

LEAFLET

DIN 02299542

PrCERENIA®

maropitant citrate injection

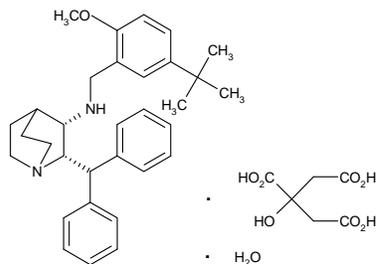
Veterinary Use Only

sterile

antiemetic for dogs and cats

DESCRIPTION: Maropitant is a potent and selective neurokinin (NK1) receptor antagonist that blocks the pharmacological action of substance P in the CNS. Maropitant is the non-proprietary designation for a substituted quinuclidine. The chemical name is (2S,3S)-N-[[5-(1,1-dimethylethyl)-2-methoxyphenyl]methyl]-2-(diphenylmethyl)-1-azabicyclo[2.2.2]octan-3-amine 2-hydroxy-1,2,3- propanetricarboxylate monohydrate.

The chemical structure of maropitant citrate is:



Each mL of **CERENIA**® injection contains 10 mg of maropitant (as maropitant citrate) as the medicinal ingredient and 3.3 mg metacresol as a preservative.

INDICATIONS:

DOGS: For the symptomatic treatment of acute vomiting (e.g. parvovirus infection, gastro-enteritis and pancreatitis) and the prevention of vomiting associated with the use of an emetogenic medication (e.g. chemotherapy, anesthesia).

CATS: For the symptomatic treatment of acute vomiting.

DOSAGE AND ADMINISTRATION:

DOGS:

For the symptomatic treatment of acute vomiting in dogs:

Dogs 10 weeks to 4 months of age: administer **CERENIA** injection subcutaneously at 1 mg/kg equal to 1 mL/10 kg body weight once daily for up to 5 days.

Dogs 4 months of age and older: administer **CERENIA** injection intravenously over 1-2 minutes or subcutaneously at 1 mg/kg equal to 1 mL/10 kg body weight once daily for up to 5 days.

CERENIA injection may be used interchangeably with **CERENIA** tablets for once daily dosing of the acutely vomiting dogs. The dose (and duration of treatment) is different depending on the formulation.

For the prevention of vomiting associated with the use of an emetogenic medication in dogs 4 months of age and older: administer **CERENIA** injection intravenously over 1-2 minutes or subcutaneously at 1 mg/kg equal to 1 mL/10 kg body weight one time, 45 minutes prior to a pre-anesthetic drug or 60 minutes prior to chemotherapy.

CATS: For the symptomatic treatment of acute vomiting in cats 4 months of age and older: administer **CERENIA** injection intravenously over 1-2 minutes or subcutaneously at 1 mg/kg equal to 1 mL/10 kg body weight once daily for up to 5 days.

CERENIA injection may be administered at room temperature (15-30°C) or refrigerated temperature (2-8°C). Injecting at refrigerated temperature may reduce the pain response associated with the subcutaneous injection.

CONTRAINDICATIONS: **CERENIA** injection is contraindicated in dogs and cats suspected of having a gastrointestinal obstruction or toxin ingestion. Immediate treatment should be directed at addressing the underlying cause not the sign of vomiting.

CAUTIONS:

- Safety in dogs and cats used for breeding, pregnant, or lactating bitches and queens and puppies less than 10 weeks of age or kittens less than 16 weeks of age has not been established (See the **Animal Safety** section for complete information).
- Emesis may be associated with serious, severely debilitating conditions, and therefore appropriate diagnostic evaluations should be employed. Hypovolemia in combination with maropitant may increase the risk for hypotension; all dogs and cats with ongoing emesis should receive rehydration therapy.
- **CERENIA** injection should be used with caution in dogs and cats with bradycardia or underlying heart disease since maropitant may increase the risk of arrhythmias.
- A mild and transient hypotension can occur shortly after IV administration in dogs.
- Maropitant is metabolized in the liver and therefore should be used with caution in dogs and cats with hepatic disease.
- Maropitant is a highly protein bound drug; use caution when administering other drugs that are highly protein bound. Drug interactions between maropitant injectable and other drugs have not been thoroughly investigated in dogs and cats.
- Hypoproteinemic dogs and cats being treated with maropitant should be monitored closely; if adverse effects are seen, treatment should be discontinued.
- If maropitant therapy has not been effective after 3 days of use, alternative treatment to control vomiting should be pursued.
- The concurrent use of maropitant with other antiemetic agents has not been assessed in dogs and cats.
- Food consumption and weight gain of puppies being treated with **CERENIA** should be closely monitored. Anorexia and weight loss may occur. **CERENIA** causes dose related decreases in appetite and body weight. In puppies younger than 11 weeks of

age, histological evidence of bone marrow hypocellularity was observed at higher frequency and greater severity in puppies treated with CERENIA compared to control puppies. In puppies, 16 weeks and older, bone marrow hypocellularity was not observed (see **Animal Safety** section).

WARNINGS: Keep out of reach of children. In case of accidental injection or exposure, seek medical advice. Topical exposure may elicit localized allergic skin reactions in some individuals. Repeated or prolonged exposure may lead to skin sensitization. In case of accidental skin exposure, wash with soap and water. **CERENIA** is also an ocular irritant. In case of accidental eye exposure, flush with water for 15 minutes and seek medical attention.

ADVERSE REACTIONS:

DOGS and CATS

Pain at injection site may occur. Administration of CERENIA injection at refrigerated temperatures may mitigate this response (see DOSAGE AND ADMINISTRATION).

- In cats, moderate to severe response to injection is very commonly observed (in approximately one third of cats).

In very rare cases, anaphylactic type reactions (allergic edema, urticaria, erythema, collapse, dyspnea, pale mucous membranes) may occur. Lethargy, anorexia and ataxia have been observed shortly after the use of the product and generally resolve within 24 hours without treatment or after the underlying cause for the vomiting is corrected.

Post Market Experience

The following adverse events are based on post-approval adverse drug experience reporting. Not all adverse reactions are reported and it is not always possible to reliably estimate the adverse event frequency or establish a causal relationship to product exposure using this data. The following adverse reactions are listed in decreasing order of reporting frequency (by body system):

- Application site - injection site pain, injection site edema
- Systemic -lethargy, anorexia
- Immune - allergic edema, urticaria, anaphylaxis
- Neurological - ataxia, muscle tremor, convulsion
- Digestive tract - vomiting, hypersalivation, diarrhea
- Skin and appendages - erythema, pruritus
- Behavioural - vocalization, hyperactivity

CLINICAL PHARMACOLOGY:

Pharmacokinetics:

CERENIA injection is formulated using sulphobutylether- β -cyclodextrin (SBECD), which exhibits enhanced binding to maropitant at refrigerated temperatures. The enhanced binding affinity reverses rapidly upon warming. Therefore, although the initial rate of systemic drug absorption may vary as a function of injected product temperature;

these affinity changes are not expected to influence product systemic safety or effectiveness, based upon product pharmacokinetics.

DOGS:

The pharmacokinetic (PK) characterization associated with maropitant after a single oral (PO), intravenous (IV), or subcutaneous (SC) dose administration in adult Beagle dogs is provided in the table below.

Pharmacokinetic Parameters in Beagle Dogs (Mean±SD or Mean and Range)

PK Parameter	SC at 1 mg/kg (n=8)	IV at 1 mg/kg (n=8)	PO at 2 mg/kg (n=8)	PO at 8 mg/kg (n=8)
AUC _{0-inf} (hr*ng/mL)	759.08±189.49	693.83±137.25	561±322	7840±5600
C _{max} (ng/mL)	102.99±46.06	296.62±60.77	81±32	776±604
T _{1/2} (hr)	8.84 ^a (6.15-20.48)	6.85 ^a (4.87-11.30)	4.03 (2.48-7.09)	5.46 (3.39-7.65)
T _{max} (hr)	0.56±0.40	n/a	1.9±0.5	1.7±0.7

^a Harmonic mean

The absolute bioavailability of maropitant was much higher following SC injection (91% at 1 mg/kg) than after PO administration (24% at 2 mg/kg). Oral bioavailability may be underestimated due to the presence of nonlinear kinetics and the resulting longer T_{1/2} seen after intravenous (IV) administration. Although hepatic first-pass metabolism contributed to the relatively low bioavailability after an oral dose, prandial status does not significantly affect the extent of oral bioavailability. Greater than dose-proportional drug exposure can be expected with an increase in dose (1–16 mg/kg PO). Systemic clearance of maropitant following IV administration was 1499.13 mL/hr/kg at a dose of 1 mg/kg. An accumulation ratio of 1.5 was observed following once-daily use of maropitant for five consecutive days at 1 (SC) or 2 mg/kg (PO). Urinary recovery of maropitant and its major metabolite was minimal (<1% each). The hepatic metabolism of maropitant involves two cytochrome P-450 isoenzymes: CYP2D15 and CYP3A12. Based on *in vitro* enzyme kinetics data, it is believed that the non-linear kinetics may be partially associated with saturation of the low-capacity enzyme (CYP2D15). However, as doses increase (20–50 mg/kg PO), dose proportionality is re-established. Based upon *in vitro* enzyme kinetics, involvement of a high-capacity enzyme (CYP3A12) may contribute to this return to dose linearity. Plasma protein binding of maropitant was high (99.5%).

Based on differences in plasma trough concentrations from a single study, the exposure of 10 week old puppies to maropitant may be lower than that observed in adult dogs, particularly after doses of 1 or 2 mg/kg.

CATS:

The pharmacokinetic characterization associated with maropitant after a single subcutaneous (SC) or intravenous (IV) dose administration in cats is provided in the table below.

Pharmacokinetic Parameters for a Single Dose in 6-7 Month Old Cats (Mean±SD or Mean and Range)

PK Parameter	SC at 1 mg/kg (n=6)	IV at 1 mg/kg (n=6)
AUC _{0-inf} (hr*ng/mL)	2016.07±516.65	2116.53±706.72
C _{max} (ng/mL)	257.84±49.95	987.65±421.75
T _{1/2} (hr)	6.57 ^a (5.09-8.60)	4.86 ^a (3.44-6.79)
T _{max} (hr)	0.56±0.40	n/a

^a Harmonic mean

There appears to be an age-related effect on the pharmacokinetics of maropitant in cats; kittens have a higher clearance than adults. In multiple IV and SC studies, the mean maropitant half-life in kittens (4-7 months old) is 7.83 hours, compared to 17.2 hours in adults. The mean bioavailability of maropitant after subcutaneous administration in cats was 91.3%. The mean total body clearance (CL) and volume of distribution at steady-state (V_{ss}), determined after IV administration of 1.0 mg/kg to 6 cats, was 510 (388 to 603) mL/hr/kg and 2.3 (1.4 to 3.6) L/kg, respectively. Maropitant displays linear kinetics when administered SC within the 0.25–3 mg/kg dose range. Following SC administration of once daily doses of 1 mg/kg body weight for 5 consecutive days, accumulation was 250%. Maropitant undergoes cytochrome P450 (CYP) metabolism in the liver. CYP1A and CYP3A-related enzymes were identified as the feline isoforms involved in the hepatic biotransformation of maropitant. Renal and fecal clearances are minor routes of elimination for maropitant, with less than 1% of a 1 mg/kg SC dose appearing in the urine or feces as maropitant. For the major metabolite, 10.4% of the maropitant dose was recovered in urine and 9.3% in feces. Plasma protein binding of maropitant in cats was estimated to be 99.1%.

Pharmacodynamics:

Emesis is a complex process coordinated centrally by the emetic center, which consists of several brainstem nuclei (*area postrema, nucleus tractus solitarius, dorsal motor nucleus* of the *vagus* nerve) receiving and integrating sensory stimuli (from central and peripheral sources) and chemical stimuli (from the circulation and the cerebro-spinal fluid). Substance P is a neuropeptide of the tachykinin family found in significant concentrations in these nuclei and is considered the key neurotransmitter involved in emesis. Maropitant is a neurokinin 1 (NK1) receptor antagonist which acts by inhibiting the binding of substance P within the emetic center. A variety of *in vitro* assays have demonstrated that maropitant displays potent and selective binding at the NK1 receptor with a dose-dependent functional antagonism of substance P activity.

ANIMAL SAFETY: Laboratory studies and clinical field evaluations have demonstrated that **CERENIA** injection is well tolerated in dogs and cats after subcutaneous and intravenous administration.

DOGS:

In a laboratory study, **CERENIA** injection was administered subcutaneously to 56 healthy 16-week-old Beagle dogs for 15 days at 0, 1, 3 and 5 mg/kg. There were 8 puppies (4 males and 4 females) in the 1 mg/kg group and 16 puppies (8 males and 8 females) in all other groups. The primary treatment-related findings were injection site reactions. Swelling, thickened skin, hemorrhages or pain at one or more of the injection sites were observed in 6 of 16 dogs treated with 3 mg/kg/day and 5 of 16 dogs treated with 5 mg/kg/day. Additionally, the activated partial thromboplastin time (APTT) was prolonged (67.5 seconds, reference range 9-15 seconds) in one male dog in the 1 mg/kg group on study day 15. Relationship of the prolonged APTT to drug administration could not be determined.

Beagle dogs approximately 8 weeks of age were administered **CERENIA** injection subcutaneously once daily for 15 days at 0, 1, 3 and 5 mg/kg using a protocol similar to the previous study. The primary treatment related findings were pain upon administration and dose dependent minimal to moderate injection site irritation and swelling. A dose dependent increase in frequency and severity of bone marrow hypoplasia was observed histologically and correlated with weight loss or abnormally low weight gain. There were no correlating changes in peripheral hematology data. One placebo treated dog died on day 14 of the study and was diagnosed with suppurative pancreatitis and esophagitis. Interpretation of the study results is complicated by the health status of study animals. Dogs used in the study were weaned early, minimally acclimated to the test facility, and many of the dogs in the study tested positive for coccidia.

Beagle dogs approximately 10 weeks of age were administered either placebo tablets for 2 days, **CERENIA** tablets at 8 mg/kg for 2 days, placebo (saline) subcutaneously (SC) for 5 days, **CERENIA** injection at 1 mg/kg SC for 5 days, or **CERENIA** tablets at 2 mg/kg for 5 days (8 dogs in each dose group). Mild pain associated with injection was noted in more dogs and lasted longer in dogs that received maropitant injections compared to saline. Males administered **CERENIA** at 8 mg/kg orally for 2 days had a decrease in food consumption. Two dogs that received 8 mg/kg maropitant orally for 2 days were below the reference range for reticulocyte counts. Decreases in reticulocyte counts were also seen in 4 (of 8) placebo treated dogs (SC saline for 5 days). Minimally hypocellular femoral bone marrow was seen in 1 male that received 1 mg/kg maropitant SC for 5 days; reticulocyte counts were not available for this dog. The food consumption and body weights were variable in many puppies throughout the study.

CERENIA injection was administered intravenously to 24 Beagle dogs approximately 16 weeks of age once daily for 5 days at 0, 1, and 3 mg/kg (4 females and 4 males in each dose group). The product was administered at room temperature over 1-2 minutes. Reaction to injection was not specifically recorded. One male dog in the 1 mg/kg group had low hematocrit and white blood cell count on study day 5. One female dog in the 3 mg/kg group had an increased fibrinogen on study day 5. There were no other clinically relevant findings during the study, at necropsy or histopathology.

In a U.S. field study for the prevention and treatment of vomiting associated with administration of cisplatin for cancer chemotherapy, the following adverse reactions were

reported in 77 dogs treated with CERENIA injection at 1.0 mg/kg subcutaneously or 41 dogs treated with placebo:

Frequency of Adverse Reactions by Treatment				
Adverse Reaction	Placebo (n=41)		CERENIA (n=77)	
	# dogs	% occurrence	# dogs	% occurrence
Diarrhea	1	2.4	6	7.8
Anorexia	0	0	4	5.2
Injection site reaction (swelling pain upon injection)	0	0	3	4
Lethargy	1	2.4	2	2.6

The following adverse reactions were reported during the course of a U.S. field study for the prevention and treatment of acute vomiting in dogs treated with 1.0 mg/kg **CERENIA** injection subcutaneously and/or **CERENIA** tablets at 2 mg/kg orally once daily for up to 5 consecutive days:

Adverse Reaction	Placebo (n=69)		CERENIA (n=206)	
	# dogs	% occurrence	# dogs	% occurrence
Death during study	4	5.8	10	4.9
Euthanized during study	0	0	2	1
Diarrhea	6	8.7	8	3.9
Hematochezia/bloody stool	5	7.2	4	1.9
Anorexia	2	2.9	3	1.5
Otitis/Otorrhea	0	0	3	1.5
Endotoxic shock	1	1.4	2	1
Hematuria	0	0	2	1
Excoriation	0	0	2	1
Lack of efficacy	6	8.7	5	2.4

Other clinical signs were reported but were <0.5% of dogs.

During clinical studies, **CERENIA** was safely used in dogs in combination with other veterinary products (*e.g.*, fluid and electrolyte replacement solutions, antimicrobial agents, vaccines, antacids, and antiparasitic agents).

CATS:

In a laboratory study, **CERENIA** injection was administered subcutaneously to 32 domestic short hair cats approximately 16 weeks of age once daily for 15 days at 0, 1, 3, and 5 mg/kg. There were 8 cats (4 males and 4 females) in each dose group. Treatment-related, dose-dependent findings were: pain associated with injections, increased restraint during injections, and injection site heat, pain, redness and firmness. Injection site firmness > 10 mm in diameter at one or more of the injection sites was observed in 1 of 8 cats treated at 1 mg/kg, 7 of 8 cats treated at 3 mg/kg, and 7 of 8 cats treated at 5 mg/kg. There was a statistically significant reduction ($p = 0.0171$) in food intake at 5 mg/kg compared to placebo cats. One cat at 5 mg/kg was lethargic on days 12, 13 and 14 of the study. At necropsy, there were no treatment-related macroscopic findings. Histopathological evaluation of injection sites showed there was a dose-dependent inflammatory response.

In another laboratory study, **CERENIA** injection was administered intravenously to 24 healthy domestic shorthair cats approximately 16 weeks of age once daily for 5 days at 0, 1, and 3 mg/kg (4 females and 4 males in each dose group). **CERENIA** injection was administered at room temperature over 1-2 minutes. Reaction to injection was not specifically recorded, but one cat experienced discomfort with accidental extravascular administration. There were no other clinically relevant findings during the study, in clinical pathology, necropsy or histopathology.

The following adverse reactions were reported during the course of a U.S. field study for the treatment of vomiting in cats treated with 1.0 mg/kg **CERENIA** injection subcutaneously once daily for up to five consecutive days:

Frequency of Adverse Reactions by Treatment				
Adverse Reaction	Placebo (n=62)		CERENIA (n=133)	
	# cats	% occurrence	# cats	% occurrence
Moderate Response to Injection ^{1,2}	1	1.6	30	22.6
Significant Response to Injection ^{1,3}	1	1.6	15	11.3
Fever/Pyrexia	2	3.2	2	1.5
Dehydration	0	0	3	2.3
Lethargy	0	0	2	1.5
Diarrhea	4	6.5	2	1.5
Conjunctivitis	0	0	2	1.5

¹ The clinician observed and graded each cat's response to injection.

² Cat objected to the injection by retreating and vocalizing

³ Cat objected to the injection by retreating, hissing, scratching, and vocalization

The adverse events with occurrence of <1% include abdominal pain, anorexia, hematochezia, hematuria and hypersalivation

EFFICACY:

DOGS:

In laboratory model studies, **CERENIA** injection significantly reduced the number of emetic events associated with established neural (central) and humoral (peripheral) stimuli.

In vivo studies in dogs demonstrated the antiemetic efficacy of maropitant against central and peripheral emetics including apomorphine, cisplatin and syrup of ipecac. Following administration of syrup of ipecac emesis was observed in 25% (3 of 12) of dogs treated with **CERENIA** and in 100% (12 of 12) of dogs treated with placebo. Following administration of apomorphine, emesis was observed in 16.7% (2 of 12) of dogs treated with **CERENIA** and 83.3% (10 of 12) of placebo-treated dogs.

In a U.S. study, canine cancer patients were treated with **CERENIA** injection or placebo administered either 1 hour prior to cisplatin (prevention) or after the first vomiting episode following cisplatin (treatment), and monitored for 5 hours. In the groups evaluated for prevention of vomiting, 94.9% (37/39) of the dogs administered **CERENIA** injection and 4.9% (2/41) of the dogs administered placebo did not vomit. In the groups evaluated for treatment of vomiting, 21% (8/38) of the dogs administered **CERENIA**

injection and 5.1% (2/39) of the dogs administered placebo had no further episodes of vomiting following treatment.

A U.S. field study was conducted using 275 canine patients presented to veterinary hospitals with a history of acute vomiting associated with various conditions (including parvoviral enteritis, gastroenteritis, acute pancreatitis, renal disease or hepatic disease). The dogs were initially administered **CERENIA** injection or placebo on Day 0. Following the initial dose, dogs allocated to the **CERENIA** group were treated with either **CERENIA** tablets at a minimum of 2 mg/kg orally or with **CERENIA** injection at 1 mg/kg subcutaneously once daily at the discretion of the clinician. Dogs allocated to the placebo group were treated using either an injectable placebo solution or placebo tablets once daily at the discretion of the clinician. Of the 252 dogs included in the analysis for effectiveness, 32 of 64 dogs (50%) in the placebo group displayed vomiting at some time during the study and 41 of 188 dogs (21.8%) in the **CERENIA**-treated group displayed vomiting during the study period. The percent of vomiting for each study day are shown in the table below. No vomiting was observed on Day 5. In this study, both **CERENIA** injection and tablets were well tolerated and there were no notable differences in mean laboratory values between **CERENIA**-treated and placebo-treated dogs.

Percent of Vomiting For Each Study Day, Based Upon Treatment and Route of Administration

Days	Treatment	Route	# dogs	# vomited	% vomited
Day 0	Placebo (63)	SC	63	18	29%
	CERENIA (182)	SC	182	18	10%
Day 1	Placebo (64)	PO	26	4	15%
		SC	27	17	63%
	CERENIA (182)	PO	96	3	3%
		SC	46	17	37%
Day 2	Placebo (63)	PO	13	2	15%
		SC	9	6	67%
	CERENIA (170)	PO	40	0	0%
		SC	14	9	64%
Day 3	Placebo (55)	PO	2	0	0%
		SC	5	1	20%
	CERENIA (165)	PO	16	0	0%
		SC	6	4	67%
Day 4	Placebo (19)	PO	1	0	0%
		SC	1	1	100%
	CERENIA (73)	PO	7	1	14%
		SC	2	1	50%

In a laboratory study, 31 dogs were subcutaneously administered **CERENIA** injection or saline, at 1 mg/kg body weight, 45 minutes prior to administration of an opioid analgesic

(morphine) as pre-anesthetic to routine surgery (castration/spay). Following administration of the opioid analgesic, none of the **CERENIA** injection-treated dogs vomited and 93.8% (15/16) of placebo-treated dogs vomited during the pre-operative period.

The efficacy of **CERENIA** injection administered at 1 mg/kg IV was demonstrated by bridging the results of a PK study to clinical data supporting effectiveness of 1 mg/kg administered SC. The IV and SC administration of a single dose of 1 mg/kg maropitant are equivalent, based on the bioequivalence of the IV and SC AUC_{last} and justification for the therapeutic equivalence of the IV and SC C_{max}.

CATS:

In a laboratory model study, **CERENIA** injection administered to cats at a dosage of 1.0 mg/kg, prevented vomiting for a full 24-hour period. Following administration of the emetogen xylazine 23 hours after antiemetic treatment, 33% (4 of 12) of **CERENIA** injection-treated cats vomited once each while 100% (12/12) of placebo-treated cats each vomited from 1-3 times.

A U.S. field study was conducted using 195 feline patients presented to veterinary hospitals with a history of acute vomiting. These cats were diagnosed with gastroenteritis, pancreatitis, inflammatory bowel disease, neoplastic disease and hepatic lipidosis. They were treated with **CERENIA** injection or placebo (in a ratio of 2:1) and observed in the veterinary hospital for 24 hours for the presence of vomiting. Cats could continue antiemetic treatment every 24 hours for up to five consecutive days at the discretion of the clinician. Of 182 cats included in the analysis for effectiveness, two **CERENIA** injection-treated cats (1.6%) vomited one time each and 12 placebo-treated cats (20.3%) vomited a combined total of 20 times in the first 24 hours post treatment.

Percent of Cats Vomiting for Each Study Day by Treatment

Study Day	Treatment	# cats	# vomited	% vomited
0	Placebo	59	12	20.3
	CERENIA	123	2	1.6
1	Placebo	21	5	23.8
	CERENIA	35	1	2.9
2	Placebo	9	2	22.2
	CERENIA	10	0	0.0
3	Placebo	5	0	0.0
	CERENIA	6	0	0.0
4	Placebo	3	0	0.0
	CERENIA	2	0	0.0

The efficacy of **CERENIA** injection administered at 1 mg/kg IV was demonstrated by bridging the results of a PK study to clinical data supporting effectiveness of 1 mg/kg administered SC. The IV and SC administration of a single dose of 1 mg/kg maropitant are equivalent, based on the bioequivalence of the IV and SC AUC_{last} and justification for the therapeutic equivalence of the IV and SC C_{max}.

STORAGE: Store at controlled room temperature 20-25°C with excursions between 15-30°C. After first vial puncture, CERENIA injection should be stored at refrigerated temperature 2-8°C. **Use within 90 days of first vial puncture. Stopper may be punctured a maximum of 25 times.**

PRESENTATION: CERENIA injection is available in 20 mL amber glass vials.

Zoetis is a trademark and Cerenia is a registered trade-mark of Zoetis or its licensors, used under license by Zoetis Canada Inc.

Zoetis Canada Inc.
Kirkland QC H9H 4M7

DIN 02299542

Pr CERENIA^{MD}

injection de citrate de maropitant

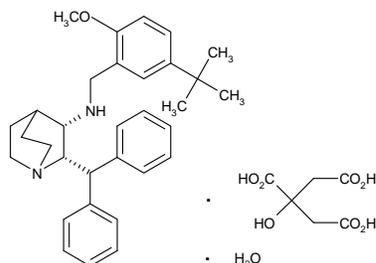
Usage vétérinaire seulement

stérile

antiémétique pour chiens et chats

DESCRIPTION : Le maropitant est un antagoniste puissant et sélectif des récepteurs de la neurokinine (NK1); il bloque l'action pharmacologique de la substance P dans le SNC. Maropitant est une dénomination non exclusive utilisée pour désigner une quinuclidine substituée. Sa dénomination chimique est (2S,3S)-N-[[5-(1,1-diméthyléthyl)-2-méthoxyphényl]méthyl]-2-(diphénylméthyl)-1-azabicyclo[2.2.2]octan-3-amine 2-hydroxy-1,2,3- propanetricarboxylate monohydrate.

La structure chimique du citrate de maropitant est illustrée ci-dessous.



Chaque mL de l'injection **CERENIA^{MD}** contient 10 mg de maropitant (sous forme de citrate de maropitant) comme ingrédient médicinal et 3,3 mg de métacrésol comme agent de conservation.

INDICATIONS :

CHIENS : Pour le traitement symptomatique des vomissements aigus (p.ex., infection par le parvovirus, gastro-entérite, pancréatite) et la prévention des vomissements associés à l'emploi d'un médicament émétogène (p. ex., chimiothérapie, anesthésie).

CHATS : Pour le traitement symptomatique des vomissements aigus.

POSOLOGIE ET ADMINISTRATION :

CHIENS :

Pour le traitement symptomatique des vomissements aigus :

Chiens âgés de 10 semaines à 4 mois : Administrer l'injection **CERENIA** par voie sous-cutanée à la dose de 1 mg/kg (1 mL/10 kg), une fois par jour durant un maximum de 5 jours.

Chiens âgés de 4 mois ou plus : Administrer l'injection **CERENIA** par voie intraveineuse sur une durée de 1 à 2 minutes ou par voie sous-cutanée à la dose de 1 mg/kg (1 mL/10 kg), une fois par jour durant un maximum de 5 jours.

L'injection **CERENIA** et les comprimés **CERENIA** sont interchangeables; l'une ou l'autre présentation peut être administrée une fois par jour aux chiens qui vomissent de façon aiguë. La dose à administrer et la durée du traitement diffèrent selon la présentation utilisée.

Pour la prévention des vomissements associés à l'emploi d'un médicament émétogène chez les chiens âgés de 4 mois ou plus : Administrer l'injection **CERENIA** par voie intraveineuse sur une durée de 1 à 2 minutes ou par voie sous-cutanée à la dose de 1 mg/kg (1 mL/10 kg), une fois, de 45 minutes avant l'emploi d'un médicament pré-anesthésique ou 60 minutes avant la chimiothérapie.

CHATS :

Pour le traitement symptomatique des vomissements aigus chez les chats âgés de 4 mois ou plus : Administrer l'injection **CERENIA** par voie intraveineuse sur une durée de 1 à 2 minutes ou par voie sous-cutanée à la dose de 1 mg/kg (1 mL/10 kg), une fois par jour durant un maximum de 5 jours.

L'injection **CERENIA** peut être administrée à température ambiante (15-30 °C) ou à température réfrigérée (2-8 °C). L'injection à température réfrigérée peut diminuer la douleur au point d'injection sous-cutanée.

CONTRE-INDICATIONS : L'injection **CERENIA** est contre-indiquée chez les chiens et les chats chez lesquels une obstruction gastro-intestinale ou l'ingestion d'une toxine sont suspectées. Le traitement immédiat de la cause sous-jacente et non du vomissement lui-même est indiqué dans ces cas.

PRÉCAUTIONS :

- L'innocuité chez les chiens et les chats de reproduction, les chiennes et les chattes gestantes ou allaitantes, les chiots âgés de moins de 10 semaines et les chatons âgés de moins de 16 semaines n'a pas été établie. Pour plus d'information, consulter la rubrique **INNOCUITÉ POUR L'ANIMAL**.
- Les vomissements peuvent être associés à des affections graves très invalidantes; les épreuves diagnostiques appropriées devraient donc être utilisées. L'administration du maropitant en présence d'hypovolémie peut accroître le risque d'hypotension; tous les chiens et les chats présentant des vomissements devraient recevoir un traitement visant à les réhydrater.
- L'injection **CERENIA** doit être administrée avec prudence chez les chiens et les chats présentant une bradycardie ou une maladie cardiaque sous-jacente, puisque le maropitant peut accroître le risque d'arythmie.
- Une hypotension légère et transitoire peut se produire peu après l'administration intraveineuse chez les chiens.
- Le maropitant est métabolisé dans le foie et doit donc être administré avec prudence aux chiens et aux chats présentant une atteinte hépatique.
- Le maropitant se lie dans une grande proportion aux protéines plasmatiques; la prudence est de mise lors de l'administration concomitante avec d'autres médicaments se liant dans une grande proportion aux protéines plasmatiques. Les interactions

médicamenteuses entre le maropitant injectable et d'autres médicaments n'ont pas été étudiées de façon approfondie chez les chiens et les chats.

- Les chiens et les chats présentant une hypoprotéinémie qui reçoivent du maropitant doivent faire l'objet d'une surveillance étroite, et le traitement devrait être interrompu si des effets indésirables sont observés.
- Si le traitement par le maropitant ne semble pas efficace après 3 jours, un autre traitement doit être envisagé.
- L'administration concomitante du maropitant et d'autres antiémétiques n'a pas été évaluée chez les chiens et les chats.
- La consommation alimentaire et le gain pondéral des chiots traités avec **CERENIA** doivent faire l'objet d'une surveillance étroite. L'anorexie et la perte de poids peuvent survenir. **CERENIA** entraîne des pertes d'appétit et de poids liées à la dose. Chez les chiots âgés de moins de 11 semaines, des signes histologiques d'hypocellularité de la moelle osseuse plus fréquents et plus graves ont été observés chez les chiots traités avec **CERENIA**, comparativement aux chiots témoins. L'hypocellularité de la moelle osseuse n'a pas été observée chez les chiots âgés de 16 semaines et plus (consulter la rubrique **INNOCUITÉ POUR L'ANIMAL**).

MISES EN GARDE : Conserver hors de la portée des enfants. En cas d'exposition ou d'injection accidentelle, consulter un médecin. L'exposition topique peut entraîner une réaction cutanée allergique localisée chez certains individus. L'exposition répétée ou prolongée peut mener à la sensibilisation de la peau. En cas de contact accidentel avec la peau, laver avec de l'eau et du savon. **CERENIA** est irritant pour les yeux. En cas de contact accidentel avec les yeux, rincer à l'eau pendant 15 minutes et consulter un médecin.

EFFETS INDÉSIRABLES : **CHIENS et CHATS**

L'animal peut ressentir de la douleur au point d'injection. Pour amoindrir la douleur, on peut réfrigérer l'injection **CERENIA** avant de l'administrer (voir la rubrique **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION**).

- Une réaction modérée à importante à l'injection est très souvent observée chez les chats (chez environ un tiers des chats).

Dans de très rares occasions, des réactions de type anaphylactique (œdème allergique, urticaire, érythème, collapsus, dyspnée, muqueuses pâles) peuvent se manifester. Des signes de léthargie, d'anorexie et d'ataxie ont été observés peu de temps après l'administration du produit et sont généralement disparus en moins de 24 heures, en l'absence de traitement ou une fois corrigées les causes sous-jacentes des vomissements.

Réactions observées depuis l'homologation

Les réactions indésirables suivantes sont tirées de signalements concernant des réactions indésirables observées en pratique. Toutes les réactions indésirables ne sont pas signalées et il n'est pas toujours possible d'estimer avec certitude la fréquence des réactions indésirables ou d'établir un lien de cause à effet entre ces réactions et l'exposition au

produit à partir de ces données. Voici les réactions indésirables signalées, énumérées par ordre décroissant de fréquence (par système physiologique) :

- Site d'administration : douleur au point d'injection, œdème au point d'injection;
- Troubles généraux : léthargie, anorexie;
- Système immunitaire : œdème allergique, urticaire, anaphylaxie;
- Système nerveux : ataxie, tremblements musculaires, convulsion;
- Système digestif : vomissement, hypersalivation, diarrhée;
- Peau et annexes cutanées : érythème, prurit;
- Troubles du comportement : vocalisation, hyperactivité.

PHARMACOLOGIE CLINIQUE :

Pharmacocinétique :

L'injection **CERENIA** est une préparation à base de sulphobutyléther- β -cyclodextrine (SBECD), une substance qui se lie plus fortement au maropitant à basse température. Cette affinité accrue disparaît rapidement quand le produit se réchauffe. Par conséquent, selon les paramètres pharmacocinétiques du produit, bien que la vitesse initiale d'absorption systémique du médicament puisse varier en fonction de la température du produit injecté, ces changements d'affinité ne devraient pas influencer l'innocuité ni l'efficacité du produit dans l'organisme.

CHIENS :

Les paramètres pharmacocinétiques du maropitant après l'administration d'une dose unique orale (PO), intraveineuse (IV) ou sous-cutanée (SC) à des beagles adultes sont présentés dans le tableau ci-dessous.

Paramètres pharmacocinétiques chez des beagles (moyenne \pm ÉT ou moyenne et extrêmes)

Paramètre pharmacocinétique	SC à 1 mg/kg (n = 8)	IV à 1 mg/kg (n = 8)	PO à 2 mg/kg (n = 8)	PO à 8 mg/kg (n = 8)
ASC _{0-inf} (h*ng/mL)	759,08 \pm 189,49	693,83 \pm 137,25	561 \pm 322	7840 \pm 5600
C _{max} (ng/mL)	102,99 \pm 46,06	296,62 \pm 60,77	81 \pm 32	776 \pm 604
T _{1/2} (h)	8,84 ^a (6,15-20,48)	6,85 ^a (4,87-11,30)	4,03 (2,48-7,09)	5,46 (3,39-7,65)
T _{max} (h)	0,56 \pm 0,40	ND	1,9 \pm 0,5	1,7 \pm 0,7

^aMoyenne harmonique

La biodisponibilité absolue du maropitant était beaucoup plus élevée après l'administration par voie sous-cutanée (91 % à la dose de 1 mg/kg) qu'après l'administration par voie orale (24 % à la dose de 2 mg/kg). Cela dit, la biodisponibilité orale pourrait être sous-estimée en raison de la pharmacocinétique non linéaire et la demi-vie plus longue qui en résulte après l'administration par voie intraveineuse. Bien que l'effet de premier passage hépatique contribue à la biodisponibilité relativement faible du maropitant administré par voie orale, l'état prandial n'affecte pas significativement cette biodisponibilité orale. Une exposition plus forte que proportionnelle à la dose peut être anticipée si on augmente la dose (1-16 mg/kg PO). La

clairance systémique du maropitant à la suite d'une injection intraveineuse de 1 mg/kg était de 1499,13 mL/h/kg. Un taux d'accumulation de 1,5 a été observé après l'administration de maropitant, 1 fois par jour durant 5 jours consécutifs à la dose de 1 mg/kg (voie sous-cutanée) ou de 2 mg/kg (voie orale). La quantité de maropitant et de son principal métabolite récupérée dans l'urine était minime (< 1 % chacun). La biotransformation hépatique du maropitant fait appel à deux isoenzymes du cytochrome P-450 : les isoenzymes CYP2D15 et CYP3A12. D'après les données sur la pharmacocinétique *in vitro* de ces enzymes, on croit que la pharmacocinétique non linéaire du maropitant pourrait être en partie associée à la saturation de l'isoenzyme CYP2D15, une enzyme à faible capacité. Cependant, lorsque la dose augmente (20-50 mg/kg PO), la proportionnalité à la dose est rétablie. Toujours d'après les données sur la pharmacocinétique *in vitro*, la participation de l'isoenzyme CYP3A12, une enzyme à capacité élevée, pourrait contribuer à ce rétablissement de la linéarité. Le maropitant se lie aux protéines plasmatiques dans une proportion élevée (99,5 %).

Les différences de concentrations plasmatiques minimales observées au cours d'une seule étude portent à croire que l'exposition au maropitant des chiots âgés de 10 semaines pourrait être plus faible que celle des chiens adultes, en particulier après l'administration de doses de 1 ou 2 mg/kg.

CHATS :

Les paramètres pharmacocinétiques du maropitant après l'administration d'une dose unique sous-cutanée (SC) ou intraveineuse (IV) à des chats sont présentés dans le tableau ci-dessous.

Paramètres pharmacocinétiques après l'administration d'une dose unique à des chats âgés de 6-7 mois (moyenne ± ÉT ou moyenne et extrêmes)

Paramètre pharmacocinétique	SC à 1 mg/kg (n = 6)	IV à 1 mg/kg (n = 6)
ASC _{0-inf} (h*ng/mL)	2016,07 ± 516,65	2116,53 ± 706,72
C _{max} (ng/mL)	257,84 ± 49,95	987,65 ± 421,75
T _{1/2} (h)	6,57 ^a (5,09-8,60)	4,86 ^a (3,44-6,79)
T _{max} (h)	0,56 ± 0,40	ND

^aMoyenne harmonique

L'âge semble avoir un effet sur la pharmacocinétique du maropitant chez les chats – les chatons l'éliminent plus rapidement que les adultes. D'après les résultats de plusieurs études portant sur l'administration par voie intraveineuse et sous-cutanée, la demi-vie moyenne du maropitant chez les chatons (âgés de 4 à 7 mois) est de 7,83 heures, comparativement à 17,2 heures chez les chats adultes. La biodisponibilité moyenne du maropitant est de 91,3 % après l'administration sous-cutanée chez le chat. La clairance totale moyenne et le volume de distribution à l'état d'équilibre, établis après l'administration intraveineuse d'une dose de 1,0 mg/kg à 6 chats, ont été de 510 (388-603) mL/h/kg et de 2,3 (1,4-3,6) L/kg, respectivement. La pharmacocinétique du

maropitant est linéaire lorsque celui-ci est administré par voie sous-cutanée à une dose entre 0,25 et 3 mg/kg. L'accumulation après l'administration de doses quotidiennes de 1 mg/kg par voie sous-cutanée pendant 5 jours consécutifs a été de 250 %. Le maropitant est métabolisé dans le foie par le cytochrome (CYP) P450. Les isoenzymes CYP1A et CYP3A sont les isoformes félines qui participent à la biotransformation hépatique du maropitant. Les clairances rénale et fécale représentent des voies d'élimination mineures du maropitant, car moins de 1 % d'une dose sous-cutanée de 1 mg/kg passe dans l'urine ou les selles sous forme de maropitant. En ce qui concerne le métabolite principal du maropitant, 10,4 % de la dose de maropitant ont été retrouvés dans l'urine et 9,3 % dans les selles. On estime que le maropitant se lie aux protéines plasmatiques dans une proportion de 99,1 % chez les chats.

Pharmacodynamique : Le vomissement est une réaction complexe coordonnée centralement par le centre du vomissement, qui est constitué de nombreux noyaux du tronc cérébral (*area postrema*, noyau du faisceau solitaire, noyau dorsal du nerf vague). Ces noyaux reçoivent et intègrent les stimuli sensoriels (centraux et périphériques) ainsi que les signaux chimiques (provenant de la circulation sanguine et du liquide céphalorachidien). La substance P, un neuropeptide de la famille des tachykinines, est présente en concentrations importantes dans les noyaux du centre du vomissement, et est considérée comme le principal neurotransmetteur qui entre en jeu dans le vomissement. Le maropitant est un antagoniste des récepteurs de la neurokinine 1 (NK1) qui agit en inhibant la liaison de la substance P. aux récepteurs dans le centre du vomissement. De nombreuses études *in vitro* ont révélé que le maropitant se lie de façon puissante et sélective aux récepteurs de la NK1 et que son effet antagoniste sur la substance P est fonction de la dose.

INNOCUITÉ POUR L'ANIMAL : Des études menées en laboratoire et sur le terrain ont confirmé que l'injection **CERENIA** administrée par voie sous-cutanée et intraveineuse est bien tolérée chez le chien et le chat.

CHIENS :

Au cours d'une étude menée en laboratoire, l'injection **CERENIA** a été administrée par voie sous-cutanée à 56 beagles en santé âgés de 16 semaines durant 15 jours à des doses de 0, 1, 3 et 5 mg/kg. Le groupe de la dose de 1 mg/kg groupe comprenait 8 chiots (4 mâles et 4 femelles) et les autres groupes étaient composés de 16 chiots (8 mâles et 8 femelles). Des réactions au site d'injection ont été les principales observations liées au traitement. De l'enflure, un épaissement de la peau, des hémorragies ou de la douleur ont été constatés chez 6 des 16 chiens ayant reçu 3 mg/kg/jour et chez 5 des 16 chiens ayant reçu 5 mg/kg/jour. En outre, on a observé le 15^e jour une prolongation du temps de céphaline activée (TCA) chez 1 chien mâle du groupe ayant reçu 1 mg/kg (TCA de 67,5 secondes; TCA normal entre 9 et 15 secondes). Il a été impossible de déterminer si la prolongation du TCA résultait de l'administration du produit.

Des beagles âgés d'environ 8 semaines ont reçu l'injection **CERENIA** par voie sous-cutanée à raison de 0, 1, 3 ou 5 mg/kg 1 fois par jour durant 15 jours, selon un protocole d'étude semblable à celui de l'étude décrite ci-dessus. Les principales observations liées

au traitement ont été une douleur associée à l'injection ainsi qu'une irritation et une enflure au point d'injection dont l'intensité, de minime à modérée, a varié en fonction de la dose. Une augmentation proportionnelle à la dose de la fréquence et de la gravité de l'hypoplasie de la moelle osseuse a été notée à l'examen histologique et corrélée à une perte de poids ou à un gain de poids anormalement faible. Aucune variation corrélative dans les données hématologiques périphériques n'a été constatée. Un des chiens du groupe placebo est mort le 14^e jour de l'étude; on lui a diagnostiqué une œsophagite et une pancréatite purulentes. L'interprétation des résultats de cette étude est difficile en raison de l'état de santé des animaux qui y ont participé. En effet, les chiens ont été sevrés tôt et ils ont eu peu de temps pour s'acclimater à leur nouveau milieu avant le début de l'étude; en outre, plusieurs d'entre eux ont obtenu un résultat positif à une épreuve de dépistage de la coccidiose.

Des beagles âgés d'environ 10 semaines ont reçu des comprimés de placebo pendant 2 jours, des comprimés **CERENIA** à raison de 8 mg/kg pendant 2 jours, un placebo (solution saline) en injection sous-cutanée pendant 5 jours, l'injection **CERENIA** à raison de 1 mg/kg par voie sous-cutanée pendant 5 jours ou les comprimés **CERENIA** à raison de 2 mg/kg pendant 5 jours (8 chiens par groupe de traitement). Une légère douleur associée à l'injection a été notée chez plus de chiens qui ont reçu les injections de maropitant et a duré plus longtemps chez ces chiens que chez ceux traités avec la solution saline. Les mâles qui ont reçu **CERENIA** à 8 mg/kg par voie orale pendant 2 jours ont affiché une baisse de la consommation alimentaire. Deux chiens qui ont reçu 8 mg/kg de maropitant par voie orale pendant 2 jours ont présenté des comptes de réticulocytes inférieurs aux valeurs de référence. Une baisse des comptes de réticulocytes a également été observée chez 4 des 8 chiens traités par le placebo (solution saline par voie sous-cutanée pendant 5 jours). Une moelle osseuse fémorale minimalement hypocellulaire a été observée chez 1 mâle ayant reçu 1 mg/kg de maropitant par voie sous-cutanée pendant 5 jours; aucun compte de réticulocytes n'a été fourni pour ce chien. De nombreux chiots ont présenté une consommation alimentaire et un poids corporel variables au cours de l'étude.

L'injection **CERENIA** a été administrée par voie intraveineuse à 24 beagles âgés d'environ 16 semaines à la dose de 0, 1 ou 3 mg/kg (4 femelles et 4 mâles par groupe pour chaque dose), une fois par jour durant 5 jours. Le produit a été administré à température ambiante sur une période de 1 à 2 minutes. Les réactions à l'injection n'ont pas été nécessairement consignées. Au jour 5, un mâle du groupe 1 mg/kg présentait un hémocrite bas et un compte de globules blancs faible et une femelle du groupe 3 mg/kg présentait un taux de fibrinogène élevé. Aucune autre observation cliniquement pertinente n'a été notée pendant l'étude, à la nécropsie ni à l'examen histopathologique.

Dans une étude réalisée sur le terrain aux États-Unis portant sur la prévention et le traitement des vomissements associés à l'administration de cisplatine dans un contexte de chimiothérapie anticancéreuse, les réactions indésirables suivantes ont été signalées chez 77 chiens traités avec l'injection **CERENIA** administrée par voie sous-cutanée à 1,0 mg/kg ou chez 41 chiens traités avec un placebo :

Fréquence des réactions indésirables, par traitement				
Réaction indésirable	Placebo (n = 41)		CERENIA (n = 77)	
	Nombre de chiens	% de cas	Nombre de chiens	% de cas
Diarrhée	1	2,4	6	7,8
Anorexie	0	0	4	5,2
Réaction au point d'injection (enflure douloureuse après l'injection)	0	0	3	4
Léthargie	1	2,4	2	2,6

Les réactions indésirables suivantes ont été signalées au cours d'une étude réalisée sur le terrain aux États-Unis portant sur la prévention et le traitement des vomissements aigus chez des chiens traités avec l'injection de **CERENIA** à raison de 1,0 mg/kg par voie sous-cutanée et/ou les comprimés **CERENIA** à raison de 2 mg/kg par voie orale, une fois par jour pendant un maximum de 5 jours consécutifs :

Fréquence des réactions indésirables, par traitement				
Réaction indésirable	Placebo (n = 69)		CERENIA (n = 77)	
	Nombre de chiens	% de cas	Nombre de chiens	% de cas
Décès au cours de l'étude	4	5,8	10	4,9
Euthanasie au cours de l'étude	0	0	2	1
Diarrhée	6	8,7	8	3,9
Hématochézie/selles sanglantes	5	7,2	4	1,9
Anorexie	2	2,9	3	1,5
Otite / otorrhée	0	0	3	1,5
Choc endotoxique	1	1,4	2	1
Hématurie	0	0	2	1
Excoriation	0	0	2	1
Manque d'efficacité	6	8,7	5	2,4

D'autres signes cliniques ont été signalés chez moins de 0,5 % des chiens.

Lors des études cliniques, **CERENIA** a été administré en toute sécurité à des chiens recevant d'autres produits vétérinaires d'usage courant (tels que des solutions de fluidothérapie ou de remplacement d'électrolytes, des agents antimicrobiens, des vaccins, des antiacides ou des antiparasitaires).

CHATS :

Au cours d'une étude menée en laboratoire, l'injection **CERENIA** a été administrée par voie sous-cutanée à 32 chats domestiques à poil court âgés d'environ 16 semaines à la dose de 0, 1, 3 ou 5 mg/kg (4 mâles et 4 femelles par groupe), une fois par jour pendant 15 jours. Les effets observés liés au traitement et à la dose, ont été les suivants : douleur associée aux injections, augmentation de la contention durant les injections ainsi que chaleur, douleur, rougeur et fermeté au site d'injection. Une zone de fermeté supérieure à 10 mm de diamètre à un ou plusieurs points d'injection a été observée chez 1 des 8 chats du groupe 1 mg/kg, chez 7 des 8 chats du groupe 3 mg/kg et chez 7 des 8 chats du groupe 5 mg/kg. Une diminution statistiquement significative ($p=0,0171$) de la consommation alimentaire a été mesurée chez les chats du groupe 5 mg/kg, comparativement aux chats traités avec le placebo. Un chat traité à 5 mg/kg a présenté de la léthargie aux jours 12, 13

et 14 de l'étude. Aucune observation macroscopique liée au traitement n'a été notée à la nécropsie. L'évaluation histopathologique des sites d'injection a révélé une réponse inflammatoire proportionnelle à la dose.

Au cours d'une autre étude menée en laboratoire, l'injection **CERENIA** a été administrée par voie intraveineuse à 24 chats domestiques à poil court en santé âgés d'environ 16 semaines à la dose de 0, 1 ou 3 mg/kg (4 femelles et 4 mâles par groupe posologique), une fois par jour durant 5 jours. L'injection **CERENIA** a été administrée à température ambiante sur une période de 1 à 2 minutes. Les réactions à l'injection n'étaient pas nécessairement consignées, mais un chat a eu de l'inconfort en raison de l'administration extravasculaire accidentelle du produit. Aucune autre observation cliniquement pertinente n'a été notée pendant l'étude, ni à la pathologie clinique, à la nécropsie et à l'examen histopathologique.

Les réactions indésirables suivantes ont été signalées au cours d'une étude réalisée sur le terrain aux États-Unis portant sur le traitement des vomissements chez des chats traités avec l'injection de **CERENIA** à raison de 1,0 mg/kg par voie sous-cutanée, une fois par jour pendant un maximum de 5 jours consécutifs :

Fréquence des réactions indésirables, par traitement				
Réaction indésirable	Placebo (n = 62)		CERENIA (n = 133)	
	Nombre de chats	% de cas	Nombre de chats	% de cas
Réaction modérée à l'injection ^{1,2}	1	1,6	30	22,6
Réaction importante à l'injection ^{1,3}	1	1,6	15	11,3
Fièvre / pyrexie	2	3,2	2	1,5
Déshydratation	0	0	3	2,3
Léthargie	0	0	2	1,5
Diarrhée	4	6,5	2	1,5
Conjonctivite	0	0	2	1,5

¹ Le clinicien a observé et qualifié chaque réaction à l'injection.

² Le chat a manifesté son inconfort par la fuite et la vocalisation.

³ Le chat a manifesté son inconfort par la fuite, des crachements, du grattage et la vocalisation.

Réactions indésirables observées dans moins de 1 % des cas : douleurs abdominales, anorexie, hématochézie, hématurie et hypersalivation.

EFFICACITÉ :

CHIENS :

Au cours d'études menées en laboratoire, l'administration de l'injection **CERENIA** a considérablement réduit le nombre d'épisodes de vomissements associés à des stimuli centraux ou périphériques connus.

Des études *in vivo* chez le chien ont confirmé l'efficacité du maropitant contre des émétiques à action centrale et à action périphérique, tels que l'apomorphine, le cisplatine et le sirop d'ipéca. En effet, après l'administration de sirop d'ipéca, des vomissements ont été observés chez 25 % des chiens (3 sur 12) traités par **CERENIA**, comparativement à 100 % des chiens (12 sur 12) ayant reçu le placebo, et, après l'administration d'apomorphine, 16,7 % des chiens (2 sur 12) traités par **CERENIA** ont vomi, comparativement à 83,3 % des chiens (10 sur 12) ayant reçu le placebo.

Au cours d'une étude clinique menée aux États-Unis, des chiens cancéreux ont reçu l'injection **CERENIA** ou un placebo 1 heure avant de recevoir le cisplatine (prévention des vomissements) ou dès le premier épisode de vomissements après avoir reçu le cisplatine (traitement des vomissements), puis ont été surveillés durant 5 heures. Dans les groupes « prévention », 94,9 % des chiens (37/39) ayant reçu l'injection **CERENIA** et 4,9 % des chiens (2/41) ayant reçu le placebo n'ont pas vomi. Dans les groupes « traitement », 21 % des chiens (8/38) ayant reçu l'injection **CERENIA** et 5,1 % des chiens (2/39) ayant reçu le placebo n'ont pas présenté d'autres épisodes de vomissements après le traitement.

Une étude américaine réalisée sur le terrain a été effectuée auprès de 275 chiens présentés dans des hôpitaux vétérinaires en raison de vomissements aigus associés à diverses affections (parvovirose, gastroentérites, pancréatite aiguë, maladie rénale ou hépatique). Les chiens ont initialement reçu l'injection **CERENIA** ou un placebo au jour 0. Après ce premier traitement, les chiens du groupe **CERENIA** ont reçu **CERENIA** 1 fois par jour, soit en comprimés par voie orale à la dose minimale de 2 mg/kg, soit en injection sous-cutanée à la dose de 1 mg/kg, selon le jugement du médecin vétérinaire. De la même façon, les chiens du groupe placebo ont reçu le placebo 1 fois par jour, soit en injection, soit en comprimés, selon le jugement du médecin vétérinaire. Parmi les 252 chiens dont les résultats ont été utilisés pour l'analyse de l'efficacité, 32 des 64 chiens du groupe placebo (50 %) et 41 des 188 chiens du groupe **CERENIA** (21,8 %) ont présenté des vomissements durant l'étude. La fréquence des vomissements pour chaque jour de l'étude est indiquée dans le tableau ci-dessous. Aucun vomissement n'a été observé au jour 5. Au cours de cette étude, les comprimés et l'injection **CERENIA** ont été bien tolérés et aucune différence notable n'a été observée entre les résultats des épreuves de laboratoire des chiens traités par **CERENIA** et ceux des chiens ayant reçu le placebo.

Fréquence des vomissements pour chaque jour de l'étude, par traitement et par voie d'administration

Jour	Traitement	Voie	N^{bre} de chiens	N^{bre} de chiens ayant vomi	% de chiens ayant vomi
0	Placebo (63)	SC	63	18	29 %
	CERENIA (182)	SC	182	18	10 %
1	Placebo (64)	PO	26	4	15 %
		SC	27	17	63 %
	CERENIA (182)	PO	96	3	3 %
		SC	46	17	37 %
2	Placebo (63)	PO	13	2	15 %
		SC	9	6	67 %
	CERENIA (170)	PO	40	0	0 %
		SC	14	9	64 %

3	Placebo (55)	PO	2	0	0 %
		SC	5	1	20 %
	CERENIA (165)	PO	16	0	0 %
		SC	6	4	67 %
4	Placebo (19)	PO	1	0	0 %
		SC	1	1	100 %
	CERENIA (73)	PO	7	1	14 %
		SC	2	1	50 %

Dans le cadre d'une étude menée en laboratoire, 31 chiens ont reçu l'injection **CERENIA** ou de la solution saline par voie sous-cutanée à raison de 1 mg/kg de poids corporel, 45 minutes avant l'administration d'un analgésique opioïde (morphine) à titre d'agent préanesthésique avant une intervention chirurgicale (castration ou ovariectomie). Après l'administration de l'analgésique opioïde, aucun des chiens traités par l'injection **CERENIA** n'a vomi tandis que 93,8 % des chiens (15 sur 16) du groupe placebo ont vomi durant la période préopératoire.

L'efficacité de l'injection **CERENIA** administrée par voie IV à la dose de 1 mg/kg a été démontrée en réunissant les résultats d'une étude de pharmacocinétique et les données cliniques appuyant l'efficacité du produit administré par voie SC à la dose de 1 mg/kg. Les voies IV et SC sont équivalentes pour l'administration d'une dose unique de 1 mg/kg de maropitant, d'après la bioéquivalence de leurs ASC (calculées au dernier prélèvement) et la justification de l'équivalence thérapeutique des C_{max} obtenus par les voies IV et SC.

CHATS :

Dans une étude menée en laboratoire, l'injection **CERENIA** administrée à des chats à la dose de 1,0 mg/kg a empêché les vomissements pendant une période de 24 heures. À la suite de l'administration de xylazine, un émétique, 23 heures après le traitement antiémétique, 33 % (4/12) des chats traités avec l'injection **CERENIA** ont vomi une fois chacun, tandis que 100 % (12/12) des chats du groupe placebo ont vomi de 1 à 3 fois chacun.

Une étude américaine réalisée sur le terrain a été effectuée auprès de 195 chats présentés dans des hôpitaux vétérinaires en raison de vomissements aigus. Ces chats avaient reçu un diagnostic de gastro-entérite, de pancréatite, de maladie intestinale inflammatoire, de néoplasie ou de lipidose hépatique. Ils ont été traités par l'injection **CERENIA** ou un placebo (dans un rapport de 2 pour 1) et placés en observation dans l'hôpital vétérinaire pendant 24 heures, afin de constater tout vomissement. Le traitement antiémétique pouvait être administré toutes les 24 heures pendant au plus 5 jours, à la discrétion du clinicien. Parmi les 182 chats dont les résultats ont été utilisés pour l'analyse de l'efficacité, 2 chats ayant reçu l'injection **CERENIA** (1,6 %) ont vomi une fois chacun et 12 chats ayant reçu le placebo (20,3 %) ont vomi, collectivement, 20 fois, durant les 24 premières heures après le traitement.

Fréquence des vomissements pour chaque jour de l'étude, par traitement

Jour	Traitement	N ^{bre} de chats	N ^{bre} de chats ayant vomi	% de chats ayant vomi
0	Placebo	59	12	20,3
	CERENIA	123	2	1,6
1	Placebo	21	5	23,8
	CERENIA	35	1	2,9
2	Placebo	9	2	22,2
	CERENIA	10	0	0,0
3	Placebo	5	0	0,0
	CERENIA	6	0	0,0
4	Placebo	3	0	0,0
	CERENIA	2	0	0,0

L'efficacité de l'injection **CERENIA** administrée par voie IV à la dose de 1 mg/kg a été démontrée en réunissant les résultats d'une étude de pharmacocinétique et les données cliniques appuyant l'efficacité du produit administré par voie SC à la dose de 1 mg/kg. Les voies IV et SC sont équivalentes pour l'administration d'une dose unique de 1 mg/kg de maropitant, d'après la bioéquivalence de leurs ASC (calculées au dernier prélèvement) et la justification de l'équivalence thérapeutique des C_{max} obtenus par les voies IV et SC.

ENTREPOSAGE : Entreposer entre 20 et 25 °C, avec des écarts acceptables de 15 à 30 °C. Après le premier prélèvement dans la fiole, l'injection **CERENIA** doit être conservée au réfrigérateur à une température entre 2 et 8 °C. **Utiliser dans les 90 jours qui suivent le premier prélèvement dans la fiole. Le bouchon peut être perforé à 25 reprises au maximum.**

PRÉSENTATION : L'injection **CERENIA** est offerte dans des flacons de verre ambré de 20 mL.

Zoetis est une marque de commerce et Cerenia est une marque déposée de Zoetis ou de ses concédants de licence, utilisées sous licence par Zoetis Canada Inc.

Zoetis Canada Inc.
Kirkland QC H9H 4M7

INNER LABEL

<p>Lot EXP.</p>	<p>DIN 02299542 Pt CERENIA^{®/MD} maropitant citrate injection injection de citrate de maropitant (10 mg/mL)</p> <p>Veterinary Use Only Usage vétérinaire seulement</p> <p>anti-emetic for dogs and cats/ antiémétique pour chiens et chats</p> <p>sterile/stérile</p> <p><i>Net 20 mL</i> zoetis</p>	<p>Ingrédient médicinal : 10 mg de maropitant (sous forme de citrate de maropitant), par mL. Agent de conservation : 3,3 mg de métacresol, par mL. Entreposage : Entreposer entre 20 et 25 °C avec des écarts acceptables de 15 à 30 °C. Après le premier prélèvement dans la fiole, l'injection CERENIA doit être conservée au réfrigérateur à une température entre 2 et 8 °C. Utiliser dans les 90 jours qui suivent le premier prélèvement dans la fiole. Le bouchon peut être perforé à 25 reprises au maximum. Voir le dépliant pour le mode d'emploi complet.</p>	<p>Medicinal Ingredient: maropitant (as maropitant citrate), 10 mg per mL. Preservative: metacresol 3.3 mg per mL. Storage: Store between 20-25°C with excursions between 15-30°C. After first vial puncture, CERENIA injection should be stored at refrigerated temperature 2-8°C. Use within 90 days of first vial puncture. Stopper may be punctured a maximum of 25 times. See package insert for complete directions for use.</p> <p>Zoetis Canada Inc. Kirkland, QC H9H 4M7</p>
---------------------	--	--	--

OUTER CARTON

<p>DIN 02299542</p> <p>PrCERENIA[®]</p> <p>maropitant citrate injection</p> <p>injection de citrate de maropitant</p> <p>Net 20 mL zoetis</p>	<p>DIN 02299542</p> <p>PrCERENIA^{®/MD}</p> <p>maropitant citrate injection</p> <p>injection de citrate de maropitant</p> <p>Net 20 mL zoetis</p>	<p>DIN 02299542</p> <p>PrCERENIA^{MD}</p> <p>injection de citrate de maropitant (10 mg/mL)</p> <p><i>Usage vétérinaire seulement</i></p> <p><i>stérile</i></p> <p>antiémétique</p> <p>pour chiens et chats</p> <p>Mises en garde : Conserver hors de la portée des enfants. Voir le dépliant pour les mises en garde au complet.</p> <p>Net 20 mL zoetis</p>	<p>Ingrédient médicamenteux : 10 mg de maropitant (sous forme de citrate de maropitant), par mL. Agent de conservation : 3,3 mg de métacresol, par mL. Indications : CHIENS : Pour le traitement symptomatique des vomissements aigus et la prévention des vomissements associés à l'emploi d'un produit émétogène. CHATS : Pour le traitement symptomatique des vomissements aigus. Posologie et administration : Chez les chiens et les chats, administrer 1,0 mg/kg, soit 1,0 mL/10 kg de poids corporel, par voie SC ou IV. Pour le traitement symptomatique des vomissements aigus chez les chiens et les chats : Administrer 1 fois par jour durant un maximum de 5 jours. Pour la prévention des vomissements associés à l'emploi d'un médicament émétogène chez les chiens : Administrer 45 à 60 minutes avant l'emploi d'un médicament pré-anesthésique ou avant la chimiothérapie. Voir le dépliant pour le mode d'emploi complet. Entreposage : Entreposer entre 20 et 25 °C, avec des écarts acceptables de 15 à 30 °C. Après le premier prélèvement dans la fiole, l'injection CERENIA doit être conservée au réfrigérateur à une température entre 2 et 8 °C. Utiliser dans les 90 jours qui suivent le premier prélèvement dans la fiole. Le bouchon peut être perforé à 25 reprises au maximum.</p> <p>Zoetis est une marque de commerce et Cerenia est une marque déposée de Zoetis ou de ses concédants de licence, utilisées sous licence par Zoetis Canada Inc.</p>
<p>DIN 02299542</p> <p>PrCERENIA[®]</p> <p>maropitant citrate injection (10 mg/mL)</p> <p><i>Veterinary Use Only</i></p> <p><i>sterile</i></p> <p>anti-emetic</p> <p>for dogs and cats</p> <p>Warnings: Keep out of reach of children. See package insert for complete warnings.</p> <p>Net 20 mL zoetis</p>	<p>Medicinal Ingredient: maropitant (as maropitant citrate) 10 mg per mL. Preservative: metacresol 3.3 mg per mL. Indications: DOGS: For the symptomatic treatment of acute vomiting and the prevention of vomiting associated with the use of an emetogenic medication. CATS: For the symptomatic treatment of acute vomiting. Dosage and Administration: In dogs and cats, administer 1.0 mg/kg equal to 1.0 mL/10 kg of body weight by SC or IV injection. For the symptomatic treatment of acute vomiting in dogs and cats: administer once daily for up to 5 days. For the prevention of vomiting associated with the use of an emetogenic medication in dogs: administer 45-60 minutes prior to a pre-anesthetic drug or chemotherapy. See insert for complete directions for use. Storage: Store between 20-25°C with excursions between 15-30°C. After first vial puncture, CERENIA injection should be stored at refrigerated temperature 2-8°C. Use within 90 days of first vial puncture. Stopper may be punctured a maximum of 25 times.</p> <p>Zoetis is a trademark and Cerenia is a registered trademark of Zoetis or its licensors, used under license by Zoetis Canada Inc.</p> <p>Zoetis Canada Inc. Kirkland, QC H9J 2M5</p>	<p>DIN 02299542</p> <p>PrCERENIA^{MD}</p> <p>injection de citrate de maropitant (10 mg/mL)</p> <p><i>Usage vétérinaire seulement</i></p> <p><i>stérile</i></p> <p>antiémétique</p> <p>pour chiens et chats</p> <p>Mises en garde : Conserver hors de la portée des enfants. Voir le dépliant pour les mises en garde au complet.</p> <p>Net 20 mL zoetis</p>	<p>Ingrédient médicamenteux : 10 mg de maropitant (sous forme de citrate de maropitant), par mL. Agent de conservation : 3,3 mg de métacresol, par mL. Indications : CHIENS : Pour le traitement symptomatique des vomissements aigus et la prévention des vomissements associés à l'emploi d'un produit émétogène. CHATS : Pour le traitement symptomatique des vomissements aigus. Posologie et administration : Chez les chiens et les chats, administrer 1,0 mg/kg, soit 1,0 mL/10 kg de poids corporel, par voie SC ou IV. Pour le traitement symptomatique des vomissements aigus chez les chiens et les chats : Administrer 1 fois par jour durant un maximum de 5 jours. Pour la prévention des vomissements associés à l'emploi d'un médicament émétogène chez les chiens : Administrer 45 à 60 minutes avant l'emploi d'un médicament pré-anesthésique ou avant la chimiothérapie. Voir le dépliant pour le mode d'emploi complet. Entreposage : Entreposer entre 20 et 25 °C, avec des écarts acceptables de 15 à 30 °C. Après le premier prélèvement dans la fiole, l'injection CERENIA doit être conservée au réfrigérateur à une température entre 2 et 8 °C. Utiliser dans les 90 jours qui suivent le premier prélèvement dans la fiole. Le bouchon peut être perforé à 25 reprises au maximum.</p> <p>Zoetis est une marque de commerce et Cerenia est une marque déposée de Zoetis ou de ses concédants de licence, utilisées sous licence par Zoetis Canada Inc.</p>
<p>Lot :</p> <p>Exp :</p>			