

C4540G



DIN 00845000

zoetis

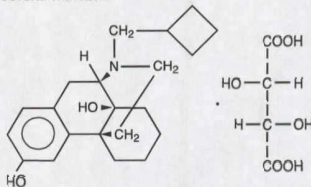
USAGE VÉTÉRINAIRE SEULEMENT

Injection de Tartrate de Butorphanol, USP Stérile

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 D-(+)-tartrate (1:1)-17-(cyclobutylméthyl) morphine-3,14 diol. C'est une poudre blanche, cristalline, soluble dans l'eau ayant un poids moléculaire de 477,55; sa formule moléculaire est $C_{21}H_{29}NO_7 \cdot C_4H_6O_6$.

STRUCTURE CHIMIQUE:



Ingrédient Actif: Chaque mL de TORBUGESIC contient 10 mg de butorphanol base (sous forme de tartrate de butorphanol, USP)

Agent de conservation par mL: chlorure de benzéthonium 0.1 mg.

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®-Wintrop®). Chez l'humain, il a été démontré que le butorphanol possède une activité analgésique de 5 à 7 fois plus efficace que la morphine et 20 fois plus efficace que la pentazocine^{1,2}. Chez le chien et le cobaye, l'activité antitussive orale du butorphanol par voie orale est de 15 à 20 fois plus puissante que celle de la codéine ou du dextrométhorphan³.

Comme antagoniste, le butorphanol est à peu près équivalent à la nalorphine et 30 fois plus puissant que la pentazocine⁴.

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, ils 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.

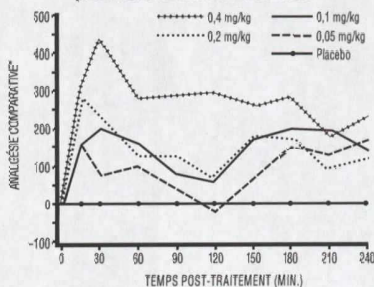
PHARMACOLOGIE ÉQUINE :

Suite à 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, tel qu'illustré à la figure suivante.

Effets analgésiques du butorphanol administré en différentes posologies chez le cheval présentant une douleur abdominale



* Seuil de douleur des chevaux en colique traités au butorphanol en relation avec les témoins-placebo.

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.

Clean Copy

Études de toxicité équine aiguë

L'administration intraveineuse rapide de 2 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, des contractions musculaires, une convulsion de 5 secondes, l'animal récupérant en moins de 3 minutes. La même posologie administrée après 10 doses de 1,0 mg/kg quotidiennes successives 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, anatomo-pathologiques, macroscopiques ou histopathologiques.

INDICATIONS :

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

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.

PRÉCAUTIONS :

Pour usage chez les chevaux seulement.

TORBUGESIC (injection de tartrate de butorphanol, USP) est un analgésique buissant 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 TORBUGESIC (injection de tartrate de butorphanol, USP) peut varier d'une race équine à l'autre, comme d'une bête à l'autre. Aucune étude contrôlée n'a été menée sur l'usage du butorphanol chez les chevaux d'élevage, les bêtes à peine sevrées ni les poulains. Le médicament ne doit pas être administré à ces groupes.

REACTIONS INDESIRABLES :

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.

POSOLOGIE :

La posologie recommandée chez le cheval est 0,1 mg de butorphanol par kg (0,05 mg/lb) de poids corporel par injection intraveineuse. Ceci équivaut à 5 mL de TORBUGESIC (injection de tartrate de butorphanol, USP) par 454 kg (1000 lb) de poids corporel. La dose peut être répétée à 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 de TORBUGESIC (injection de tartrate de butorphanol, USP) apparaît dans les 30 minutes suivant l'injection et persiste environ 60 à 90 minutes.

ENTREPOSAGE :

Entreposer à une température ambiante (15° à 30°C/59° à 86°F).

PRÉSENTATION :

TORBUGESIC (injection de tartrate de butorphanol, USP) pour usage vétérinaire est offert en flacons de 10 et 50 mL.

RÉFÉRENCES :

- Pirco, A.W., et coll: The Pharmacology of Butorphanol, a 3, 14-Dihydroxymorphinan Narcotic Antagonist Analgesic. *Arch. Int. Pharmacodyn. Ther.* 220(2): 231-251, 1976.
- Dobkin, A.B., et coll: Butorphanol and Pentazocine in Patients with severe Postoperative pain. *Clin. Pharmacol. Ther.* 18: 547-553, 1975.
- Gilbert, M.S., et coll: Intramuscular Butorphanol and Meperidine in Post-operative pain. *Clin. Pharmacol. Ther.* 20: 359-364, 1976.
- Cavanagh, R.L., et coll: Antitussive Properties of Butorphanol. *Arch. Int. Pharmacodyn. Ther.* 220: 258-268, 1976.
- Schurig, J.E., et coll: 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.
- Nagashima, H., et coll: Respiratory and Circulatory Effects of Intravenous Butorphanol and Morphine. *Clin. Pharm. Ther.* 19: 738-745, 1976.
- Popio, K.A., et coll: Hemodynamic and Respiratory Effects of Morphine and Butorphanol. *Clin. Pharm. Ther.* 23: 281-287, 1978.
- Robertson, J.T., et coll: Cardiopulmonary Effects of Butorphanol Tartrate in Horses. *Am. J. Vet. Res.* 42: 41-44, 1981.
- Kalpravidh, M., et coll: Effects of Butorphanol, Flunixin, Levorphanol, Morphine, and Xylazine in Ponies. *Am. J. Vet. Res.* 45: 217-223, 1984.

© Zoetis Canada Inc., licencié. Tous droits réservés.

Zoetis Canada Inc.
Kirkland, QC H9J 2M5

00869

C4540G

C4540G



DIN 00845000

zoetis

VETERINARY USE ONLY

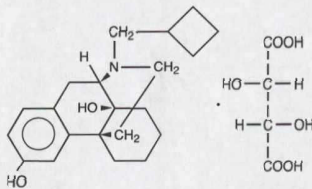
Torbugesic®

Butorphanol Tartrate Injection, USP Sterile

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 Morphine-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 $C_{21}H_{29}NO_7 \cdot C_4H_6O_6$.

CHEMICAL STRUCTURE:



Active Ingredient: Each mL of TORBUGESIC contains 10 mg butorphanol base (as butorphanol tartrate, USP).

Preservative per mL: Benzethonium chloride 0.1 mg.

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. 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 dogs,⁵ 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 lesser effects.

Reproduction

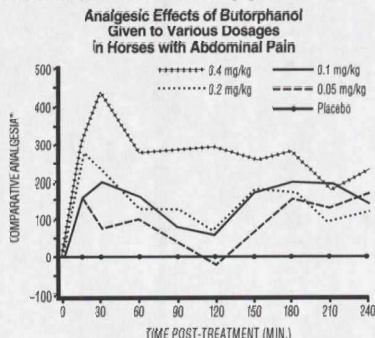
Studies performed in mice and rabbits revealed no evidence of impaired fertility or harm to the fetus. In the female rat, parenteral administration was associated with increased nervousness and decreased care for the newborn, resulting in a decreased survival rate of the newborn. This nervousness was 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, as illustrated in the following figure:



* Pain threshold in butorphanol-treated colicky horses relative to placebo controls.

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 behavioral 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 dosages 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.

INDICATIONS:

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

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.

CAUTIONS:

For use in horses only.

TORBUGESIC (butorphanol tartrate injection, USP), 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 TORBUGESIC (butorphanol tartrate injection, USP) 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.

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.

DOSAGE:

The recommended dosage in the horse is 0.1 mg of butorphanol per kilogram (0.05 mg/lb) of body weight by intravenous injection. This is equivalent to 5 mL of TORBUGESIC (butorphanol tartrate injection, USP) for each 454 kg (1000 lb) 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 TORBUGESIC (butorphanol tartrate injection, USP) are seen within 30 minutes following injection and persist for about 60-90 minutes.

STORAGE:

Store at room temperature (15° to 30°C/59° to 86°F).

SUPPLY:

TORBUGESIC (butorphanol tartrate injection, USP) Veterinary injection, 10 mg base activity per mL is available in 10 mL and 50 mL vials.

REFERENCES:

1. Pirco, 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, 1976.
6. Nagashima, 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.

© Zoetis Canada Inc., 2013. All Rights Reserved.

Zoetis Canada Inc.
Kirkland, QC H9J 2M5

00869

C4540G

Net 10 mL

DMV 00865000

Contenu Net 10 mL

Veterinary Use Only / Usage Vétérinaire Seulement

Torbugesic®

Butorphanol Tartrate Injection, USP
Injection de tartrate de butorphanol, USP
Sterile / Stérile

Active Ingredient:
Butorphanol tartrate, USP 10 mg/mL
Preservative: benzethoniumchloride 0.1 mg/mL
pH adjustant: acetic acid

Butorphanol (sous forme de tartrate de butorphanol, USP) 10 mg/mL

Agent de conservation: chlorure de benzéthonium, 0.1 mg/mL

Warnings: This drug is not to be administered to horses.
Keep out of reach of children.
Do not use in food.

Mise en garde: Ce médicament ne doit pas être administré
aux chevaux.
Gardez hors de la portée des enfants.
Ne pas utiliser dans la nourriture.

zoetis Zoetis Canada Inc.
Kalamand, QC H9J 2M5

© Zoetis Canada Inc., 2013 All Rights Reserved.

See package insert for complete directions.
every 3 hours for a maximum of 48 hours.

INDICATIONS: For the relief of pain associated with colic in adult horses and yearlings. Clinical studies in the horse have shown that TORBUGESIC alleviated abdominal pain associated with torsion, impaction, intussusception, spasmodic and tympanic colic and postpartum pain.

CAUTION: For use in horses only.

PRÉCAUTIONS : Pour usage chez les chevaux seulement.

Soulagement de la douleur associée aux coliques chez les chevaux d'un an et les chevaux adultes. Des études cliniques chez le cheval ont démontré que TORBUGESIC soulage la douleur abdominale liée aux torsions, impactions, intussusceptions, coliques spasmodiques et douloureux post-partum.

0.1 mg/kg (0.05 mg/lb) de poids corporel par voie intraveineuse. Ceci équivaut à 5 mL/454 kg (1000 lb) de poids corporel. La dose peut être répétée à toutes les 3 heures pendant un maximum de 48 heures.

Voir le dépliant de conditionnement pour renseignements posologiques complets.

© Zoetis Canada Inc., 2013 Tous droits réservés.

Lot

Exp.

C4541D



© Zoetis Canada Inc., 2013 . All Rights Reserved.

See package insert for complete directions.

maximum of 48 hours.

DOSEAGE: By intravenous injection, 0.1 mg/kg (0.05 mg/lb) body weight. This is equivalent to 5 mL/454 kg (1000 lb) of body weight. Dose may be repeated as required every 3 hours for a

colic and postpartum pain.

torsion, impaction, intussusception, spasmodic and tympanic

that TORBUGESIC alleviated abdominal pain associated with

horses and yearlings. Clinical studies in the horse have shown

INDICATIONS: For the relief of pain associated with colic in adult

CAUTIONS: For use in horses only.

Net 50 mL

Veterinary Use Only / Usage Vétérinaire Seulement

Net 50 mL

Torbugesic®

Butorphanol Tartrate Injection, USP

Serbia / Serbia

Active Ingredient: Butorphanol tartrate, USP 10 mg/mL

hydrochloride, 10 mg/mL, 10 mg/mL, 10 mg/mL, 10 mg/mL

Agent de conservation chlorure de butylalcool, 0.1 mg/mL

Warnings: This drug is not to be administered to horses not yet

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.

zoetis Zoetis Canada Inc.
Kalamazoo, MI 49001

PRÉCAUTIONS : Pour usage chez les chevaux seulement.

INDICATIONS : Soulagement de la douleur associée aux coliques chez les chevaux d'un an et les chevaux adultes. Des études cliniques chez le cheval ont démontré que TORBUGESIC soulage la douleur abdominale liée aux torsions, impactions, intussusceptions, coliques spasmodiques et tympaniques et douleurs post-partum.

POSOLOGIE : 0.1 mg/kg (0.05 mg/lb) de poids corporel par voie intraveineuse. Ceci équivaut à 5 mL/454 kg (1000 lb) de poids corporel. La dose peut être répétée à toutes les 3 heures pendant un maximum de 48 heures.

Voir le dépliant de conditionnement pour renseignements posologiques complets.

© Zoetis Canada Inc., 2013 . Tous droits réservés.

Lot
Exp.

C4542D



