

**ANNEXE 1**

**RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT**

## **1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT VÉTÉRINAIRE**

Cerenia 16 mg comprimés pour chiens  
Cerenia 24 mg comprimés pour chiens  
Cerenia 60 mg comprimés pour chiens  
Cerenia 160 mg comprimés pour chiens

## **2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE**

### **Substance active:**

Chaque comprimé contient 16 mg, 24 mg, 60 mg ou 160 mg de maropitant sous forme de citrate monohydraté.

### **Excipients:**

Chaque comprimé contient 0.075 % m/m du Jaune Orangé S (E110) comme colorant.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

## **3. FORME PHARMACEUTIQUE**

Comprimé orange pâle.

Les comprimés ont une ligne de sécabilité sur chaque face permettant de les couper en deux.

Chaque comprimé porte le logo Pfizer sur une face. Sur la face opposée, chaque demi comprimé porte les lettres «MPT» et des chiffres indiquant la quantité de maropitant.

## **4. INFORMATIONS CLINIQUES**

### **4.1 Espèces cibles**

Chiens.

### **4.2 Indications d'utilisation, en spécifiant les espèces cibles**

- Prévention des nausées induites par la chimiothérapie.
- Prévention des vomissements induits par le mal des transports
- Prévention et traitement des vomissements, conjointement avec Cerenia solution injectable et en association avec d'autres mesures d'accompagnement.

### **4.3 Contre-indications**

Aucune.

### **4.4 Mises en garde particulières à chaque espèce cible**

Les vomissements peuvent être associés à des états graves et affaiblissants, incluant des occlusions gastrointestinales, une recherche diagnostique devrait donc être entreprise.

Il a été démontré que les comprimés de Cerenia sont efficaces dans le traitement des vomissements, cependant lorsque la fréquence des vomissements est importante, Cerenia administré par voie orale peut ne pas être absorbé avant le prochain épisode de vomissement. Il est donc recommandé d'initier le traitement contre les vomissements avec Cerenia solution injectable.

Les bonnes pratiques vétérinaires indiquent que les antiémétiques doivent être utilisés en association avec d'autres mesures d'accompagnement, tels qu'un contrôle alimentaire et une fluidothérapie pendant que les causes sous-jacentes des vomissements sont recherchées. L'innocuité du maropitant au cours d'un traitement d'une durée supérieure à 5 jours n'a pas été étudiée dans la population cible (par ex, jeunes chiens souffrant d'une entérite virale). Dans le cas où un traitement d'une durée supérieure à 5 jours est nécessaire, une surveillance attentive des effets indésirables potentiels par le vétérinaire doit être mise en place.

#### **4.5 Précautions particulières d'emploi**

##### Précautions particulières d'emploi chez l'animal

L'innocuité du médicament vétérinaire n'a pas été établie chez les chiens de moins de 16 semaines d'âge à la dose de 8 mg/kg (mal des transports), chez les chiens de moins de 8 semaines d'âge à la dose de 2 mg/kg (vomissements), ni chez les chiennes gestantes ou allaitantes. L'utilisation ne doit se faire qu'après évaluation du rapport bénéfice-risque par le vétérinaire.

Le maropitant est métabolisé par le foie et doit donc être utilisé avec précaution chez les patients souffrant de troubles hépatiques. Comme le maropitant s'accumule dans l'organisme pendant une période de traitement de 14 jours en raison d'une saturation métabolique, une surveillance attentive des fonctions hépatiques en plus des autres effets indésirables doit être mise en place pendant les traitements de longue durée.

Le maropitant ayant des affinités avec les canaux ioniques calciques et potassiques, Cerenia doit être utilisé avec précaution chez les animaux souffrant de troubles cardiaques ou ayant des prédispositions. Des augmentations de l'intervalle QT de l'électrocardiogramme, d'approximativement 10 %, ont été observées lors d'une étude faite sur des chiens sains de race Beagle, après l'administration orale de 8 mg/kg; cependant, il est improbable qu'une telle augmentation soit significative cliniquement.

##### Précautions particulières à prendre par la personne qui administre le médicament vétérinaire aux animaux

Se laver les mains après utilisation. En cas d'ingestion accidentelle, demandez immédiatement conseil à un médecin et montrez-lui la notice ou l'étiquetage.

#### **4.6 Effets indésirables (fréquence et gravité)**

Des incidents de vomissements précédents le voyage, généralement dans les 2 heures suivant l'administration, ont été fréquemment rapportés après administration d'une dose de 8 mg/kg.

La fréquence des effets indésirables est définie en utilisant la convention suivante :

- très fréquent (effets indésirables chez plus d'1 animal sur 10 au cours d'un traitement)
- fréquent (entre 1 et 10 animaux sur 100)
- peu fréquent (entre 1 et 10 animaux sur 1 000)
- rare (entre 1 et 10 animaux sur 10 000)
- très rare (moins d'un animal sur 10 000, y compris les cas isolés)

#### **4.7 Utilisation en cas de gravidité, de lactation ou de ponte**

L'utilisation ne doit se faire que selon l'évaluation du rapport bénéfice-risque réalisée par le vétérinaire.

#### 4.8 Interactions médicamenteuses et autres formes d'interactions

Le maropitant ayant des affinités pour les canaux calciques, Cerenia ne doit pas être utilisé de manière concomitante avec des antagonistes des canaux calciques.

Le maropitant est fortement lié aux protéines plasmatiques et peut entrer en compétition avec d'autres médicaments fortement liés.

#### 4.9 Posologie et voie d'administration

Voie orale.

En prévention du mal des transports, il est recommandé de donner un repas léger ou une collation avant l'administration, un jeûne prolongé avant l'administration doit être évité. Les comprimés de Cerenia ne doivent pas être administrés enrobés dans la nourriture car cela peut retarder la dissolution du comprimé et donc le début de son effet.

Les chiens doivent être attentivement surveillés après l'administration pour s'assurer que chaque comprimé est avalé.

#### **Prévention des nausées induites par la chimiothérapie et traitement et prévention des vomissements (à l'exception du mal des transports), (seulement chez les chiens de 8 semaines d'âge ou plus)**

Pour traiter ou prévenir les vomissements, les comprimés de Cerenia doivent être administrés une fois par jour, à la dose de 2 mg de maropitant par kg de poids vif, en utilisant le nombre de comprimés indiqué dans le tableau ci-dessous. Les comprimés sont sécables le long de la ligne de sécabilité.

Pour prévenir les vomissements, les comprimés doivent être administrés plus d'une heure à l'avance. La durée de l'effet est d'approximativement 24 heures, par conséquent les comprimés peuvent être administrés la nuit précédant l'administration d'un produit qui pourrait entraîner des vomissements (par ex. chimiothérapie).

Pour traiter ou prévenir les vomissements, Cerenia peut être utilisé une fois par jour, soit en comprimés, soit en solution injectable. Cerenia solution injectable peut être administré jusqu'à une durée de 5 jours, et Cerenia comprimés jusqu'à 14 jours.

| <b>Prévention des nausées induites par la chimiothérapie<br/>Traitement et prévention des vomissements<br/>(à l'exception du mal des transports)</b> |                            |              |              |
|--|----------------------------|--------------|--------------|
| <b>Poids vif du<br/>chien (kg)</b>   | <b>Nombre de comprimés</b> |              |              |
|  | <b>16 mg</b>               | <b>24 mg</b> | <b>60 mg</b> |
| <b>3,0 – 4,0*</b>  | $\frac{1}{2}$              |              |              |
| <b>4,1 – 8,0</b>   | <b>1</b>                   |              |              |
| <b>8,1 – 12,0</b>  |                            | <b>1</b>     |              |
| <b>12,1 – 24,0</b>   |                            | <b>2</b>     |              |
| <b>24,1 – 30,0</b>   |                            |              | <b>1</b>     |
| <b>30,1 – 60,0</b>   |                            |              | <b>2</b>     |

\* Les doses adaptées aux chiens de moins de 3 kg ne peuvent pas être obtenues avec exactitude.

## Prévention des vomissements induits par le mal des transports (seulement chez les chiens de 16 semaines d'âge ou plus)

Pour prévenir les vomissements induits par le mal des transports, les comprimés de Cerenia doivent être administrés une fois par jour, à la dose de 8 mg de maropitant par kg de poids vif, en utilisant le nombre de comprimés indiqué dans le tableau ci-dessous. Les comprimés sont sécables le long de la ligne de sécabilité.

Les comprimés doivent être administrés au moins une heure avant le début du voyage. L'effet anti-émétique persiste pendant au moins 12 heures, ce qui peut permettre par souci de commodité une administration la veille au soir d'un voyage tôt le matin.

Le traitement peut être répété pendant 2 jours consécutifs au maximum.

| Prévention du mal des transports |                     |       |       |        |
|----------------------------------|---------------------|-------|-------|--------|
| Poids vif du chien (kg)          | Nombre de comprimés |       |       |        |
|                                  | 16 mg               | 24 mg | 60 mg | 160 mg |
| 1,0 - 1,5                        |                     | ½     |       |        |
| 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                       |                     |       |       | ½      |
| 10,1 - 15,0                      |                     |       | 2     |        |
| 15,1 - 20,0                      |                     |       |       | 1      |
| 20,1 - 30,0                      |                     |       |       | 1½     |
| 30,1 - 40,0                      |                     |       |       | 2      |
| 40,1 - 60,0                      |                     |       |       | 3      |

Comme la variation pharmacocinétique est importante et que le maropitant s'accumule dans le corps après des administrations répétées d'une dose par jour, chez certains individus et quand on répète la dose, des doses inférieures à celles recommandées pourraient être suffisantes.

### 4.10 Surdosage (symptômes, conduite d'urgence, antidotes), si nécessaire

Cerenia comprimés a été bien toléré après avoir été administré pendant 15 jours à des doses allant jusqu'à 10 mg par kg de poids corporel par jour.

Des signes cliniques notamment des vomissements après la première administration, une salivation excessive et des selles liquides ont été observés quand le produit est administré à des doses supérieures à 20 mg/kg.

### 4.11 Temps d'attente

Sans objet.

## 5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

Groupe pharmacothérapeutique: Antiémétiques.

Code ATCvet: QA04AD90.

Le maropitant est un antagoniste puissant et sélectif des récepteurs de la neurokinine (NK-1), qui agit en inhibant la liaison de la substance P, un neuropeptide de la famille des tachykinines, dans le système nerveux central.

## 5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Le vomissement est un processus complexe qui est coordonné centralement par le centre du vomissement. Ce centre est constitué par plusieurs noyaux du tronc cérébral (area postrema, noyau du tractus solitaire, noyau moteur dorsal du nerf vague) qui reçoivent et intègrent des stimuli sensoriels d'origine centrale et périphérique, et des stimuli chimiques de la circulation et du fluide cérébro-spinal.

Le maropitant est un antagoniste des récepteurs de la neurokinine 1 (NK1), qui agit en inhibant la liaison de la substance P, un neuropeptide de la famille des tachykinines. La substance P est présente à des concentrations importantes dans les noyaux qui composent le centre du vomissement, elle est considérée comme le principal neurotransmetteur impliqué dans le vomissement. En inhibant la liaison de la substance P avec le centre du vomissement, le maropitant est efficace contre les causes nerveuses et humorales (centrales et périphériques) du vomissement. Plusieurs études *in vitro* ont démontré que le maropitant se lie sélectivement aux récepteurs NK<sub>1</sub> avec une action antagoniste dose-dépendante vis à vis de la substance P.

Les études *in vivo* chez le chien démontrent l'efficacité antiémétique du maropitant contre les émétiques centraux et périphériques notamment l'apomorphine, le ciplatine et le sirop d'ipéca.

Le maropitant n'a pas d'activité sédatrice et ne doit pas être utilisé comme sédatif pour le mal des transports.

Le maropitant est efficace contre les vomissements. Les signes de nausées associés au mal des transports incluant salivation excessive et léthargie peuvent persister pendant le traitement.

## 5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Après administration chez le chien d'une dose unique de 2 mg/kg de poids vif, le profil pharmacocinétique du maropitant a été caractérisé par une concentration plasmatique maximale (C<sub>max</sub>) d'approximativement 81 ng/ml obtenue en 1,9 heures (T<sub>max</sub>) après administration.

Les pics de concentrations ont été suivis par une baisse de l'exposition systémique avec une demi-vie d'élimination apparente (t<sub>1/2</sub>) de 4,03 heures.

A la dose de 8 mg/kg, la C<sub>max</sub> de 776 ng/ml est atteinte 1,7 heures après administration et la demi-vie d'élimination est de 5,47 heures.

La variation inter-individuelle de cinétique peut être importante, jusqu'à 70CV % pour l'aire sous la courbe.

Pendant les études cliniques les taux plasmatiques efficaces de maropitant ont été obtenus une heure après l'administration.

La biodisponibilité orale du maropitant a été évaluée à 23,7 % à la dose de 2 mg/kg et 37,0 % à la dose de 8 mg/kg. Le volume de distribution à l'état d'équilibre déterminé après administration intraveineuse d'une dose de 1-2 mg/kg s'étend approximativement de 4,4 à 7 l/kg. Le maropitant a une pharmacocinétique non linéaire (l'AUC augmente plus que proportionnellement à l'augmentation de dose) après administration orale d'une dose comprise entre 1 et 16 mg/kg.

Après administration orale d'une dose quotidienne de 2 mg/kg pendant 5 jours consécutifs, l'accumulation est de 151 %. Après administration orale d'une dose quotidienne de 8 mg/kg pendant 2 jours consécutifs, l'accumulation est de 218 %. Le maropitant est métabolisé par le cytochrome P450 (CYP) au niveau du foie. CYP2D15 et CYP3A12 ont été identifiés comme les isoformes canins impliqués dans la biotransformation hépatique du maropitant.

La clairance rénale est une voie mineure d'élimination, avec moins de 1 % d'une dose de 8 mg/kg retrouvé dans les urines sous forme de maropitant ou de l'un de ses métabolites majeurs. La liaison aux protéines plasmatiques du maropitant chez le chien est supérieure à 99 %.

## **6. INFORMATIONS PHARMACEUTIQUES**

### **6.1 Liste des excipients**

Croscarmellose sodique  
Lactose monohydraté  
Stéarate de magnésium  
Cellulose microcristalline  
Colorant: Jaune orangé S (E110).

### **6.2 Incompatibilités**

Sans objet.

### **6.3 Durée de conservation**

Durée de conservation du médicament vétérinaire tel que conditionné pour la vente: 3 ans.  
Durée de conservation des demi-comprimés: 2 jours.

### **6.4 Précautions particulières de conservation**

Pas de précautions particulières de conservation.  
Les demi-comprimés non utilisés doivent être remis dans la plaquette thermoformée ouverte et conservés dans la boîte en carton.

### **6.5 Nature et composition du conditionnement primaire**

Boîte en carton contenant une plaquette thermoformée aluminium-aluminium de quatre comprimés.  
Les comprimés de Cerenia sont disponibles en 16 mg, 24 mg, 60 mg et 160 mg.

### **6.6 Précautions particulières à prendre lors de l'élimination de médicaments vétérinaires non utilisés ou de déchets dérivés de l'utilisation de ces médicaments**

Tous médicaments vétérinaires non utilisés ou déchets dérivés de ces médicaments doivent être éliminés conformément aux exigences locales.

## **7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

Zoetis Belgium SA  
Rue Laid Burniat 1  
1348 Louvain-la-Neuve  
BELGIQUE

## **8. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

EU/2/06/062/001 (comprimés de 16 mg)  
EU/2/06/062/002 (comprimés de 24 mg)

EU/2/06/062/003 (comprimés de 60 mg)  
EU/2/06/062/004 (comprimés de 160 mg)

#### **9. DATE DE PREMIÈRE AUTORISATION/RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION**

Date de première autorisation: 29/09/2006  
Date du dernier renouvellement : 29/09/2011

#### **10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE**

Des informations détaillées sur ce médicament vétérinaire sont disponibles sur le site internet de l'Agence Européenne du Médicament <http://www.ema.europa.eu/>.

#### **INTERDICTION DE VENTE, - DÉLIVRANCE ET/OU D'UTILISATION**

Sans objet.



## **1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT VÉTÉRINAIRE**

Cerenia 10 mg/ml solution injectable pour chiens et chats.

## **2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE**

**Un ml de solution contient :**

**Substance active:**

Maropitant ( sous forme de citrate monohydraté) 10 mg.

**Excipients:**

Métacrésol (conservateur) 3,3 mg.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

## **3. FORME PHARMACEUTIQUE**

Solution injectable.

Solution limpide, transparente à jaune clair.

## **4. INFORMATIONS CLINIQUES**

### **4.1 Espèces cibles**

Chiens et chats.

### **4.2 Indications d'utilisation, en spécifiant les espèces cibles**

Chiens:

- Traitement et prévention des nausées induites par la chimiothérapie.
- Prévention des vomissements, à l'exception de celles induites par le mal des transports.
- Traitement des vomissements, en association avec d'autres mesures d'accompagnement.
- Prévention des nausées et vomissement péri-opératoires et amélioration du réveil d'anesthésie générale suite à l'utilisation de morphine, agoniste des récepteurs opioïdes  $\mu$ .

Chats :

- Prévention des vomissements et réduction des nausées, à l'exception de celles induites par le mal des transports.
- Traitement des vomissements en association avec d'autres mesures d'accompagnement.

### **4.3 Contre-indications**

Aucune.

### **4.4 Mises en garde particulières à chaque espèce cible**

Les vomissements peuvent être associés à des états graves et affaiblissants, incluant des occlusions gastrointestinales, une recherche diagnostique devrait donc être entreprise.

Les bonnes pratiques vétérinaires indiquent que les antiémétiques doivent être utilisés en association avec d'autres mesures d'accompagnement, tels qu'un contrôle alimentaire et une fluidothérapie pendant que les causes sous-jacentes des vomissements sont recherchées.

Il n'est pas recommandé d'utiliser Cerenia solution injectable contre les vomissements liés au mal des transports.

Chiens:

Bien qu'il ait été démontré que Cerenia est efficace dans le traitement et la prévention des vomissements induits par la chimiothérapie, il a été trouvé que l'efficacité est meilleure quand il est utilisé de manière préventive. Il est donc recommandé d'administrer l'antiémétique avant l'administration de l'agent chimiothérapeutique.

Chats:

L'efficacité de Cerenia sur la réduction des nausées a été démontrée dans des études utilisant un modèle (nausées induites à la xylazine).

#### **4.5 Précautions particulières d'emploi**

##### Précautions particulières d'emploi chez l'animal

L'innocuité du médicament vétérinaire n'a pas été établie chez les chiens de moins de 8 semaines d'âge, les chats de moins de 16 semaines d'âge, ni chez les chiennes et chattes gestantes ou allaitantes. L'utilisation ne doit se faire qu'après évaluation du rapport bénéfice/risque par le vétérinaire.

Le maropitant est métabolisé par le foie et doit donc être utilisé avec précaution chez les patients souffrant de troubles hépatiques. Comme le maropitant s'accumule dans l'organisme pendant une période de traitement de 14 jours en raison d'une saturation métabolique, une surveillance attentive des fonctions hépatiques et de tout effets indésirables doit être mise en place pendant les traitements de longue durée.

Le maropitant ayant des affinités avec les canaux ioniques calciques et potassiques, Cerenia doit être utilisé avec précautions chez les animaux souffrant de troubles cardiaques ou ayant des prédispositions. Des augmentations de l'intervalle QT de l'électrocardiogramme, d'approximativement 10 %, ont été observées lors d'une étude faite sur des chiens sains de race «Beagle», après l'administration orale de 8 mg/kg; cependant, il est improbable qu'une telle augmentation soit significative cliniquement.

En raison de la survenue fréquente de douleur transitoire au moment de l'injection sous-cutanée, adopter les mesures appropriées de contention de l'animal. Injecter le produit à température réfrigérée peut réduire la douleur à l'injection.

##### Précautions particulières à prendre par la personne qui administre le médicament vétérinaire aux animaux

Se laver les mains après utilisation. En cas d'auto-injection accidentelle, demandez immédiatement conseil à un médecin et montrez-lui la notice ou l'étiquetage. Les études de laboratoires ont montré que le maropitant peut être irritant pour les yeux. En cas de contact accidentel avec les yeux, les rincer abondamment avec de l'eau et consulter un médecin.

#### **4.6 Effets indésirables (fréquence et gravité)**

Une douleur au point d'injection peut se produire lors d'administration par voie sous-cutanée. Chez les chats, une réaction modérée à sévère à l'injection est très communément observée (chez approximativement un tiers des chats).

Dans de très rares cas, des réactions de type anaphylactique (œdème allergique, urticaire, érythème, collapsus, dyspnée, muqueuses pâles) peuvent se produire.

La fréquence des effets indésirables est définie en utilisant la convention suivante :

- très fréquent (effets indésirables chez plus d'1 animal sur 10 au cours d'un traitement)
- fréquent (entre 1 et 10 animaux sur 100)
- peu fréquent (entre 1 et 10 animaux sur 1 000)
- rare (entre 1 et 10 animaux sur 10 000)
- très rare (moins d'un animal sur 10 000, y compris les cas isolés)

#### **4.7 Utilisation en cas de gravidité, de lactation ou de ponte**

L'utilisation ne doit se faire que selon l'évaluation du rapport bénéfice/risque réalisée par le vétérinaire.

#### **4.8 Interactions médicamenteuses et autres formes d'interactions**

Le maropitant ayant des affinités pour les canaux calciques, Cerenia ne doit pas être utilisé de manière concomitante avec des antagonistes des canaux calciques.

Le maropitant est fortement lié aux protéines plasmatiques et peut entrer en compétition avec d'autres médicaments fortement liés.

#### **4.9 Posologie et voie d'administration**

Administration sous-cutanée ou intra-veineuse chez les chiens et chats.

Cerenia solution injectable doit être injecté par voie sous-cutanée ou intra-veineuse, une fois par jour, à la dose de 1 mg/kg de poids vif (1 ml/10 kg de poids vif) jusqu'à 5 jours consécutifs. L'injection intra-veineuse de Cerenia doit être administrée en bolus unique sans mélanger le produit avec d'autres liquides.

Chez les chiens, pour traiter ou prévenir les vomissements, Cerenia peut être utilisé une fois par jour, soit en comprimés, soit en solution injectable. Cerenia solution injectable peut être administré jusqu'à une durée de 5 jours, et Cerenia comprimés jusqu'à 14 jours.

Pour prévenir les vomissements, Cerenia solution injectable doit être administré plus d'une heure en avance. La durée de l'effet est d'approximativement 24 heures, par conséquent le traitement peut être administré la nuit précédant l'administration d'un produit qui pourrait entraîner des vomissements (par ex. chimiothérapie).

Comme la variation pharmacocinétique est importante et que le maropitant s'accumule dans le corps après des administrations répétées d'une dose par jour, chez certains individus et quand on répète la dose, des doses inférieures à celles recommandées pourraient être suffisantes.

#### **4.10 Surdosage (symptômes, conduite d'urgence, antidotes), si nécessaire**

En dehors des réactions transitoires au site d'injection après l'administration par voie sous-cutanée, Cerenia solution injectable a été bien tolérée chez les chiens et les jeunes chats à une dose quotidienne allant jusqu'à 5 mg/kg (5 fois la dose recommandée) pendant 15 jours consécutifs (3 fois la durée d'administration recommandée). Aucune donnée de surdosage sur les chats adultes n'a été présentée.

#### 4.11 Temps d'attente

Sans objet.

### 5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

Groupe pharmacothérapeutique: Antiémétiques.

Code ATCvet: QA04AD90

Le maropitant est un antagoniste puissant et sélectif des récepteurs de la neurokinine (NK-1), qui agit en inhibant la liaison de la substance P, un neuropeptide de la famille des tachynines, dans le système nerveux central.

#### 5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Le vomissement est un processus complexe qui est coordonné centralement par le centre du vomissement. Ce centre est constitué par plusieurs noyaux du tronc cérébral (area postrema, noyau du tractus solitaire, noyau moteur dorsal du nerf vague) qui reçoivent et intègrent des stimuli sensoriels d'origine centrale et périphérique, et des stimuli chimiques de la circulation et du fluide cérébro-spinal.

Le maropitant est un antagoniste des récepteurs de la neurokinine 1 (NK1), qui agit en inhibant la liaison de la substance P, un neuropeptide de la famille des tachykinines. La substance P est présente à des concentrations importantes dans les noyaux qui composent le centre du vomissement, elle est considérée comme le principal neurotransmetteur impliqué dans le vomissement. En inhibant la liaison de la substance P avec le centre du vomissement, le maropitant est efficace contre les causes nerveuses et humorales (centrales et périphériques) du vomissement. Plusieurs études *in vitro* ont démontré que le maropitant se lie sélectivement aux récepteurs NK<sub>1</sub> avec une action antagoniste dose-dépendante vis à vis de la substance P.

Le maropitant est efficace contre les vomissements. L'efficacité antiémétique du maropitant contre les émétiques centraux et périphériques a été démontrée dans des études expérimentales incluant l'apomorphine, le ciplatine et le sirop d'ipéca (chiens) et la xylazine (chats).

Les signes de nausées chez les chiens incluant salivation excessive et léthargie peuvent persister après le traitement.

#### 5.2 Propriétés pharmacocinétiques

##### Chiens:

Après administration chez le chien par voie sous-cutanée d'une dose unique de 1 mg/kg de poids vif, le profil pharmacocinétique du maropitant a été caractérisé par une concentration plasmatique maximale (C<sub>max</sub>) d'approximativement 92 ng/ml 0,75 heures (T<sub>max</sub>) après l'administration. Les pics de concentrations ont été suivis par une baisse de l'exposition systémique avec une demi-vie d'élimination apparente (t<sub>1/2</sub>) de 8,84 heures. Après administration d'une dose unique de 1 mg/kg par voie intra-veineuse, la concentration plasmatique initiale a été de 363 ng/ml. Le volume de distribution à l'état d'équilibre (V<sub>ss</sub>) a été de 9,3 l/kg et la clairance systémique de 1,5 l/h/kg. La demi-vie d'élimination t<sub>1/2</sub> suivant l'administration intra-veineuse a été approximativement de 5,8h.

Pendant les études cliniques les taux plasmatiques efficaces de maropitant ont été obtenus 1 heure après l'administration.

La biodisponibilité du maropitant après administration sous-cutanée chez le chien est de 90,7 %. Le maropitant a une pharmacocinétique non linéaire après administration sous-cutanée d'une dose comprise entre 0,5 et 2 mg/kg.

Après administration sous-cutanée d'une dose quotidienne de 1 mg/kg de poids vif pendant 5 jours consécutifs, l'accumulation est de 146 %. Le maropitant est métabolisé par le cytochrome P450 (CYP)

au niveau du foie. CYP2D15 et CYP3A12 ont été identifiés comme les isoformes canins impliqués dans la biotransformation hépatique du maropitant.

La clairance rénale est une voie mineure d'élimination, avec moins de 1 % d'une dose sous-cutanée de 1 mg/kg retrouvé dans les urines sous forme de maropitant ou de l'un de ses métabolites majeurs. La liaison aux protéines plasmatiques du maropitant chez le chien est supérieure à 99 %.

#### **Chats:**

Le profil pharmacocinétique du maropitant administré à une dose unique sous-cutanée de 1 mg/kg de poids vif chez le chat a montré une concentration maximale ( $C_{max}$ ) dans le plasma d'approximativement 165 ng/ml; obtenue en moyenne 0,32 heures (19 minutes) après le traitement ( $T_{max}$ ). Les concentrations maximales sont suivies d'une baisse de l'exposition systémique avec une demi vie d'élimination apparente de 16,8 heures ( $t_{1/2}$ ). Après administration d'une dose unique de 1 mg/kg par voie intra-veineuse, la concentration plasmatique initiale a été de 1040 ng/ml. Le volume de distribution à l'état d'équilibre ( $V_{ss}$ ) a été de 2,3 l/kg et la clairance systémique de 0,51 l/h/kg. La demi-vie d'élimination  $t_{1/2}$  suivant l'administration intra-veineuse a été approximativement de 4,9h. Il semble y avoir un effet de l'âge sur la pharmacocinétique chez les chats, les chatons ayant une clairance plus élevée que les chats adultes.

Pendant les études cliniques les concentrations plasmatiques de maropitant ont conféré une efficacité 1 heure après l'administration.

La biodisponibilité du maropitant après administration sous-cutanée chez les chats est de 91,3 %. Le maropitant a montré une cinétique linéaire après administration par voie sous-cutanée d'une dose comprise entre 0,25 et 3 mg/kg.

Après l'administration répétée par voie sous-cutanée, d'une dose quotidienne de 1 mg/kg pendant 5 jours consécutifs, l'accumulation a été de 250 %. Le maropitant est métabolisé par le cytochrome P450 (CYP) dans le foie. CYP1A et CYP3A ont été identifiés comme les isoformes félins impliqués dans la biotransformation hépatique du maropitant.

Les clairances rénale et fécale sont des voies mineures d'élimination, avec moins de 1 % d'une dose sous-cutanée de 1 mg/kg retrouvé dans les urines ou dans les fécès sous forme de maropitant. Le métabolite majeur du maropitant représentait 10,4 % de la dose de maropitant dans les urines et 9,3 % dans les fécès. La liaison aux protéines plasmatiques du maropitant chez le chat a été estimée à 99,1 %.

## **6. INFORMATIONS PHARMACEUTIQUES**

### **6.1 Liste des excipients**

Ether de sulphobutyl  $\beta$ -cyclodextrine (SBECD)  
Métacresol  
Eau pour préparations injectables

### **6.2 Incompatibilités**

En l'absence d'études de compatibilité, ce médicament vétérinaire ne doit pas être mélangé dans la même seringue que d'autres médicaments vétérinaires.

### **6.3 Durée de conservation**

Durée de conservation du médicament vétérinaire tel que conditionné pour la vente: 3 ans.  
Après ouverture, utiliser dans les 28 jours.

#### **6.4 Précautions particulières de conservation**

Ce médicament vétérinaire ne nécessite aucune précaution particulière de conservation.

#### **6.5 Nature et composition du conditionnement primaire**

Flacon de 20 ml en verre teinté de type I, bouchon en caoutchouc chlorobutyle et capsule en aluminium.

Chaque boîte en carton contient 1 flacon.

#### **6.6 Précautions particulières à prendre lors de l'élimination de médicaments vétérinaires non utilisés ou de déchets dérivés de l'utilisation de ces médicaments**

Tous médicaments vétérinaires non utilisés ou déchets dérivés de ces médicaments doivent être éliminés conformément aux exigences locales.

### **7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

Zoetis Belgium SA  
Rue Laid Burniat 1  
1348 Louvain-la-Neuve  
BELGIQUE

### **8. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

EU/2/06/062/005

### **9. DATE DE PREMIÈRE AUTORISATION / RENOUELEMENT DE L'AUTORISATION**

Date de première autorisation: 29/09/2006

Date du dernier renouvellement: 29/09/2011

### **10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE**

Des informations détaillées sur ce médicament vétérinaire sont disponibles sur le site internet de l'Agence Européenne du Médicament <http://www.ema.europa.eu/>.

### **INTERDICTION DE VENTE, DÉLIVRANCE ET/OU D'UTILISATION**

Sans objet.