

Vial Label (small container/minimal print space)

Main panel:

Sterile/Stérile

DIN 02492431

Veterinary Use Only
Usage vétérinaire seulement

 **SEDAJECT**^{TM/MC}

Dexmedetomidine hydrochloride Injection, 0.5 mg/mL
Solution injectable de chlorhydrate de dexmédétomidine 0,5 mg/mL

Sedative/analgesic
Sédatif/analgésique

For IM or IV administration in dogs and cats
Pour administration IM ou IV chez les chiens et chats

10 mL

Side panel:

See package insert for complete directions for use.
Voir la notice pour les directives d'utilisation complètes.

^{TM/MC}Grey Wolf Animal Health Inc.
Toronto, ON M5E 1B5

Side panel:

LOT:
EXP.:

Carton Label

Main panel - English:

Sterile
DIN 02492431

10 mL

 **SEDAJECT™**

Dexmedetomidine hydrochloride Injection, 0.5 mg/mL

Veterinary Use Only

Sedative and analgesic

For IM or IV administration in dogs and cats

Warnings: Keep out of reach of children.

See also package insert.

Grey Wolf Animal Health Logo

Back panel - French:

Stérile
DIN 02492431

10 mL

 **SEDAJECT^{MC}**

Solution injectable de chlorhydrate de dexmédétomidine 0,5 mg/mL

Usage vétérinaire seulement

Sédatif et analgésique

Pour administration IM ou IV chez les chiens et chats

Mises en garde : Garder hors de la portée des enfants.

Consulter également la notice d'accompagnement.

Grey Wolf Animal Health Logo

Side panel 1:

Active ingredients:

Dexmedetomidine HCl 0.5 mg/mL

Preservatives:

Methyl parahydroxybenzoate 1.6 mg/mL

Propyl parahydroxybenzoate 0.2 mg/mL

Indications:

Sedaject is indicated for use as a sedative and analgesic in dogs and cats to facilitate clinical examinations, clinical procedures, minor surgical procedures, and minor dental procedures. Sedaject is also indicated for use as a preanesthetic to general anesthesia in dogs and cats.

See package insert for complete product information.

Storage:

Store at 15-30°C. Keep from freezing. Discard any remaining product after 28 days.

Grey Wolf Animal Health Inc.
65 Front Street E., Suite 201
Toronto, ON M5E 1B5
1-844-400-GWAH (4924)

Side panel 2:

Ingrédients actifs :

Chlorhydrate de dexmédétomidine 0,5 mg/mL

Agents de conservation :

Parahydroxybenzoate de méthyle 1,6 mg/mL

Parahydroxybenzoate de propyle 0,2 mg/mL

Indications : Sedaject est indiquée chez les chiens et les chats à titre de sédatif et d'analgésique pour faciliter les examens cliniques, les interventions cliniques, les interventions chirurgicales mineures et les interventions dentaires mineures. Sedaject est aussi indiquée chez les chiens et les chats comme agent préanesthésique avant une anesthésie générale.

Voir la notice pour l'information complète sur le produit.

Entreposage :

Conserver entre 15 °C et 30 °C. Protéger du gel. Jeter toute portion du produit inutilisée après 28 jours.

TM Trademark Grey Wolf Animal Health Inc.

^{MC} marque de commerce de Grey Wolf Animal Health Inc.

Bottom Panel:

LOT:

EXP.:

Package Insert - English

Sterile

DIN 02492431

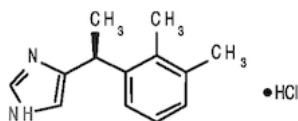
 **SEDAJECT™**

Dexmedetomidine hydrochloride injection, 0.5 mg/mL

Veterinary Use Only

DESCRIPTION:

Sedaject (dexmedetomidine hydrochloride) is a synthetic α_2 -adrenoreceptor agonist with sedative and analgesic properties. The chemical name is (+)-4-[(S)- α , 2,3-trimethylbenzyl]imidazole hydrochloride. It is a white, or almost white, crystalline, water soluble substance having a molecular weight of 236.7. The molecular formula is $C_{13}H_{16}N_2 \cdot HCl$ and the structural formula is:



Each mL of Sedaject contains 0.5 mg dexmedetomidine HCl, 1.6 mg methyl parahydroxybenzoate and 0.2 mg propyl parahydroxybenzoate as preservatives, 6.5 mg sodium chloride and water for injection.

INDICATIONS:

Sedaject is indicated for use as a sedative and analgesic in dogs and cats to facilitate clinical examinations, clinical procedures, minor surgical procedures, and minor dental procedures. Sedaject is also indicated for use as a preanesthetic to general anesthesia in dogs and cats.

DOSAGE AND ADMINISTRATION:

It is recommended that dogs and cats be fasted for 12 hours before treatment with Sedaject. An eye lubricant should be applied to prevent corneal desiccation that may occur during sedation. Following injection of Sedaject, the animal should be allowed to rest quietly for 15 minutes; sedation and analgesia occur within 5 to 15 minutes, with peak effects at 20 to 30 minutes after Sedaject.

Dogs: Sedaject produces sedation and analgesia when administered intramuscularly (IM) at a dose of 500 $\mu\text{g}/\text{m}^2$, or intravenously (IV) at a dose of 375 $\mu\text{g}/\text{m}^2$. Doses for preanesthesia are 125 or 375 $\mu\text{g}/\text{m}^2$ IM. The choice of preanesthetic dose depends on the duration and severity of the procedure, as well as the anesthetic regime. The following two tables may be used to determine the correct dexmedetomidine HCl dosage. **Note that the $\mu\text{g}/\text{kg}$ dosage decreases as bodyweight increases.** For example, dogs weighing 2 kg are dosed at 28 $\mu\text{g}/\text{kg}$ dexmedetomidine hydrochloride IV, compared to dogs weighing 80 kg that are dosed at 9 $\mu\text{g}/\text{kg}$.

Due to the small volume of administration, accurate dosing is not possible in dogs weighing less than 2 kg.

TABLE 1:

SEDATION/ANALGESIA DOSE TABLE: Intravenous (IV) and intramuscular (IM) dosing on the basis of bodyweight:

Sedation/analgesia in dogs				
Dog Weight (kg)	Dexmedetomidine HCl 375 $\mu\text{g}/\text{m}^2$ IV		Dexmedetomidine HCl 500 $\mu\text{g}/\text{m}^2$ IM	
	$\mu\text{g}/\text{kg}$	Sedaject mL	$\mu\text{g}/\text{kg}$	Sedaject mL
2-3	28.1	0.12	40.0	0.15
3-4	25.0	0.15	35.0	0.20
4-5	23.0	0.20	30.0	0.30
5-10	19.6	0.29	25.0	0.40
10-13	16.8	0.38	23.0	0.50
13-15	15.7	0.44	21.0	0.60
15-20	14.6	0.51	20.0	0.70

20-25	13.4	0.60	18.0	0.80
25-30	12.6	0.69	17.0	0.90
30-33	12.0	0.75	16.0	1.00
33-37	11.6	0.81	15.0	1.10
37-45	11.0	0.90	14.5	1.20
45-50	10.5	0.99	14.0	1.30
50-55	10.1	1.06	13.5	1.40
55-60	9.8	1.13	13.0	1.50
60-65	9.5	1.19	12.8	1.60
65-70	9.3	1.26	12.5	1.70
70-80	9.0	1.35	12.3	1.80
>80	8.7	1.42	12.0	1.90

TABLE 2:
PREANESTHESIA DOSE TABLE: Intramuscular (IM) dosing on the basis of bodyweight:

Preanesthesia in dogs				
Dog Weight (kg)	Dexmedetomidine HCl 125 µg/m ² IM		Dexmedetomidine HCl 375 µg/m ² IM	
	µg/kg	Sedaject mL	µg/kg	Sedaject mL
2-3	9.4	0.04	28.1	0.12
3-4	8.3	0.05	25.0	0.15
4-5	7.7	0.07	23.0	0.20
5-10	6.5	0.10	19.6	0.29
10-13	5.6	0.13	16.8	0.38
13-15	5.2	0.15	15.7	0.44
15-20	4.9	0.17	14.6	0.51
20-25	4.5	0.20	13.4	0.60
25-30	4.2	0.23	12.6	0.69
30-33	4.0	0.25	12.0	0.75
33-37	3.9	0.27	11.6	0.81
37-45	3.7	0.30	11.0	0.90
45-50	3.5	0.33	10.5	0.99
50-55	3.4	0.35	10.1	1.06
55-60	3.3	0.38	9.8	1.13
60-65	3.2	0.40	9.5	1.19
65-70	3.1	0.42	9.3	1.26
70-80	3.0	0.45	9.0	1.35
>80	2.9	0.47	8.7	1.42

The use of Sedaject as a preanesthetic markedly reduces anesthetic requirements. Injectable induction drug requirements for intubation will be reduced between 30% and 60%, depending on the choice of anesthetic and the Sedaject preanesthetic dose. The concentration of inhalation maintenance anesthetic will be reduced between 40% and 60%, depending on the dose of Sedaject.

The anesthetic dose should always be titrated against the response of the patient. The choice of anesthetic is left to the discretion of the veterinarian.

Cats: Sedaject produces sedation and analgesia when administered IM at a dose of 40 µg/kg. This dose can also be used as a preanesthetic and has been shown to reduce anesthetic requirements in cats. Injectable anesthetic drug requirements for intubation were reduced up to 49%, depending on the choice of induction drug. The concentration of inhalation maintenance anesthetic was reduced between 35% and 44%, depending on the choice of induction drug. The anesthetic dose should always be titrated against the response of the patient.

The following table may be used to determine the correct dexmedetomidine HCl dosage for cats based on bodyweight.

TABLE 3: SEDATION/ANALGESIA DOSE TABLE: Intramuscular (IM) dosing on the basis of bodyweight in cats:

Sedation/analgesia in cats		
Cat Weight (kg)	Dexmedetomidine HCl 40 µg/kg IM	
	µg/kg	Sedaject mL
1-2	40	0.1
2-3	40	0.2
3-4	40	0.3
4-6	40	0.4
6-7	40	0.5
7-8	40	0.6
8-10	40	0.7

CONTRAINDICATIONS:

Do not use Sedaject in dogs or cats with cardiovascular disease, respiratory disorders, liver or kidney diseases, or in conditions of shock, severe debilitation, or stress due to extreme heat, cold or fatigue. Do not use in cases of known hypersensitivity to the active substance or to any of the excipients.

CAUTIONS:

Sedaject in cats has not been evaluated in the presence of other sedatives.

Although not observed in the feline field studies with dexmedetomidine hydrochloride, rare cases of delayed pulmonary edema, some resulting in death, have been reported in cats that received dexmedetomidine hydrochloride. In these cases, dyspnea due to the delayed onset of pulmonary edema developed up to three days after Sedaject administration.

Sedaject should not be administered in the presence of preexisting hypotension, hypoxia, or bradycardia. Due to the pronounced cardiovascular effects of dexmedetomidine, only clinically healthy dogs and cats should be treated. Animals should be frequently monitored for cardiovascular function and body temperature during sedation or anesthesia.

An intramuscular atipamezole hydrochloride sterile injection may be routinely used to rapidly reverse the effects of Sedaject in dogs. Since analgesic as well as sedative effects will be reversed, pain management may need to be addressed.

Atipamezole has not been evaluated as a routine dexmedetomidine reversal agent in cats.

Apnea may occur with Sedaject use. The risk is increased when Sedaject is used in conjunction with ketamine in cats. In the event of apnea, additional oxygen should be supplied. Administration of an atipamezole hydrochloride sterile injection to dogs is warranted when apnea is accompanied by bradycardia and cyanotic mucous membranes.

Anesthetic safety is increased when supplemental oxygen is given by mask or endotracheal tube to cats and dogs anesthetized with intravenous regimes, and this applies to the use of Sedaject as well.

A decrease in body temperature is likely to occur during sedation with Sedaject unless externally maintained. Once established, hypothermia may persist longer than sedation and analgesia. To prevent hypothermia, treated animals should be kept warm and at a constant temperature during the procedure, and until full recovery.

Nervous or excited animals with high levels of endogenous catecholamines may exhibit a reduced pharmacological response to α_2 -adrenoreceptor agonists like dexmedetomidine. In agitated animals, the onset of sedative/analgesic effects could be slowed, or the depth and duration of effects could be diminished or nonexistent. Therefore, allow dogs and cats to rest quietly for 10 to 15 minutes after injection. Repeat dosing has not been evaluated.

Reversible corneal opacity may occur during sedation. An eye lubricant should be applied to prevent corneal desiccation that may result from a reduction in the blink reflex or decrease in tear production during sedation.

Spontaneous muscle contractions (twitching) can be expected in some dogs sedated with Sedaject.

The use of Sedaject as a preanesthetic in dogs and cats significantly reduces the amount of induction and maintenance anesthetic requirements. Careful patient monitoring during anesthetic induction and maintenance is necessary to avoid anesthetic overdose.

Analgesia resulting from preanesthetic Sedaject is dose dependent, and may not provide adequate pain control during the postoperative or postprocedural period. Additional pain management should be addressed as needed.

Administration of anticholinergic agents in dogs at the same time or after Sedaject could lead to adverse cardiovascular effects (secondary tachycardia, prolonged hypertension, and cardiac arrhythmias). However, an anticholinergic drug may be administered at least 10 minutes before Sedaject for the prevention of the Sedaject-induced reduction in heart rate. Therefore, the routine use of anticholinergics simultaneously with, or after, Sedaject in dogs is not recommended (see ANIMAL SAFETY).

The use of anticholinergics in the presence of dexmedetomidine hydrochloride has not been thoroughly evaluated in cats. Hypertension and a possible increase in myocardial workload may result from concurrent Sedaject and anticholinergic in cats, and the risk/benefit of anticholinergic use should be considered. Routine anticholinergic use is not recommended.

Dexmedetomidine hydrochloride has been evaluated only in fasted dogs; therefore, its effects on fed dogs (for example, the occurrence of vomiting) have not been characterized. In cats, there is a high frequency of vomiting whether fed or fasted; therefore, fasting is recommended to reduce stomach contents.

Sedaject has not been evaluated in dogs younger than 16 weeks of age, in cats younger than 12 weeks of age, or in geriatric dogs and cats.

Sedaject has not been evaluated for use in breeding, pregnant, or lactating dogs or cats.

WARNINGS:

Keep out of reach of children.

Dexmedetomidine hydrochloride can be absorbed following direct exposure to skin, eyes, or mouth, and may cause irritation. In case of accidental eye exposure, flush with water for 15 minutes. In case of accidental skin exposure, wash with soap and water. Remove contaminated clothing. Appropriate precautions should be taken while handling and using filled syringes. Accidental topical (including ocular) exposure, oral exposure, or exposure by injection could cause adverse reactions, including sedation, hypotension, and bradycardia. Seek medical attention immediately.

Users with cardiovascular disease (for example, hypertension or ischemic heart disease) should take special precautions to avoid any exposure to this product.

Caution should be exercised when handling sedated animals. Handling or any other sudden stimuli, including noise, may cause a defense reaction in an animal that appears to be heavily sedated.

ADVERSE REACTIONS:

Although all adverse reactions are not reported, the following information is based on voluntary post-approval drug experience reporting. It is generally recognized this results in significant under-reporting. The adverse events listed here reflect reporting and not necessarily causality. Adverse events are listed by body system, in decreasing order of frequency:

Dogs

Systemic disorders: death, lethargy, anorexia, lack of efficacy, hyperthermia

Cardiovascular system disorders: bradycardia, cardiac arrest, arrhythmia, hypotension

Neurological disorders: convulsion, sedation, muscle tremor

Digestive tract disorders: vomiting, diarrhea, hemorrhagic diarrhea

Respiratory tract disorders: apnea, tachypnea

Cats

Systemic disorders: death, hyperthermia, hypothermia, lethargy, lack of efficacy

Neurological disorders: ataxia, sedation

Respiratory tract disorders: dyspnea, tachypnea, apnea, pulmonary edema

Cardiovascular system disorders: cardiac arrest, bradycardia

Digestive tract disorders: hypersalivation, vomiting

Canine sedation/analgesia field study: In the field study safety analysis, 106 dogs received dexmedetomidine hydrochloride sterile injection and 107 medetomidine hydrochloride sterile injection. Dogs ranged from 16 weeks to 16 years of age, representing 49 breeds. The following table shows the number of dogs displaying each clinical observation (some dogs experienced more than one adverse reaction).

TABLE 5:**Adverse reactions during the canine sedation/analgesia field study:**

	Dexmedetomidine HCl	Medetomidine HCl
	Total n = 106	Total n = 107
Ausculted unidentified arrhythmias	19	20
Severe bradycardia requiring treatment	1	1
Apnea requiring treatment	1	0
Slow onset of sedation (exceeding 30 minutes)	1	1
Ineffectiveness (dog standing throughout the study)	3	2
Severe hypothermia requiring treatment	2	0
Prolonged recovery	1	4

The occurrence of ausculted unidentified arrhythmias (some at multiple time points) decreased following the administration of atipamezole hydrochloride.

Canine preanesthesia field study: The preanesthesia field study safety analysis included 192 dogs, between 5 months and 15 years of age, representing 43 breeds enrolled for elective procedures conducted under general anesthesia. The following table shows the number of dogs within a treatment group that showed each clinical sign (some dogs experienced more than one adverse reaction).

TABLE 6:**Adverse reactions during the canine preanesthesia field study:**

	Treatment Groups					
	Propofol			Barbiturate		
Induction Anesthetic:						
Preanesthetic Dose:	0 µg/m ² n = 32	125 µg/m ² n = 32	375 µg/m ² n = 32	0 µg/m ² n = 32	125 µg/m ² n = 32	375 µg/m ² n = 32
Ventricular premature contractions	0	2	0	4	1	0
Severe bradycardia	0	0	1	0	0	1
Tachycardia	0	0	0	1	1	0

Diarrhea	1	0	0	3	1	1
Emesis	4	7	4	2	3	6
Urinary incontinence	0	0	0	0	0	1
Self trauma	0	2	1	2	1	0

Other clinical signs observed in dogs treated with dexmedetomidine hydrochloride sterile injection include decreased respiratory rate and hypothermia.

Feline sedation/analgesia field study: The field study safety analysis included 242 cats (122 received dexmedetomidine hydrochloride sterile injection; 120 received xylazine), 0.5 to 17 years of age, and representing 19 breeds. The following table shows the number of cats reported with an adverse reaction (some cats experienced more than one adverse reaction).

TABLE 7:
Adverse reactions during the feline field study:

	Dexmedetomidine HCl n = 122	Xylazine n = 120
Vomiting	70	82
Urinary incontinence	6	11
Hypersalivation	4	5
Involuntary defecation	4	1
Hypothermia	2	1
Diarrhea	2	0
Arrhythmia	1	2
Corneal ulcer	1	0
Cyanosis	1	0
Dyspnea	1	0

The most frequently observed adverse reaction was vomiting in both fasted and fed cats. Other infrequent clinical signs observed in cats treated with dexmedetomidine hydrochloride sterile injection included fatigue, anorexia, cystitis, and peripheral vascular disorder. One incidence of dyspnea was reported, 43 minutes after dexmedetomidine hydrochloride sterile injection administration during an oral examination/dental procedure. Prior to dexmedetomidine hydrochloride sterile injection, the cat was free of clinical signs, but had a history of asthma and respiratory infection. The cat responded successfully to treatment.

Feline preanesthesia field study: The field study safety analysis included 184 cats (116 received dexmedetomidine; 68 received saline), 0.2 to 16 years of age, and representing 11 breeds. The following table shows the number of cats reported with an adverse reaction (some cats experienced more than one adverse reaction).

TABLE 8:
Adverse reactions during the feline preanesthesia field study:

Induction Anesthetic	Ketamine		Propofol	
	Saline n = 37	Dexmedetomidine HCl n = 64	Saline n = 31	Dexmedetomidine HCl n = 52
Preanesthetic				
Apnea		1		
Behavioural change			1	
Corneal injury	1			
Decreased body temperature		4		
Emesis	2	20	1	12
Fluid in endotracheal tube			1	

Heart murmur				2
Loose stool		2		
Pale mucous membranes		11		9
Retching		1	1	3

One case of apnea was reported in a cat that received ketamine as the induction agent. This cat required artificial ventilation from the start of the procedure until 30 minutes into recovery when the cat began to breathe on its own. The cat recovered without further problems.

INFORMATION FOR OWNERS:

Due to the rare possibility of delayed onset of pulmonary edema which has been associated with administration of other alpha₂-adrenergic agonists in cats, up to 3 days after use, animal owners should notify their veterinarian immediately if their cat experiences difficulty breathing.

CLINICAL PHARMACOLOGY:

Dexmedetomidine is a potent non-narcotic alpha₂-adrenoreceptor agonist which produces sedation and analgesia. These effects are dose dependent in depth and duration. Blood pressure is initially increased due to peripheral vasoconstriction, subsequently dropping to normal or slightly below normal levels. Vasoconstriction may cause mucous membranes to appear pale or mildly cyanotic. This initial vasopressor response is accompanied by a compensatory marked decrease in heart rate mediated by a vagal baroreceptor. The peripheral pulse may feel weak and a transient change in the conductivity of the cardiac muscle may occur, as evidenced by first and second degree atrioventricular blocks. Other arrhythmias may occur. Dexmedetomidine also decreases the respiratory rate and decreases body temperature. The magnitude and duration of the decrease in body temperature is dose dependent. Dexmedetomidine causes depression of gastrointestinal motility due to decrease in smooth muscle activity, increases blood glucose levels due to inhibition of insulin release, and increases production of urine. Spontaneous muscle contractions (twitching) can be expected in some dogs sedated with dexmedetomidine. Vomiting in cats has been associated with alpha₂-adrenergic agonist central stimulation of the brain.

ANIMAL SAFETY:

Canine safety study: In the multiple dose safety study, dexmedetomidine hydrochloridesterile injection was administered at 0, 1, 3 or 5 times (X) the recommended IV and IM doses on 3 consecutive days to a total of 36 healthy, young beagles. Two additional groups were given a 3X dose of dexmedetomidine hydrochloride sterile injection (IV or IM) followed by three 1X doses of the reversal agent, atipamezole hydrochloride sterile injection, every 30 minutes. This was repeated for a total of 3 days. No deaths occurred during the study.

1X dose group: At the recommended dose, sedation lasted less than 3 hours. During sedation, muscle twitches occurred intermittently, and decreases in temperature, respiratory rate, and heart rate were observed in all animals. A slow pupil response to light was seen transiently about 15 minutes after dosing in one of twelve dogs. Second degree atrioventricular (AV) blocks were observed in one of twelve dogs.

3X dose group: At 3 times the recommended dose, the duration of sedation was between two and eight hours. During sedation, muscle twitches occurred, and temperature, respiratory rate, and heart rate decreased in all dogs. The pupillary light reflex was transiently decreased for up to 90 minutes in four of twelve dogs. Vomiting was seen in two of twelve dogs. One dog experienced first and second degree AV blocks; second degree AV block was observed in three of twelve dogs. Elevated concentrations of alanine aminotransferase (ALT) were observed in one dog, without histological changes to the liver.

5X dose group: At 5 times the recommended dose, the duration of sedation was between four and eight hours. Muscle twitches and decreases in temperature, respiratory rate, and heart rate were seen in all dogs. No pupil response was noted in six of twelve dogs (IV) for up to 1.5 hours; decreased transient pupillary light reflex was seen for up to 60 minutes in two of twelve dogs (IM). Vomiting was seen in one of twelve dogs. First and second degree AV blocks were observed in one of twelve dogs. Elevated concentrations of ALT were observed in 3 of 12 dogs, without histological changes to the liver.

Dexmedetomidine hydrochloride sterile injection demonstrated dose dependent effects related to its pharmacology when administered IV or IM to healthy dogs at doses up to five times the recommended dose.

Canine safety study with an anticholinergic: In another laboratory safety study, one of three doses of an IM anticholinergic drug or saline was administered 10 minutes before, at the same time, or 15 minutes after 500 µg/m² IM dexmedetomidine hydrochloride sterile injection. The anticholinergic drug was given for the prevention or treatment of dexmedetomidine -induced reduction in heart rate. In a crossover design, 18 dogs were used in a total of 72 trials, to evaluate the safety of dexmedetomidine hydrochloride used with an anticholinergic drug.

Dogs were instrumented for the accumulation of continuous ECG data. The following arrhythmias were recorded during the study (some dogs experienced more than one arrhythmia).

TABLE 4:
Arrhythmias recorded during the canine laboratory safety study:*

Type of arrhythmia	Number of dogs (of 18)
Second degree AV block	18
Third degree AV block	6
Ventricular escape beats	16
Ventricular premature contractions	14
Idioventricular rhythm	1
Supraventricular tachycardia (SVT) or SVPCs	16
Paroxysmal VT	1
Ventricular bigeminy; SVPCs; pulse alternans	1
Junctional escape beat	1

* Table does not relate arrhythmias to the presence or absence of anticholinergic

The occurrence of arrhythmias was not related to the presence or absence of the anticholinergic drug. Arrhythmias were transient (although frequent over time in some dogs), returning toward baseline levels within 55 minutes after dexmedetomidine hydrochloride sterile injection. No dogs required treatment related to these arrhythmias, and none of these arrhythmias persisted or adversely affected the overall clinical status of any dog in the study.

Dexmedetomidine hydrochloride sterile injection without anticholinergic: Without the anticholinergic drug, and in addition to arrhythmias, dexmedetomidine hydrochloride sterile injection produced clinically relevant sedation accompanied by a statistically significant reduction in heart rate, respiratory rate, cardiac output, pulmonary arterial temperature, and mixed venous oxygen tension. A statistically significant increase in arterial blood pressure, pulmonary capillary wedge pressure, central venous pressure, and systemic vascular resistance was noted. No dogs experienced hypotension. Dexmedetomidine hydrochloride sterile injection tended to increase pulmonary vascular resistance.

Dexmedetomidine hydrochloride sterile injection alone had no statistically significant effect on mean pulmonary arterial pressure, arterial pH, arterial carbon dioxide tension, and arterial oxygen tension.

Dexmedetomidine hydrochloride sterile injection plus anticholinergic: Either of the two higher anticholinergic doses was effective in the prevention or treatment of the dexmedetomidine hydrochloride-induced reduction in heart rate. Anticholinergic (higher doses) given after dexmedetomidine hydrochloride sterile injection caused marked increases in the occurrence of various cardiac arrhythmias, especially second degree AV block. When the higher doses of anticholinergic drug were given at the same time or 15 minutes after dexmedetomidine hydrochloride sterile injection, large increases in heart rate ($p<0.01$) and blood pressure ($p<0.05$) were seen. Increases were dose related; the highest anticholinergic dose elicited more frequent arrhythmias and larger increases in heart rate and blood pressure.

In conclusion, moderate doses of anticholinergic drug given prior to dexmedetomidine hydrochloride sterile injection performed best for the prevention of dexmedetomidine hydrochloride-induced reduction of heart rate in dogs.

The routine use of anticholinergics given simultaneously with, or after, Sedaject is not recommended.

Feline safety study: In a multiple dose safety study, dexmedetomidine hydrochloride sterile injection was administered intramuscularly (IM) at 1X, 3X, and 5X (40, 120, and 200 µg/kg) the recommended dose of 40 µg/kg on 3 consecutive days to healthy cats 6 to 8 months old. A control group received the product vehicle as a placebo (0X). No mortality was observed. The depth and duration of sedation was dose dependent, lasting approximately 2 hours in the 1X group, 2 to 4 hours in the 3X group, and greater than 8 hours in the 5X group. The lowest recorded individual heart rate was 60 beats/minute and occurred in the 5X dose group (2 cats). Cardiac arrhythmias characterized by isolated junctional escape complexes with episodes of junctional escape rhythm were observed during periods of low heart rate or following sinus pauses in all dexmedetomidine hydrochloride dose groups. In most cases, the arrhythmia was no longer observed after 1 to 2 hours. Atrioventricular block was not observed. Incidences of arrhythmias were not related to dose; however, more cats were affected by cardiac arrhythmias on the third day of treatment, compared to the first two days of the study. The decrease in respiratory rate, but not the duration, was dose dependent. The rectal temperature decreased in all dexmedetomidine hydrochloride-treated groups, with the lowest temperatures in the 5X group at 8 hours on all three days. Two cats vomited (40 and 120 µg/kg). Corneal opacity was noted in all dexmedetomidine hydrochloride sterile injection-dose groups, was transient, related to dose and duration of sedation, and was attributed to lack of lubrication with decreased blinking during sedation. Hematology and blood chemistry were unaffected by treatment. Injection site tolerance was good, with mild inflammatory lesions representative of the IM injection procedure. Gross and histological examination of all other tissues did not reveal any abnormalities related to dexmedetomidine hydrochloride sterile injection administration.

Dexmedetomidine hydrochloride sterile injection demonstrated dose dependent effects related to its pharmacology when administered IM to healthy cats at doses up to five times the recommended dose.

Feline acute tolerance study: IM dexmedetomidine hydrochloride sterile injection was administered once at 10X (400 µg/kg) the recommended dose of 40 µg/kg to 3 female and 3 male 7 month old cats. No mortality was observed. Sedation was observed within 15 minutes of dosing and lasted for at least 4 hours with full recovery noted between 8 and 24 hours after dosing.

Transient observations of corneal dehydration and opacity, miosis, pale skin and gingiva, salivation, and watery ocular discharge were observed in some animals. Vomiting was observed 7 to 11 hours after dosing in all but one animal. Decreases in heart rate accompanied by prolonged PQ and QT intervals were most pronounced 2 to 4 hours after dosing. No atrioventricular (AV) blocks or escape rhythms were noted. In one cat, incidental and reversible premature junctional complexes were seen at 1 and 2 hours after dosing which were considered secondary to bradycardia. Slightly lower respiratory rate and reduced rectal temperature were observed 4 to 8 hours after dosing.

Observations had returned to normal by 24 hours after dosing. Mild inflammatory lesions observed histologically at the injection site were representative of the IM injection procedure. No treatment related changes were observed in hematology. Mild elevations in some clinical ALT, AST, and CK were observed 24 hours after dosing, with a trend towards recovery by 48 hours. Total protein, albumin and globulin levels were slightly lowered in one cat 48 hours after dosing.

EFFICACY:

Canine sedation/analgesia field study: Dexmedetomidine hydrochloride sterile injection was evaluated in a masked, controlled, multi-site field study, using parallel treatment groups. Effectiveness was evaluated in 200 (of 213) healthy client-owned dogs, ranging in age between 16 weeks and 16 years of age, and in size between 2.2 kg and 64 kg. Dogs admitted to veterinary clinics for various procedures requiring sedation and/or analgesia received either dexmedetomidine hydrochloride sterile injection or medetomidine hydrochloride sterile injection once, by IV or IM injection. Procedures included dental care, radiography, minor skin tumour removal, and treatment of otitis.

Sedation and analgesia occurred within 5 minutes after IV dexmedetomidine hydrochloride sterile injection, and within 15 minutes after IM dexmedetomidine hydrochloride sterile injection, with peak effects approximately at 15 or 30 minutes, respectively. Effects waned by approximately two hours after IV administration, and by three hours using the IM route. Dexmedetomidine hydrochloride sterile injection and medetomidine hydrochloride sterile injection showed comparable clinical effects.

Cardiac rhythms were evaluated by auscultation. Bradycardia occurred within 5 to 15 minutes after IV dexmedetomidine hydrochloride sterile injection or medetomidine hydrochloride sterile injection, and within 15 to 30 minutes after either drug given IM. Sixty-four dexmedetomidine -treated dogs and 50 medetomidine -treated dogs were observed with bradycardia.

Adverse reactions during the field study included ausculted unidentified arrhythmias, apnea, hypothermia, and ineffectiveness (see ADVERSE REACTIONS).

Eleven dogs received concomitant medication during the field study, including amoxicillin, cephalexin, triamcinolone, methyl-prednisolone acetate, neomycin, nystatin, thioestrepton, acepromazine, atropine, and atipamezole.

The results of this field study demonstrate that dexmedetomidine hydrochloride sterile injection produces satisfactory levels of sedation and analgesia for clinical examinations and procedures, minor surgical procedures, and minor dental procedures.

Canine preanesthesia field study: The use of dexmedetomidine hydrochloride sterile injection as a preanesthetic was evaluated in a controlled, multi-site field study, using parallel treatment groups. Effectiveness was evaluated in 192 healthy, client-owned dogs, between 5 months and 15 years of age, weighing 2 kg to 89 kg. Dogs received IM dexmedetomidine hydrochloride sterile injection or saline as a preanesthetic to general anesthesia. All dogs were induced by an injectable anesthetic; half of the dogs were maintained with an inhalation anesthetic. Procedures included castration, ovariohysterectomy, skin surgery, radiography, physical examination, dental procedures, ear cleaning, anal sac treatment, and grooming.

Compared to saline controls, dexmedetomidine hydrochloride sterile injection IM reduced induction drug requirements by 30-36% (at 125 µg/m²) and by 38-61% (at 375 µg/m²). Inhalation anesthetic requirements were 40-60% less for dexmedetomidine hydrochloride sterile injection-preanesthetized dogs. The number of dogs with clinical signs of pain was less for at least 30 minutes after the procedure in dogs treated with 375 µg/m² dexmedetomidine hydrochloride, compared to saline controls. Recovery times were dose dependent, averaging 15-32 minutes to extubation and 71-131 minutes to standing recovery (longer times correspond to higher dexmedetomidine hydrochloride dose). Recovery times also depended on the induction anesthetic. Recovery times following barbiturate induction were longer (30 minutes to extubation and 118 minutes to standing), compared to dogs induced with propofol (23 minutes to extubation and 84 minutes to standing).

Cardiac arrhythmias were monitored by ECG. Dexmedetomidine hydrochloride sterile injection-treated dogs were more frequently observed with at least one incidence of arrhythmia compared to saline controls. The most commonly observed arrhythmias were bradycardia, 1st and 2nd degree AV block, and sinus arrest. Other less frequently observed arrhythmias included ventricular premature complexes, supraventricular premature complexes, 3rd degree AV block, and sinus pause.

Adverse events included bradycardia, tachycardia, VPCs, vomiting, diarrhea, urinary incontinence, and self trauma (see ADVERSE REACTIONS).

The results of the preanesthesia study demonstrate that dexmedetomidine hydrochloride sterile injection provided anesthetic dose-sparing, sedation, and analgesia during procedures conducted under general anesthesia.

Feline sedation/analgesia field study: Dexmedetomidine hydrochloride sterile injection was evaluated in a masked, controlled, multiple site field study, using parallel treatment groups. Effectiveness was evaluated in 242 client-owned cats, ranging in age between 0.5 and 17 years, and in size between 2.3 and 9.6 kg. Cats admitted to veterinary clinics for various procedures requiring restraint, sedation, and/or analgesia were randomized to treatment group and given dexmedetomidine hydrochloride sterile injection (122 cats) or xylazine (120 cats) once by IM injection. Procedures performed using dexmedetomidine hydrochloride sterile injection included dental care, radiography, minor superficial surgery, otitis treatment, blood or urine sample collection, tattooing, microchip placement, and grooming.

Sedation and analgesia occurred within 5 to 15 minutes and peak effects were observed 30 minutes after dexmedetomidine hydrochloride sterile injection. The procedure was easily performed in 91% of cats beginning 30 minutes after dexmedetomidine hydrochloride sterile injection. Sedative and analgesic effects waned by three hours after dexmedetomidine hydrochloride sterile injection.

Signs of sedation were deeper for cats receiving dexmedetomidine hydrochloride sterile injection compared to those receiving xylazine. No clinically relevant differences were observed between dexmedetomidine hydrochloride sterile injection and xylazine with respect to analgesia or physiological variables. Heart rate, respiratory rate, and rectal temperature decreased. Bradycardia was observed within 5 to 15 minutes and heart rates of ≤ 70 beats/minute were seen in 18% of cats. The most commonly observed arrhythmias assessed with ECG were atrioventricular dissociation and escape rhythms, followed by a few incidences of premature complexes and one incidence of atrioventricular block. Oxygen saturation, mucous membrane color, capillary refill time, pulse character, respiratory depth and pattern, and response of the animal to injection were clinically satisfactory. All cats recovered from changes induced by dexmedetomidine hydrochloride sterile injection.

Ninety-seven adverse events were reported after dexmedetomidine hydrochloride sterile injection. The most frequently reported adverse reactions included vomiting (70), urinary incontinence (6), hypersalivation (4), involuntary defecation (4), hypothermia (2), and diarrhea (2) (see ADVERSE REACTIONS).

The results of this field study demonstrate that dexmedetomidine hydrochloride sterile injection produces satisfactory levels of sedation and analgesia for clinical examinations and procedures, minor surgical procedures, and minor dental procedures.

Feline preanesthetic field study: The use of dexmedetomidine hydrochloride sterile injection as a preanesthetic was evaluated in a masked, controlled, multi-site field study, using parallel treatment groups. Effectiveness was evaluated in 182 healthy, client-owned cats, between 12 weeks and 16 years of age, weighing 0.9 kg to 8.5 kg. Premedication-induction drug combinations included saline and ketamine, dexmedetomidine hydrochloride sterile injection and ketamine, saline and propofol and dexmedetomidine hydrochloride sterile injection and propofol. All cats were intubated prior to the procedure. Gas anesthesia (isoflurane) was added during long procedures (>15 minutes) and could be added during a short procedure if the veterinarian deemed it necessary. Procedures that were conducted included (but were not limited to) ovariohysterectomy, orchietomy, onychectomy, and dental cleaning.

Compared to saline control, dexmedetomidine hydrochloride sterile injection prior to induction with ketamine administered at 5 mg/kg resulted in a significantly higher proportion of cats that were successfully intubated. For the long and short procedures, cats premedicated with saline had intubation success rates of 5.5% and 15.8%, respectively, while cats premedicated with dexmedetomidine hydrochloride sterile injection had intubation success rates of 90.8% and 88.2%, respectively.

Compared to saline control, cats premedicated with dexmedetomidine hydrochloride sterile injection required 48.9% less propofol for successful intubation.

Inhalation anesthetic requirements were 35-44% less for dexmedetomidine hydrochloride sterile injection-preanesthetized cats. The least squares mean visual analog score for pain was less for at least 2 hours after the procedure in cats that received dexmedetomidine hydrochloride sterile injection, compared to saline controls. Recovery times following ketamine and propofol induction averaged 36 and 39 minutes to extubation and 161 and 131 minutes to standing, respectively, for dexmedetomidine hydrochloride sterile injection-treated groups.

Dexmedetomidine hydrochloride sterile injection (followed by ketamine or propofol) resulted in the following ECG abnormalities (in decreasing order of frequency): sinus bradycardia, sinus arrhythmia, 1st degree atrioventricular block, long QT interval, sinus pauses, ventricular premature depolarizations, 2nd degree atrioventricular block, escape beats/rhythms, and supraventricular premature depolarizations. Dexmedetomidine hydrochloride -treated cats had a lower mean heart rate, respiratory rate, and body temperature compared to saline controls. This continued through the recovery period.

Sixty-five adverse events were reported after dexmedetomidine hydrochloride sterile injection. The most frequently reported adverse events were: vomiting (32), pale mucous membranes (20), decreased body temperature (4), and retching (4). (See ADVERSE REACTIONS).

STORAGE:

Store at 15-30°C. Keep from freezing. Discard any remaining product after 28 days.

PRESENTATION:

Sedaject is supplied in 10 mL, multidose vials.

Date of preparation: February, 2022

™ Grey Wolf Animal Health Inc.

Grey Wolf Animal Health Inc.
65 Front Street E., Suite 201
Toronto, ON M5E 1B5
1-844-400-GWAH (4924)

Package Insert - French

Stérile

DIN 02492431

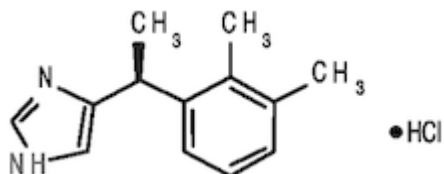
Usage vétérinaire seulement

 **SEDAJECT^{MC}**

Solution injectable de chlorhydrate de dexmédétomidine 0,5 mg/mL

DESCRIPTION :

Sedaject (chlorhydrate de dexmédétomidine) est un agoniste synthétique des récepteurs adrénergiques α_2 qui possède des propriétés sédatives et analgésiques. Son nom chimique est monochlorhydrate de (+)-4-[(S)- α , 2,3-triméthylbenzyl]imidazole. Il s'agit d'une substance blanche, ou presque blanche, cristalline et hydrosoluble, dont le poids moléculaire est 236,7. Sa formule moléculaire est $C_{13}H_{16}N_2 \cdot HCl$ et sa structure chimique est :



Chaque mL de Sedaject contient 0,5 mg de dexmédétomidine (sous forme de chlorhydrate de dexmédétomidine) comme ingrédient médicamenteux, 1,6 mg de parahydroxybenzoate de méthyle, 0,2 mg de parahydroxybenzoate de propyle comme agents de conservation, 6,5 mg de chlorure de sodium et de l'eau pour injection.

INDICATIONS :

Sedaject est indiquée chez les chiens et les chats à titre de sédatif et d'analgésique pour faciliter les examens cliniques, les interventions cliniques, les interventions chirurgicales mineures et les interventions dentaires mineures. Sedaject est aussi indiquée chez les chiens et les chats comme agent préanesthésique avant une anesthésie générale.

POSOLOGIE ET MODE D'ADMINISTRATION :

Les chats et les chiens devraient être à jeun durant les 12 heures précédant l'administration de Sedaject. Il est recommandé d'appliquer un lubrifiant oculaire dans les yeux afin de prévenir l'assèchement de la cornée qui pourrait se produire pendant la sédation. Après avoir reçu Sedaject, les animaux devraient pouvoir se reposer calmement durant 15 minutes; les effets sédatifs et analgésiques apparaissent de 5 à 15 minutes après l'administration et les effets maximaux s'observent après 20 à 30 minutes.

Chiens : Sedaject, administrée par voie intramusculaire à la dose de $500 \mu\text{g}/\text{m}^2$ ou par voie intraveineuse à la dose de $375 \mu\text{g}/\text{m}^2$, entraîne de la sédation et de l'analgésie. Si Sedaject est utilisée comme agent préanesthésique, la dose recommandée est de 125 ou $375 \mu\text{g}/\text{m}^2$ par voie intramusculaire, selon la durée et l'importance de l'intervention ainsi que du protocole anesthésique. Les tableaux ci-dessous peuvent être utilisés pour déterminer la dose appropriée de chlorhydrate de dexmédétomidine. **Il est important de noter que plus le poids corporel augmente, plus la dose en mcg/kg diminue.** Par exemple, les chiens de 2 kg recevront $28 \mu\text{g}/\text{kg}$ de chlorhydrate de dexmédétomidine par voie intraveineuse, alors que les chiens de 80 kg en recevront plutôt $9 \mu\text{g}/\text{kg}$.

En raison du faible volume d'administration, il n'est pas possible d'administrer une dose adéquate et précise aux chiens pesant moins de 2 kg.

TABLEAU 1. DOSE POUR LA SÉDATION ET L'ANALGÉSIE – Dose à administrer par voie intraveineuse (IV) ou intramusculaire (IM) aux chiens en fonction de leur poids corporel :

Sédation/analgésie chez le chien				
Poids du chien (kg)	Chlorhydrate de dexmédétomidine, 375 µg/m² IV		Chlorhydrate de dexmédétomidine, 500 µg/m² IM	
	µg/kg	mL de Sedaject	µg/kg	mL de Sedaject
2-3	28,1	0,12	40,0	0,15
3-4	25,0	0,15	35,0	0,20
4-5	23,0	0,20	30,0	0,30
5-10	19,6	0,29	25,0	0,40
10-13	16,8	0,38	23,0	0,50
13-15	15,7	0,44	21,0	0,60
15-20	14,6	0,51	20,0	0,70
20-25	13,4	0,60	18,0	0,80
25-30	12,6	0,69	17,0	0,90
30-33	12,0	0,75	16,0	1,00
33-37	11,6	0,81	15,0	1,10
37-45	11,0	0,90	14,5	1,20
45-50	10,5	0,99	14,0	1,30
50-55	10,1	1,06	13,5	1,40
55-60	9,8	1,13	13,0	1,50
60-65	9,5	1,19	12,8	1,60
65-70	9,3	1,26	12,5	1,70
70-80	9,0	1,35	12,3	1,80
>80	8,7	1,42	12,0	1,90

TABLEAU 2. DOSE COMME AGENT PRÉANESTHÉSIQUE – Dose intramusculaire (IM) à administrer aux chiens selon leur poids corporel :

Agent préanesthésique chez le chien				
Poids du chien (kg)	Chlorhydrate de dexmédétomidine, 125 µg/m² IM		Chlorhydrate de dexmédétomidine, 375 µg/m² IM	
	µg/kg	mL de Sedaject	µg/kg	mL de Sedaject
2-3	9,4	0,04	28,1	0,12
3-4	8,3	0,05	25,0	0,15
4-5	7,7	0,07	23,0	0,20
5-10	6,5	0,10	19,6	0,29
10-13	5,6	0,13	16,8	0,38
13-15	5,2	0,15	15,7	0,44
15-20	4,9	0,17	14,6	0,51
20-25	4,5	0,20	13,4	0,60
25-30	4,2	0,23	12,6	0,69
30-33	4,0	0,25	12,0	0,75

33-37	3,9	0,27	11,6	0,81
37-45	3,7	0,30	11,0	0,90
45-50	3,5	0,33	10,5	0,99
50-55	3,4	0,35	10,1	1,06
55-60	3,3	0,38	9,8	1,13
60-65	3,2	0,40	9,5	1,19
65-70	3,1	0,42	9,3	1,26
70-80	3,0	0,45	9,0	1,35
>80	2,9	0,47	8,7	1,42

L'emploi de Sedaject comme agent préanesthésique réduit considérablement les besoins en anesthésiques. La quantité de médicament injectable pour l'induction sera réduite de 30 à 60 %, selon le type d'anesthésique utilisé et la dose de Sedaject administrée en préanesthésie. La concentration de gaz anesthésique nécessaire pour le maintien de l'anesthésie sera réduite de 40 à 60 %, selon la dose de Sedaject administrée en préanesthésie.

La dose anesthésique doit toujours être ajustée en fonction de la réponse du patient. Le choix de l'anesthésique est laissé à la discrétion du médecin vétérinaire.

Chats : Sedaject, administrée par voie intramusculaire à la dose de 40 mcg/kg, entraîne de la sédation et de l'analgésie chez le chat. La même dose a aussi été administrée en préanesthésie pour réduire les besoins anesthésiques chez le chat. La quantité d'anesthésique injectable pour l'intubation a été réduite dans une proportion pouvant atteindre 49 %, selon le type d'agent d'induction utilisé, et la concentration de gaz anesthésique nécessaire pour le maintien de l'anesthésie a été réduite de 35 à 44 %, selon le type d'anesthésique utilisé. La dose anesthésique doit toujours être ajustée en fonction de la réponse du patient.

Le tableau qui suit peut être utilisé pour déterminer la dose correcte de chlorhydrate de dexmédétomidine à administrer aux chats en fonction de leur poids corporel.

TABLEAU 3. DOSE POUR LA SÉDATION ET L'ANALGÉSIE – Dose intramusculaire (IM) à administrer aux chats en fonction de leur poids corporel :

Sédation/analgésie chez le chat		
Poids du chat (kg)	Chlorhydrate de dexmédétomidine, 40 µg/kg IM	
	µg/kg	mL de Sedaject
1-2	40	0,1
2-3	40	0,2
3-4	40	0,3
4-6	40	0,4
6-7	40	0,5
7-8	40	0,6
8-10	40	0,7

CONTRE-INDICATIONS :

Sedaject est contre-indiquée chez les chiens et les chats qui ont une maladie cardiovasculaire, des troubles respiratoires ou une affection hépatique ou rénale, ainsi que chez les animaux en état de choc, gravement affaiblis ou stressés par des conditions extrêmes de chaleur, de froid ou de fatigue. Ne pas utiliser en cas d'hypersensibilité à la substance active ou à un des excipients.

PRÉCAUTIONS :

Sedaject n'a pas été étudiée chez le chat en présence d'autres sédatifs.

Bien qu'on n'en ait observé aucun cas durant les études sur le chlorhydrate de dexmédétomidine chez le chat menées sur le terrain, quelques cas d'oedème pulmonaire retardé, parfois mortel, ont été signalés chez des

chats ayant reçu du chlorhydrate de dexmédétomidine. Dans ces cas, la dyspnée causée par l'oedème pulmonaire retardé est apparue jusqu'à 3 jours après l'administration du chlorhydrate de dexmédétomidine.

Sedaject ne devrait pas être administrée en présence d'une bradycardie, d'une hypoxie ou d'une hypotension préexistante. En raison des effets cardiovasculaires importants de la dexmédétomidine, celle-ci devrait être administrée seulement aux chiens et aux chats en santé sur le plan clinique. Durant la sédation ou l'anesthésie, la fonction cardiovasculaire et la température corporelle des animaux devraient être étroitement surveillées.

Chez le chien, une solution injectable stérile chlorhydrate d'atipamézole peut être administrée par voie intramusculaire pour annuler rapidement les effets de Sedaject. Comme les effets analgésiques disparaîtront au même titre que les effets sédatifs, un traitement visant le soulagement de la douleur pourrait devoir être envisagé.

L'administration d'atipamézole à titre d'antagoniste de routine n'a pas été évaluée chez le chat.

Les animaux traités par Sedaject peuvent présenter de l'apnée. Le risque est accru lorsque Sedaject est utilisée en concomitance avec la kétamine chez le chat. Si l'animal présente de l'apnée, il convient de lui administrer un surplus d'oxygène. Chez le chien, l'apnée qui s'accompagne d'une bradycardie et de muqueuses cyanosées justifie l'administration de la solution injectable stérile chlorhydrate d'atipamézole.

On peut aussi accroître la marge de sûreté de l'anesthésie en administrant de l'oxygène supplémentaire à l'aide d'un masque ou d'un tube endotrachéal aux chats et aux chiens qui reçoivent des anesthésiques par voie intraveineuse; cela s'applique également à la Sedaject.

La sédation par Sedaject est susceptible d'entraîner une baisse de la température corporelle, à moins d'utiliser des moyens externes pour la maintenir. Une fois établie, l'hypothermie peut persister plus longtemps que la sédation et l'analgésie. Pour prévenir l'hypothermie, les animaux ayant reçu Sedaject doivent être gardés au chaud à une température constante durant toute l'intervention, jusqu'à ce que les effets sédatifs se soient pleinement dissipés.

Chez les animaux nerveux ou excités, l'élévation du taux de catécholamines endogènes peut diminuer la réponse pharmacologique aux agonistes des récepteurs adrénergiques α_2 tels que la dexmédétomidine. Ainsi, les effets sédatifs et analgésiques peuvent être plus lents à apparaître chez les animaux agités et peuvent être réduits en durée et en intensité, parfois même jusqu'à devenir inexistantes. Par conséquent, il importe de laisser les chiens et les chats se reposer calmement durant 10 ou 15 minutes après leur avoir injecté le produit. L'administration d'une dose supplémentaire dans les cas de réponse insatisfaisante n'a pas été évaluée.

Une opacité cornéenne réversible peut apparaître durant la sédation. Un lubrifiant oculaire devrait être appliqué afin de prévenir l'assèchement de la cornée que pourrait entraîner la diminution du réflexe de clignement des yeux ou la baisse de production de larmes durant la sédation.

Sedaject peut provoquer des contractions musculaires spontanées (spasmes) chez certains chiens.

L'emploi de Sedaject comme agent préanesthésique chez le chien et le chat réduit considérablement les besoins en anesthésiques, que ce soit pour l'induction ou le maintien. Il importe de surveiller attentivement les patients durant l'induction et le maintien de l'anesthésie afin d'éviter la surdose d'agents anesthésiques.

L'analgésie qui découle de l'administration de Sedaject comme agent préanesthésique est en fonction de la dose, et elle peut être insuffisante pour soulager la douleur après l'intervention. Un traitement analgésique additionnel devrait être envisagé au besoin.

L'administration d'anticholinergiques chez le chien, en même temps que Sedaject ou après celle-ci, peut avoir des effets indésirables sur la fonction cardiovasculaire (tachycardie secondaire, hypertension prolongée et arythmies cardiaques). Cependant, un anticholinergique peut être administré au moins 10 minutes avant Sedaject pour prévenir la diminution de la fréquence cardiaque causée par celle-ci. L'emploi d'anticholinergiques chez le chien en même temps que Sedaject ou après n'est pas recommandé (*voir la section INNOCUITÉ CHEZ L'ANIMAL*).

L'emploi d'anticholinergiques en présence de chlorhydrate de dexmédétomidine n'a pas fait l'objet d'une évaluation rigoureuse chez le chat. L'administration concomitante de Sedaject et d'anticholinergiques peut causer de l'hypertension et une augmentation de la charge de travail du myocarde chez le chat; il faut donc sopeser les bienfaits et les risques associés à l'emploi d'anticholinergiques chez le chat. L'administration systématique d'anticholinergiques n'est pas recommandée.

Chez le chien, le chlorhydrate de dexmédétomidine a été étudiée seulement chez des animaux à jeun, et ses effets sur les chiens ayant été nourris (en ce qui a trait à la fréquence des vomissements, par exemple) n'ont pas été évalués. Chez le chat, les vomissements sont fréquents, que les animaux soient à jeun ou non; le jeûne est donc recommandé, afin de réduire le contenu gastrique.

Sedaject n'a pas été étudiée chez des chiens âgés de moins de 16 semaines, chez des chats âgés de moins de 12 semaines ni chez des animaux âgés.

Sedaject n'a pas été évalué chez des femelles gestantes ou allaitantes ni chez des animaux utilisés pour la reproduction.

MISES EN GARDE :

Garder hors de la portée des enfants.

Le chlorhydrate de dexmédétomidine peut être absorbé lorsqu'il entre en contact direct avec la peau, les yeux ou la bouche, et il peut causer des irritations. En cas d'exposition oculaire accidentelle, rincer les yeux à l'eau durant 15 minutes. En cas d'exposition cutanée accidentelle, laver la peau avec de l'eau et du savon. Retirer tout vêtement souillé. Les précautions d'usage doivent être respectées lors de la manipulation et de l'utilisation de seringues remplies. L'exposition accidentelle topique (y compris oculaire), orale ou par injection peut entraîner des réactions indésirables, telles que de la sédation, une hypotension et une bradycardie. Consulter un médecin sans tarder.

Les utilisateurs ayant une maladie cardiovasculaire (hypertension ou maladie cardiaque ischémique, par exemple) doivent prendre des précautions particulières pour éviter toute exposition à Sedaject.

Il faut user de prudence lorsqu'on manipule des animaux ayant reçu une sédation. En effet, la manipulation ou un stimulus soudain (comme le bruit) peut provoquer une réaction de défense même chez un animal qui semble sous l'effet d'une sédation profonde.

RÉACTIONS INDÉSIRABLES :

Bien que tous les effets indésirables ne soient pas rapportés, les renseignements qui suivent reposent sur les expériences rapportées après l'homologation du médicament. En général, cela est le reflet d'une sous déclaration marquée. Les manifestations indésirables mentionnées ici représentent une manifestation clinique, sans nécessairement être associées à la causalité. Les manifestations dans la liste sont réparties par système en ordre décroissant d'après la fréquence :

Chiens

Troubles systémiques : mort, léthargie, anorexie, perte d'efficacité, hyperthermie

Troubles cardiovasculaires : bradycardie, arrêt cardiaque, arythmie, hypotension

Troubles neurologiques : convulsion, sédation, tremblements musculaires

Troubles digestifs : vomissements, diarrhée, diarrhée hémorragique

Troubles respiratoires : apnée, tachypnée

Chats

Troubles systémiques : mort, hyperthermie, hypothermie, léthargie, perte d'efficacité

Troubles neurologiques : ataxie, sédation

Troubles respiratoires : dyspnée, tachypnée, apnée, œdème pulmonaire

Troubles cardiovasculaires : arrêt cardiaque, bradycardie

Troubles digestifs : hypersalivation, vomissements

Étude sur la sédation et l'analgésie chez le chien menée sur le terrain : Durant l'étude d'innocuité menée sur le terrain, 106 chiens ont reçu une solution injectable de chlorhydrate de dexmédétomidine et 107 ont reçu une solution injectable de chlorhydrate de médétomidine. Les chiens admis à l'étude représentaient 49 races différentes et étaient âgés de 16 semaines à 16 ans. Le tableau ci-dessous indique le nombre de chiens ayant

présenté chacune des manifestations cliniques (certains chiens peuvent avoir présenté plus d'une manifestation indésirable).

TABLEAU 5. Manifestations indésirables durant l'étude sur la sédation et l'analgésie chez le chien menée sur le terrain :

	Chlorhydrate de dexmédétomidine	Chlorhydrate de médétomidine
	n = 106	n = 107
Arythmie non identifiée révélée à l'auscultation	19	20
Bradycardie grave nécessitant un traitement	1	1
Apnée nécessitant un traitement	1	0
Lenteur du produit à agir (plus de 30 minutes)	1	1
Inefficacité (chien capable de rester debout)	3	2
Hypothermie grave nécessitant un traitement	2	0
Réveil lent	1	4

La fréquence d'arythmie non identifiée révélée à l'auscultation (plusieurs épisodes, dans certains cas) a diminué après l'administration de chlorhydrate d'atipamézole.

Étude sur l'emploi en préanesthésie chez le chien menée sur le terrain : L'analyse de l'innocuité d'une solution injectable de chlorhydrate de dexmédétomidine, administrée comme agent préanesthésique, comprenait les données relatives à 192 chiens âgés de 5 mois à 15 ans et appartenant à 43 races différentes devant subir une intervention chirurgicale électorale sous anesthésie générale. Le tableau ci-dessous indique le nombre de chiens ayant présenté chacune des manifestations cliniques, dans chaque groupe de traitement (certains chiens peuvent avoir présenté plus d'une manifestation indésirable).

TABLEAU 6. Manifestations indésirables durant l'étude sur l'emploi en préanesthésie chez le chien menée sur le terrain :

	Groupes de traitement					
	Propofol			Barbiturique		
Dose administrée en préanesthésie	0 µg/m ² n = 32	125 µg/m ² n = 32	375 µg/m ² n = 32	0 µg/m ² n = 32	125 µg/m ² n = 32	375 µg/m ² n = 32
Contractions ventriculaires prématurées	0	2	0	4	1	0
Bradycardie importante	0	0	1	0	0	1
Tachycardie	0	0	0	1	1	0
Diarrhée	1	0	0	3	1	1
Vomissements	4	7	4	2	3	6
Incontinence urinaire	0	0	0	0	0	1
Automutilation	0	2	1	2	1	0

On a observé d'autres signes cliniques tels qu'une baisse de la fréquence respiratoire et une hypothermie chez les chiens ayant reçu une solution injectable de chlorhydrate de dexmédétomidine.

Étude sur la sédation et l'analgésie chez le chat menée sur le terrain : L'analyse de l'innocuité comprenait 242 chats (122 ayant reçu une solution injectable de chlorhydrate de dexmédétomidine et 120 ayant reçu de la xylazine) âgés de 0,5 à 17 ans et appartenant à 19 races différentes. Le tableau ci-dessous indique le nombre de chats ayant présenté une manifestation indésirable (certains chats peuvent en avoir présenté plus d'une).

TABLEAU 7. Manifestations indésirables signalées durant l'étude chez le chat menée sur le terrain :

	Chlorhydrate de dexmédétomidine n = 122	Xylazine n = 120
Vomissements	70	82

Incontinence urinaire	6	11
Hypersalivation	4	5
Défécation involontaire	4	1
Hypothermie	2	1
Diarrhée	2	0
Arythmie	1	2
Ulcère cornéen	1	0
Cyanose	1	0
Dyspnée	1	0

Les vomissements ont été la manifestation indésirable la plus fréquente – on les a observés tant chez les chats à jeun que chez ceux qui avaient été nourris. On a aussi noté chez les chats traités par une solution injectable de chlorhydrate de dexmédétomidine de la fatigue, de l'anorexie, des cystites et des troubles vasculaires périphériques. Un cas de dyspnée a été signalé, durant une inspection/intervention orale, 43 minutes après l'administration d'une solution injectable de chlorhydrate de dexmédétomidine. Avant la solution injectable de chlorhydrate de dexmédétomidine, ce chat ne présentait aucun signe clinique, mais il avait des antécédents d'asthme et d'infection respiratoire. Le chat a été traité et il a bien répondu au traitement.

Étude sur l'emploi en préanesthésie chez le chat menée sur le terrain : L'analyse de l'innocuité d'une solution injectable de chlorhydrate de dexmédétomidine comprenait les données relatives à 184 chats (116 ont reçu de la dexmédétomidine et 68 ont reçu de la solution saline) âgés de 0,2 à 16 ans et appartenant à 11 races. Le tableau ci-dessous indique le nombre de chats ayant présenté une manifestation indésirable (certains chats peuvent avoir présenté plus d'une manifestation indésirable).

TABLEAU 8. Manifestations indésirables durant l'étude de terrain sur l'emploi en préanesthésie chez le chat :

Agent d'induction	Kétamine		Propofol	
	Solution saline n = 37	Chlorhydrate de dexmédétomidine n = 64	Solution saline n = 31	Chlorhydrate de dexmédétomidine n = 52
Apnée		1		
Changement de comportement			1	
Lésion cornéenne	1			
Diminution de la température corporelle		4		
Vomissements	2	20	1	12
Liquide dans le tube endotrachéal			1	
Souffle cardiaque				2
Selles molles		2		
Pâleur des muqueuses		11		9
Haut-le-cœur		1	1	3

Un cas d'apnée a été signalé chez un chat qui avait reçu de la kétamine en guise d'agent d'induction. Ce chat a dû faire l'objet d'une ventilation artificielle du début de l'intervention jusqu'à 30 minutes après la fin de l'intervention, au moment où il a recommencé à respirer par lui-même. Le chat a récupéré sans aucun autre problème.

AVIS AUX PROPRIÉTAIRES DE CHATS :

En raison du risque, infime mais réel, d'œdème pulmonaire retardé associé à l'administration d'agonistes des récepteurs adrénergiques α_2 chez le chat, pouvant se manifester jusqu'à 3 jours après l'administration, les propriétaires de chats doivent communiquer immédiatement avec leur médecin vétérinaire si leur animal présente des difficultés respiratoires.

PHARMACOLOGIE CLINIQUE :

La dexmédétomidine est un puissant agoniste non narcotique des récepteurs adrénergiques α_2 qui a des effets sédatifs et analgésiques. L'intensité et la durée de ces effets sont en fonction de la dose reçue. L'administration de dexmédétomidine provoque d'abord une hausse de la pression sanguine, causée par une vasoconstriction périphérique, suivie d'un retour à la valeur normale ou à une valeur légèrement inférieure à la normale. La vasoconstriction peut faire en sorte que les muqueuses deviennent pâles ou légèrement cyanosées. L'effet vasopresseur initial est accompagné d'une diminution compensatrice marquée de la fréquence cardiaque régulée par un barorécepteur vagal. Le pouls périphérique peut devenir faible, et des troubles passagers de la conduction cardiaque peuvent apparaître et se manifester par des blocs atrioventriculaires du premier ou du deuxième degré. D'autres types d'arythmie peuvent aussi survenir. La dexmédétomidine entraîne aussi une baisse de la fréquence respiratoire et de la température corporelle. L'importance et la durée de la baisse de la température corporelle sont en fonction de la dose. La dexmédétomidine cause une diminution de la motilité gastro-intestinale par une réduction de l'activité des muscles lisses, une hausse de la glycémie par l'inhibition de la libération d'insuline et une augmentation de la production d'urine. La dexmédétomidine peut provoquer des contractions musculaires spontanées (spasmes) chez certains chiens. Enfin, chez le chat, la stimulation centrale du cerveau par des agonistes des récepteurs adrénergiques α_2 peut provoquer des vomissements.

INNOCUITÉ CHEZ L'ANIMAL :

Étude d'innocuité chez le chien : Durant une étude d'innocuité, différentes doses d'une solution injectable de chlorhydrate de dexmédétomidine (soit 0, 1, 3 et 5 fois les doses IV et IM recommandées) ont été administrées durant 3 jours consécutifs à un total de 36 beagles jeunes et en santé. Deux autres groupes d'animaux ont reçu 3 fois la dose recommandée (IV ou IM), suivie par trois administrations de l'antagoniste (solution injectable chlorhydrate d'atipamézole) à la dose recommandée, aux 30 minutes. Ce protocole a été répété durant 3 jours. Aucun animal n'est mort durant l'étude.

Groupe recevant la dose recommandée : À la dose recommandée, la sédation a duré moins de 3 heures. Pendant la sédation, des spasmes musculaires ont été observés de façon intermittente, et des baisses de la température, de la fréquence respiratoire et de la fréquence cardiaque ont été notées chez tous les animaux. Un des 12 chiens a présenté un réflexe pupillaire lent et transitoire environ 15 minutes après l'administration. Des blocs atrioventriculaires (AV) du deuxième degré ont été observés chez 1 des 12 chiens.

Groupe recevant le triple de la dose recommandée : À 3 fois la dose recommandée, la durée de la sédation a varié entre 2 et 8 heures. Durant la sédation, des spasmes musculaires ont été observés, et des baisses de la température, de la fréquence respiratoire et de la fréquence cardiaque ont été notées chez tous les chiens. Le réflexe pupillaire a diminué transitoirement, durant 90 minutes, chez 4 des 12 chiens. En outre, 2 des 12 chiens ont vomi. On a détecté des blocs atrioventriculaires du premier et du deuxième degré chez 1 chien, et des blocs atrioventriculaires du deuxième degré chez 3 des 12 chiens. Des taux élevés d'alanine aminotransférase (ALT) ont été relevés chez un chien; ceux-ci ne s'accompagnaient pas de changements histologiques dans le foie.

Groupe recevant le quintuple de la dose recommandée : À 5 fois la dose recommandée, la durée de la sédation a varié entre 4 et 8 heures. Tous les chiens ont présenté des spasmes musculaires et des baisses de la température corporelle, de la fréquence respiratoire et de la fréquence cardiaque. Le réflexe pupillaire a disparu, durant 1,5 heure au maximum, chez 6 des 12 chiens ayant reçu l'injectable de chlorhydrate de dexmédétomidine par voie intraveineuse, et il a diminué transitoirement, durant 60 minutes tout au plus, chez 2 des 12 chiens ayant reçu l'injectable de chlorhydrate de dexmédétomidine par voie intramusculaire. Parmi les 12 chiens, 1 a vomi et 1 a présenté des blocs atrioventriculaires du premier et du deuxième degré. Des taux d'ALT élevés ont été notés chez 3 des 12 chiens; ceux-ci ne s'accompagnaient pas de changements histologiques dans le foie.

La solution injectable de chlorhydrate de dexmédétomidine a eu des effets pharmacologiques proportionnels à la dose lorsqu'elle était administrée par voie intramusculaire ou intraveineuse à des chiens en santé à des doses pouvant atteindre jusqu'à 5 fois la dose recommandée.

Étude d'innocuité en association avec un anticholinergique chez le chien : Durant une autre étude d'innocuité menée en laboratoire, les chiens ont reçu soit l'une de trois doses d'un anticholinergique, soit de la solution saline par voie intramusculaire 10 minutes avant, en même temps que, ou 15 minutes après une dose de 500 $\mu\text{g}/\text{m}^2$ d'une solution injectable de chlorhydrate de dexmédétomidine par voie intramusculaire. L'anticholinergique était administré pour prévenir ou traiter la diminution du rythme cardiaque causée par la dexmédétomidine. Comme le protocole de l'étude prévoyait la permutation des groupes, 18 chiens ont été utilisés pour effectuer un

total de 72 études visant à évaluer l'innocuité d'une solution injectable de chlorhydrate de dexmédétomidine administrée en concomitance avec un anticholinergique.

Les chiens étaient constamment surveillés par ECG. Le tableau qui suit résume les épisodes d'arythmie observés durant l'étude (certains chiens ont présenté plus d'un type d'arythmie).

TABLEAU 4. Épisodes d'arythmie observés durant l'étude d'innocuité chez le chien menée en laboratoire* :

Type d'arythmie	Nombre de chiens (sur 18)
Bloc AV du deuxième degré	18
Bloc AV du troisième degré	6
Rythme d'échappement ventriculaire	16
Contractions ventriculaires prématurées	14
Rythme idioventriculaire accéléré	1
Tachycardie supraventriculaire ou contractions supraventriculaires prématurées	16
Tachycardie ventriculaire paroxystique	1
Extrasystoles ventriculaires bigémées; contractions supraventriculaires prématurées; pouls alternant	1
Rythme d'échappement jonctionnel	1

* Le tableau ne fait pas de lien entre les arythmies et la présence ou l'absence de l'anticholinergique.

On n'a pas établi de lien entre les arythmies et la présence ou l'absence de l'anticholinergique. Les arythmies ont été transitoires (quoique fréquentes chez certains chiens), et le rythme cardiaque revenait à son état initial dans les 55 minutes suivant l'administration d'une solution injectable de chlorhydrate de dexmédétomidine. Les chiens n'ont pas eu besoin d'un traitement antiarythmique, et aucun épisode d'arythmie n'a persisté ou n'a nui à l'état clinique global des chiens participant à l'étude.

Solution injectable de chlorhydrate de dexmédétomidine sans anticholinergique : Sans le médicament anticholinergique, le chlorhydrate de dexmédétomidine a entraîné, en plus des arythmies, une sédation cliniquement significative accompagnée de baisses statistiquement significatives de la fréquence cardiaque, de la fréquence respiratoire, du débit cardiaque, de la température artérielle pulmonaire et de la pression veineuse en oxygène. Des hausses significatives de la pression sanguine artérielle, de la pression capillaire pulmonaire, de la pression veineuse centrale et de la résistance vasculaire systémique ont été observées. Aucun chien n'a présenté d'hypotension. La solution injectable de chlorhydrate de dexmédétomidine avait tendance à faire augmenter la résistance vasculaire pulmonaire.

Administrée seule, la solution injectable de chlorhydrate de dexmédétomidine n'a eu aucun effet statistiquement significatif sur la pression artérielle pulmonaire moyenne, le pH artériel, la pression artérielle en dioxyde de carbone et la pression artérielle en oxygène.

Solution injectable de chlorhydrate de dexmédétomidine avec anticholinergique : Les deux plus fortes doses d'anticholinergique ont été efficaces pour prévenir ou traiter la baisse de la fréquence cardiaque causée par la solution injectable de chlorhydrate de dexmédétomidine. Administré après le chlorhydrate de dexmédétomidine, l'anticholinergique (aux doses élevées) a entraîné une hausse marquée de la fréquence d'arythmie cardiaque, particulièrement des blocs atrioventriculaires du deuxième degré. Lorsque les deux plus fortes doses d'anticholinergique ont été administrées en même temps que la solution injectable de chlorhydrate de dexmédétomidine ou dans les 15 minutes suivant son administration, des augmentations importantes de la fréquence cardiaque ($p < 0,01$) et de la pression sanguine ($p < 0,05$) ont été observées. Celles-ci étaient fonction de la dose; la plus forte dose d'anticholinergique a été associée à une fréquence accrue d'arythmie et à de plus importantes hausses du rythme cardiaque et de la pression sanguine.

En conclusion, une dose modérée d'anticholinergique administrée avant une solution injectable de chlorhydrate de dexmédétomidine permet d'obtenir les meilleurs résultats en ce qui a trait à la prévention de la bradycardie causée par le chlorhydrate de dexmédétomidine chez le chien. L'emploi de routine d'anticholinergiques en même

temps qu'une solution injectable de chlorhydrate de dexmédétomidine, ou après l'administration de celle-ci, n'est pas recommandé.

Étude d'innocuité chez le chat : Durant une étude d'innocuité portant sur différentes doses, une solution injectable de chlorhydrate de dexmédétomidine a été administrée par voie intramusculaire à raison de 1, de 3 et de 5 fois la dose recommandée de 40 µg/kg (soit 40, 120 et 200 µg/kg) pendant 3 jours consécutifs à des chats en santé âgés de 6 à 8 mois. Un groupe témoin a reçu l'excipient du produit en guise de placebo (0 fois la dose recommandée). Aucun animal n'est mort durant l'étude. La profondeur et la durée de la sédation étaient en fonction de la dose; la sédation a duré environ 2 heures chez les animaux ayant reçu la dose recommandée, entre 2 et 4 heures chez les animaux ayant reçu 3 fois la dose recommandée et plus de 8 heures chez les animaux ayant reçu 5 fois la dose recommandée. La plus basse fréquence cardiaque individuelle (60 battements/minute) a été notée chez 2 chats du groupe recevant 5 fois la dose recommandée. Des arythmies cardiaques, caractérisées par des complexes d'échappement jonctionnel isolés et des épisodes de rythme d'échappement jonctionnel, ont été observées durant les périodes de bradycardie ou après les pauses sinusales dans tous les groupes recevant l'injectable de chlorhydrate de dexmédétomidine. Dans la plupart des cas, l'arythmie avait disparu après 1 ou 2 heures. On n'a pas observé de blocs atrioventriculaires. La fréquence des arythmies n'était pas fonction de la dose; cependant, un plus grand nombre de chats présentaient des arythmies cardiaques le troisième jour du traitement que les deux premiers jours. La baisse de la fréquence respiratoire, et non sa durée, était fonction de la dose. La température rectale a diminué dans tous les groupes ayant reçu une solution injectable de chlorhydrate de dexmédétomidine, et les températures les plus basses ont été observées dans le groupe recevant 5 fois la dose recommandée, 8 heures après l'administration, chacun des 3 jours du traitement. Au total, 2 chats ont vomi (1 du groupe à 40 µg/kg et 1 du groupe à 120 µg/kg). Des opacités cornéennes ont été notées dans tous les groupes ayant reçu la solution injectable de chlorhydrate de dexmédétomidine – celles-ci étaient transitoires, en fonction de la dose et de la durée de la sédation et attribuées à un manque de lubrification de l'oeil en raison de la diminution de fréquence de clignement des paupières durant la sédation. La solution injectable de chlorhydrate de dexmédétomidine n'a pas eu d'effet sur les paramètres sanguins à l'hématologie et à la biochimie. Le produit a été bien toléré au point d'injection – seules de légères lésions inflammatoires causées par l'injection intramusculaire ont été observées. Les examens macroscopiques et histologiques des autres tissus n'ont révélé aucune autre anomalie liée à l'administration de la solution injectable de chlorhydrate de dexmédétomidine.

Une solution injectable de chlorhydrate de dexmédétomidine, administrée par voie intramusculaire à des chats en santé, à des doses pouvant atteindre jusqu'à 5 fois la dose recommandée, a eu des effets reliés à son activité pharmacologique, et ces effets étaient en fonction de la dose.

Étude de tolérabilité aiguë chez le chat : Durant cette étude, 6 chats (3 mâles et 3 femelles) âgés de 7 mois ont reçu une injection intramusculaire unique d'une solution injectable de chlorhydrate de dexmédétomidine à la dose de 400 µg/kg, soit 10 fois la dose recommandée de 40 µg/kg. Aucun animal n'est mort. Les effets sédatifs ont été observés dans les 15 minutes suivant l'administration et ont persisté durant au moins 4 heures; les animaux étaient pleinement réveillés entre 8 et 24 heures après l'administration.

On a observé des manifestations transitoires chez certains animaux tels que déshydratation et opacité cornéenne, myose, pâleur de la peau et des gencives, salivation et écoulement oculaire aqueux. Tous les animaux sauf un ont vomi entre 7 et 11 heures après l'administration. Les baisses de la fréquence cardiaque accompagnées d'allongements des intervalles PQ et QT ont été plus marquées entre 2 et 4 heures après l'administration. On n'a noté aucun bloc atrioventriculaire ni rythme d'échappement. On a observé des complexes jonctionnels prématurés bénins et réversibles chez 1 chat, 1 heure et 2 heures après l'administration; ils ont été jugés attribuables à la bradycardie. Une fréquence respiratoire légèrement diminuée et une baisse de la température rectale ont été relevées entre 4 et 8 heures après l'administration.

Tous les effets se sont résorbés dans les 24 heures suivant l'administration. L'examen histologique a révélé de légères lésions inflammatoires au point d'injection résultant de l'injection intramusculaire. Aucun changement lié au traitement n'a été observé à l'hématologie. De légères élévations des taux d'ALT, d'AST et de CK ont été détectées 24 heures après l'administration, et ils tendaient à être revenus aux valeurs normales après 48 heures. Un chat a présenté une diminution légère du taux de protéines totales, d'albumine et de globulines 48 heures après l'administration.

EFFICACITÉ :

Étude sur la sédation et l'analgésie chez le chien menée sur le terrain : Une solution injectable de chlorhydrate de dexmédétomidine a été évaluée à l'insu dans le cadre d'une étude comparative multicentrique menée sur le terrain, en mode parallèle. L'efficacité du chlorhydrate de dexmédétomidine a été étudiée chez 200 chiens en santé (sur 213), âgés de 16 semaines à 16 ans et pesant entre 2,2 et 64 kg, amenés par leurs propriétaires dans des établissements vétérinaires pour diverses interventions nécessitant une sédation et/ou une analgésie. Les chiens ont reçu la solution injectable de chlorhydrate de dexmédétomidine ou la solution injectable de chlorhydrate de médétomidine, une fois, par injection intraveineuse ou intramusculaire. Les interventions comprenaient notamment les soins dentaires, la prise de radiographies, l'exérèse de masses cutanées mineures et le traitement d'otites.

Les effets sédatifs et analgésiques de la solution injectable de chlorhydrate de dexmédétomidine ont pu être observés dans les 5 minutes suivant l'administration intraveineuse et dans les 15 minutes suivant l'administration intramusculaire, et ils ont atteint leur intensité maximale après 15 et 30 minutes, respectivement. Ces effets se sont estompés environ 2 heures après l'administration intraveineuse, et environ 3 heures après l'administration intramusculaire. La solution injectable de chlorhydrate de dexmédétomidine et la solution injectable de chlorhydrate de médétomidine ont eu des effets cliniques comparables.

La fréquence cardiaque des animaux a été mesurée par auscultation. Pour la solution injectable de chlorhydrate de dexmédétomidine et pour la solution injectable de chlorhydrate de médétomidine, une bradycardie a été notée dans les 5 à 15 minutes suivant l'injection intraveineuse et dans les 15 à 30 minutes suivant l'injection intramusculaire. Au total, 64 chiens traités par le chlorhydrate de dexmédétomidine et 50 chiens traités par le chlorhydrate de médétomidine ont présenté une bradycardie.

Parmi les manifestations indésirables observées durant cette étude, soulignons les arythmies non identifiées dépistées à l'auscultation, l'apnée, l'hypothermie et l'inefficacité du traitement (*voir la section RÉACTIONS INDÉSIRABLES*).

Durant l'étude, 11 chiens ont reçu d'autres médicaments en concomitance, tels que l'amoxicilline, la céphalexine, le triamcinolone, l'acétate de méthylprednisolone, la néomycine, la nystatine, le thioestrepton, l'acépromazine, l'atropine et l'atipamézole.

Les résultats de l'étude montrent qu'une solution injectable de chlorhydrate de dexmédétomidine entraîne une sédation et une analgésie satisfaisantes pour effectuer des examens et des interventions cliniques, des interventions chirurgicales mineures et des interventions dentaires mineures.

Étude sur l'emploi en préanesthésie chez le chien menée sur le terrain : L'emploi d'une solution injectable de chlorhydrate de dexmédétomidine comme agent préanesthésique a été évalué durant une étude comparative multicentrique menée sur le terrain, en mode parallèle. L'efficacité de la solution injectable de chlorhydrate de dexmédétomidine a été étudiée auprès de 192 chiens en santé âgés de 5 mois à 15 ans et pesant entre 2 et 89 kg, appartenant à des clients de ces centres. Les chiens ont reçu par voie intramusculaire du chlorhydrate de dexmédétomidine ou de la solution saline à titre d'agent préanesthésique avant une anesthésie générale. Celle-ci a été induite par l'administration d'un anesthésique injectable pour tous les chiens, et maintenue au moyen d'un anesthésique par inhalation pour la moitié d'entre eux. Les interventions effectuées comprennent des castrations, des ovariohystérectomies, des interventions chirurgicales cutanées, la prise de radiographies, des examens physiques, des interventions dentaires, des nettoyages d'oreilles, des traitements des glandes anales et du toilettage.

Comparativement à la solution saline, la solution injectable de chlorhydrate de dexmédétomidine administrée par voie intramusculaire a réduit les besoins en agents anesthésiques d'induction de 30 à 36 % (à 125 µg/m²) et de 38 à 61 % (à 375 µg/m²), et en agents anesthésiques par inhalation de 40 à 60 %. Le nombre de chiens qui présentaient des signes de douleur a été moins élevé pendant au moins 30 minutes après l'intervention parmi ceux ayant reçu 375 µg/m² de chlorhydrate de dexmédétomidine que parmi ceux ayant reçu la solution saline. Le temps de réveil était en fonction de la dose : en moyenne, extubation entre 15 et 32 minutes et lever entre 71 et 131 minutes après l'administration (les intervalles plus longs correspondent à la plus forte dose de chlorhydrate de dexmédétomidine). Le temps de réveil dépendait aussi de l'anesthésique d'induction administré : le réveil était plus long chez les animaux ayant reçu un barbiturique (extubation après 30 minutes et lever après 118 minutes) que chez ceux ayant reçu le propofol (extubation après 23 minutes et lever après 84 minutes).

Les arythmies cardiaques ont été évaluées par ECG. Les chiens du groupe traité par la solution injectable de chlorhydrate de dexmédétomidine ont plus souvent présenté au moins un épisode d'arythmie que ceux du groupe témoin. Les types d'arythmie les plus fréquents ont été la bradycardie, les blocs atrioventriculaires du premier et du deuxième degré et l'arrêt sinusal. D'autres types d'arythmie ont également été observés, mais plus rarement : complexes ventriculaires prématurés, complexes supraventriculaires prématurés, blocs atrioventriculaires du troisième degré et pauses sinusales.

Les manifestations indésirables observées comprennent la bradycardie, la tachycardie, les contractions ventriculaires prématurées, les vomissements, la diarrhée, l'incontinence urinaire et l'automutilation (*voir la section RÉACTIONS INDÉSIRABLES*).

Les résultats de cette étude montrent qu'une solution injectable de chlorhydrate de dexmédétomidine employée comme agent préanesthésique entraîne une diminution des doses d'anesthésiques requises ainsi que de la sédation et de l'analgésie durant des interventions effectuées sous anesthésie générale.

Étude sur la sédation et l'analgésie chez le chat menée sur le terrain : Une solution injectable de chlorhydrate de dexmédétomidine a été évaluée à l'insu durant une étude comparative multicentrique menée sur le terrain, en mode parallèle. L'efficacité du chlorhydrate de dexmédétomidine a été étudiée chez 242 chats, âgés de 0,5 à 17 ans et pesant entre 2,3 et 9,6 kg, appartenant à des clients de ces établissements vétérinaires et amenés pour des interventions nécessitant une contention, une sédation et/ou de l'analgésie. Les chats ont été répartis aléatoirement pour recevoir la solution injectable de chlorhydrate de dexmédétomidine (122 chats) ou de la xylazine (120 chats), une fois, par injection intramusculaire. Les chats ayant reçu la solution injectable de chlorhydrate de dexmédétomidine ont subi des soins dentaires, la prise de radiographies, une intervention chirurgicale superficielle mineure, un traitement d'otite, un prélèvement de sang ou d'urine, un tatouage, la mise en place d'une micropuce ou un toilettage. Les effets sédatifs et analgésiques ont été observés 5 à 15 minutes après l'administration de la solution injectable de chlorhydrate de dexmédétomidine, et ont atteint leur intensité maximale après 30 minutes. L'intervention a été effectuée facilement 30 minutes après l'administration chez 91 % des chats. Les effets sédatifs et analgésiques avaient disparu environ 3 heures après l'injection de chlorhydrate de dexmédétomidine.

La sédation était plus profonde chez les chats ayant reçu la solution injectable de chlorhydrate de dexmédétomidine que chez ceux ayant reçu la xylazine.

Aucune différence significative sur le plan clinique n'a été observée entre le chlorhydrate de dexmédétomidine et la xylazine en ce qui a trait à l'analgésie et aux paramètres physiologiques. Les deux agents ont entraîné des diminutions de la fréquence cardiaque, de la fréquence respiratoire et de la température rectale. Une bradycardie a été observée dans les 5 à 15 minutes suivant l'administration et 18 % des chats ont présenté une fréquence cardiaque de 70 battements/minute ou moins. Les types d'arythmie les plus fréquemment relevés à l'ECG ont été la dissociation atrioventriculaire et les rythmes d'échappements. On a aussi observé quelques épisodes de complexes prématurés et un épisode de bloc atrioventriculaire. La saturation en oxygène, la couleur des muqueuses, le temps de remplissage capillaire, la force du pouls, la profondeur et le schéma respiratoire ainsi que la réponse de l'animal à l'injection étaient satisfaisants sur le plan clinique. Tous les chats se sont remis des changements provoqués par la solution injectable de chlorhydrate de dexmédétomidine.

Au total, 97 manifestations indésirables ont été observées chez les animaux ayant reçu la solution injectable de chlorhydrate de dexmédétomidine. Les plus fréquentes ont été les vomissements (70), l'incontinence urinaire (6), l'hypersalivation (4), la défécation involontaire (4), l'hypothermie (2) et la diarrhée (2) (*voir la section RÉACTIONS INDÉSIRABLES*).

Les résultats de l'étude montrent qu'une solution injectable de chlorhydrate de dexmédétomidine entraîne une sédation et une analgésie satisfaisantes pour effectuer des examens et des interventions cliniques, des interventions chirurgicales mineures et des interventions dentaires mineures.

Étude sur l'emploi en préanesthésie chez le chat menée sur le terrain : L'emploi d'une solution injectable de chlorhydrate de dexmédétomidine comme agent préanesthésique a été évalué à l'insu durant une étude comparative multicentrique menée sur le terrain, en mode parallèle. L'efficacité de la solution injectable de chlorhydrate de dexmédétomidine a été étudiée auprès de 182 chats en santé âgés de 12 semaines à 16 ans, pesant entre 0,9 et 8,5 kg et appartenant à des clients de ces centres. Les associations de médicaments pour la préanesthésie et l'induction étaient les suivantes : solution saline et kétamine, chlorhydrate de dexmédétomidine

et kétamine, solution saline et propofol et chlorhydrate de dexmédétomidine et propofol. Tous les chats étaient intubés avant l'intervention chirurgicale. Un gaz anesthésique (isoflurane) était ajouté lors des interventions de longue durée (plus de 15 minutes); il pouvait l'être également lors des interventions de courte durée si le médecin vétérinaire le jugeait nécessaire. Les interventions effectuées comprenaient, sans toutefois s'y limiter, des ovariohystérectomies, des orchectomies, des onyxectomies et des détartrages.

La solution injectable de chlorhydrate de dexmédétomidine administrée avant l'induction par la kétamine à 5 mg/kg a été associée à un taux d'intubation réussie significativement plus élevé que la solution saline. Pour les interventions de longue et de courte durée, le taux d'intubation réussie s'est chiffré à 5,5 % et à 15,8 %, respectivement, chez les chats ayant reçu la solution saline, comparativement à 90,8 % et à 88,2 %, respectivement, chez les chats ayant reçu la solution injectable de chlorhydrate de dexmédétomidine.

Pour une intubation réussie, les chats ayant reçu la solution injectable de chlorhydrate de dexmédétomidine en préanesthésie ont eu besoin de 48,9 % moins de propofol que les chats ayant reçu la solution saline.

Les besoins en gaz anesthésiques ont été réduits de 35 à 44 % chez les chats ayant reçu la solution injectable de chlorhydrate de dexmédétomidine en préanesthésie. Durant au moins 2 heures après l'intervention, la moyenne des moindres carrés du score visuel analogique de la douleur a été moins élevée dans le groupe ayant reçu la solution injectable de chlorhydrate de dexmédétomidine que dans le groupe témoin. Les moyennes des temps de réveil chez les animaux traités par la solution injectable de chlorhydrate de dexmédétomidine ont été les suivantes : extubation après 36 minutes et lever après 161 minutes en association avec la kétamine, et extubation après 39 minutes et lever après 131 minutes en association avec le propofol.

On a observé les anomalies suivantes à l'ECG chez les animaux ayant reçu la solution injectable de chlorhydrate de dexmédétomidine avant la kétamine ou le propofol (en ordre décroissant de fréquence) : bradycardie sinusale, arythmie sinusale, bloc atrioventriculaire du 1^{er} degré, allongement de l'intervalle QT, pauses sinusales, dépolarisations ventriculaires prématurées, bloc atrioventriculaire du 2^e degré, rythmes d'échappement et dépolarisations supraventriculaires prématurées. Les chats ayant reçu la solution injectable de chlorhydrate de dexmédétomidine présentaient une fréquence cardiaque moyenne, une fréquence respiratoire et une température corporelle plus basses que les animaux témoins, et ces baisses se poursuivaient durant la période de réveil.

Au total, 65 manifestations indésirables ont été observées chez les animaux ayant reçu une solution injectable de chlorhydrate de dexmédétomidine. Les plus fréquentes ont été les suivantes : vomissements (32), pâleur des muqueuses (20), baisse de la température corporelle (4) et haut-le-coeur (4) (*voir la section RÉACTIONS INDÉSIRABLES*).

ENTREPOSAGE :

Conserver entre 15 °C et 30 °C. Protéger du gel. Jeter toute portion du produit inutilisée après 28 jours.

PRÉSENTATION :

Sedaject est présentée dans des flacons multidoses de 10 mL.

Date de préparation : février, 2022

^{MC} Grey Wolf Animal Health Inc.

Grey Wolf Animal Health Inc.
65 Front Street E., Suite 201
Toronto, ON M5E 1B5
1-844-400-GWAH (4924)