

Zenalpha – label

Sterile / Stérile

DIN xxxxxxxx

Veterinary Use Only / Usage vétérinaire seulement

Pr Zenalpha

Medetomidine hydrochloride and Vatinoxan hydrochloride Injection /

Chlorhydrate de médétomidine et chlorhydrate de vatinoxan pour injection

0.5 mg/mL & 10 mg/mL

10 mL

Sedative and analgesic for intramuscular administration in dogs only.

See package insert for complete information.

Sédatif et analgésique pour administration intramusculaire chez les chiens seulement.

Voir la notice pour les informations complètes.

Dechra Veterinary Products Inc.

Lot :

Exp.:

Zenalpha – carton – front panel

Sterile / Stérile

DIN xxxxxxxx

Veterinary Use Only / Usage vétérinaire seulement

Pr Zenalpha

Medetomidine hydrochloride and Vatinoxan hydrochloride Injection /

Chlorhydrate de médétomidine et chlorhydrate de vatinoxan pour injection

WARNINGS: Keep out of reach of children. Consult package insert for complete warnings.

MISES EN GARDE: Garder hors de la portée des enfants. Se référer à la notice pour les mises en garde complètes.

10 mL

Zenalpha – carton – side panel - English

ACTIVE INGREDIENTS: Each mL contains 0.5 mg medetomidine hydrochloride and 10 mg vatinoxan hydrochloride.

PRESERVATIVES: Methylparaben 1.8 mg/mL and propylparaben 0.2 mg/mL.

INDICATIONS: Zenalpha is indicated for use as a sedative and analgesic to facilitate clinical examinations, clinical procedures, and minor surgical procedures in dogs only.

DOSAGE AND ADMINISTRATION: Zenalpha is administered at 1 mg/m² medetomidine and 20 mg/m² vatinoxan intramuscularly. Calculate the dose using 1 mg medetomidine/m² body surface area or use the dosing table in the package insert. Administer by intramuscular injection.

See package insert for complete information.

STORAGE: Store between 15 and 25°C in its carton to protect from light. Do not freeze. Discard any unused portion 3 months after first opening.

Zenalpha – carton – side panel - French

INGRÉDIENTS ACTIFS: Chaque ml renferme 0,5 mg de chlorhydrate de médétomidine et 10 mg de chlorhydrate de vatinoxan.

AGENTS DE CONSERVATION: Méthylparabène 1,8 mg/ml et propylparabène 0,2 mg/ml.

INDICATIONS: Zenalpa est indiqué comme sédatif et analgésique pour faciliter les examens cliniques, les procédures cliniques, et les chirurgies mineures chez les chiens seulement.

POSOLOGIE ET ADMINISTRATION: Zenalpa s'administre par voie intramusculaire à 1 mg/m² de médétomidine et 20 mg/m² de vatinoxan. Calculer la dose en utilisant 1 mg médétomidine/m² de surface corporelle ou en utilisant le tableau de posologie dans la notice. Administrer par injection intramusculaire.

Voir le feuillet pour les informations complètes.

ENTREPOSAGE: Entreposer entre 15 et 25°C dans sa boîte pour protéger de la lumière. Protéger du gel. Jeter toute portion inutilisée 3 mois après la première ouverture.

Zenalpa – carton – back panel

Date of opening / Date d'ouverture: _____

Dechra Veterinary Products Inc.

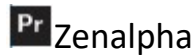
1 Holiday Avenue, East Tower, Suite 345, Pointe-Claire, Quebec, Canada, H9R 5N3

Lot :

Exp.:

Zenalpa – carton – Top panel

 Zenalpa



DIN xxxxxxxx

Medetomidine hydrochloride and Vatinoxan hydrochloride Injection

Veterinary Use Only

Sterile

THERAPEUTIC CLASSIFICATION

Sedative and Analgesic

DESCRIPTION

Zenalpha is a combination of medetomidine and vatinoxan hydrochlorides. Medetomidine is a racemic mixture containing the active enantiomer, dexmedetomidine, an α_2 -adrenoceptor agonist with sedative and analgesic properties. Vatinoxan is a peripherally selective α_2 -adrenoceptor antagonist, which partially counteracts the cardiovascular depressive effects of dexmedetomidine at peripheral α_2 -adrenoceptors, while preserving the centrally mediated sedative and analgesic effects of dexmedetomidine.

ACTIVE INGREDIENTS

Each mL contains 0.5 mg of Medetomidine hydrochloride and 10 mg of Vatinoxan hydrochloride.

Preservatives: Methylparaben 1.8 mg/mL and Propylparaben 0.2 mg/mL.

Excipients: mannitol 32.5 mg/mL, citric acid monohydrate 4.16 mg/mL, and water for injection.

INDICATION

Zenalpha is indicated for use as a sedative and analgesic to facilitate clinical examinations, clinical procedures, and minor surgical procedures in dogs only.

DOSAGE AND ADMINISTRATION

The dose for Zenalpha is based on body surface area (BSA) and is administered at $1\text{mg}/\text{m}^2$ medetomidine and $20\text{mg}/\text{m}^2$ vatinoxan intramuscularly to fasted dogs. Calculate the dose using $1\text{ mg medetomidine}/\text{m}^2$ BSA or use the dosing table below. **Note that the mg/kg dosage decreases as body weight increases.** The maximum number of punctures should not exceed 15 during normal use.

Table 1. **Intramuscular (IM) dose volume on basis of bodyweight**

Dog body weight		Dose volume
kg	lb	mL
2.0 to 3.0	4.4 to 7	0.3
3.1 to 4.0	7.1 to 9	0.4
4.1 to 5.0	9.1 to 11	0.6

5.1 to 10	11.1 to 22	0.8
10.1 to 13	22.1 to 29	1.0
13.1 to 15	29.1 to 33	1.2
15.1 to 20	33.1 to 44	1.4
20.1 to 25	44.1 to 55	1.6
25.1 to 30	55.1 to 66	1.8
30.1 to 33	66.1 to 73	2.0
33.1 to 37	73.1 to 81	2.2
37.1 to 45	81.1 to 99	2.4
45.1 to 50	99.1 to 110	2.6
50.1 to 55	110.1 to 121	2.8
55.1 to 60	121.1 to 132	3.0
60.1 to 65	132.1 to 143	3.2
65.1 to 70	143.1 to 154	3.4
70.1 to 80	154.1 to 176	3.6
>80	>176	3.8

After administration of Zenalpa, the dog should be allowed to rest quietly until evidence of sedation has occurred (5-15 minutes). The average duration of sedation is 43 minutes. As with all alpha₂-adrenoceptor agonists, onset of sedation may be delayed or may be inadequate in some dogs. Repeat dosing has not been evaluated.

Reversal of Zenalpa: Administration of IM atipamezole hydrochloride at the approved dose to reverse IM medetomidine hydrochloride results in reversal of the sedative and cardiovascular effects of Zenalpa. Reversal of sedation occurs within 5-10 minutes after administration of atipamezole hydrochloride.

CONTRAINDICATIONS

Do not use Zenalpa in dogs with cardiovascular disease, respiratory disorders, shock, severe debilitation, hypoglycemia or that are at risk of developing hypoglycemia, or are stressed due to extreme heat, cold or fatigue.

Zenalpa is contraindicated in dogs with a known sensitivity to medetomidine, vatinoxan or any of the excipients.

CAUTIONS

- For use in dogs only.

- Zenalpa should not be administered in the presence of preexisting hypotension, hypoxia or bradycardia. Due to the pronounced cardiovascular effects of alpha₂-adrenoceptor agonists, only clinically healthy dogs (American Society of Anesthesiologists [ASA] classes I and II) should be administered Zenalpa.
- The safe use of Zenalpa in dogs with hepatic or renal impairment has not been evaluated.
- Repeat dosing with Zenalpa has not been evaluated. Zenalpa is intended for short, minimally invasive procedures and has not been evaluated as a pre-anesthetic.
- Dogs should be monitored frequently during sedation for changes in heart rate, blood pressure, respiratory rate and body temperature. Tachycardia may occur in some dogs after recovery from sedation. Other cardiac arrhythmias (supraventricular premature contractions, 2nd or 3rd degree atrioventricular block, other ventricular arrhythmias) may also occur.
- In the event of hypoxia or apnea, supplemental oxygen should be administered.
- Following administration of Zenalpa, a decrease in body temperature may occur and an external heat source may be needed to maintain body temperature. Hypothermia may persist longer than sedation and analgesia.
- The sedative effect of Zenalpa will last longer than the analgesic effect. Additional analgesic(s) should be administered as needed (see Efficacy).
- Nervous, excited or agitated dogs with high levels of endogenous catecholamines may exhibit a reduced pharmacological response to Zenalpa (ineffectiveness). The onset of sedative/analgesic effects could be slowed, or the depth and duration of effects could be diminished or nonexistent. Therefore, allow the dog to rest quietly for 10 to 15 minutes after injection.
- With the alpha₂-adrenoceptor agonist drug class, including Zenalpa, the potential for isolated cases of hypersensitivity, including paradoxical response (excitation) exists.
- Zenalpa has only been evaluated in fasted dogs; therefore, the effects on fed dogs (for example occurrence of vomiting) has not been characterized.
- The concurrent use of anticholinergic medications and Zenalpa has not been evaluated.
- Zenalpa may decrease serum glucose in healthy dogs and this effect may persist longer than sedation (see Safety).
- The safe use of Zenalpa has not been evaluated in dogs younger than 4.5 months of age.
- The safe use of Zenalpa has not been evaluated in dogs that are pregnant, lactating, or intended for breeding.

WARNINGS

- Keep out of reach of children.
- Avoid skin, eye or mucosal contact. Use caution while handling and using filled syringes. Absorption of the active ingredients is possible following exposure via the skin, eye or mucosa. In case of accidental eye exposure, flush eyes with water for 15 minutes, remove contact lenses then continue to flush. In case of accidental skin exposure, wash with soap and water and remove contaminated clothing. If symptoms occur, seek the advice of a physician.
- In case of accidental oral intake or self-injection, seek medical advice immediately and show the package insert to the physician. DO NOT DRIVE as sedation, loss of consciousness, and changes in blood pressure may occur.
- Persons with cardiovascular disease (for example, hypertension or ischemic heart disease) should take special precautions to avoid any exposure to this product.
- Pregnant women should exercise special caution to avoid exposure. Uterine contractions and decreased fetal blood pressure may occur after accidental systemic exposure.

- Persons with known hypersensitivity to any of the ingredients should avoid contact with Zenalpa.
- 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.

Note to physician: Zenalpa contains medetomidine, an alpha₂-adrenoceptor agonist, in combination with vatinoxan, a peripherally selective alpha₂-adrenoceptor antagonist. Symptoms after absorption or accidental self-injection may include dose-dependent sedation, respiratory depression, bradycardia, tachycardia, and hypotension.

ADVERSE REACTIONS

In a field study safety evaluation, 110 dogs received Zenalpa and 113 received dexmedetomidine (control group) for sedation. Dogs ranged in age from 5 months to 14.5 years, weighed 2.3 to 70 kg, and represented purebreds and breed mixes. Adverse events possibly or probably associated with the test drug are listed in the following table:

Table 2. Adverse reactions during the field study

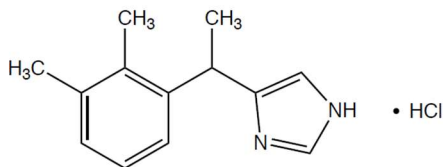
Adverse Event	Number of dogs affected (%)	
	Zenalpa (N=110)	Dexmedetomidine (N=113)
Injection reaction	28 (25.5%)	9 (8.0%)
Diarrhea	4 (3.6%)	0 (0%)
Muscle tremor	2 (1.8%)	0 (0%)
Colitis	2 (1.8%)	0 (0%)
Hypothermia*	1 (0.9%)	13 (11.5%)
Vomiting	1 (0.9%)	6 (5.3%)
Involuntary defecation	1 (0.9%)	0 (0%)
Nausea	1 (0.9%)	0 (0%)
Tachycardia, transient	1 (0.9%)	0 (0%)

*Hypothermia that necessitated use of an external heat source

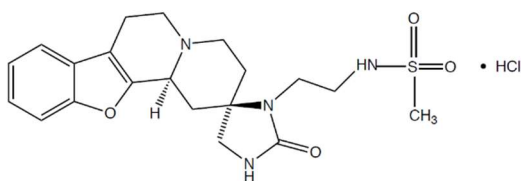
Decreased body temperature occurred within 30 minutes after administration for some dogs in both treatment groups and lasted up to 2 hours in the Zenalpa group and 2-6 hours in the control group. There were 57/110 dogs (51.8%) in the Zenalpa group and 77/113 dogs (68.1%) in the control group that had a body temperature $\leq 37.2^{\circ}\text{C}$. The respiratory rates decreased in both groups within 5 minutes post dose compared to baseline. The group mean respiratory rate in the Zenalpa group decreased earlier and recovered faster than the control group. Thirty-nine dogs out of 110 (35.4%) in the Zenalpa group and 33/113 dogs (29.2%) in the control group had respiratory rates < 10 breaths per minute (bpm) during the study. The group mean respiratory rate in the Zenalpa group was lowest at 30 minutes post-treatment (14 bpm) and in the control group was lowest at 90 minutes post-treatment (15.5 bpm). Mucous membrane color and capillary refill time were normal for all dogs at all timepoints during the study.

CLINICAL PHARMACOLOGY

Medetomidine hydrochloride has the chemical name (S,R)-4-[1-(2,3-dimethylphenylethyl)-1H-imidazole monohydrochloride. It is a white, crystalline, water soluble substance having a molecular weight of 237 g/mol. The molecular formula is C₁₃H₁₆N₂ HCl and the structural formula is:



Vatinoxan hydrochloride has the chemical name N-{2-[(2R,12bS)-2'-oxo-1,3,4,6,7,12b-hexahydrospiro[benzofuro[2,3-a]quinolizine-2,4'-imidazolidin]-3'-yl]ethyl} methanesulfonamide monohydrochloride. It is a white to pale yellow, crystalline substance, sparingly soluble in water and having a molecular weight of 455 g/mol. The molecular formula is $C_{20}H_{26}N_4O_4S$ HCl and the structural formula is:



Medetomidine is a potent non-narcotic α_2 adrenoceptor agonist which produces sedation and analgesia. These effects are dose dependent in depth and duration. Medetomidine is a racemic mixture containing the active enantiomer dexmedetomidine. Within the central nervous system, sympathetic neurotransmission is inhibited and the level of consciousness decreases. Respiratory rate and body temperature can also decrease. In the peripheral vasculature, medetomidine stimulates α_2 -adrenoceptors within vascular smooth muscle which induces vasoconstriction and hypertension which consequently decreases the heart rate and cardiac output. Dexmedetomidine also induces a number of other α_2 -adrenoceptor mediated effects, which include piloerection, depression of motor and secretory functions of the gastrointestinal tract, diuresis and hyperglycemia.

Vatinoxan is a peripherally selective α_2 -adrenoceptor antagonist which lacks activity in the central nervous system. By limiting its effects to peripheral organ systems, vatinoxan will prevent or attenuate the cardiovascular and other effects of dexmedetomidine outside the central nervous system when administered simultaneously with the α_2 -adrenoceptor agonist. The central effects of medetomidine remain unaltered, although vatinoxan will reduce the duration of sedation and analgesia induced by dexmedetomidine, predominantly by increasing the clearance of the latter via improving the cardiovascular function.

No pharmacokinetic assessment was performed on Zenalpha [medetomidine (1 mg/m^2) + vatinoxan (20 mg/m^2)]. However, after IM administration of a pilot formulation of medetomidine (1 mg/m^2) + vatinoxan (30 mg/m^2), both medetomidine and vatinoxan were rapidly and highly absorbed from the injection site. Maximal plasma concentration was reached at 12.6 ± 4.7 (mean \pm standard deviation) minutes and 17.5 ± 7.4 minutes for dexmedetomidine (the active enantiomer of medetomidine) and vatinoxan, respectively. Vatinoxan increased the volume of distribution and the clearance of dexmedetomidine. Thus, the clearance of dexmedetomidine was increased two-fold when given in combination with vatinoxan. The same phenomena were observed also with intravenous administration.

Medetomidine plasma protein binding is high (85-90%). Medetomidine is mainly oxidized in the liver, a smaller amount undergoes methylation in the kidneys, and excretion is mainly via urine. Vatinoxan plasma protein binding is approximately 70%. Low levels are detectable in the central nervous system. Only a small amount (<5%) of vatinoxan dose has been found to be excreted via the urine.

SAFETY

In a 4-day laboratory study using final market formulation, 32 healthy Beagle dogs (4 dogs/sex/group) aged 4.5 - 6.5 months were administered saline control, 1/20 medetomidine/vatinoxan, 3/60 medetomidine/vatinoxan, or 5/100 medetomidine/vatinoxan mg/m² Body Surface Area (BSA) by intravenous injection. These Zenalpa doses correspond to 1, 3, or 5X the recommended intramuscular dose. The administration of Zenalpa resulted in sedation, hypotension, hypothermia, and initially sinus bradycardia followed later by sinus tachycardia as the dogs recovered from sedation. Generally, dogs were provided supplemental heat support starting at 1 or 2 hours post-dose and continuing through 4 hours post-dose. Dogs recovered from sedation within 4 hours for the 1X group and 4-8 hours for the 3 and 5X groups. Physiologic variables returned to baseline within 8 hours post-dose in all dose groups. Bloodwork was evaluated 3-4 hours post-dose. Two dogs in the 5X group had decreased blood glucose on post-dose bloodwork. One dog in the 1X group and one dog in the 3X group had decreased potassium on post-dose bloodwork. Clinical observations included mucoid, soft, or watery feces and observations of salivation, trembling, tremors, vocalization, defecation or vomiting after dosing, injected sclera, struggling after dosing, and skin cool to touch. There were no Zenalpa-related effects on moribundity, body weight, ophthalmological examinations, mucous membrane color, capillary refill time, gross pathology observations, organ weights, or histopathological findings.

EFFICACY

A prospective, randomized, masked, multi-center study was conducted at six veterinary clinics to evaluate the effectiveness of Zenalpa to provide sedation and analgesia for non-painful or mildly painful, non-invasive procedures and examinations in client-owned dogs. Efficacy was evaluated in 208 of the 223 enrolled dogs (109 in the Zenalpa group and 99 in the control group). Dogs ranged in age from 5 months to 14.5 years, weighed 2.3 to 70 kg, and represented purebreds and breed mixes. Dogs received one IM injection of Zenalpa at 1 mg/m² medetomidine and 20 mg/m² vatinoxan, or dexmedetomidine at 0.5 mg/m² (control group) to produce sedation prior to conduct of the examination or procedure. Procedures included: radiographic examination or diagnostic imaging, ear examination and treatment, eye examination and treatment, anal sac treatment, dermatological examination and procedures, dental examination, dental biopsy, dental minor extraction, fine needle aspiration/superficial biopsy, minor surgery to removed dermal masses, drain seroma or abscess, nail trimming, coat grooming, joint injection, venous blood draw and intravenous catheter placement. Many dogs underwent more than one procedure while sedated.

Efficacy of Zenalpa was based on: 1) the ability to complete the planned examination or procedure while the dog was sedated, and 2) demonstration of less severe cardiovascular adverse effects (determined by heart rate) compared to the control group. Respiratory rate, body temperature, analgesia, and adverse reactions were evaluated as secondary variables for the safety assessment. Dogs were evaluated at 5, 15, 30, 60, and 90 minutes and 2, 3, 4, 5 and 6 hours post-treatment. The success rate for ability to complete the procedure was 94.5% (103/109) in the Zenalpa group and 90.9% (90/99) in the control group. The Zenalpa group mean heart rate remained within the normal range (60-140 bpm), while the control group mean heart rate was below normal from 5-180 minutes post-

treatment. The mean heart rate in the Zenalpha group was lowest at 15 minutes (64 bpm) and the mean heart rate in the control group was lowest at 90 minutes (45 bpm). There were 9 dogs (8.3%) in the Zenalpha group and 54 dogs (52.4%) in the control group that had heart rates <40 beats per minute (bpm) during sedation. Zenalpha met the criteria for success because it was not inferior to the control product for sedation and completion of the procedure and provided a decrease in the occurrence of bradycardia.

Dogs in the Zenalpha group typically had a shorter time to onset of sedation and shorter duration of sedation compared to the control group. The mean time to onset of sedation was 14 minutes in the Zenalpha group and 18 minutes in the control group. The mean duration of sedation in the Zenalpha group was 43 minutes (maximum of 104 min.) and in the control group was 101 minutes (maximum 5 hrs. 43 min.). The analgesic effects in the Zenalpha and the control groups were similar and both waned with the loss of sedation.

The results of the field study demonstrated that Zenalpha is safe and efficacious, and provides sedation and analgesia needed to perform common non-painful or mildly painful veterinary examinations and procedures. Dogs treated with Zenalpha had a shorter time to onset of sedation, shorter duration of sedation (recovered quicker), and less cardiovascular and respiratory depression and adverse reactions compared to dogs in the control group.

STORAGE

Store between 15 and 25°C in its carton to protect from light. Do not freeze. Discard any unused portion 3 months after first opening.

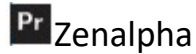
HOW SUPPLIED

10 mL multi-dose vial

Dechra Veterinary Products Inc.

1 Holiday Avenue, East Tower, Suite 345, Pointe-Claire, Quebec, Canada, H9R 5N3

Revision Date : March 2023



DIN xxxxxxxx

Chlorhydrate de médétomidine et chlorhydrate de vatinoxan pour injection

Usage vétérinaire seulement

Stérile

CLASSE THÉRAPEUTIQUE

Sédatif et analgésique

DESCRIPTION

Zenalpha est une combinaison de chlorhydrates de médétomidine et de vatinoxan. La médétomidine est un mélange racémique de l'énantiomère actif, dexmédétomidine, un agoniste des adrénorécepteurs α_2 avec des propriétés sédatif et analgésique. Le vatinoxan est un antagoniste sélectif des adrénorécepteurs α_2 périphériques qui contre partiellement les effets cardiovasculaires dépresseurs de la dexmédétomidine au niveau des adrénorécepteurs α_2 périphériques, tout en préservant les effets centraux sédatif et analgésique médiés par dexmédétomidine.

INGRÉDIENTS ACTIFS

Chaque ml renferme 0,5 mg de chlorhydrate de médétomidine et 10 mg de chlorhydrate de vatinoxan.

Agents de conservation: Méthylparabène 1,8 mg/ml et propylparabène 0,2 mg/ml.

Excipients: mannitol (32,5 mg/ml), acide citrique monohydraté (4,16 mg/ml), et eau pour injection.

INDICATION

Zenalpha est indiqué comme sédatif et analgésique pour faciliter les examens cliniques, les procédures cliniques, et les chirurgies mineures chez les chiens seulement.

POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

La dose de Zenalpha est basée sur la surface corporelle et s'administre par voie intramusculaire à 1 mg/m² de médétomidine et 20 mg/m² de vatinoxan au chien à jeun. Calculer la dose en utilisant 1 mg médétomidine/m² de surface corporelle ou en utilisant le tableau posologique ci-dessous. **Notez que la posologie en mg/kg diminue lorsque le poids corporel augmente.** Le nombre maximal de ponctions ne devrait pas dépasser 15 lors d'un usage normal.

Tableau 1. volume de la dose intramusculaire (IM) selon le poids corporel

Poids corporel du chien		Volume de la dose
kg	lb	ml
2,0 à 3,0	4,4 à 7	0,3
3,1 à 4,0	7,1 à 9	0,4

4,1 à 5,0	9,1 à 11	0,6
5,1 à 10	11,1 à 22	0,8
10,1 à 13	22,1 à 29	1,0
13,1 à 15	29,1 à 33	1,2
15,1 à 20	33,1 à 44	1,4
20,1 à 25	44,1 à 55	1,6
25,1 à 30	55,1 à 66	1,8
30,1 à 33	66,1 à 73	2,0
33,1 à 37	73,1 à 81	2,2
37,1 à 45	81,1 à 99	2,4
45,1 à 50	99,1 à 110	2,6
50,1 à 55	110,1 à 121	2,8
55,1 à 60	121,1 à 132	3,0
60,1 à 65	132,1 à 143	3,2
65,1 à 70	143,1 à 154	3,4
70,1 à 80	154,1 à 176	3,6
>80	>176	3,8

Après l'administration de Zenalpa, le chien devrait pouvoir se reposer tranquillement jusqu'à l'apparition de signes de sédation (5 à 15 minutes). La durée moyenne de la sédation est de 43 minutes. Comme avec tous les agonistes des adrénorécepteurs α_2 , le début de la sédation peut être retardé ou peut être insuffisant chez certains chiens. L'administration de doses répétées n'a pas été évaluée.

Inversion de Zenalpa : l'administration de chlorhydrate d'atipamézole IM à la dose approuvée pour l'inversion du chlorhydrate de médétomidine IM entraîne une inversion des effets sédatif et cardiovasculaire de Zenalpa. L'inversion de la sédation se produit dans les 5 à 10 minutes suivant l'administration de chlorhydrate d'atipamézole.

CONTRE-INDICATIONS

N'utilisez pas Zenalpa chez les chiens souffrant de maladie cardiovasculaire, de troubles respiratoires, de choc, d'affaiblissement sévère, d'hypoglycémie ou qui risquent de développer une hypoglycémie, ou qui sont stressés en raison de la chaleur, du froid ou de la fatigue extrêmes.

Zenalpa est contre-indiqué chez les chiens présentant une sensibilité connue à la médétomidine, au vatinoxan ou à un des excipients.

PRÉCAUTIONS

- Pour usage chez le chien seulement.
- Zenalpa ne devrait pas être administré en cas d'hypotension, d'hypoxie ou de bradycardie préexistantes. En raison des effets cardiovasculaires prononcés des agonistes des adrénorécepteurs alpha₂, uniquement des chiens cliniquement sains (classes I et II de la Société Américaine des Anesthésiologistes [ASA]) devraient recevoir Zenalpa.
- La sécurité d'utilisation de Zenalpa chez les chiens atteints d'insuffisance hépatique ou rénale n'a pas été évaluée.
- L'administration répétée de Zenalpa n'a pas été évaluée. Zenalpa est destiné à des procédures courtes et peu invasives, et n'a pas été évalué comme un pré-anesthésique.
- Les chiens devraient être surveillés fréquemment pendant la sédation pour des changements de fréquence cardiaque, de pression artérielle, de fréquence respiratoire et de température corporelle. Une tachycardie peut survenir chez certains chiens après la récupération de la sédation. D'autres arythmies cardiaques (contractions supraventriculaires prématurées, bloc auriculo-ventriculaire du 2^e ou 3^e degré, autres arythmies ventriculaires) pourraient aussi survenir.
- En cas d'hypoxie ou d'apnée, un supplément d'oxygène devrait être administré.
- Après l'administration de Zenalpa, une diminution de la température corporelle peut survenir et une source de chaleur externe peut être nécessaire pour maintenir la température corporelle. L'hypothermie peut persister plus longtemps que la sédation et l'analgésie.
- L'effet sédatif de Zenalpa durera plus longtemps que l'effet analgésique. Des analgésiques supplémentaires devraient être administrés au besoin (voir Efficacité).
- Les chiens nerveux, excités ou agités avec des niveaux élevés de catécholamines endogènes peuvent présenter une réponse pharmacologique réduite à Zenalpa (inefficacité). L'apparition des effets sédatif/analgésique pourrait être ralentie, ou la profondeur et la durée des effets pourraient être diminuées ou inexistantes. Par conséquent, laissez le chien se reposer tranquillement pendant 10 à 15 minutes après l'injection.
- Avec la classe de médicaments des agonistes des adrénorécepteurs alpha₂, y compris Zenalpa, il existe un potentiel de cas isolés d'hypersensibilité, y compris une réponse paradoxale (excitation).
- Zenalpa n'a été évalué que chez des chiens à jeun; par conséquent, les effets sur les chiens nourris (survenue de vomissements par exemple) n'ont pas été caractérisés.
- L'utilisation concomitante de médicaments anticholinergiques et de Zenalpa n'a pas été évaluée.
- Zenalpa pourrait diminuer la glycémie chez les chiens en bonne santé et cet effet pourrait persister plus longtemps que la sédation (voir Innocuité).
- La sécurité d'utilisation de Zenalpa n'a pas été évaluée chez les chiens de moins de 4,5 mois d'âge.
- La sécurité d'utilisation de Zenalpa n'a pas été évaluée chez les chiennes gravides, allaitantes ou les chiens destinés à la reproduction.

MISES EN GARDE

- Garder hors de la portée des enfants.
- Éviter le contact avec la peau, les yeux ou les muqueuses. Soyez prudent lors de la manipulation et de l'utilisation de seringues remplies. L'absorption des ingrédients actifs est possible après une exposition par la peau, les yeux ou les muqueuses. En cas d'exposition accidentelle des yeux, rincer les yeux à l'eau pendant 15 minutes, retirer lentilles de contact puis continuer à rincer. En cas d'exposition accidentelle de la peau, laver avec du savon et de l'eau et enlever les vêtements contaminés. Si des symptômes apparaissent, demandez l'avis d'un médecin.

- En cas de prise orale accidentelle ou d'auto-injection, consulter immédiatement un médecin et lui montrer la notice d'emballage. NE CONDUISEZ PAS car de la sédation, une perte de conscience et des modifications de la pression artérielle pourraient survenir.
- Les personnes atteintes de maladies cardiovasculaires (hypertension ou cardiopathie ischémique par exemple) doivent prendre des précautions particulières pour éviter toute exposition à ce produit.
- Les femmes enceintes doivent faire preuve d'une prudence particulière pour éviter l'exposition. Des contractions utérines et une diminution de la pression artérielle fœtale pourraient survenir après une exposition systémique accidentelle.
- Les personnes présentant une hypersensibilité connue à l'un des ingrédients devraient éviter tout contact avec Zenalpa.
- Des précautions devraient être prises lors de la manipulation d'animaux sous sédation. Une manipulation ou tout autre stimuli, y compris le bruit, pourraient provoquer une réaction de défense chez un animal qui semble être fortement sous sédatif.

Note au médecin : Zenalpa contient de la médétomidine, un agoniste des adrénorécepteurs α_2 , en combinaison avec le vatinoxan, un antagoniste sélectif des adrénorécepteurs α_2 périphériques. Les symptômes après absorption ou auto-injection accidentelle peuvent inclure sédation dose-dépendante, dépression respiratoire, bradycardie, tachycardie et hypotension.

RÉACTIONS INDÉSIRABLES

Dans une évaluation de l'innocuité au cours d'une étude sur le terrain, 110 chiens ont reçu Zenalpa et 113 ont reçu de la dexmédétomidine (groupe témoin) pour la sédation. Les chiens étaient âgés de 5 mois à 14,5 ans, pesaient de 2,3 à 70 kg et représentaient des races pures et croisées. Les réactions indésirables possiblement ou probablement associées au médicament testé sont énumérées dans le tableau suivant :

Tableau 2. Réactions indésirable au cours d'une étude sur le terrain

Réaction indésirable	Nombre de chiens affectés (%)	
	Zenalpa (N=110)	Dexmédétomidine (N=113)
Réaction à l'injection	28 (25,5%)	9 (8,0%)
Diarrhée	4 (3,6%)	0 (0%)
Tremblements musculaires	2 (1,8%)	0 (0%)
Colite	2 (1,8%)	0 (0%)
Hypothermie*	1 (0,9%)	13 (11,5%)
Vomissement	1 (0,9%)	6 (5,3%)
Défécation involontaire	1 (0,9%)	0 (0%)
Nausée	1 (0,9%)	0 (0%)
Tachycardie, transitoire	1 (0,9%)	0 (0%)

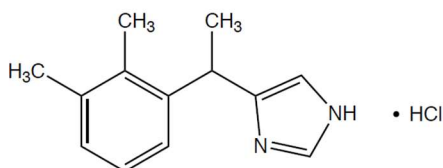
*Hypothermie nécessitant l'utilisation d'une source externe de chaleur

Une diminution de la température corporelle s'est produite dans les 30 minutes suivant l'administration chez certains chiens dans les deux groupes de traitement et a duré jusqu'à 2 heures dans le groupe Zenalpa et 2 à 6 heures dans le groupe témoin. Il y avait 57/110 chiens (51,8%) dans le groupe Zenalpa et 77/113 chiens (68,1 %) dans le groupe témoin qui avaient une température corporelle $\leq 37,2$ °C. Par rapport aux valeurs initiales, les fréquences respiratoires ont diminué dans les deux groupes dans les 5 minutes suivant la dose. La fréquence respiratoire moyenne dans le groupe Zenalpa a diminué plus tôt et remonté plus rapidement comparativement au groupe témoin. Trente-neuf chiens

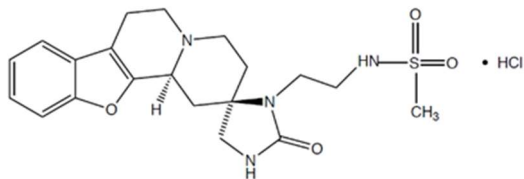
sur 110 (35,4 %) dans le groupe Zenalpa et 33 sur 113 (29,2 %) dans le groupe témoin avaient une fréquence respiratoire < 10 respirations par minute (rpm) au cours de l'étude. La fréquence respiratoire moyenne du groupe Zenalpa était la plus basse 30 minutes après le traitement (14 rpm) et dans le groupe témoin était la plus basse 90 minutes après le traitement (15,5 rpm). La couleur des muqueuses et le temps de remplissage capillaire étaient normaux pour tous les chiens à tous les moments pendant l'étude.

PHARMACOLOGIE CLINIQUE

Le chlorhydrate de médétomidine a la dénomination chimique monochlorhydrate de (S,R)-4-[1-(2,3-diméthylphényl)éthyl]-1H-imidazole. C'est une substance blanche, cristalline, soluble ayant un poids moléculaire de 237 g/mol. Sa formule chimique est $C_{13}H_{16}N_2$ HCl est sa formule structurelle est:



Le chlorhydrate de vatinoxan a la dénomination chimique monochlorhydrate de N-{2-[(2R,12bS)-2'-oxo-1,3,4,6,7,12b-hexahydrospiro[benzofuro[2,3-a]quinolizine-2,4'-imidazolidin]-3'-yl]éthyl} méthane sulfonamide. C'est une substance de blanche à jaune pâle, cristalline, peu soluble dans l'eau et ayant un poids moléculaire de 455 g/mol. Sa formule moléculaire est $C_{20}H_{26}N_4O_4S$ HCl et sa formule structurelle est:



La médétomidine est un puissant agoniste non narcotique des adrénorécepteurs α_2 qui produit une sédation et une analgésie. Ces effets dépendent de la dose pour ce qui est de la profondeur et de la durée. La médétomidine est un mélange racémique contenant l'énantiomère actif dexmédétomidine. Au sein du système nerveux central, la neurotransmission sympathique est inhibée et le niveau de conscience diminue. La fréquence respiratoire et la température corporelle peuvent également diminuer. Dans le système vasculaire périphérique, la médétomidine stimule les adrénorécepteurs α_2 dans le muscle lisse vasculaire, ce qui induit une vasoconstriction et une hypertension qui diminuent par conséquent la fréquence cardiaque et le débit cardiaque. La dexmédétomidine induit également un certain nombre d'autres effets médiés par les adrénorécepteurs α_2 , notamment la piloérection, la dépression des fonctions motrices et sécrétoires du tractus gastro-intestinal, la diurèse et l'hyperglycémie.

Le vatinoxan est un antagoniste sélectif des adrénorécepteurs α_2 périphériques qui n'agit pas dans le système nerveux central. En limitant ses effets aux systèmes des organes périphériques, le vatinoxan prévient ou atténue les effets cardiovasculaires et autres de la dexmédétomidine en dehors du système nerveux central lorsqu'il est administré simultanément avec un agoniste des récepteurs adrénorécepteurs α_2 . Les effets centraux de la médétomidine restent inchangés, bien que le vatinoxan réduise la durée de la sédation et de l'analgésie induites par la dexmédétomidine,

principalement en augmentant la clairance de cette dernière via l'amélioration de la fonction cardiovasculaire.

Aucune évaluation pharmacocinétique n'a été réalisée sur Zenalpa [médétomidine (1 mg/m²) + vatinoxan (20 mg/m²)]. Cependant, après administration IM d'une formulation pilote de médétomidine (1 mg/m²) + vatinoxan (30 mg/m²), la médétomidine et le vatinoxan ont été rapidement et fortement absorbés au site d'injection. La concentration plasmatique maximale a été atteinte à 12,6 ± 4,7 (moyenne ± écart type) minutes et 17,5 ± 7,4 minutes pour la dexmédétomidine (l'énantiomère actif de la médétomidine) et le vatinoxan, respectivement. Le vatinoxan a augmenté le volume de distribution et la clairance de la dexmédétomidine. Ainsi, la clairance de la dexmédétomidine a été multipliée par deux lorsqu'elle était administrée en association avec le vatinoxan. Les mêmes phénomènes ont également été observés avec l'administration intraveineuse.

La liaison de la médétomidine aux protéines plasmatiques est élevée (85-90 %). La médétomidine est principalement oxydée dans le foie, une plus petite quantité subit une méthylation dans les reins et l'excrétion se fait principalement par l'urine. La liaison du vatinoxan aux protéines plasmatiques est d'environ 70 %. De faibles niveaux sont détectables dans le système nerveux central. Seule une petite quantité (<5%) d'une dose de vatinoxan est excrétée par l'urine.

INNOCUITÉ

Dans une étude de laboratoire de 4 jours utilisant la formulation commerciale finale, 32 chiens Beagle en bonne santé (4 chiens/sexe/groupe) âgés de 4,5 à 6,5 mois ont reçu une solution saline témoin, 1/20 médétomidine/vatinoxan, 3/60 médétomidine/vatinoxan, ou 5 /100 médétomidine/vatinoxan mg/m² de surface corporelle par injection intraveineuse. Ces doses de Zenalpa correspondent à 1, 3 ou 5 fois la dose intramusculaire recommandée. L'administration de Zenalpa a entraîné une sédation, une hypotension, une hypothermie et initialement une bradycardie sinusale suivie plus tard d'une tachycardie sinusale alors que les chiens se remettaient de la sédation. En général, les chiens ont reçu un soutien thermique supplémentaire commençant 1 ou 2 heures après la dose et se poursuivant jusqu'à 4 heures après la dose. Les chiens ont récupéré de la sédation dans les 4 heures pour le groupe 1X et 4-8 heures pour les groupes 3 et 5X. Les variables physiologiques sont revenues à la ligne de base dans les 8 heures post-dose dans tous les groupes de dose. Des analyses sanguines ont été effectuées 3 à 4 heures après la dose. Deux chiens du groupe 5X présentaient une diminution de la glycémie lors des analyses sanguines post-dose. Un chien du groupe 1X et un chien du groupe 3X présentaient une diminution du potassium lors des analyses sanguines post-dose. Les observations cliniques comprenaient des matières fécales mucoïdes, molles ou aqueuses et des observations de salivation, de tremblements, de vocalisation, de défécation ou de vomissements après l'administration, de sclérotique injectée, de lutte après l'administration et de peau froide au toucher. Il n'y a eu aucun effet lié à Zenalpa sur la moribondité, le poids corporel, les examens ophtalmologiques, la couleur des muqueuses, le temps de remplissage capillaire, les observations pathologiques macroscopiques, le poids des organes ou les résultats histopathologiques.

EFFICACITÉ

Une étude multicentrique prospective, randomisée, masquée a été menée dans six cliniques vétérinaires pour évaluer l'efficacité de Zenalpa à procurer une sédation et une analgésie pour les procédures et examens non douloureux ou légèrement douloureux et non invasifs chez des chiens appartenant à des clients. L'efficacité a été évaluée chez 208 des 223 chiens inscrits (109 dans le groupe Zenalpa et 99 dans le groupe témoin). Les chiens étaient âgés de 5 mois à 14,5 ans, pesaient de 2,3 à

70 kg et représentaient des races pures et croisées. Les chiens ont reçu une injection IM de Zenalpa à 1 mg/m² de médétomidine et 20 mg/m² de vatinoxan, ou de dexmédétomidine à 0,5 mg/m² (groupe témoin) pour produire une sédation avant la réalisation de l'examen ou de la procédure. Les procédures comprenaient : examen radiographique ou imagerie diagnostique, examen et traitement des oreilles, examen et traitement des yeux, traitement au niveau d'un sac anal, examen et procédures dermatologiques, examen dentaire, biopsie dentaire, extraction dentaire mineure, aspiration à l'aiguille fine/biopsie superficielle, chirurgie mineure pour enlever des masses cutanées, drainer un séroma ou un abcès, la coupe des griffes, le toilettage du pelage, l'injection articulaire, la prise de sang veineux et la mise en place d'un cathéter intraveineux. De nombreux chiens ont subi plus d'une procédure sous sédation.

L'efficacité de Zenalpa était basée sur : 1) la capacité à terminer l'examen ou la procédure planifiée pendant que le chien était sous sédation, et 2) la démonstration d'effets indésirables cardiovasculaires moins graves (déterminés par la fréquence cardiaque) par rapport au groupe témoin. La fréquence respiratoire, la température corporelle, l'analgésie et les effets indésirables ont été évalués en tant que variables secondaires pour l'évaluation de l'innocuité. Les chiens ont été évalués à 5, 15, 30, 60 et 90 minutes et 2, 3, 4, 5 et 6 heures après le traitement. Le taux de réussite de la capacité à terminer la procédure était de 94,5 % (103/109) dans le groupe Zenalpa et de 90,9 % (90/99) dans le groupe témoin. La fréquence cardiaque moyenne du groupe Zenalpa est restée dans la plage normale (60-140 bpm), tandis que la fréquence cardiaque moyenne du groupe témoin était inférieure à la normale de 5 à 180 minutes après le traitement. La fréquence cardiaque moyenne dans le groupe Zenalpa était la plus basse à 15 minutes (64 bpm) et la fréquence cardiaque moyenne dans le groupe témoin était la plus basse à 90 minutes (45 bpm). Il y avait 9 chiens (8,3 %) dans le groupe Zenalpa et 54 chiens (52,4 %) dans le groupe témoin qui avaient une fréquence cardiaque < 40 battements par minute (bpm) pendant la sédation. Zenalpa a répondu aux critères d'efficacité car il n'était pas inférieur au produit de contrôle pour la sédation et l'achèvement de la procédure et car il a permis une diminution de la survenue de bradycardie.

Les chiens du groupe Zenalpa avaient généralement un délai d'apparition de la sédation plus court et une durée de sédation plus courte par rapport au groupe témoin. Le délai moyen d'apparition de la sédation était de 14 minutes dans le groupe Zenalpa et de 18 minutes dans le groupe témoin. La durée moyenne de sédation dans le groupe Zenalpa était de 43 minutes (maximum 104 minutes) et dans le groupe témoin était de 101 minutes (maximum 5 heures 43 minutes). Les effets analgésiques dans le groupe Zenalpa et le groupe témoin étaient similaires et ont tous deux diminué avec la perte de la sédation.

Les résultats de l'étude sur le terrain ont démontré que Zenalpa est sûr et efficace, et procure la sédation et l'analgésie nécessaires pour effectuer des examens et procédures vétérinaires courants non douloureux ou légèrement douloureux. Les chiens traités avec Zenalpa ont présenté un délai d'apparition de la sédation plus court, une durée de sédation plus courte (récupération plus rapide) et moins de dépression cardiovasculaire et respiratoire et d'effets indésirables par rapport aux chiens du groupe témoin.

ENTREPOSAGE

Entreposer entre 15 et 25°C dans sa boîte pour protéger de la lumière. Protéger du gel. Jeter toute portion inutilisée 3 mois après la première ouverture.

PRÉSENTATIONS

Flacon multidoses de 10 ml disponible.

Dechra Veterinary Products Inc.

1 avenue Holiday, Tour Est, Suite 345, Pointe-Claire, Québec, Canada, H9R 5N3

Date de dernière révision : Mars 2023