

Isoeugenol Concentrate 50% w/w

Anesthetic

DESCRIPTION

AQUI-S® is a stable, clear to yellow viscous oily liquid formulation which can be dispersed into fresh or saltwater as an immersion anesthetic for salmonids. It contains 50% w/w isoeugenol as the active ingredient and 50% w/w polysorbate 80 as the excipient.

INDICATIONS

For sedation and anesthesia of salmonids.

DIRECTIONS FOR USE

- Handle animals gently. Avoid stress prior to treatment.
- Determine the isoeugenol concentration required for the application. Use:
 - 2.5-5.0 mg/L isoeugenol (equivalent to 5-10 mg/L **AQUI-S®**) for sedation (uncoordinated swimming movements but maintains equilibrium, loss of reaction to external stimuli), or
 - 8.5-12.5 mg/L isoeugenol (equivalent to 17-25 mg/L **AQUI-S®**) for anesthesia (loss of equilibrium, locomotion, and cough reflex in response to external stimuli, and depressed ventilation rate).
- Determine the volume of treatment water and calculate the required volume of **AQUI-S®** (refer to Table 1 as a guide).
- Dilute **AQUI-S®** with water at a ratio of 10 parts water to 1 part **AQUI-S®** and vigorously mix to form a milky white emulsion (stock solution).
- Add all the **AQUI-S®** stock solution to the treatment water and mix well to ensure uniform dispersion in the treatment water. Use the **AQUI-S®** stock solution immediately following preparation.
- Expose fish to the **AQUI-S®** treated water until desired sedative/anesthetic effect is achieved.
- Aerate water with oxygen or air to maintain dissolved oxygen concentration.
- Temperature and pH of water should be similar to the values to which the animals have been acclimatized.
- For recovery: Place sedated/anesthetised animals in clean, well aerated water and monitor until coordinated swimming movements return.

Table 1: Volume of **AQUI-S®** to add to treatment water to achieve a target concentration of isoeugenol.

Volume of Treatment Water (m ³)	Target Isoeugenol Concentration (mg/L or ppm)					AQUI-S® Volume (mL or L)
	2.5	5.0	8.5	10.5	12.5	
1	4.6 mL	9.2 mL	16 mL	19 mL	23 mL	
10	46 mL	92 mL	160 mL	190 mL	230 mL	
100	0.46 L	0.92 L	1.6 L	1.9 L	2.3 L	
1000	4.6 L	9.2 L				
5000	23 L	46 L				

To calculate **AQUI-S®** volume (mL) from target isoeugenol concentration and volume of treatment water, use the following equation:

$$\text{AQUI-S® volume (mL)} = \frac{2 * \text{Isoeugenol Concentration (mg/L)} * \text{Treatment water volume (m}^3\text{)}}{1.09 \text{ (AQUI-S® Density)}}$$

e.g. If target concentration is 5.0 mg/L isoeugenol, and treatment water volume is 10 m³: **AQUI-S®** volume = (2*5.0*10)/1.09 = 92 mL.

To convert isoeugenol concentration to **AQUI-S®** concentration, multiply the isoeugenol concentration by 2. **AQUI-S®** is 50% w/w isoeugenol.

To convert **AQUI-S®** volume to **AQUI-S®** mass, multiply the volume by 1.09 (**AQUI-S®** density). e.g. 92 mL * 1.09 = 100 g.

CONTRAINDICATIONS

None.

CAUTIONS

Care should be taken not to overdose fish as death has been reported. Avoid unnecessary extended exposure.

WARNINGS

Treated salmonids must not be slaughtered for use in food for at least 6 degree-days after the latest treatment with this drug. To convert from degree-days to calendar days/hours, refer to Table 2.

Table 2: Conversion between 6 degree-days and calendar days/hours at various water temperatures.

Average Daily Water Temperature (°C)	6 Degree-Days Converted to Calendar Days	6 Degree-Days Converted to Calendar Hours
< 5	6 - 1.2	144 - 29
5 - 6	1.2 - 1	29 - 24
6 - 7	1 - 0.86	24 - 21
7 - 8	0.86 - 0.75	21 - 18
8 - 9	0.75 - 0.67	18 - 16
9 - 10	0.67 - 0.6	16 - 15
>10	0.6	15

Harmful if swallowed.

This product can cause skin and eye irritation and skin sensitisation.

It may have a localised anesthetic effect.

When handling the product, avoid oral exposure and direct contact with eyes or skin. Wear protective gloves.

Wash hands thoroughly with soap and water after handling.

If accidental eye or skin contact occurs, rinse thoroughly with water. If irritation occurs, seek medical attention.

KEEP OUT OF REACH OF CHILDREN.

ADVERSE REACTIONS

- Death has been reported with overdosing this product as well as administration to stressed fish.
- Lack of efficacy has been associated with underdosing this product.
- Underdosing may lead to stressed fish during handling which may result in death.

Under and overdosing may occur due to incorrect treatment volume calculation, inadequate mixing of the **AQUI-S®** stock solution and/or inadequate mixing in the treatment water. See DIRECTIONS FOR USE for appropriate dosing and recovery instructions.

Overdose

In case of accidental overdose/over-exposure remove animals from treatment area and irrigate gills with clean, well aerated water until ventilation resumes.

ANIMAL SAFETY

A study was conducted to assess safety of **AQUI-S®** when administered at concentrations of 1.4- (17 mg isoeugenol/L), 2.7- (34 mg/L), and 4.1- times (51 mg/L) the highest effective concentration of 12.5 mg isoeugenol/L for 3-times the exposure time required to obtain anesthesia. The study included 120 Atlantic salmon (30 controls, 90 treated) with a mean weight of 2.4 kg. A total of 11 mortalities were observed during the study. Four in the control group were accidental; two in the 1.4-times group were due to water quality. The five remaining mortalities (3 in 2.7-times group and 2 in 4.1-times group) were due to respiratory depression with no opercular movements and happened before the implementation of an assisted recovery procedure. This procedure consisted of improving water flow through the gills by moving the fish forward and backward into the water. Subsequently, only 2 fish in the 1.4-times group, and one in the 2.7-times group had to follow this procedure.

ANIMAL EFFICACY

Eighty-five 3-year-old Atlantic salmon were included in an efficacy study; 25 received a concentration of 8.5 mg isoeugenol/L, 30 received 12.5 mg/L and 30 received 17 mg/L. Efficacy was measured as exposure time to reach sedation, full anesthesia, and recovery after transfer to pure seawater. Sedation was defined as restraining fish by hand to the tank side for a period of 5 sec without struggling or resistance response; anesthesia as an absence of reflective cough within 5 sec of touching a gill arch in the air and in the water; recovery as response with the righting reflex of fish placed in lateral recumbency. An increase in concentration of **AQUI-S®** resulted in a decrease in time to sedation and to anesthesia. Mean times to sedation were 4'47", 3'55", and 2'44" for the 8.5 mg/L, 12.5 mg/L and 17 mg/L groups, respectively. Mean times to anesthesia were 35'53", 25'25", and 16'43" for the three tested concentrations above, respectively. The effect of the concentration on time to recovery was not significant, with recovery times of 17'58", 18'31", and 21'52", respectively.

An additional 30 2.5-year-old Atlantic salmon were exposed to a concentration of 5 mg isoeugenol/L. Mean time to sedation was 3'26" and mean time to recovery was 10'27".

A multicenter field study assessed the sedation of Atlantic salmon during smolt transfer. A total of 719,896 smolts (average weight 65-98 g) received 2.5 mg isoeugenol/L while 556,671 smolts were controls. Effect was reached within 6 minutes after end of product administration. The fish were lightly sedated, with disoriented behaviour, swimming slowly and haphazardly, but maintaining equilibrium. The response to stimuli was reduced, but respiration remained normal. Fish could easily be caught by net or using bare hands. Fish showed no sign of excitation, or deeper levels of anesthesia.

STORAGE

Store at 15 °C - 30 °C.

Protect from direct sunlight.

DISPOSAL

- Dispose of used treatment solution by dilution in a large body of water.
- Do NOT dispose undiluted **AQUI-S®** in the environment.
- Triple rinse container with water and dispose in a suitable landfill.

HOW SUPPLIED

Available in 1 L and 4 L HDPE containers.

MANUFACTURED BY

AQUI-S New Zealand Ltd.
6 Aglionby Street
Lower Hutt 5010
New Zealand

DISTRIBUTED BY

Intervet Canada Corp.
Subsidiary of Merck & Co., Inc.
16750 route Transcanadienne
Kirkland, QC H9H 4M7
Canada
Phone: 1 866 683-7838

DATE OF APPROVAL July 31, 2023

Isoeugénol Concentré 50% p/p

Anesthésique

DESCRIPTION

AQUI-S® est une formulation liquide huileuse visqueuse stable, dont la couleur varie de claire à jaune et qui peut être dispersée dans l'eau douce ou salée comme anesthésique d'immersion pour les salmonidés. Elle contient 50% p/p d'isoeugénol comme ingrédient actif et 50% p/p de polysorbate 80 comme excipient.

INDICATIONS

Pour la sédation et l'anesthésie des salmonidés.

MODE D'EMPLOI

- Manipuler les animaux avec douceur. Éviter le stress avant le traitement.
- Déterminer la concentration d'isoeugénol requise pour l'application. Utiliser:
 - 2,5-5,0 mg/L d'isoeugénol (équivalent à 5-10 mg/L d'**AQUI-S®**) pour la sédation (mouvements de nage non coordonnés tout en maintenant l'équilibre, perte de réaction aux stimuli externes), ou
 - 8,5-12,5 mg/L d'isoeugénol (équivalent à 17-25 mg/L **AQUI-S®**) pour l'anesthésie (perte de l'équilibre, de la locomotion et du réflexe de toux en réponse à des stimuli externes et à une fréquence de ventilation réduite).
- Déterminer le volume d'eau de traitement et calculer le volume requis d'**AQUI-S®** (reportez-vous au tableau 1 à titre indicatif).
- Diluer **AQUI-S®** avec de l'eau dans un rapport de 10 parties d'eau pour 1 partie d'**AQUI-S®** et mélanger vigoureusement pour former une émulsion blanc laiteux (solution mère).
- Ajouter toute la solution mère **AQUI-S®** à l'eau de traitement et bien mélanger pour assurer une dispersion uniforme dans l'eau de traitement. Utiliser la solution mère **AQUI-S®** immédiatement après sa préparation.
- Exposer les poissons à l'eau traitée par **AQUI-S®** jusqu'à l'obtention de l'effet sédatif/anesthésique souhaité.
- Aérer l'eau avec de l'oxygène ou de l'air pour maintenir la concentration en oxygène dissous.
- La température et le pH de l'eau doivent être similaires aux valeurs auxquelles les animaux ont été acclimatés.
- Pour le réveil: Placer les animaux sous sédation/anesthésiés dans de l'eau propre et bien aérée et surveiller jusqu'au retour des mouvements de nage coordonnés.

Tableau 1: Volume d'**AQUI-S®** à ajouter à l'eau de traitement pour atteindre une concentration cible d'isoeugénol.

Volume de l'eau de Traitement (m³)	Concentration cible d'isoeugénol (mg/L ou ppm)					Volume d' AQUI-S® (mL ou L)
	2,5	5,0	8,5	10,5	12,5	
1	4,6 mL	9,2 mL	16 mL	19 mL	23 mL	
10	46 mL	92 mL	160 mL	190 mL	230 mL	
100	0,46 L	0,92 L	1,6 L	1,9 L	2,3 L	
1000	4,6 L	9,2 L				
5000	23 L	46 L				

Pour calculer le volume d'**AQUI-S®** (mL) à partir de la concentration d'isoeugénol cible et du volume d'eau de traitement, utilisez l'équation suivante:

$$\text{Volume d'AQUI-S® (mL)} = \frac{2 * \text{Concentration d'isoeugénol (mg/L)} * \text{Volume de l'eau de traitement (m³)}}{1,09 \text{ (Densité d'AQUI-S®)}}$$

Par exemple. Concentration cible 5,0 mg isoeugénol/L, volume d'eau de traitement 10 m³: Volume d'**AQUI-S®** = (2*5,0*10)/1,09 = 92 mL.

Pour convertir la concentration d'isoeugénol en concentration d'**AQUI-S®**, multipliez la concentration d'isoeugénol par 2. **AQUI-S®** contient 50% p/p d'isoeugénol.

Pour convertir le volume d'**AQUI-S®** en masse d'**AQUI-S®**, multipliez le volume par 1,09 (densité d'**AQUI-S®**). Par exemple. 92 ml * 1,09 = 100 g.

CONTRE-INDICATIONS

Aucune.

PRÉCAUTIONS

Veiller à ne pas surdoser les poissons car des cas de décès ont été signalés. Éviter les expositions prolongées inutiles.

MISES EN GARDE

Les salmonidés traités ne doivent pas être abattus à des fins alimentaires dans un délai d'au moins 6 degrés-jours après la dernière administration du médicament. Pour convertir les degrés-jours en jours/heures, voir le tableau 2.

Tableau 2: Conversion de 6 degrés-jours en jours/heures à différentes températures de l'eau.

Température Quotidienne Moyenne de l'eau (°C)	6 Degrés-Jours Convertis en Jours	6 Degrés-Jours Convertis en Heures
< 5	6 - 1,2	144 - 29
5 - 6	1,2 - 1	29 - 24
6 - 7	1 - 0,86	24 - 21
7 - 8	0,86 - 0,75	21 - 18
8 - 9	0,75 - 0,67	18 - 16
9 - 10	0,67 - 0,6	16 - 15
>10	0,6	15

Dangereux si avalé.

Ce produit peut provoquer une irritation de la peau et des yeux et une sensibilisation de la peau.

Il peut avoir un effet anesthésique localisé.

Lors de la manipulation du produit, éviter l'exposition orale et le contact direct avec les yeux ou la peau. Porter des gants de protection.

Se laver soigneusement les mains à l'eau et au savon après manipulation.

En cas de contact accidentel avec les yeux ou la peau, rincer abondamment à l'eau. Si une irritation se produit, consulter un médecin.

GARDER HORS DE LA PORTÉE DES ENFANTS.

RÉACTIONS INDÉSIRABLES

- Des cas de décès ont été rapportés avec un surdosage de ce produit ainsi que son administration à des poissons stressés.
- Un défaut d'efficacité a été associé à un sous-dosage de ce produit.
- Un sous-dosage peut entraîner un stress chez les poissons suite à leur manipulation, ce qui peut entraîner leur décès.

Un sous-dosage ou un surdosage peut se produire en raison d'un calcul incorrect du volume de traitement, d'un mélange inadéquat de la solution mère d'**AQUI-S®** et/ou d'un mélange inadéquat dans l'eau de traitement. Voir le MODE D'EMPLOI pour les instructions de dosage et de réveil.

Surdose

En cas de surdosage/surexposition accidentels, retirer les animaux de la zone de traitement et irriguer les branchies avec de l'eau propre et bien aérée jusqu'au retour de la ventilation.

ÉTUDES D'INNOCUITÉ

Une étude a été menée pour évaluer l'innocuité d'**AQUI-S®** lorsqu'administré à des concentrations de 1,4 (17 mg d'isoeugénol/L), 2,7 (34 mg/L) et 4,1 fois (51 mg/L) la concentration efficace la plus élevée de 12,5 mg d'isoeugénol/L pendant 3 fois le temps d'exposition nécessaire pour obtenir l'anesthésie. L'étude a porté sur 120 saumons de l'Atlantique (30 contrôles, 90 traités), d'un poids moyen de 2,4 kg. Au total, 11 décès ont été observés au cours de l'étude. Quatre dans le groupe témoin étaient accidentelles ; deux dans le groupe traité à 1,4 fois la dose étaient dues à la qualité de l'eau. Les cinq autres mortalités (3 dans le groupe 2,7 fois et 2 dans le groupe 4,1 fois) étaient dues à une dépression respiratoire sans mouvements operculaires et se sont produites avant la mise en œuvre d'une procédure de ressuscitation assistée. Cette procédure consistait à améliorer le flux d'eau à travers les branchies en déplaçant le poisson de l'avant vers l'arrière dans l'eau. Par la suite seuls deux poissons du groupe 1,4 fois et un poisson du groupe 2,7 fois ont dû suivre cette procédure.

EFFICACITÉ

Quatre-vingt-cinq saumons de l'Atlantique âgés de 3 ans ont été inclus dans une étude d'efficacité ; 25 ont reçu une concentration de 8,5 mg d'isoeugénol/L, 30 ont reçu 12,5 mg/L et 30 ont reçu 17 mg/L. L'efficacité a été mesurée selon le temps d'exposition pour obtenir une sédation, une anesthésie complète et le temps de récupération après transfert dans de l'eau de mer pure. La sédation a été définie comme l'immobilisation manuelle du poisson sur le côté du bassin pendant une période de 5 secondes sans lutte ni réaction de résistance ; l'anesthésie, comme l'absence de toux réflexe dans les 5 secondes suivant le contact d'un arc branchial dans l'air et dans l'eau ; la récupération, comme la réponse au réflexe de redressement du poisson placé en position de décubitus latéral.

Une augmentation de la concentration d'**AQUI-S®** a entraîné une diminution du temps nécessaire à obtenir une sédation et une anesthésie. Les temps moyens pour obtenir une sédation étaient de 4'47", 3'55" et 2'44" pour les groupes 8,5 mg/L, 12,5 mg/L et 17 mg/L, respectivement. Les temps moyens pour une anesthésie étaient de 35'53", 25'25" et 16'43" pour les trois concentrations testées ci-dessus, respectivement. L'effet de la concentration sur le temps de récupération n'était pas significatif, avec des temps de récupération de 17'58", 18'31" et 21'52", respectivement.

Trente autres saumons de l'Atlantique âgés de 2,5 ans ont été exposés à une concentration de 5 mg d'isoeugénol/L. Le temps moyen pour obtenir une sédation a été de 3'26" et le temps moyen de récupération était de 10'27".

Une étude multicentrique sur le terrain a évalué la sédation de saumons de l'Atlantique pendant le transfert des saumoneaux. Un total de 719 896 saumoneaux (poids moyen 65-98 g) a reçu 2,5 mg d'isoeugénol/L tandis que 556 671 saumoneaux étaient des témoins. L'effet a été atteint dans les 6 minutes suivant la fin de l'administration du produit. Les poissons étaient légèrement sédatisés, avec un comportement désorienté, nageant lentement et de façon désordonnée, mais conservant leur équilibre. La réponse aux stimuli était réduite, mais la respiration restait normale. Les poissons pouvaient être facilement capturés à l'aide d'un filet ou à mains nues. Les poissons ne présentaient aucun signe d'excitation ou d'anesthésie plus profonde.

ENTREPOSAGE

Entreposer entre 15 °C et 30 °C.

Entreposer à l'abri des rayons du soleil.

ÉLIMINATION

- Éliminer la solution de traitement usagée par dilution dans une grande étendue d'eau.
- NE PAS jeter **AQUI-S®** non dilué dans l'environnement.
- Rincer tout contenant vide trois fois avec de l'eau et les jeter dans une décharge appropriée.

PRÉSENTATION

Disponible en bidons de PEHD de 1 L et 4 L.

FABRIQUÉ PAR

AQUI-S New Zealand Ltd.
21 Aglionby Street
Lower Hutt 5010
Nouvelle-Zélande

DISTRIBUÉ PAR

Intervet Canada Corp.
Filiale de Merck & Co., Inc.
16750 route Transcanadienne
Kirkland, QC H9H 4M7
Canada
Téléphone: 1 866 683-7838

DATE D'APPROBATION 31 juillet 2023