

Cerenia®

(Citrato de Maropitant)

Comprimidos

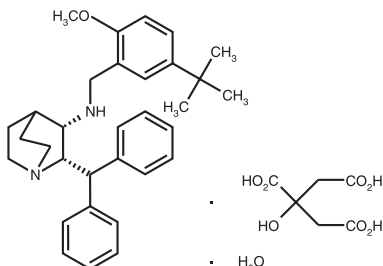
USO VETERINÁRIO

Antiemético

Para uso oral somente em cães

DESCRIÇÃO: O maropitant é um antagonista dos receptores da neurocinina 1 (NK₁) que bloqueia a ação farmacológica da substância P no SNC. Maropitant é a denominação comum para uma quinclidina substituída. Sua fórmula empírica é C₃₂H₄₀N₂O C₆H₅O₇ · H₂O e seu peso molecular é 678,81. Seu nome químico é citrato monohidratado (2S,3S)-2-benzidril-N-(5-*tert*-butil-2-metoxibenzil) amina-3-quinclidina. Cada comprimido oval cor de pêssego é ranhurado e contém 16, 24, 60 ou 160 mg de maropitant, na forma de citrato de maropitant por comprimido.

A estrutura química do citrato de maropitant é:



INDICAÇÕES: Cerenia® (citrato de maropitant) Comprimidos é indicado para prevenção do vômito agudo e do vômito induzido pelo enjôo de movimento em cães.

DOSAGEM E ADMINISTRAÇÃO:

Para prevenção do vômito agudo:

Cerenia® Comprimidos deve ser administrado oralmente na dose mínima de 2 mg/kg (0,9 mg/lb) de peso corporal, uma vez ao dia, por até 5 dias.

Prevenção do vômito agudo Dose mínima de 2 mg/kg PC

Peso Corporal do cão Quilos	N° de comprimidos		
	16 mg	24 mg	60 mg
1,0 – 4,0	1/2		
4,1 – 8,0	1		
8,1 – 12,0		1	
12,1 – 24,0		2	
24,1 – 30,0			1
30,1 – 60,0			2

Para prevenção do vômito induzido por enjôo de movimento:

Cerenia® Comprimidos deve ser administrado oralmente, na dose mínima de 8 mg/kg (3,6 mg/lb) de peso corporal, duas horas antes da viagem, por até dois dias consecutivos. Os cães devem fazer jejum de uma hora antes da administração de Cerenia®.

Prevenção do vômito induzido por enjôo de movimento Dose mínima de 8 mg/kg PC

Peso Corporal do cão Quilos	N° de comprimidos			
	16 mg	24 mg	60 mg	160 mg
1	1/2			
1,1 – 1,5		1/2		
1,6 – 2,0	1			
2,1 – 3,0		1		
3,1 – 4,0	2			
4,1 – 6,0		2		
6,1 – 7,5			1	
7,6 – 10,0				1/2
10,1 – 15,0			2	
15,1 – 20,0				1
20,1 – 30,0				1 1/2
30,1 – 40,0				2
40,1 – 60,0				3

ADVERTÊNCIAS: Não é indicado para uso humano. Mantenha o produto fora do alcance de crianças. Em caso de ingestão acidental, procure assistência médica. A exposição tóxica pode provocar reações cutâneas alérgicas localizadas em algumas pessoas. A exposição repetida ou prolongada pode levar a sensibilidade cutânea. Lave as mãos com água e sabão após a administração do medicamento. Cerenia® também é irritante para os olhos. Em caso de exposição ocular acidental, lave os olhos com água por 15 minutos e procure atendimento médico.

PRECAUÇÕES: A segurança de Cerenia® não foi avaliada em cães usados para procriação, cadelas gestantes ou lactantes, cães com obstrução gastrointestinal ou cães que ingeriram toxinas. A segurança de Cerenia® não foi estabelecida em cães com idade inferior a 16 semanas. A influência de drogas concomitantes que podem inibir o metabolismo de Cerenia® não foi avaliada. A compatibilidade deste medicamento deve ser monitorada em pacientes que requerem terapia adjuntas.

REAÇÕES ADVERSAS:

Prevenção do vômito agudo (dose mínima de 2 mg/kg)

As observações de saúde anormais a seguir foram relatadas durante um estudo de campo realizado nos EUA para prevenção e tratamento do vômito agudo em cães tratados com Cerenia® Comprimidos, na dose mínima 2 mg/kg por via oral e 1,0 mg/kg de Solução Injetável por via subcutânea:

Frequência de eventos adversos anormais por tratamento

Eventos adversos	Placebo (n=69)		Cerenia (n=206)	
	N° cães	% ocorrência	N° cães	% ocorrência
Morte durante o estudo	4	5,8	10	4,9
Eutanasiado durante o estudo	0	0	2	1,0
Diarréia	6	8,7	8	3,9
Hematoquezia/sangue nas fezes	5	7,2	4	1,9
Anorexia	2	2,9	3	1,5
Otite/Otorrêa	0	0	3	1,5
Choque endotóxico	1	1,4	2	1,0
Hematúria	0	0	2	1,0
Escoriação	0	0	2	1,0

Outros sinais clínicos foram relatados, mas em <0,5% dos cães.

Prevenção do vômito induzido por enjôo de movimento (dose mínima de 8 mg/kg):

As observações anormais de saúde a seguir foram relatadas durante estudo de campo realizado nos EUA para prevenção do vômito induzido por enjôo de movimento em cães tratados com Cerenia® Comprimidos na dose mínima de 8 mg/kg por via oral. Os cães podem ter experimentado mais de uma das reações adversas observadas.

Frequência de eventos adversos por tratamento

Eventos Adversos ¹	Placebo (n=195)		Cerenia (n=208)	
	N° cães	% ocorrência	N° cães	% ocorrência
Hipersalivação	19	9,7	26	12,5
Vômito ²	0	0	11	5,3
Tremores musculares	1	0,5	2	1,0
Sedação/depressão	3	1,2	2	1,0
Ânsia de vômito	3	1,5	2	1,0
Flatulência	0	0	1	0,5
Agitação	3	1,5	0	0
Fezes diarréicas	2	1,0	0	0

¹ Alguns animais apresentaram mais de um evento adverso

² Não associado ao enjôo de movimento

Os eventos adversos observados nos estudos europeus incluíram hipersalivação, vômito, inapetência, diarréia, presença de muco nas fezes, letargia/depressão, ansiedade e tremores musculares.

FARMACOLOGIA CLÍNICA:

Farmacocinética

A caracterização farmacocinética associada com o maropitant após administração oral (VO) ou subcutânea (SC) em cães adultos da raça beagle é apresentada na tabela abaixo.

Parâmetros farmacocinéticos em cães beagle (média ± DP ou variação)

	SC a 1 mg/kg (n=6)	VO a 2 mg/kg (n=8)	VO a 8 mg/kg (n=8)
AUC _{0-inf} (hr*ng/mL)	860±137	561±322	7840±5600
C _{máx} (ng/mL)	92±34	81±32	776±604
T _{1/2} (h)	8,84 (6,07-17,7)	4,03 (2,48-7,09)	5,46 (3,39-7,65)
T _{máx} (hr)	0,75±1,11	1,9±0,5	1,7±0,7

A biodisponibilidade absoluta do maropitant foi muito mais alta após a injeção SC (91% a 1 mg/kg) do que após a administração VO (24% a 2 mg/kg). A biodisponibilidade oral pode estar subestimada devido à presença de cinética não-linear e a T_{1/2} mais longa resultante observada após administração intravenosa (IV). Embora o metabolismo hepático de primeira passagem tenha contribuído para a biodisponibilidade relativamente baixa após a dose oral, o estado prandial não afeta de modo significativo a extensão da biodisponibilidade oral. Pode-se esperar uma exposição à droga maior do que proporcional à dose com um aumento na dose. O clearance sistêmico do maropitant após administração IV foi de 970, 995 e 533 mL/h/kg em doses de 1, 2 e 8 mg/kg, respectivamente. Uma relação de acúmulo de 1,5 foi observada após administração única diária de maropitant por cinco dias consecutivos a 1 (SC) ou 2 mg/kg (VO). A recuperação urinária do maropitant e seu principal metabólito foi mínima (<1% cada um). O metabolismo hepático do maropitant envolve duas isoenzimas do citocromo P-450: CYP2D15 e CYP3A12. Com base em dados cinéticos *in vitro* das enzimas, acredita-se que a cinética não linear esteja parcialmente associada com a saturação da enzima de baixa capacidade (CYP2D15). No entanto, à medida que as doses aumentam (20-50 mg/kg VO), a proporcionalidade da dose é restabelecida. Com base na cinética enzimática *in vitro*, o envolvimento de uma enzima de alta capacidade (CYP3A12) pode contribuir com este retorno à linearidade da dose. A ligação às proteínas plasmáticas do maropitant foi alta (99,5%).

Farmacodinâmica

O vômito é um processo complexo, coordenado centralmente pelo centro do vômito, constituído de diversos núcleos do tronco cerebral (área postrema, núcleo do trato solitário e núcleo motor dorsal do vago) que recebem e integram estímulos sensoriais de fontes centrais e periféricas, bem como estímulos químicos da circulação e do líquido cefalorraquidiano. O maropitant é um antagonista dos receptores da neurocinina 1 (NK₁), que atua inibindo a ligação da substância P, neuropeptídeo da família das taquicinas. A substância P é encontrada em concentrações significativas nos núcleos que constituem o centro do vômito, sendo considerada o neurotransmissor-chave envolvido no vômito.¹ Ao inibir a ligação da substância P no centro do vômito, o maropitant proporciona uma eficácia de amplo espectro contra causas neurológicas (centrais) e humorais (periféricas) do vômito. Estudos em modelo *in vivo* em cães demonstraram que o maropitant tem eficácia antiemética contra emetizantes de ação central e periférica, incluindo a apomorfina e o xarope de ipecacuanha.

¹Diemunsch P, Grelot L. Potential of substance P antagonists as antiemetics. [Review] [60 refs]. Drugs. 2000;60:533-46.

EFICÁCIA:

Prevenção do vômito agudo:

Em estudos de laboratório, Cerenia® Comprimidos, administrado na dose mínima de 2 mg/kg PC, reduziu significativamente o número de eventos eméticos associados com estímulos neurológicos (centrais) e humorais (periféricos) estabelecidos. Após administração de xarope de ipecacuanha (estímulos eméticos periféricos), o vômito foi observado em 33% (4 de 12) dos cães *beagle* tratados com Cerenia® Comprimidos e em 83% (10 de 12) dos cães tratados com placebo. Após administração de apomorfina (estímulos eméticos centrais), o vômito foi observado em 33% (4 de 12) dos cães *beagle* tratados com Cerenia® Comprimidos e em 100% (12 de 12) dos cães tratados com placebo.

Em um estudo com 275 pacientes caninos apresentados a hospitais veterinários com histórico de vômito agudo, os cães receberam inicialmente uma injeção de Cerenia® ou placebo no Dia 0. Após a dose inicial, os cães foram tratados com Cerenia® Comprimidos na dose mínima de 2 mg/kg por via oral ou Solução Injetável a 1 mg/kg por via subcutânea ou placebo, uma vez diariamente a critério do veterinário. Dos 199 cães incluídos na análise de eficácia, 27 de 54 cães (50%) no grupo de placebo apresentaram vômito em algum momento durante o estudo, e 31 de 145 cães (21,4%) no grupo tratado apresentaram vômito durante o período de estudo.

Porcentagem de vômito para cada dia de estudo, com base em tratamento e via de administração

Dia	Tratamento	Via	N° de pacientes	N° que vomitaram	% que vomitaram
Dia 0	Placebo (54)	SC	54	15	28%
	Cerenia® (145)	SC	145 (143*)	14	10%
Dia 1	Placebo (45)	VO	22	3	14%
		SC	23	16	70%
	Cerenia® (108)	VO	67	2	3%
		SC	41	16	39%
Dia 2	Placebo (16)	VO	7	2	29%
		SC	9	6	67%
	Cerenia® (37)	VO	24	0	0%
		SC	13	8	62%
Dia 3	Placebo (6)	VO	2	0	0%
		SC	4	1	25%
	Cerenia® (21)	VO	14	0	0%
		SC	7	5	71%
Dia 4	Placebo (2)	VO	1	0	0%
		SC	1	1	100%
	Cerenia® (7)	VO	5	0	0%
		SC	2	1	50%
Dia 5	Cerenia® (1)	SC	1	0	0%

*Dois cães que receberam Cerenia® não foram observados no Dia 0. Seu status de vômito é desconhecido. Foi usado 143 no denominador para % de vômito.

Prevenção do vômito induzido por enjôo de movimento:

Em um estudo com pacientes caninos levados numa viagem de carro de uma hora e tratados com Cerenia® Comprimidos na dose mínima de 8 mg/kg PC ou comprimidos de placebo duas horas antes da viagem, 67 de 122 (55%) dos cães vomitaram durante a viagem quando tratados com placebo, enquanto 8 de 122 (7%) vomitaram durante a viagem após tratamento com Cerenia®. A probabilidade de um cão, neste estudo, inclinado a sofrer de enjôo de movimento, NÃO vomitar durante uma viagem foi de 93% se tratado com Cerenia® e de 48% se tratado com placebo.

SEGURANÇA ANIMAL: Estudos de laboratório e avaliações clínicas de campo demonstraram que Cerenia® é bem tolerado em cães após administração oral.

Estudo de segurança do animal-alvo: Cinquenta e seis cães *beagle* (28 machos e 28 fêmeas) com cerca de 16 semanas de idade receberam Cerenia® Comprimidos por via oral, uma vez diariamente por 15 dias, a 0, 2, 6 e 10 mg/kg. O grupo de 2 mg/kg tinha 8 cães (4 machos e 4 fêmeas) e os demais grupos, 16 cães (8 machos e 8 fêmeas). Cerenia®

causou reduções estatisticamente significativas no consumo alimentar e peso corporal não dependentes da dose e que não persistiram após o término do tratamento.

Estudo de segurança do animal-alvo: Quarenta cães *beagle* (20 machos e 20 fêmeas) entre 16 e 18 semanas de idade receberam Cerenia® Comprimidos por via oral, uma vez diariamente por 6 dias, a 0, 8 e 24 mg/kg. Os grupos de 0 e 24 mg/kg tinham 16 cães (8 machos e 8 fêmeas) e o grupo de 8 mg/kg, 8 cães (4 machos e 4 fêmeas). Na dose de 24 mg/kg, Cerenia® causou diminuição no consumo alimentar, com redução do peso corporal, do fígado e dos testículos, bem como aumento na contagem de hemácias, indicando hemoconcentração, mas os efeitos sobre consumo alimentar, peso corporal e contagem de hemácias não persistiram no período de recuperação após o tratamento (além do Dia 5).

Estudo de tolerância: Vinte e quatro cães *beagle* (14 machos e 10 fêmeas) entre 11 e 25 semanas de idade receberam Cerenia® Comprimidos em duas fases, com 8 cães por grupo. Na primeira fase, os cães receberam 0, 20 ou 30 mg/kg por via oral, uma vez por dia por 7 dias e, na segunda fase, Cerenia® Comprimidos de 0, 40 ou 50 mg/kg uma vez por dia por 7 dias. Administrado a 20 e 30 mg/kg, Cerenia® causou vômito ocasional em cães *beagle*. Administrado em doses exageradas de 40 mg/kg (5X) e 50 mg/kg (6,25X) por via oral, uma vez por dia por 7 dias (duração 3,5X) a cães *beagle*, Cerenia® provocou sinais clinicamente relevantes de perda de peso, vômito, fezes moles, fraqueza, letargia, salivação e hipocalcemia. Adicionalmente, foram observadas tendências para diminuição dos valores de fósforo plasmático e do número de leucócitos, caracterizada por neutrófilos reduzidos. Todos os grupos de tratamento apresentaram frequência cardíaca mais baixa e intervalos QT corrigidos prolongados de maneira dependente da dose.

Em estudos de segurança de campo com pacientes veterinários, Cerenia® Comprimidos e Solução Injetável foram bem tolerados em cães com vários problemas de saúde, incluindo parvovirose, gastroenterite e doença renal.

Cerenia® foi usado com segurança em cães recebendo outros produtos veterinários de uso freqüente, tais como soluções de reposição de fluidos e eletrólitos, agentes antimicrobianos, vacinas, antiácidos e agentes antiparasitários. Não houve diferenças observáveis em valores laboratoriais médios entre os pacientes tratados com Cerenia® e com placebo.

CONDIÇÕES DE ARMAZENAMENTO: Cerenia® Comprimidos deve ser armazenado à temperatura ambiente controlada, entre 15°C e 30°C

VALIDADE DO PRODUTO: 36 meses após a data de fabricação.

APRESENTAÇÃO: Os comprimidos cor de pêssego de Cerenia® são ranhurados para permitir sua fração, e contêm 16, 24, 60 ou 160 mg de maropitant na forma de citrato de maropitant por comprimido. Cada comprimido tem gravadas as letras "MPT" e a respectiva concentração de um lado. Cada apresentação é acondicionada em blister contendo 4 comprimidos por folha perfurada.

VENDA SOB PRESCRIÇÃO E APLICAÇÃO SOB ORIENTAÇÃO DO MÉDICO VETERINÁRIO

Licenciado no Ministério da Agricultura sob n°. 9.537/2010 em 12/01/2010

Proprietário:

Zoetis Inc., USA

Local de Fabricação:

FAREVA AMBOISE
Zone Industrielle
29 Route des Industries
37530 POCE-SUR-CISSE
França

zoetis Representante Exclusivo no Brasil, Importador e Distribuidor:

Zoetis Indústria de Produtos Veterinários Ltda.

Rua Luiz Fernando Rodriguez, 1701 CEP 13064-798 - Campinas - SP CNPJ nº 43.588.045/0001-31

SAC: 0800 011 1919

PRODUTO IMPORTADO

Responsável Técnico: Dr. Renato A. Beneduzzi Ferreira - CRMV-SP nº 1.695