entre 726,3 à 4 545,3 ng/mL (C_{max}). Le temps de demi-vie d'élimination était de 5,20 ± 1,14 heures (4,3 à 6,9 heures). Le profil pharmacocinétique de la vitamine K₁ chez les chiens ayant reçu du brodifacoum n'était pas significativement différente de celle des chiens sains ayant reçu de la vitamine K₁ à la même dose.²

ÉTUDE D'INNOCUITÉ CHEZ LES ANIMAUX :

Une étude de marge de d'innocuité contrôlée par placebo a été menée pour déterminer la tolérance locale et générale des comprimés de vitamine K₁ chez les chiens. Hemophyt a été administré par voie orale une fois par jour à raison de 15 mg/kg de poids corporel (3 fois la dose thérapeutique quotidienne recommandée de 5 mg/kg de poids corporel) à douze (12) chiens en bonne santé de 7 à 10 mois d'âge pendant 21 jours consécutifs. Aucune anomalie hématologique ou biochimique n'a été observée en relation avec l'administration du produit. Aucune différence statistiquement significative n'a été constatée entre le groupe traité et le groupe témoin pour les tests exploratoires de coagulation couramment utilisés. Aucune réaction indésirable n'a été attribuée à l'activité du médicament.

De plus jeunes ou plus petits chiens seront exposés à une posologie pouvant aller jusqu'à 12,5 mg/kg de poids corporel à la suite de l'administration d'Hemophyt. Cependant, aucun signe

de toxicité n'est anticipé chez ces sous-groupes. En effet, la très faible toxicité de la vitamine K₁ et l'innocuité d'une administration à long terme (jusqu'à 6 semaines) sont bien établies dans la documentation scientifique.

EFFICACITÉ :

Une étude contrôlée a été menée sur douze (12) jeunes chiens adultes présentant un TP significativement prolongé après une intoxication expérimentale par voie orale avec un rodenticide anticoagulant. Chaque chien a été réparti soit dans un groupe placebo, soit dans un groupe traité (comprimés Hemophyt à 5 mg/kg/jour pendant un minimum de 21 jours).

Tous les chiens du groupe placebo ont dû recevoir un traitement de secours d'urgence immédiat basé sur deux injections IV de vitamine K₁ injectable à 5 mg/kg de poids corporel, à 12 heures d'intervalle. Ce traitement a été suivi, 12 heures plus tard, d'une administration orale quotidienne de 5 mg/kg/jour d'Hémophyt pendant 21 jours consécutifs supplémentaires. Aucun de ces chiens n'a été considéré comme ayant réussi le traitement (0%). Aucun des chiens du groupe traité n'a eu besoin d'un traitement de secours d'urgence et tous ont été considérés comme des succès thérapeutiques (100 %). Cette différence était statistiquement significative ($p < 0,05$). L'analyse statistique a également montré une différence significative entre le groupe placebo et le groupe traité en ce qui concerne les valeurs de TP dès 10 h après le premier traitement oral par vitamine K₁ ou par comprimés placebo. Aucune réaction indésirable grave n'a été signalé chez les chiens ayant reçu les comprimés Hemophyt.

ENTREPOSAGE : Entreposer entre 15-30 °C dans l'emballage d'origine, protégé de la lumière. Toute portion inutilisée des comprimés doit être jetée après 3 jours. Après l'ouverture d'une bulle de la plaquette, y replacer les portion(s) de comprimé restante(s) et replacer la plaquette dans la boîte. La portion de comprimé restante doit être donnée lors de l'administration suivante.

PRÉSENTATION : Disponible en plaquettes thermo-scellées PVC/aluminium de 7 comprimés dans des boîtes de 1, 2, 3, 4, 5, 10 ou 12 plaquettes. Certains formats peuvent ne pas être commercialisées.

RÉFÉRENCES :

1. Shearer MJ *et al.*, "Mechanism of cephalosporin-induced hypoprothrombinemia: relation to cephalosporin side chain, vitamin K metabolism, and vitamin K status"
J Clin Pharmacol. 1988 Jan;28(1):88-95
2. Chalermchaikit T. *et al.*, "The pharmacokinetics of brodifacoum and vitamin K₁ (phylloquinone) in dogs"
WVA, WSAVA (eds) *XXV congress of the World Veterinary Association, XX congress of the World Small Animal Veterinary Association, Yokohama, 3-9 September 1995, 168*

Fabriqué par : Dômes Pharma, 3 rue André Citroën, 63430 Pont-du-Château, France

Importé et Distribué par : Modern Veterinary Therapeutics Inc.
261065 Wagon Wheel Way, Bay 3
Balzac, AB T4A 0T5

Date: 24 février 2023

February 24, 2023