

Pr ANTISEDAN®

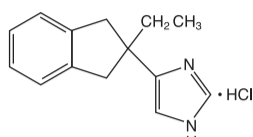
atipamezole hydrochloride injection

sterile

VETERINARY USE ONLY

Dexmedetomidine and Medetomidine Reversing Agent

DESCRIPTION: Antisedan (atipamezole hydrochloride) is a synthetic α_2 -adrenergic antagonist which reverses the effects of Dexdomitor® (dexmedetomidine hydrochloride) and Domitor® (medetomidine hydrochloride) in dogs. The chemical name is 4-(2-ethyl-2,3-dihydro-1H-inden-2-yl)-1H-imidazole hydrochloride. The molecular formula is $C_{14}H_{16}N_2 \cdot HCl$ and the structural formula is:



Each mL of Antisedan contains 5.0 mg atipamezole hydrochloride as the medicinal ingredient, 1.0 mg methylparaben as the preservative, 8.5 mg sodium chloride, and water for injection.

CLINICAL PHARMACOLOGY: Activation of peripheral and central α_2 -adrenergic receptors is known to induce a pattern of pharmacological responses including sedation, reduction of anxiety, analgesia, bradycardia, and transient hypertension with a subsequently reduced blood pressure. Atipamezole is a potent α_2 -antagonist which selectively and competitively inhibits α_2 -adrenergic receptors. The result of atipamezole administration in the dog is the rapid recovery from the sedation and other clinical effects produced by the α_2 -adrenergic agonists, dexmedetomidine and medetomidine. Atipamezole is not expected to reverse the effects of other classes of sedatives, anesthetics, or analgesics.

Rapid absorption occurs following intramuscular injection, with a maximum serum concentration reached in approximately 10 minutes. Onset of arousal is usually apparent within 5 to 10 minutes of injection, depending on the depth and duration of dexmedetomidine- or medetomidine-induced sedation. Elimination half-life from serum is less than 3 hours. Atipamezole undergoes extensive hepatic biotransformation, with excretion of metabolites primarily in urine.

A transient, approximately 10%, decrease in systolic blood pressure occurs immediately after administration of atipamezole to dexmedetomidine- or medetomidine-sedated dogs, followed by an increase in pressure within 10 minutes to the pre-atipamezole level. This is the opposite of the response to α_2 -agonist therapy, and is probably due to peripheral vasodilatation.

Atipamezole will produce a rapid improvement in dexmedetomidine- or medetomidine-induced bradycardia. An increase in heart rate is usually apparent within approximately 3 minutes of injection, but approximately 40% of dogs are not expected to immediately return to presedative rate. Some dogs may experience brief heart rate elevations above-baseline. Respiratory rate also increases following atipamezole injection.

INDICATIONS: Antisedan is indicated for the reversal of the clinical effects of the sedative and analgesic agents, Dexdomitor (dexmedetomidine hydrochloride) and Domitor (medetomidine hydrochloride), in dogs.

WARNINGS: Keep out of reach of children.

CAUTIONS: Antisedan can produce an abrupt reversal of sedation and, presumably, analgesia. The potential for apprehensive or aggressive behavior should be considered in the handling of dogs emerging from sedation, especially those individuals who are likely to be in pain.

Information on use of atipamezole with concurrent drugs is inadequate, therefore caution should be exercised when administering multiple drugs. Animals should be monitored closely, particularly for persistent hypothermia, bradycardia, and depressed respiration, until the animal has recovered completely. Caution should be used in administration of anesthetic agents to elderly or debilitated animals.

While atipamezole does reverse the clinical signs associated with dexmedetomidine or medetomidine sedation, complete physiologic return to pretreatment status may not be immediate and should be monitored.

Antisedan has not been evaluated in breeding animals; therefore, the drug is not recommended for use in pregnant or lactating animals, or in animals intended for breeding.

NOTE TO USERS: Care should be taken to assure that Antisedan is not inadvertently ingested as safety studies have indicated that the drug is absorbed when administered orally. As with all injectable drugs causing profound physiological effects, routine precautions should be employed when handling and using filled syringes, including washing eye and skin areas affected by accidental spillage. In case of accidental human exposure, a physician should be contacted.

SIDE EFFECTS: Occasional vomiting may occur. Rarely, a brief state of excitement or apprehensiveness may be seen in treated dogs. Other potential side effects of α_2 -antagonists include hypersalivation, diarrhea, and tremors.

OVER DOSAGE: Atipamezole was tolerated in healthy dogs receiving doses 10-fold the recommended dose and in dogs receiving repeated doses at 1-, 3-, and 5-fold overdoses, in the absence of an α_2 -agonist. Signs of overdose were dose-related and consistent with those expected in non-sedated dogs having received a stimulant. Signs seen at elevated doses included excitement, panting, trembling, vomiting, soft or liquid feces or vasodilation (injection) of the sclera. Some localized skeletal muscle injury was seen at the injection site; but no associated clinical signs or complications were observed. Dogs receiving the proper dose in the absence of dexmedetomidine or medetomidine, or 3-fold overdose after dexmedetomidine or medetomidine sedation, exhibited no significant clinical signs.

DOSAGE AND ADMINISTRATION: Antisedan is administered intramuscularly regardless of the route used for Dexdomitor or Domitor. The concentration of Antisedan has been formulated such that the volume of injection is the same (mL for mL) as the recommended dose volume of Dexdomitor or Domitor, and may be given at any time following Dexdomitor or Domitor administration. Although injection volumes are the same, the concentration of Antisedan (5.0 mg/mL) is 10 times that of Dexdomitor (0.5 mg/mL) and 5 times that of Domitor (1.0 mg/mL). Dogs that are sedated but ambulatory may be treated with Antisedan, if warranted.

The dosage of Antisedan is calculated based upon body surface area. Use the following tables to determine the proper injection volume based on bodyweight. Note that the mcg/kg dosage decreases as body weight increases.

Table 1: Atipamezole dosing for reversal of IV dexmedetomidine- or medetomidine-induced sedation/analgesia:

Dose table for Antisedan when dexmedetomidine or medetomidine is given IV		
Bodyweight (kg)	Dose = mcg/kg	Volume = mL Antisedan
2-2.9	300	0.1
3-3.9	250	0.15
4-4.9	230	0.2
5-9.9	200	0.3
10-14.9	170	0.4
15-19.9	150	0.5
20-24.9	140	0.6
25-29.9	130	0.7
30-36.9	120	0.8
37-44.9	110	0.9
45-49.9	105	1.0
50-59.9	100	1.1
60-64.9	95	1.2
65-74.9	93	1.3
75-79.9	91	1.4
>80	90	1.5

Table 2: Atipamezole dosing for reversal of IM dexmedetomidine- or medetomidine-induced sedation/analgesia:

Dose table for Antisedan when dexmedetomidine or medetomidine is given IM		
Bodyweight (kg)	Dose = mcg/kg	Volume = mL Antisedan
2-2.9	400	0.15
3-3.9	350	0.2
4-4.9	300	0.3
5-9.9	250	0.4
10-12.9	230	0.5
13-14.9	210	0.6
15-19.9	200	0.7
20-24.9	180	0.8
25-29.9	170	0.9
30-32.9	160	1.0
33-36.9	150	1.1
37-44.9	145	1.2
45-49.9	140	1.3
50-54.9	135	1.4
55-59.9	130	1.5
60-64.9	128	1.6
65-69.9	125	1.7
70-79.9	123	1.8
>80	120	1.9

STORAGE: Store between 15 and 30°C. Use within 90 days after first vial puncture. Puncture a maximum of 100 times, with a needle no larger than 21G.

PRESENTATION: Antisedan is supplied in 10 mL multidose vials.

® Registered trademark of Orion Corporation; Zoetis Canada Inc., Licensee.

Developed and manufactured by:

ORION PHARMA Orion Pharma
Orion Corporation
Espoo, Finland

Distributed by:

zoetis
Zoetis Canada Inc.
KIRKLAND QC H9H 4M7

Zoetis, February 28 2023, Version 2

105848-7
6298-11-1

Pfizer Perigordpremedia

Date: 28 Apr 2014

Time: 13:00

Description	ANTISEDAN SSOL 5 MG/ML 10 ML GBTL 1 EA ENG	
Market	Canada	Proof No 01
Supplier No	105848-7	Component Leaflet
Perigord No	227974	Colour Bar Positions N/A
Barcode No	N/A	Drawing No N/A
Pages	1 of 2	Pharma Code As Supplied
Dimensions	148 x 600 mm - Image Prints @ 100%	
Notes	N/A	
Colours	01	Black
Supplier	Orion	
Smallest Font Used	Body: 10 pt. Codes: 8 pt	
PAR Number	PAR-2014-0020299	

REASON FOR REVISION:
Company name change to Zoetis, to be phased in without jeopardising supply, reorder Pfizer components in minimum quantities if required.

This proof represents how this job will image on plate. Please check thoroughly to ensure it meets your requirements as NO liability will be accepted for consequential loss.

Pr ANTISEDAN®

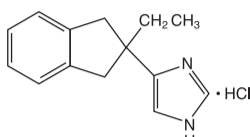
injection de chlorhydrate d'atipamézole

stérile

USAGE VÉTÉRIINAIRE SEULEMENT

Agent d'inversion de la dexmédétomidine et de la médétomidine

DESCRIPTION : Antisedan (chlorhydrate d'atipamézole) est un antiadrénergique- α_2 de synthèse qui inverse les effets de Dexdomitor® (chlorhydrate de dexmédétomidine) et de Domitor® (chlorhydrate de médétomidine) chez les chiens. Son nom chimique est chlorhydrate de 4-(2-éthyle-2,3-dihydro-1H-indène-2yl)-1H-imidazole. Sa formule moléculaire est $C_{14}H_{16}N_2 \cdot HCl$, et sa structure chimique est:



Chaque mL d'Antisedan contient 5,0 mg de chlorhydrate d'atipamézole comme ingrédient médicinal, 1,0 mg de paraoxybenzoate de méthyle comme agent de conservation, 8,5 mg de chlorure de sodium et l'eau nécessaire à l'injection.

PHARMACOLOGIE CLINIQUE : Il a été démontré que la stimulation des récepteurs adrénériques- α_2 centraux et périphériques déclenche un schéma de réponses pharmacologiques incluant la sédation, une diminution de l'anxiété, une analgésie, une bradycardie et une hypertension passagère suivie d'une baisse de la pression sanguine. L'atipamézole est un antagoniste- α_2 puissant qui inhibe de façon sélective et compétitive les récepteurs adrénériques- α_2 . L'administration d'atipamézole chez le chien permet la récupération rapide de la sédation et des autres effets cliniques produits par la dexmédétomidine et la médétomidine, deux agonistes des récepteurs adrénériques- α_2 . L'atipamézole ne devrait pas inverser les effets d'autres classes de sédatifs, d'anesthésiques ou d'analgésiques.

Le produit est rapidement absorbé à la suite de l'injection intramusculaire, et la concentration sérique atteint son pic en 10 minutes environ. Les premiers signes de réveil apparaissent habituellement 5 à 10 minutes après l'injection, selon le degré de profondeur et la durée de la sédation induite par la dexmédétomidine ou la médétomidine. Le temps de demi-vie d'élimination sérique est inférieur à 3 heures. L'atipamézole subit une importante biotransformation dans le foie, à la suite de laquelle des métabolites sont excrétés principalement dans l'urine.

Une diminution passagère d'environ 10 % de la pression artérielle systolique survient immédiatement après l'administration d'atipamézole à des chiens traités à la dexmédétomidine ou à la médétomidine; la pression revient ensuite en moins de 10 minutes à sa valeur initiale précédant l'injection d'atipamézole. Il s'agit de la réponse contraire au traitement d'agoniste- α_2 , et elle est probablement due à une vasodilatation périphérique.

L'atipamézole produit une amélioration rapide de la bradycardie induite par la dexmédétomidine ou la médétomidine. Une augmentation de la fréquence cardiaque est généralement observée moins de 3 minutes environ après l'injection, mais, chez approximativement 40 % des chiens, on ne doit pas s'attendre à ce qu'elle revienne immédiatement à sa valeur initiale d'avant la sédation. Certains sujets peuvent présenter de brefs épisodes d'élévation de la fréquence cardiaque supérieure à la valeur initiale de base. La fréquence respiratoire augmente également à la suite de l'injection d'atipamézole.

INDICATIONS : Antisedan est indiqué pour l'inversion des effets cliniques de Dexdomitor (chlorhydrate de dexmédétomidine) et de Domitor (chlorhydrate de médétomidine), deux agents sédatifs et analgésiques, chez les chiens.

MISES EN GARDE : Garder hors de la portée des enfants.

PRÉCAUTIONS : Antisedan peut produire une brusque inversion de la sédation et, vraisemblablement, de l'analgésie. Lors de la manipulation des chiens en période de réveil, on doit tenir compte des risques de comportement agité ou agressif, particulièrement chez les sujets qui risquent de ressentir de la douleur.

L'information concernant l'utilisation concomitante de l'atipamézole et d'autres drogues étant insuffisante, l'administration de plusieurs médicaments à la fois doit être envisagée avec prudence. Les sujets doivent être étroitement surveillés jusqu'à récupération complète, de façon à déceler, notamment, tout signe persistant d'hypothermie, de bradycardie et de diminution de la fréquence respiratoire. Un anesthésique devrait toujours être administré avec prudence à un animal âgé ou affaibli.

Bien que l'atipamézole inverse les effets cliniques associés à la sédation induite par la dexmédétomidine ou la médétomidine, il est possible que le retour complet à l'état physiologique initial ne soit pas immédiat. Les animaux devraient donc être gardés sous observation pendant la période de récupération.

Antisedan n'a pas été évalué chez les animaux de reproduction; par conséquent, l'utilisation du médicament n'est pas recommandée chez les animaux en gestation ou en lactation, ni chez les sujets destinés à la reproduction.

AVIS AUX UTILISATEURS : Toutes les précautions nécessaires doivent être prises pour s'assurer qu'Antisedan n'est pas ingéré par mégarde; en effet, les études d'innocuité indiquent que le médicament est absorbé lorsque administré par voie orale. Comme avec tout médicament injectable provoquant des effets physiologiques profonds, les précautions de routine doivent être respectées pendant la manipulation et l'utilisation de seringues pleines. En cas de contact avec les yeux ou la peau, laver les régions atteintes. Dans le cas où une personne serait accidentellement exposée au produit, communiquer avec un médecin.

EFFETS SECONDAIRES : Des vomissements peuvent parfois être observés. Dans de rares cas, on peut observer une courte période d'excitation et d'agitation chez les chiens traités. Parmi les autres effets secondaires possibles des antagonistes- α_2 , on note la salivation, la diarrhée et les tremblements.

SURDOSAGE : Des chiens en santé ont toléré des doses d'atipamézole 10 fois supérieures à la dose recommandée et des doses répétées de 1, 3 et 5 fois la dose recommandée, en l'absence d'agoniste- α_2 . Les signes de surdosage ont été reliés à la dose et reconnus conformes à ceux attendus chez des chiens ayant reçu un stimulant en l'absence de sédatif. Parmi les signes observés aux doses élevées, on a noté l'excitation, le halètement, les tremblements, les vomissements, les fèces molles ou liquides et la vasodilatation (injection) des sclères. Certains dommages localisés aux muscles squelettiques ont été notés au site d'injection; toutefois, aucun signe clinique associé ni complication n'a été observé. Les chiens qui ont reçu la dose appropriée en l'absence de dexmédétomidine ou de médétomidine, ou une dose 3 fois supérieure après un traitement à la dexmédétomidine ou à la médétomidine, n'ont présenté aucun signe clinique significatif.

POSOLOGIE ET ADMINISTRATION : Antisedan est administré par voie intramusculaire, indépendamment de la voie d'administration de Dexdomitor ou de Domitor. La concentration d'Antisedan est telle que le volume de l'injection est le même (mL pour mL) que le volume de la dose recommandée de Dexdomitor ou de Domitor, et qu'il peut être administré à n'importe quel moment après l'injection de Dexdomitor ou de Domitor. Bien que les volumes soient identiques, la concentration d'Antisedan (5,0 mg/mL) est 10 fois supérieure à celle de Dexdomitor (0,5 mg/mL) et 5 fois supérieure à celle de Domitor (1,0 mg/mL). Les chiens sous sédation à la suite d'une intervention ambulatoire peuvent être traités avec Antisedan, si cela s'avère justifié.

La posologie d'Antisedan est en fonction de la surface corporelle. Utiliser les tableaux suivants pour déterminer le volume d'injection nécessaire, selon le poids de l'animal. Il est important de noter que plus le poids corporel augmente, plus la dose en mcg/kg diminue.

Tableau 1 : Dose d'atipamézole pour l'inversion de la sédation/analgésie induite par la médétomidine ou la dexmédétomidine administrée par voie IV.

Tableau posologique pour Antisedan quand la dexmédétomidine ou la médétomidine est administrée par voie IV

Poids corporel (kg)	Dose = mcg/kg	Volume = mL d'Antisedan
2-2,9	300	0,1
3-3,9	250	0,15
4-4,9	230	0,2
5-9,9	200	0,3
10-14,9	170	0,4
15-19,9	150	0,5
20-24,9	140	0,6
25-29,9	130	0,7
30-36,9	120	0,8
37-44,9	110	0,9
45-49,9	105	1,0
50-59,9	100	1,1
60-64,9	95	1,2
65-74,9	93	1,3
75-79,9	91	1,4
>80	90	1,5

Tableau 2 : Dose d'atipamézole pour l'inversion de la sédation/analgésie induite par la médétomidine ou la dexmédétomidine administrée par voie IM.

Tableau posologique pour Antisedan quand la dexmédétomidine ou la médétomidine est administrée par voie IM

Poids corporel (kg)	Dose = mcg/kg	Volume = mL d'Antisedan
2-2,9	400	0,15
3-3,9	350	0,2
4-4,9	300	0,3
5-9,9	250	0,4
10-12,9	230	0,5
13-14,9	210	0,6
15-19,9	200	0,7
20-24,9	180	0,8
25-29,9	170	0,9
30-32,9	160	1,0
33-36,9	150	1,1
37-44,9	145	1,2
45-49,9	140	1,3
50-54,9	135	1,4
55-59,9	130	1,5
60-64,9	128	1,6
65-69,9	125	1,7
70-79,9	123	1,8
>80	120	1,9

ENTREPOSAGE : Entreposer à une température entre 15 et 30 °C.

Utiliser dans les 90 jours suivant la première ponction du flacon. Ponctionner un maximum de 100 fois en utilisant une aiguille d'un calibre pas plus large que 21G.

PRÉSENTATION : Antisedan est présenté en flacons multidoses de 10 mL.

® Marque déposée de Orion Corporation; Zoetis Canada Inc., licencié.

Mis au point et fabriqué par :

ORION PHARMA Orion Pharma
Orion Corporation
Espoo, Finlande

Distribué par :

zoetis

Zoetis Canada Inc.
KIRKLAND QC H9H 4M7

Zoetis, February 28 2023, Version 2



Perligordpremedia

Date: 28 Apr 2014

Time: 13:00

Description	ANTISEDAN SSOL 5 MG/ML 10 ML GBTL 1 EA ENG		
Market	Canada	Proof No	01
Supplier No	105848-7	Component	Leaflet
Perigord No	227974	Colour Bar Positions	N/A
Barcode No	N/A	Drawing No	N/A
Pages	2 of 2	Pharma Code	As Supplied
Dimensions	148 x 600 mm - Image Prints @ 100%		
Notes	N/A		
Colours	01	Black	
Supplier	Orion		
Smallest Font Used	Body: 10 pt. Codes: 8 pt		
PAR Number	PAR-2014-0020299		

REASON FOR REVISION:

Company name change to Zoetis, to be phased in without jeopardising supply, reorder Pfizer components in minimum quantities if required.

This proof represents how this job will image on plate. Please check thoroughly to ensure it meets your requirements as NO liability will be accepted for consequential loss.



Zoetis, February 28 2023, Version 2

Pfizer Perigordpremedia		Date: 23 May 14	Time: 13:00
Description	ANTISEDAN SSOL 5 MG/ML 10 ML GBTL 1 EA ENG		
Market	Canada	Proof N°	01
Supplier N°	105847-7	Component	Carton
Perigord N°	227975	Colour Bar Positions	N/A
Barcode N°	694254 000819	Drawing N°	K11
Pages	1 of 1	Pharma Code	As Supplied
Dimensions	47 x 47 x 80 mm - IMAGE PRINTS @ 100%		
Notes	N/A		
Colours	02	<div style="display: flex; gap: 5px;"> <div style="border: 1px solid black; padding: 2px;">PMS 172</div> <div style="border: 1px solid black; padding: 2px;">Black</div> </div> <div style="display: flex; gap: 5px; margin-top: 2px;"> <div style="border: 1px solid black; padding: 2px;">Varnish Free</div> <div style="border: 1px solid black; padding: 2px;">Profile</div> </div>	
Supplier	Orion		
Smallest Font Used	6.5 pt		
PAR Number	PAR-2014-0020299		
		REASON FOR REVISION: Company name change to Zoetis, to be phased in without jeopardising supply, reorder Pfizer components in minimum quantities if required.	
		This proof represents how this job will image on plate. Please check thoroughly to ensure it meets your requirements as NO liability will be accepted for consequential loss.	



Zoetis, February 28 2023, Version 2

Pfizer		Perigordpremedia	
Description	ANTISEDAN SSOL 5 MG/ML 10 ML GBTL 1 EA ENG		
Market	Canada	Proof N°	02
Supplier N°	105849-6	Component	Label
Perigord N°	227976	Colour Bar Positions	N/A
Barcode N°	N/A	Drawing N°	N/A
Pages	1 of 1	Pharma Code	N/A
Dimensions	25 x 75 mm - IMAGE PRINTS @ 100%		
Notes	N/A		
Colours	02	PMS 172	Black
			Profile
Supplier	Orion		
Smallest Font Used	3.2 pt		
PAR Number	PAR-2014-0020299		

Date: 05 Jun 14

Time: 12:58

REASON FOR REVISION:

Antisedan - Company name change to Zoetis

This proof represents how this job will image on plate. Please check thoroughly to ensure it meets your requirements as NO liability will be accepted for consequential loss.