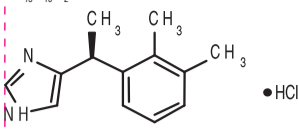


DEXDOMITOR®

dexmedetomidine hydrochloride sterile injectable solution
Veterinary Use Only

Sedative and Analgesic
For cats and dogs

DESCRIPTION: Dexdomitor® (dexmedetomidine hydrochloride) is a synthetic alpha₂-adrenoreceptor agonist with sedative and analgesic properties. The chemical name is (+)-4-[(S)-α, 2,3-trimethylbenzyl]imidazolidine hydrochloride. It is a white, or almost white, crystalline, water soluble substance having a molecular weight of 236.7. The molecular formula is C₁₅H₁₈N₂·HCl and the structural formula is:



Each mL of Dexdomitor Sterile Injectible Solution contains 0.5 mg dexmedetomidine hydrochloride, 1.6 mg methyl parahydroxybenzoate and 0.2 mg propyl parahydroxybenzoate as preservatives, 9.0 mg sodium chloride and water for injection.

INDICATIONS: Dexdomitor Sterile Injectible Solution 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. Dexdomitor Sterile Injectible Solution is also indicated for use as a preanesthetic to general anesthesia in dogs and cats.

DOSE AND ADMINISTRATION:

It is recommended that dogs and cats be fasted for 12 hours before treatment with Dexdomitor Sterile Injectible Solution. An eye lubricant should be applied to prevent corneal desiccation that may occur during sedation. Following injection of Dexdomitor Sterile Injectible Solution, 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 Dexdomitor Sterile Injectible Solution.

Dogs: Dexdomitor Sterile Injectible Solution produces sedation and analgesia when administered intramuscularly (IM) at a dose of 500 mcg/m², or intravenously (IV) at a dose of 375 mcg/m². Doses for preanesthesia are 125 or 375 mcg/m² 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 hydrochloride dosage. **Note that the mcg/kg dosage decreases as body weight increases.** For example, dogs weighing 2 kg are dosed at 28 mcg/kg dexmedetomidine hydrochloride IV, compared to dogs weighing 80 kg that are dosed at 9 mcg/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 body weight. Table with columns for Dog Weight (kg), Dose (mcg/kg), and Dose (Dexdomitor mL).

Table 2: PREANESTHESIA DOSE TABLE: Intramuscular (IM) dosing on the basis of body weight.

Table 2: PREANESTHESIA DOSE TABLE. Intramuscular (IM) dosing on the basis of body weight. Table with columns for Dog Weight (kg), Dose (mcg/kg), and Dose (Dexdomitor mL).

The use of Dexdomitor Sterile Injectible Solution 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 Dexdomitor Sterile Injectible Solution preanesthetic dose. The concentration of inhalation maintenance anesthetic will be reduced between 40% and 60%, depending on the dose of Dexdomitor Sterile Injectible Solution.

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: Dexdomitor Sterile Injectible Solution produces sedation and analgesia when administered IM at a dose of 40 mcg/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 hydrochloride dosage for cats based on body weight.

Table 3: SEDATION/ANALGESIA DOSE TABLE. Intramuscular (IM) dosing on the basis of body weight in cats. Table with columns for Cat Weight (kg), Dose (mcg/kg), and Dose (Dexdomitor mL).

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 vasoconstrictor 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.

CONTRA-INDICATIONS: Do not use Dexdomitor Sterile Injectible Solution in dogs or cats with cardiovascular disease, respiratory disorders, liver or kidney diseases, or in conditions of shock, severe dehydration, 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: Dexdomitor Sterile Injectible Solution in cats has not been evaluated in the presence of other sedatives. Although not observed in the feline field studies with Dexdomitor Sterile Injectible Solution, rare cases of delayed pulmonary edema, some resulting in death, have been reported in cats that received Dexdomitor Sterile Injectible Solution. In these cases, dyspnea due to the delayed onset of pulmonary edema developed up to three days after Dexdomitor Sterile Injectible Solution administration.

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

Intramuscular Antisedan® Sterile Injectible Solution (atipamezole hydrochloride) may be routinely used to reverse the effects of Dexdomitor Sterile Injectible Solution in dogs and cats.

Atipamezole has not been evaluated as a routine dexmedetomidine reversal agent in cats. Apnea may occur with Dexdomitor Sterile Injectible Solution use. The risk is increased when Dexdomitor Sterile Injectible Solution is used in conjunction with ketamine in cats.

In the event of apnea, additional oxygen should be supplied. Administration of Antisedan Sterile Injectible Solution (atipamezole hydrochloride) 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 regimens, and this applies to the use of Dexdomitor Sterile Injectible Solution as well.

A decrease in body temperature is likely to occur during sedation with Dexdomitor Sterile Injectible Solution 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 alpha₂-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 Dexdomitor Sterile Injectible Solution.

The use of Dexdomitor Sterile Injectible Solution 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 Dexdomitor Sterile Injectible Solution 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 Dexdomitor Sterile Injectible Solution could lead to adverse cardiovascular effects (secondary tachycardia, prolonged hypertension, and cardiac arrhythmias^{2,3,4}). However, an anticholinergic drug may be administered at least 10 minutes before Dexdomitor Sterile Injectible Solution for the prevention of the Dexdomitor Sterile Injectible Solution-induced reduction in heart rate. Therefore, the routine use of anticholinergics simultaneously with, or after Dexdomitor Sterile Injectible Solution in dogs, is not recommended (see ANIMAL SAFETY). The use of anticholinergics in the presence of Dexdomitor Sterile Injectible Solution has not been thoroughly evaluated in cats. Hypertension and a possible increase in myocardial workload may result from concurrent Dexdomitor Sterile Injectible Solution and anticholinergic in cats, and the risk/benefit of anticholinergic use should be considered. Routine anticholinergic use is not recommended.

Dexdomitor Sterile Injectible Solution 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. Dexdomitor Sterile Injectible Solution 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. Dexdomitor Sterile Injectible Solution has not been evaluated for use in breeding, pregnant, or lactating dogs or cats.

WARNINGS: Keep out of reach of children. Not for human use.

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.

The material safety data sheet (MSDS) contains more detailed occupational safety information.

To report adverse reactions in users or to obtain a copy of the MSDS for this product call 1-800-461-0917.

ANIMAL SAFETY:

Canine safety study: In the multiple dose safety study, Dexdomitor Sterile Injectible Solution 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 Dexdomitor Sterile Injectible Solution (IV or IM) followed by three 1X doses of the reversal agent, atipamezole hydrochloride (Antisedan Sterile Injectible Solution), 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 pupal 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, decreases in temperature, respiratory rates, and heart rate were seen in all dogs. No pupal 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.

Dexdomitor Sterile Injectible Solution 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 mcg/m² IM Dexdomitor Sterile Injectible Solution. The anticholinergic drug was given for the prevention or treatment of Dexdomitor Sterile Injectible Solution-induced reduction in heart rate. In a crossover design, 18 dogs were used in a total of 72 trials, to evaluate the safety of Dexdomitor Sterile Injectible Solution 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*

Table 4: Arrhythmias recorded during the canine laboratory safety study*. Table with columns for Type of arrhythmia and Number of dogs (of 18).

*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 Dexdomitor Sterile Injectible Solution. 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.

Dexdomitor Sterile Injectible Solution without anticholinergic. Without the anticholinergic drug, and in addition to arrhythmias, Dexdomitor Sterile Injectible Solution 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. Dexdomitor Sterile Injectible Solution tended to increase pulmonary vascular resistance. Dexdomitor Sterile Injectible Solution alone had no statistically significant effect on mean pulmonary arterial pressure, arterial pH, arterial carbon dioxide tension, and arterial oxygen tension.

Dexdomitor Sterile Injectible Solution plus anticholinergic: Either of the two higher anticholinergic doses was effective in the prevention or treatment of the Dexdomitor Sterile Injectible Solution-induced reduction in heart rate. Anticholinergic (higher doses) given after Dexdomitor Sterile Injectible Solution 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 Dexdomitor Sterile Injectible Solution, 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 Dexdomitor Sterile Injectible Solution performed best for the prevention of Dexdomitor Sterile Injectible Solution-induced reduction of heart rate in dogs.

The routine use of anticholinergics given simultaneously with, or after Dexdomitor Sterile Injectible Solution, is not recommended.

Feline safety study: In a multiple dose safety study, Dexdomitor Sterile Injectible Solution was administered intramuscularly (IM) at 1X, 3X, and 5X (40, 120, and 200 mcg/kg) the recommended dose of 40 mcg/kg on 3 consecutive days to healthy cats 6 to 8 months old. A control group received the product while 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 4 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 Dexdomitor Sterile Injectible Solution 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 Dexdomitor Sterile Injectible Solution-treated groups, with the lowest temperatures in the 5X group at 8 hours on all three days. Two cats vomited (40 and 120 mcg/kg). Corneal opacity was noted in all Dexdomitor Sterile Injectible Solution-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 Dexdomitor Sterile Injectible Solution administration.

Dexdomitor Sterile Injectible Solution 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 Dexdomitor Sterile Injectible Solution was administered once at 10X (400 mcg/kg) the recommended dose of 40 mcg/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.

Observers 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.

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 that 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.
- Cardio-vascular 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.
- Cardio-vascular system disorders: cardiac arrest, bradycardia.
- Digestive tract disorders: hypersalivation, vomiting.

Canine sedation/analgesia field study: In the field study safety analysis, 106 dogs received Dexdomitor Sterile Injectible Solution and 107 Domitor Sterile Injectible Solution (medetomidine hydrochloride). 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

Table 5: Adverse reactions during the canine sedation/analgesia field study. Table with columns for Adverse Reaction and Number of Dogs (Dexdomitor n=106, Domitor n=107).

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

Canine preanesthesia field study: The 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

Table 6: Adverse reactions during the canine preanesthesia field study. Table with columns for Induction Anesthetic, Preanesthetic Dose, and Adverse Reaction.

Other clinical signs observed in dogs treated with Dexdomitor Sterile Injectible Solution included decreased respiratory rate and hypothermia.

Feline sedation/analgesia field study: The field study safety analysis included 242 cats (122 received Dexdomitor Sterile Injectible Solution; 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

Table 7: Adverse reactions during the feline field study. Table with columns for Adverse Reaction, Dexmedetomidine hydrochloride n=122, and Xylazine n=120.

The most frequently observed adverse reaction was vomiting in both fasted and fed cats. Other infrequent clinical signs observed in cats treated with Dexdomitor Sterile Injectible Solution included fatigue, anorexia, cystitis, and peripheral vascular disorder. One incidence of dyspnea was reported, 43 minutes after Dexdomitor Sterile Injectible Solution administration during an oral examination of the procedure. Prior to Dexdomitor Sterile Injectible Solution, 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

Table 8: Adverse reactions during the feline preanesthesia field study. Table with columns for Induction Anesthetic, Saline n=37, Ketamine n=64, Saline n=31, Propofol n=52.

EFFECTACY:

Canine sedation/analgesia field study: Dexdomitor Sterile Injectible Solution was evaluated in a masked, controlled, multi-site field study, using parallel treatment groups. Effectiveness was evaluated in 192 healthy, client-owned dogs, ranging in age between 16 weeks and 15 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 Dexdomitor Sterile Injectible Solution or Domitor Sterile Injectible Solution (medetomidine hydrochloride) once, by IV or IM injection. Procedures included dental care, radiography, minor skin tumor removal, and treatment of otitis.

Sedation and analgesia occurred within 5 minutes after IV Dexdomitor Sterile Injectible Solution, and within 15 minutes after IM Dexdomitor Sterile Injectible Solution, 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. Dexdomitor Sterile Injectible Solution and Domitor Sterile Injectible Solution showed comparable clinical effects.

Cardiac rhythms were evaluated by auscultation. Bradycardia occurred within 5 to 15 minutes after IV Dexdomitor Sterile Injectible Solution or Domitor Sterile Injectible Solution, and within 15 to 30 minutes after either drug given IM. Sixty-four Dexdomitor Sterile Injectible Solution-treated dogs and 50 Domitor Sterile Injectible Solution-treated dogs were observed with bradycardia.

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

Eleven dogs received concomitant medication during the field study, including amoxicillin, cephalixin, triancinolone, methyl-prednisolone acetate, neomycin, mstaint, thiostrepton, acepromazine, atropine, and atipamezole.

The results of this field study demonstrate that Dexdomitor Sterile Injectible Solution produces satisfactory levels of sedation and analgesia for clinical examinations and procedures, minor surgical procedures, and dental procedures.

Canine preanesthesia field study: The use of Dexdomitor Sterile Injectible Solution as a preanesthetic was evaluated in a controlled, multi-site field study, using parallel treatment groups. Effectiveness was evaluated in 182 healthy, client-owned dogs, between 5 months and 15 years of age, weighing 2 kg to 89 kg. Dogs received IM Dexdomitor Sterile Injectible Solution or Domitor Sterile Injectible Solution (medetomidine hydrochloride) 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, ovari hysterectomy, skin surgery, radiography, physical examination, dental procedures, ear cleaning, anal sac treatment, and grooming. Compared to saline controls, Dexdomitor Sterile Injectible Solution IM reduced induction drug requirements by 30-36% (at 125 mcg/m²) and by 38-61% (at 375 mcg/m²). Inhalation anesthetic requirements were 40-60% less for Dexdomitor Sterile Injectible Solution-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 mcg/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. Dexdomitor Sterile Injectible Solution-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, 2nd degree AV block, and sinus pause.

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

The results of the preanesthesia study demonstrate that Dexdomitor Sterile Injectible Solution provided anesthetic dose-sparing, sedation, and analgesia during procedures conducted under general anesthesia.

Feline sedation/analgesia field study: Dexdomitor Sterile Injectible Solution 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 Dexdomitor Sterile Injectible Solution (122 cats) or xylazine (120 cats) once by IM injection. Procedures performed using Dexdomitor Sterile Injectible Solution 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 Dexdomitor Sterile Injectible Solution. The procedure was easily performed, in 91% of cats beginning 30 minutes after Dexdomitor Sterile Injectible Solution. Sedative and analgesic effects waned by three hours after Dexdomitor Sterile Injectible Solution. Signs of sedation were deeper for cats receiving Dexdomitor Sterile Injectible Solution compared to those receiving xylazine.

No clinically relevant differences were observed between Dexdomitor Sterile Injectible Solution 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 Dexdomitor Sterile Injectible Solution.

Ninety-seven adverse events were reported after Dexdomitor Sterile Injectible Solution. 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 Dexdomitor Sterile Injectible Solution produces satisfactory levels of sedation and analgesia for clinical examinations and procedures, minor surgical procedures, and dental procedures.

Feline preanesthetic field study: The use of Dexdomitor Sterile Injectible Solution 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, Dexdomitor Sterile Injectible Solution and ketamine, saline and propofol and Dexdomitor Sterile Injectible Solution 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) ovari hysterectomy, orchidectomy, onychectomy, and dental cleaning.

Compared to saline control, Dexdomitor Sterile Injectible Solution prior to induction with ketamine administration 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 Dexdomitor Sterile Injectible Solution had intubation success rates of 90.8% and 88.2%, respectively.

Compared to saline control, cats premedicated with Dexdomitor Sterile Injectible Solution required 48.9 % less propofol for successful intubation.

Inhalation anesthetic requirements were 35-44% less for Dexdomitor Sterile Injectible Solution-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 Dexdomitor Sterile Injectible Solution, 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 Dexdomitor Sterile Injectible Solution-treated groups.

Dexdomitor Sterile Injectible Solution (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. Dexdomitor Sterile Injectible Solution-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 Dexdomitor Sterile Injectible Solution. 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 between 15 and 30°C. Protect from freezing. Contents should be used within 90 days after the first dose is removed.

PRESENTATION: Dexdomitor Sterile Injectible Solution is supplied in 10 mL, multidoses vials.

REFERENCES:

- (1) Hikasa Y, Akiba T, Iino Y et al. Central alpha-adrenoreceptor subtypes involved in the emetic pathway in cats. Eur J Pharmacol 1992; 229:241-251.
- (2) Ko JRH, Fox SMF, Mandagere RC. Effects of preemptive atropine administration on incidence of medetomidine-induced bradycardia in dogs. J Am Vet Med Assoc 2001; 216:52-58.
- (3) Albitani HK, Otsuro K, Lee S. Cardiopulmonary effects of combinations of medetomidine hydrochloride and atropine sulphate in dogs. Vet Rec 1996; 138:11-13.
- (4) Short CE. Effects of anticholinergic treatment on the cardiac and respiratory systems in dogs sedated with medetomidine. Vet Rec 1991; 129:310-313.

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

Developed and manufactured by Orion Pharma, Orion Corporation, Espoo, Finland. Distributed by Zoetis Canada Inc., Kirkland QC H9H 4W7.

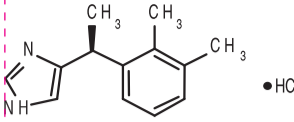
DEXDOMITOR®

Solution injectable stérile de chlorhydrate de dexmédométidine

Usage vétérinaire seulement

Stéatyl et analgésique
Pour chiens et chats

DESCRIPTION: Dexdomitor (chlorhydrate de dexmédométidine) est un agoniste synthétique des récepteurs adrénergiques alpha, qui possède des propriétés sédatives et analgésiques. Son nom chimique est monochlorhydrate de (+)-4-[S]-α,2,3-triméthylbenzylpiperidazole. Il s'agit d'une substance blanche, ou presque blanche, cristalline et hygroscopique, dont le poids moléculaire est 236,7. Sa formule moléculaire est C₁₆H₂₀N₂•HCl et sa structure chimique est :



Chaque mL de solution injectable stérile Dexdomitor contient 0,5 mg de dexmédométidine (sous forme de chlorhydrate de dexmédométidine), 1,6 mg de parahydroxybenzoate de méthyle, 0,2 mg de parahydroxybenzoate de propyle comme agents de conservation, 9,0 mg de chlorure de sodium et de l'eau pour injection.

INDICATIONS: La solution injectable stérile Dexdomitor est indiquée chez les chiens et les chats à titre de stéatyl et d'analgésique pour faciliter les examens cliniques, les interventions chirurgicales, les interventions chirurgicales mineures et les interventions dentaires mineures. La solution injectable stérile Dexdomitor est aussi indiquée chez les chiens et les chats comme agent préanesthésique avant une anesthésie générale.

POSOLOGIE ET ADMINISTRATION:
Les chats et les chiens devraient être à jeun durant les 12 heures précédant l'administration de la solution injectable stérile Dexdomitor. 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 la solution injectable stérile Dexdomitor, les animaux devraient pouvoir se reposser 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: La solution injectable stérile Dexdomitor, administrée par voie intramusculaire à la dose de 500 mcg/m² ou par voie intraveineuse à la dose de 375 mcg/m², entraîne la sédation et de l'analgésie. Si la solution injectable stérile Dexdomitor est utilisée comme agent préanesthésique, la dose recommandée est de 125 ou 375 mcg/m² 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 dexmédométidine. 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 reçoivent 28 mcg/kg de chlorhydrate de dexmédométidine par voie intraveineuse, alors que les chiens de 30 kg en reçoivent plutôt 9 mcg/kg.

En raison de la faible valeur d'administration, il n'est pas possible d'administrer une dose adéquate 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.

Poids du chien (kg)	Sédation/analgésie chez le chien			
	Chlorhydrate de dexmédométidine, 375 mcg/m ² IV		Chlorhydrate de dexmédométidine, 500 mcg/m ² IM	
	mcg/kg	Dexdomitor mL	mcg/kg	Dexdomitor mL
2-3	28,1	0,12	40,0	0,15
3-4	23,5	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	14,0	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.

Poids du chien (kg)	Agent préanesthésique chez le chien			
	Chlorhydrate de dexmédométidine, 125 mcg/m ² IM		Chlorhydrate de dexmédométidine, 375 mcg/m ² IM	
	mcg/kg	Dexdomitor mL	mcg/kg	Dexdomitor 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	6,6	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 la solution injectable stérile Dexdomitor 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 la solution injectable stérile Dexdomitor administrée en préanesthésie, et la concentration de gaz anesthésiques nécessaire pour le maintien de l'anesthésie sera réduite de 40 à 60 %, selon la dose de la solution injectable stérile Dexdomitor administrée en préanesthésie.

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

Chats: La solution injectable stérile Dexdomitor, administrée par voie intramusculaire à la dose de 40 mcg/kg, entraîne 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'anesthésiques injectés 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 anesthésiques 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 dexmédométidine 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.

Poids du chat (kg)	Sédation/analgésie chez le chat			
	Chlorhydrate de dexmédométidine, 40 mcg/kg IM		Chlorhydrate de dexmédométidine, 125 mcg/m ² IV	
	mcg/kg	Dexdomitor mL	mcg/kg	Dexdomitor mL
1-2	40	0,1	40	0,1
2-3	40	0,2	40	0,2
3-4	40	0,3	40	0,3
4-6	40	0,4	40	0,4
6-7	40	0,5	40	0,5
7-8	40	0,6	40	0,6
8-10	40	0,7	40	0,7

PHARMACOLOGIE CLINIQUE: La dexmédométidine est un puissant agoniste non narcotique des récepteurs adrénergiques alpha, qui a des effets sédatifs et analgésiques. L'intensité et la durée de ces effets sont fonction de la dose reçue. L'administration de dexmédométidine 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 baroréflexe 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 dexmédométidine 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 fonction de la dose. La dexmédométidine 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 dexmédométidine provoque des contractions musculaires spontanées (spasmes) chez certains chiens. Enfin, chez le chat, la stimulation centrale du cerveau par des agonistes des récepteurs adrénergiques alpha, peut provoquer des vomissements.

CONTRE-INDICATIONS: La solution injectable stérile Dexdomitor 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 de ses excipients.

PRÉCAUTIONS: La solution injectable stérile Dexdomitor 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 la solution injectable stérile Dexdomitor chez le chat mené sur le terrain, quelques cas d'œdème pulmonaire retardé, parfois mortel, ont été signalés chez des chats ayant reçu la solution injectable stérile Dexdomitor. Dans ces cas, la dyspnée causée par l'œdème pulmonaire retardé est apparue jusqu'à 3 jours après l'administration de la solution injectable stérile Dexdomitor.

La solution injectable stérile Dexdomitor 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 dexmédométidine, 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 ayant reçu de la solution injectable stérile Dexdomitor devraient être étroitement surveillées.

Chez le chien, la solution injectable stérile Antisedan® (chlorhydrate d'alpamécétol) peut être administrée par annuler rapidement les effets de la solution injectable stérile Dexdomitor. Comme les effets analgésiques disparaissent au même titre que les effets sédatifs, un traitement visant le soulagement de la douleur pourrait devoir être envisagé.

L'administration d'alpamécétol à titre d'antagoniste de l'opioïde n'a pas été évaluée chez le chat.

Les animaux traités par la solution injectable stérile Dexdomitor peuvent présenter de l'apnée. Le risque est accru lorsque la solution injectable stérile Dexdomitor 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 Antisedan (chlorhydrate d'alpamécétol).

On peut aussi accroître la marge de sécurité 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 solution injectable stérile Dexdomitor.

La sédation par la solution injectable stérile Dexdomitor 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 la solution injectable stérile Dexdomitor doivent être garés au chaud à une température constante durant toute l'intervention, jusqu'à ce que les effets sédatifs se soient pleinement dissipés.

Chez les chiens, les animaux peuvent aussi présenter une élévation du taux de calcotcholamines endogènes peut diminuer la réponse pharmacologique aux agonistes des récepteurs adrénergiques alpha, tels que la dexmédométidine. Ainsi, les effets sédatifs et analgésiques peuvent être plus lents à apparaître chez les animaux agiles et peuvent être réduits en intensité, parfois même jusqu'à devenir inexistant. Par conséquent, il importe de laisser les chiens et les chats se reposser 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 qui pourrait entraîner la diminution du réflexe de clignement des yeux ou la baisse de production de larmes durant la sédation. La solution injectable stérile Dexdomitor peut provoquer des contractions musculaires spontanées (spasmes) chez certains chiens.

L'emploi de la solution injectable stérile Dexdomitor 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'anesthésiques.

L'analgésie qui découle de l'administration de la solution injectable stérile Dexdomitor comme agent préanesthésique est 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 peut provoquer une augmentation de la fréquence cardiaque chez le chat. L'administration d'anticholinergiques peut causer de l'hypertonie et une augmentation de la charge de travail du myocarde chez le chat; il faut donc soupeser les bénéfices et les risques associés à l'emploi d'anticholinergiques chez le chat. L'administration systématique d'anticholinergiques n'est pas recommandée.

Chez le chien, la solution injectable stérile Dexdomitor 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. La solution injectable stérile Dexdomitor n'a pas été évaluée chez des animaux âgés de moins de 16 semaines, chez des chats âgés de moins de 12 semaines ni chez des animaux âgés.

L'emploi de la solution injectable stérile Dexdomitor 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. Ne pas administrer aux humains.
Le chlorhydrate de dexmédométidine 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 (tympans ouïes) peut provoquer des réactions indésirables.
Les utilisateurs ayant une maladie cardiovasculaire (hypertension ou maladie cardiaque ischémique, par exemple) doivent prendre des précautions particulières pour éviter toute exposition à la solution injectable stérile Dexdomitor.

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.

La fiche technique santé-sécurité (FSTS) contient de plus amples renseignements sur la sécurité du produit au travail. Pour signaler des manifestations indésirables survenues chez les utilisateurs, ou pour obtenir une copie de la FSTS pour ce produit, composez le 1-800-461-0917.

INNOUITÉ CHEZ L'ANIMAL:
Étude d'innocuité chez le chien: Durant une étude d'innocuité, différentes doses de la solution injectable stérile Dexdomitor (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 béagles jeunes et en santé. Deux autres groupes d'animaux ont reçu 3 fois la dose recommandée (40 mg/kg) suite par trois administrations d'un antagoniste (solution injectable stérile Antisedan) à la dose recommandée, au 30 minutes. Ce protocole a été répété durant 5 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 de basses 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 basses de la température corporelle, 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 vomis. 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 basses 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 la solution injectable stérile Dexdomitor par voie intraveineuse, et il a diminué transitoirement, durant 60 minutes tout au plus, chez 2 des 12 chiens ayant reçu la solution injectable stérile Dexdomitor par voie intramusculaire. Parmi les 12 chiens, 1 a vomit 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 stérile Dexdomitor 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 par intraveineuse, les chiens ont reçu soit l'une de trois doses d'un anticholinergique, soit du triméthoprim/sulfaméthoxazole en association avec la solution injectable stérile Dexdomitor, soit de la solution injectable stérile Dexdomitor par voie intramusculaire. L'anticholinergique était administré pour prévenir ou traiter la diminution du rythme cardiaque causée par la solution injectable stérile Dexdomitor. 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 de la solution injectable stérile Dexdomitor 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 supra-ventriculaire ou contractions supra-ventriculaires prématurées	16
Tachycardie ventriculaire paroxystique	1
Extrasystoles ventriculaires bigémiques: contractions supra-ventriculaires prématurées; pouls alternatif	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 (quelque fréquentes chez certains chiens), et le rythme cardiaque revenait à son état initial dans les 55 minutes suivant l'administration de la solution injectable stérile Dexdomitor. Les chiens n'ont pas eu besoin d'un traitement antiarythmique, et aucun épisode d'arythmie n'a persisté ou n'a eu l'état clinique global des chiens participant à l'étude.

Solution injectable stérile Dexdomitor sans anticholinergique: Sans le médicament anticholinergique, la solution injectable stérile Dexdomitor a entraîné, en plus des arythmies, une sédation cliniquement significative accompagnée de basses statistiquement significatives de la fréquence cardiaque, de la fréquence respiratoire, du débit cardiaque, de la température artérielle pulmonaire et de la pression veineuse en système. 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 stérile Dexdomitor avait tendance à faire augmenter la résistance vasculaire pulmonaire. Administrée seule, la solution injectable stérile Dexdomitor n'a eu aucun effet statistiquement significatif sur la pression artérielle pulmonaire moyenne, le pH artériel, la pression artérielle an dioxyde de carbone et la pression artérielle en oxygène.

Solution injectable stérile Dexdomitor 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 stérile Dexdomitor. Administrée après la solution injectable stérile Dexdomitor, l'anticholinergique (aux doses élevées) a entraîné une hausse marquée de la fréquence cardiaque comparativement au traitement des blocs atrioventriculaires du deuxième degré. Lorsque les deux plus fortes doses d'anticholinergique ont été administrées en même temps que la solution injectable stérile Dexdomitor 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 la solution injectable stérile Dexdomitor permet d'obtenir les meilleurs résultats en ce qui a trait à la prévention de la bradycardie causée par la solution injectable stérile Dexdomitor chez le chien. L'emploi de routine d'anticholinergiques en même temps que la solution injectable stérile Dexdomitor 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, la solution injectable stérile Dexdomitor a été administrée par voie intramusculaire à raison de 1, 3 et 5 fois la dose recommandée de 40 mcg/kg (soit 40, 120 et 200 mcg/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 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 silencieuses dans tous les groupes recevant de la solution injectable stérile Dexdomitor. 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 s'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 la solution injectable stérile Dexdomitor, et les températures les plus basses ont été observées dans le groupe recevant 5 fois la dose recommandée, 6 heures après l'administration, chacun des 3 jours du traitement. Au total, 2 chats ont vomit (1 du groupe à 40 mcg/kg et 1 du groupe à 120 mcg/kg). Des opacités cornéennes ont été notées dans tous les groupes ayant reçu la solution injectable stérile Dexdomitor – celles-ci étaient transitoires, fonction de la dose et de la durée de la sédation et attribuables à un manque de lubrification de l'œil en raison de la fréquence de clignement des paupières durant la sédation. La solution injectable stérile Dexdomitor n'a pas eu d'effet sur les paramètres sanguins à l'histochimie 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 stérile Dexdomitor.

La solution injectable stérile Dexdomitor, 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 liés à une activité pharmacologique sur ces effets liés au bien-être de la dose.

Étude de toxicité aiguë chez le chat: Durant cette étude, 6 chats (3 mâles et 3 femelles) âgés de 7 mois ont reçu une injection intramusculaire unique de solution injectable stérile Dexdomitor à la dose de 400 mcg/kg, soit 10 fois la dose recommandée de 40 mcg/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, plêture de la peau et des gencives, salivation et écoulement oculaire aqueux. Tous les animaux saut un ont vomit entre 7 et 11 heures après l'administration. Les basses 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 brèves et réversibles chez 1 chat; l'arythmie transitoire, 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 résolus 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. Des élevations élevées des taux d'ALT, d'AST et de CK ont été détectées 24 heures après l'administration, et ils l'ont tendait 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.

RÉACTIONS INDÉSIRABLES:

Les renseignements qui suivent sont fondés sur les déclarations volontaires reçues après l'homologation du produit. Comme les réactions indésirables ne sont pas toutes signalées, il est généralement admis que leur nombre est significativement sous-estimé. Les réactions indésirables décrites ci-dessous reflètent les réactions déclarées et n'ont pas nécessairement un lien de causalité avec l'emploi du produit. Les réactions indésirables sont listées par système, en ordre croissant de fréquence:

Chiens

- Troubles systémiques: mort, léthargie, anorexie, manque d'efficacité, hyperthermie.
- Troubles du système cardio-vasculaire: bradycardie, arrêt cardiaque, arythmie, hypotension.
- Troubles neurologiques: convulsions, sédation, tremblements musculaires.
- Troubles du système digestif: vomissements, diarrhée, diarrhée hémorragique.
- Troubles des voies respiratoires: apnée, tachypnée.

Chats

- Troubles systémiques: mort, hyperthermie, hypothermie, léthargie, manque d'efficacité.
- Troubles neurologiques: ataxie, sédation.
- Troubles des voies respiratoires: dyspnée, tachypnée, apnée, œdème pulmonaire.
- Troubles du système cardio-vasculaire: arrêt cardiaque, bradycardie.
- Troubles du système digestif: hyposalivation, vomissements.

Étude sur la sédation et l'analgésie chez le chat menée sur le terrain: Durant l'étude d'innocuité menée sur le terrain, 106 chiens ont reçu la solution injectable stérile Dexdomitor et 107 chats ont reçu la solution injectable stérile Domitor® (chlorhydrate de dexmédométidine). Les chiens animés à l'étude représentaient 49 races différentes et étaient âgés de 16 semaines à 3 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.

	Dexdomitor		Domitor	
	n = 106	n = 107	n = 106	n = 10

Zoetis version date: March 8, 2022



Date: 01 Apr 2015		Time: 12:42				
Description	DEXDOMITOR SSOL 0.5 MG/ML 10 ML GVIAL 1 EA IFC ENG					
Market	Canada	Proof N°	01			
Supplier	Orion Finland	Component	Carton			
Supplier N°	133776-4	Pharma Code	120			
Perigord N°	246685	PAR	PAR-2015-0021129			
Colours		<table border="1"> <tr> <td>PMS 3285</td> <td>Black</td> </tr> <tr> <td>Varnish Free</td> <td>Profile</td> </tr> </table>	PMS 3285	Black	Varnish Free	Profile
PMS 3285	Black					
Varnish Free	Profile					
Perigordpremedia Telephone +353 (0)1 440 3222 info@perigordpremedia.com www.perigordpremedia.com		Perigord House Damastown Industrial Park Dublin 15 Ireland				

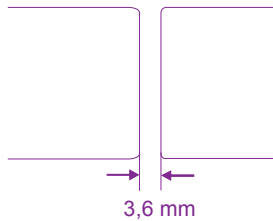
TEXT SIZE
 The BODY text
 on this A/W is at:
7.89 pt

Dimensions
 47 x 47 x 80 mm
Drawing Number
 B346



Zoetis version date: March 8, 2022

INTER-LABEL GAP



UNWINDING DIRECTION



	Perlgord premedia	Date: 29 Apr 14	Time: 16:22
Description	DEXDOMITOR SSOL 0.5 MG/ML 10 ML GVIAL 1 EA IFC ENG		
Market	Canada	Proof N°	04
Supplier N°	133774-2	Component	Label
Perigord N°	227492	Colour Bar Positions	N/A
Barcode N°	N/A	Drawing N°	N/A
Pages	1 of 1	Pharma Code	N/A
Dimensions	25 x 75 mm - IMAGE PRINTS @ 100%		
Notes	N/A		
Colours	02	PMS 3285	Black Profile
Supplier	Orion Finland		
Smallest Font Used	3.5 pt		
PAR Number	PAR-2014-0020345		
		This proof represents how this job will image on plate. Please check thoroughly to ensure it meets your requirements as NO liability will be accepted for consequential loss.	