

Cerenia®

(Citrato de maropitant)

Solução Injetável

USO VETERINÁRIO

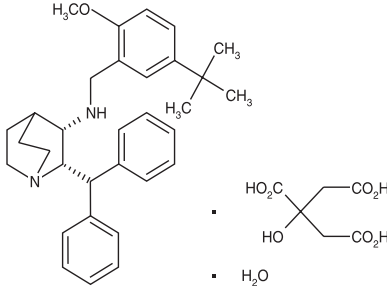
Antiemético para uso subcutâneo somente em cães.

COMPOSIÇÃO:

Cada 1,0 mL contém:
 Citrato de Maropitant 10,000 mg
 Veículo q.s.p 1,000 mL

DESCRIÇÃO: O maropitant é um antagonista dos receptores da neurocinina 1 (NK₁), que bloqueia a ação farmacológica da substância P no Sistema Nervoso Central. Maropitant é a denominação comum para uma quinclidina substituída. A fórmula empírica é apresentada como C₂₄H₃₀N₂O₄. C₂₄H₃₀N₂O₄ e o seu peso molecular é de 418,51. Seu nome químico é citrato monoidratado (ZS,3S)-2-benzilridil-N-(4-terc-butil-2-metoxibenil)amina-3-quinclidina. Cada mL de Cerenia Solução Injetável contém 10 mg de maropitant, 63 mg de sulfobutyleter-beta-ciclodextrina, 3,3 mg de metacresol e água para injeção.

A estrutura química do Citrato de Maropitant é:



INDICAÇÕES: Cerenia Solução Injetável é indicado para prevenção e tratamento do vômito agudo em cães.

DOSAGEM E ADMINISTRAÇÃO: A dosagem recomendada para administração subcutânea de Cerenia Solução injetável é de 1,0 mg/kg, equivalente a 1,0 mL/10 kg de peso corporal, uma vez ao dia, por até 5 dias.

Para facilidade de cálculos, seguir a tabela abaixo:

Peso corporal do cão (kg)	Volume da dose (mL)
1,0	0,10
1,1 - 2,0	0,20
2,1 - 3,0	0,30
3,1 - 4,0	0,40
4,1 - 5,0	0,50
5,1 - 7,5	0,75
7,6 - 10,0	1,00
10,1 - 15,0	1,50
15,1 - 20,0	2,00
20,1 - 30,0	3,00
30,1 - 40,0	4,00
40,1 - 50,0	5,00
50,1 - 60,0	6,00

ATENÇÃO: Para uso somente em cães.

Mantenha fora do alcance de crianças e de animais domésticos. Em caso de injeção ou exposição acidental, consulte um médico. A exposição tóxica pode provocar reações cutâneas alérgicas localizadas em algumas pessoas. A exposição repetida ou prolongada pode levar à 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: Somente para injeção subcutânea. A segurança de Cerenia não foi avaliada em cães usados para procriação, cadelas gestantes ou lactantes, cães com obstrução gastrointestinal ou cães que apresentarem sinais de intoxicação. A segurança de Cerenia não foi estabelecida em cães com idade inferior a 16 semanas. Use com cautela em cães com disfunção hepática. 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 recebam terapia adjuvantes.

REAÇÕES ADVERSAS: Em estudo de campo realizado nos EUA para prevenção e tratamento do vômito associado à administração de cisplatina em 77 cães tratados com Cerenia Solução Injetável na dose de 1,0 mg/kg por via subcutânea, ou em 41 cães tratados com placebo, as seguintes observações abaixo foram relatadas:

Frequência de reações adversas por tratamento

Sinal clínico	Placebo (n=41)		Cerenia (n=77)	
	N° cães	% ocorrência	N° cães	% ocorrência
Diarreia	2,4	6	7,8	
Anorexia	0	0	4	5,2
Reação no local da injeção (edema, dor na injeção)	0	0	3	4,0
Letargia	1	2,4	2	2,6

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

Frequência de sinais clínicos anormais por tratamento

Sinal clínico	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
Diarreia	6	8,7	8	3,9
Hematoquezia/sangue nas fezes	5	7,2	4	1,9
Anorexia	2	2,9	3	1,5
Ótite/Otorreia	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.

FARMACOLOGIA CLÍNICA:

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

Parâmetros farmacocinéticos em cães beagle (média ± DP ou faixa)	Cães		
	SC a 1 mg/Kg. (n=6)	PO a 2 mg/Kg. (n=8)	PO a 8 mg/Kg. (n=8)
AUC _{0-∞} (hr ² ng/mL)	860±137	561±322	7840±5600
C _{max} (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 _{max} (h)	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 PO (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, observada após administração intravenosa (IV). Embora o metabolismo hepático de primeira passagem tenha contribuído para a biodisponibilidade relativamente baixa após dose oral, o estado prandial não afetou de modo significativo da biodisponibilidade oral. Pode-se esperar uma exposição à droga maior do que proporcional à dose com um aumento na dose (1-16 mg/kg PO). O clearance sistêmico do maropitant após administração IV, foi de 970, 995 e 533 mL/hr/kg em doses de 1, 2 e 8 mg/kg, respectivamente. Uma relação de acumulação de 1,5 foi observada após administração única diária de maropitant por cinco dias

consecutivos a 1 (SC) ou 2 mg/kg PO). A recuperação urinária do maropitant e seu principal metabólito foi mínima (<1% cada). 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 PO), 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 (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 oferece uma eficácia de amplo espectro contra causas neurológicas (centrais) e humorais (periféricas) do vômito. Estudos *in vivo* em cães demonstraram que o maropitant tem eficácia antiemética contra emetizantes de ação central e periférica, incluindo a apomorfina, a cisplatina e o xarope de ipecacuanha.¹ [Reviews] P. Grelot L. Potential of substance P antagonists as antiemetics. [Review] [80 refs]. Drugs. 2000;60:533-46.

EFICÁCIA: Em estudos de laboratório, Cerenia Solução Injetável administrado a 1 mg/kg a cães beagle reduziu o número de eventos eméticos associados com estímulos neurológicos (centrais) e humorais (periféricos) estabelecidos. Após administração de apomorfina (estímulos eméticos centrais), foi observado vômito em 16,7% (2 de 12) dos cães tratados com Cerenia, e em 83,3% (10 de 12) dos cães tratados com placebo. Após administração de xarope de ipecacuanha (estímulo emético periférico), foi observado vômito em 25% (3 de 12) dos cães tratados com Cerenia, e em 100% (12 de 12) dos cães tratados com placebo.

Em estudo com pacientes veterinários de câncer, administrou-se Cerenia ou placebo uma hora antes da cisplatina (prevenção) ou após o primeiro episódio de vômito após a cisplatina (tratamento). Nos grupos avaliados para prevenção do vômito, 94,5% (37/39) dos cães que receberam Cerenia e 4,3% (2/41) dos cães que receberam placebo não vomitaram. Nos grupos avaliados para tratamento, 21% (8/38) dos cães que receberam Cerenia e 5,1% (2/39) dos cães que receberam placebo não apresentaram outros episódios de vômito após o tratamento.

Distribuição da frequência do número de eventos eméticos durante o período de cinco horas imediatamente após terapia com cisplatina. Para tratamento: número de eventos eméticos após injeção de maropitant. Para prevenção: número total de eventos eméticos.

Número de episódios de vômito	Cães com vômito* (% de cães)			
	Tratamento do vômito		Prevenção do vômito	
	Placebo (n=39)**	Maropitant (n=38)**	Placebo (n=41)	Maropitant (n=39)
0	2(5,1)	8(21,1)	2(4,9)	37(94,9)
1	3(7,7)	7(18,4)	2(4,9)	1(2,6)
2	4(10,3)	6(15,8)	3(7,3)	1(2,6)
3	3(7,7)	6(15,8)	4(9,8)	0(0)
4	4(10,3)	4(10,5)	3(7,3)	0(0)
5	2(5,1)	5(13,2)	4(9,8)	0(0)
6	14(35,9)	1(2,6)	1(2,4)	0(0)
7	2(5,1)	1(2,6)	12(29,3)	0(0)
8	2(5,1)	0(0)	5(12,2)	0(0)
9	2(5,1)	0(0)	2(4,9)	0(0)
10	0(0)	0(0)	2(4,9)	0(0)
11	1(2,6)	0(0)	0(0)	0(0)
12	NA	NA	1(2,4)	0(0)

*Cães que apresentaram nível inaceitável de vômito (6 episódios) foram retratados do estudo e tratados com outro antiemético.

**Inicialmente, eram 41 e 42 cães tratados com placebo ou maropitant, respectivamente. Entretanto, como não vomitou após a terapia com cisplatina, um cão não recebeu tratamento pós-cisplatina com placebo ou maropitant e, portanto, não foi considerado na avaliação terapêutica. Num estudo com 275 pacientes caninos apresentados a hospitais veterinários com histórico de vômito agudo, os cães inicialmente receberam uma injeção de Cerenia ou placebo no Dia 0. Após a dose inicial, os cães foram tratados com Cerenia Comprimidos a uma dose mínima de 2 mg/kg por via oral ou com Solução Injetável a 1 mg/kg por via subcutânea, uma vez diariamente, a critério do clínico. Dos 199 cães incluídos na análise de eficácia, 27 de 54 cães (50%) no grupo placebo vomitaram em algum momento durante o estudo, e 31 de 145 cães (21,4%) no grupo tratado vomitaram durante o período do estudo.

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

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

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

Cinquenta e seis cães beagle (28 machos e 28 fêmeas) com, aproximadamente, 16 semanas de idade receberam Cerenia Solução Injetável por via subcutânea, uma vez diariamente por 15 dias, a 0, 1, 3 e 5 mg/kg. Havia 8 cães (4 machos e 4 fêmeas) no grupo de 1 mg/kg e 16 (8 machos e 8 fêmeas) nos demais grupos. Os principais achados relacionados ao tratamento foram reações no local da injeção, sobretudo a 3 mg/kg e 5 mg/kg, o que corresponde a 3 e 5 vezes a dose recomendada de 1 mg/kg. Foram observadas anormalidades nos locais de injeção em 6 de 16 animais tratados com 3 mg/kg/dia e em 5 de 16 animais tratados com 5 mg/kg/dia. As anormalidades incluíam edema, pele engrossada ou dor em um ou mais locais de injeção, em um ou mais dias do estudo. Adicionalmente, o tempo de trombolastina parcial ativada (TPPA) foi prolongado (67,5 segundos, faixa de referência 9-15 segundos) em um macho no grupo de 1 mg/kg no 15º dia do estudo. A relação do TPPA prolongado com a administração da droga não pôde ser determinada.

Em estudos de campo nos EUA com pacientes veterinários, Cerenia Solução Injetável e Cerenia Comprimidos foram bem tolerados em cães apresentando condições clínicas variadas, incluindo parvirose, gastroenterite e doença renal. Cerenia foi usado com segurança em cães recebendo outros produtos veterinários de uso frequente, 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 Solução Injetável deve ser armazenado à temperatura ambiente entre 15°C e 30°C, e protegido da luz solar. Após a retirada da primeira dose, use todo o conteúdo dentro de 56 dias.

VENDA SOB PRESCRIÇÃO E APLICAÇÃO SOB ORIENTAÇÃO DO MÉDICO VETERINÁRIO