

Tolerance and Safety, Overdose

- Maropitant was well tolerated when administered for 15 days at doses up to 10 mg/kg body weight per day.
- The safety of maropitant has not been established in dogs less than 16 weeks old at doses of 8 mg/kg (travel sickness), and in dogs less than 8 weeks old at doses of 2 mg/kg (vomiting). The responsible veterinarian must make a benefit-risk assessment before using it in animals less than 8 or 16 weeks old, respectively.
- At doses higher than 20 mg/kg, clinical signs have been observed, including vomiting after the first administration, excess salivation, and watery stools.
- No adverse effects were reported after oral administration of up to 30 mg/kg (mice) and 100 mg/kg (rats) and after intravenous administration of 6.5 mg/kg (mice) and 2.5 mg /kg (rats). Clinical signs of overdose in mice and rats included decreased activity, irregular or labored breathing, ataxia, and tremors. Excretion of reddish urine was observed in some mice and rats after IV administration.
- In dogs, no serious adverse effects were observed when oral doses up to 24 mg/kg (3 times the maximum recommended dose) were administered 3 times longer than the maximum proposed duration of treatment.
- Oral toxicokinetic studies were performed with the primary metabolite in mice, rats, rabbits, and dogs; the metabolite was shown to be well tolerated.
- For patients who have experienced or are suspected of having experienced an overdose, consultation with a 24-hour poison consultation center specialized in providing specific veterinary information is recommended.

Side Effects / Adverse Reactions

- **Zemethis®** is well tolerated. Allergic reactions are possible, but rare, and usually resolve with supportive treatment within 48 hours of stopping the medication.
- These anaphylactic-type reactions manifest themselves with: edema, urticaria, erythema, swelling of the head and/or face, collapse, dyspnea, paleness of the mucous membranes.
- In dogs administered the highest oral dose required for the prevention of motion sickness, the 2 most common adverse effects are pre-travel vomiting and hypersalivation.
- Other adverse effects include depression and lethargy, anorexia, diarrhea, ataxia, tremors, fever, dyspnea, collapse/loss of consciousness, sedation, and seizures.

Contraindications

- Do not use in animals sensitive to any of the compounds in the product.
- Do not use in patients suspected of ingesting toxins.

Pregnancy and Breastfeeding Safety

The safe use of maropitant has not been evaluated in dogs used for breeding or in pregnant or lactating dogs or cats. Because safety in animals has not been established, this drug should only be used when the maternal benefits outweigh the potential risks to the offspring.

Precautions

- Vomiting can be associated with serious and very debilitating processes, such as gastrointestinal obstructions; therefore, appropriate diagnostic evaluations should be performed.
- Maropitant is effective in the treatment of emesis, however, when vomiting is very frequent, **Zemethis®** administered orally cannot be absorbed before the next vomiting occurs. Therefore, it is recommended to start the treatment of emesis with **Zemethis® 1%** Injectable Solution .
- Good veterinary practice indicates that antiemetics should be used in conjunction with other veterinary and adjunctive measures, such as dietary control and fluid replacement therapy while treating the underlying causes of vomiting.
- The safety of maropitant has not been established in dogs less than 8 weeks old, nor in bitches during pregnancy or lactation. Use only in accordance with a benefit/risk assessment carried out by the responsible veterinarian.
- Maropitant is metabolized in the liver and should therefore be used with caution in animals with liver disease. Maropitant accumulates in the body over 14-day treatments due to metabolic saturation, so liver function should be carefully monitored during prolonged treatment, in addition to any adverse effects.
- Use with caution in animals that appear to have or are predisposed to heart disease, as maropitant has an affinity for calcium and potassium ion channels. In a study in healthy beagle dogs given 8 mg/kg orally, increases of approximately 10% in the ECG QT interval were observed; however, this increase is unlikely to be of clinical significance.
- Any unused veterinary medicinal product or its waste must be disposed of in accordance with local regulations.
- Keep out of reach of children.
- Agrovét Market SA is not responsible for the consequences derived from the use of the product other than that indicated in this leaflet.

Drug interactions

- Zemethis®** It may be susceptible to interactions since maropitant is biotransformed in the liver by CYP3A12 and CYP2D15 in dogs and by enzymes related to CYP1A and is highly bound to plasma proteins. The following drug interactions are theoretical in animals receiving **Zemethis®** and may be important in veterinary patients. Unless otherwise indicated, joint use is not necessarily contraindicated, but potential risks should be weighed and additional controls performed where appropriate:
- Calcium channel blockers (eg, amlodipine, diltiazem, verapamil): Do not use concomitantly with Ca channel antagonists, since maropitant has an affinity for Ca channels.
 - CYP3A inhibitors (e.g., amiodarone, diltiazem, cimetidine, erythromycin, ketoconazole, itraconazole): May reduce the metabolism of maropitant
 - CYP2D inhibitors (e.g., cimetidine, fluoxetine, terbinafine): May reduce the metabolism of maropitant
 - Highly protein-bound drugs (e.g., valproic acid, oral anticoagulants [rivaroxaban, warfarin], NSAIDs, salicylates, sulfonamides, sulfonylurea antidiabetics): Because maropitant is highly bound to plasma proteins (99.5%), theoretically could displace other highly bound drugs, causing a transient increase in serum concentrations of each drug. These interactions are unlikely to be of clinical interest, as free drug concentrations will balance through increased clearance. Monitor for adverse effects of each drug when using this combination.
 - QT prolonging agents (e.g., cisapride, domperidone, quinidine, sotalol): Concurrent use may increase the risk of QT prolongation and should be avoided.

Laboratory considerations

No specific problems have been observed.

Storage

Store in a cool, dry place, protected from light. Do not store above 30°C. Keep out of the reach of children and pets.

Commercial Presentation

Zemethis® is presented in 4 concentrations of the active ingredient, containing: 15, 30, 60 and 120 mg of maropitant per soft tablet; and are presented in:

- Zemethis® 15 mg** (15 mg)
Box x 1 or 4 soft chewable tablets in sealed aluminized blister x 1 g.
- Zemethis® 30 mg** (30 mg)
Box x 1 or 4 soft chewable tablets in sealed aluminized blister x 2 g.
- Zemethis® 60 mg** (60 mg)
Box x 1 or 4 soft chewable tablets in sealed aluminized blister x 1 g.
- Zemethis® 120 mg** (120 mg)
Box x 1 or 4 soft chewable tablets in sealed aluminized blister x 2 g.

- Zemethis® 15 mg:** Reg. SENASA Peru: F.043.031.N.00026.
- Zemethis® 30 mg:** Reg. SENASA Peru: F.043.031.N.00025.
- Zemethis® 60 mg:** Reg. SENASA Peru: F.043.031.N.00028.
- Zemethis® 120 mg:** Reg. SENASA Peru: F.043.031.N.00029.

Zemethis® is a registered trademark of **Agrovét Market S.A.**
petmedica® is a division of **Agrovét Market Animal Health**

Manufactured in Peru by Pharmadix Corp. S.A.C.
for and under license of Agrovét Market S.A.



Zemethis®

Antiemético Antagonista del Receptor Neurocinina-1 (NK-1)
Caninos

Tabletas Blandas Masticables Altamente Palatables

Uso Veterinario



Composición

Zemethis® 15 mg
Cada tableta masticable de 1 g contiene:
Maropitant (como maropitant citrato)..... 15 mg
Excipientes y saborizantes..... c.s.p..... 1 tableta

Zemethis® 30 mg
Cada tableta masticable de 2 g contiene:
Maropitant (como maropitant citrato)..... 30 mg
Excipientes y saborizantes..... c.s.p..... 1 tableta

Zemethis® 60 mg
Cada tableta masticable de 1 g contiene:
Maropitant (como maropitant citrato)..... 60 mg
Excipientes y saborizantes..... c.s.p..... 1 tableta

Zemethis® 120 mg
Cada tableta masticable de 2 g contiene:
Maropitant (como maropitant citrato)..... 120 mg
Excipientes y saborizantes..... c.s.p..... 1 tableta

Forma Farmacéutica y Características

Zemethis® es una tableta blanda, masticable y de muy agradable sabor para los perros. Es de color marrón (de claro a oscuro). Puede presentar un aspecto marmoleado, moteado, o ambos.

Zemethis® está indicado para el tratamiento de los vómitos agudos en perros. **Zemethis®** contiene maropitant, una quinclidina sustituida, que actúa sobre el centro emético por lo que es eficaz para el tratamiento de la emesis mediada por mecanismos periféricos o centrales.

Farmacología

Los vómitos constituyen un proceso complejo controlado a nivel central por el centro del vómito. Este centro está formado por varios núcleos del tronco encefálico (área postrema, núcleo del tracto solitario, núcleo motor dorsal del vago) que reciben e integran estímulos sensoriales de origen central y periférico, y estímulos químicos de la circulación y el líquido cefalorraquídeo.

El maropitant es un antagonista de los receptores de la neurocinina 1 (NK) que actúa inhibiendo la unión de la sustancia P, un neuropéptido de la familia de las taquicinas. La sustancia P se encuentra en concentraciones significativas en los núcleos que forman el centro del vómito y se considera el principal neurotransmisor implicado en los vómitos. Al inhibir la unión de la sustancia P en el centro del vómito, el maropitant es eficaz frente a las causas neurales y humorales (centrales y periféricas) de los vómitos.

Diversos ensayos in vitro han demostrado que el maropitant se une de forma selectiva en el receptor NK1 causando un antagonismo funcional de la actividad de la sustancia P dependiente de la dosis.

El maropitant es eficaz frente a los vómitos. La eficacia antiemética del maropitant frente a mecanismos eméticos centrales y periféricos quedó demostrada en estudios experimentales con apomorfina, cisplatino y jarabe de ipecacuana (perros) y xilazina (gatos).

Se ha demostrado que el maropitant reduce los requisitos de MAC del sevoflurano y reduce el dolor visceral en perros, ya que los receptores NK-1 son estimulados por la sustancia P. El maropitant no afecta a los tiempos de vaciado gástrico ni a los tiempos de tránsito intestinal, pero puede disminuir los patrones de presión de contracción del intestino delgado. Se ha demostrado que el maropitant posee actividad antiinflamatoria en un modelo de ratón de pancreatitis.

Maropitant se absorbe rápidamente tras la administración PO y SC. Las concentraciones plasmáticas máximas (C_{max}) se alcanzan en menos de 1 hora tras la administración de 1 mg/kg por vía SC y en menos de 2 horas tras la administración de 2 u 8 mg/kg por vía PO; la C_{max} tras la administración IV es ≈3 veces superior a la de la misma dosis administrada por vía SC (297 ng/mL frente a 103 ng/mL, respectivamente) y es ≈4 veces superior a la de 2 mg/kg por vía PO (81 ng/mL).

Tras la administración PO, la biodisponibilidad es del 24% (2 mg/kg) y del 37% (8 mg/kg), lo que sugiere que el metabolismo de primer paso se satura con la dosis más alta. El estado de alimentación no afecta a la biodisponibilidad. La biodisponibilidad es del 91% tras la administración SC de 1 mg/kg. Se produce una relación de acumulación de 1,5 tras el uso de maropitant cada 24 horas durante 5 días consecutivos a 1 mg/kg SC o 2 mg/kg PO. La relación de acumulación es de 2,18 tras 2 días consecutivos a 8 mg/kg PO diarios. Los coeficientes de acumulación después de 2 mg/kg y 8 mg/kg PO una vez al día durante 14 días fueron de 2,46 y 4,81 según el AUC, respectivamente, y de 2,03 y 2,77 según la C_{max}. Sin embargo, no se demostró acumulación tras la administración de 2 mg/kg/día durante 28 días.

Maropitant se elimina principalmente por vía hepática. En el metabolismo hepático del maropitant intervienen 2 enzimas del citocromo P450: CYP2D15 (baja capacidad, alta afinidad) y CYP3A12 (alta capacidad, baja afinidad). La cinética no lineal a dosis orales de 2-16 mg/kg puede deberse a la saturación de la enzima de baja capacidad y a una mayor participación de CYP3A12 a dosis más altas. Se han identificado 21 metabolitos y el principal metabolito farmacológicamente activo es un producto de hidroxilación. La unión a proteínas plasmáticas del maropitant es elevada (99,5%). Se han observado grandes variaciones PK entre pacientes.

La semivida es de 8,8 horas (intervalo: 6,07 a 17,7 horas) para 1 mg/kg SC, 6,9 horas para 1 mg/kg IV y 4,03 horas (intervalo: 2,58 a 7,09 horas) para 2 mg/kg PO. La recuperación urinaria de maropitant y su metabolito principal es mínima (menos del 1%).

Parece haber un efecto relacionado con la edad en la farmacocinética, ya que los cachorros (10 semanas de edad) parecen tener un aclaramiento de maropitant más rápido que los adultos.

Indicaciones

- Prevención y tratamiento del vómito agudo¹.
- Prevención de los vómitos, incluidos los inducidos por la cinetosis (mareo en el viaje).
- Prevención y tratamiento de los vómitos y náuseas en perros sometidos a quimioterapia multivalente.

Maropitant comprimidos está indicado para la prevención de los vómitos agudos en perros a partir de 2 meses y de los vómitos debidos al mareo en perros a partir de 4 meses.

Especies de Destino

Formulación desarrollada y probada para su uso en caninos.

Vía de Administración y Dosis, Consideraciones y Directivas para su Correcta Administración

Vía oral. Se administra a razón de 2 ú 8 mg de maropitant/kg de peso vivo (como dosis mínima), de acuerdo con las tablas mostradas más adelante.

Para el vómito por mareo en el viaje se recomienda una comida ligera o aperitivo antes de la administración; debe evitarse un ayuno prolongado antes de la administración. **Zemethis®** no debe administrarse envuelto o encapsulado en comida, ya que esto puede retrasar la disolución de la tableta y, por consiguiente, el inicio del efecto. Debe observarse cuidadosamente a los perros después de la administración para asegurarse que se tragan por completo las tabletas.

1. *Prevención y tratamiento del vómito agudo¹, prevención de las náuseas inducidas por quimioterapia y el tratamiento y prevención de vómitos (excepto en caso de mareo en el viaje) (solo para perros de 8 semanas o más)*
 - Para tratar o prevenir los vómitos, administrar **Zemethis®** una vez al día, a una dosis mínima de 2 mg de maropitant por kg de peso, de acuerdo con lo indicado en la tabla a continuación.
 - Las tabletas masticables son divisibles por la ranura de separación. Para ello puede utilizar el cortador de tabletas ofrecido dentro de la caja de **Zemethis®**.
 - Como preventivo de vómitos, las tabletas de **Zemethis®** deben administrarse con más de una hora de anticipación.
 - La duración del efecto de **Zemethis®** es de 24 horas aproximadamente, por lo que pueden administrarse la noche previa a la administración de un agente emético (ej. quimioterapia). **Zemethis®** puede usarse para tratar o prevenir los vómitos, en forma de tabletas blandas o solución inyectable administrada una vez al día.
 - **Zemethis® 1%** solución inyectable puede administrarse hasta por cinco días y **Zemethis®** tabletas masticables hasta por 14 días.

Prevención de Nauseas de Vómitos y Tratamiento y Prevención de Vómitos: 2 mg/kg peso²						
Peso del perro (Kg)		Dosis Mínima (mg/kg)	Dosis Máxima (mg/kg)	Número de tabletas		
De:	A:			15 mg	30 mg	120 mg
2.5	3.7	2.0	3.0			
3.8	7.5	2.0	4.0	½		
7.6	15	2.0	4.0	2	1	½
15.1	30	2.0	4.0		1	½
30.1	60	2.0	4.0		2	1

2. *Prevención de vómitos inducidos por cinetosis o mareo en el viaje (solo para perros de 16 semanas o más)*
 - Para prevenir los vómitos por mareo en el viaje, administrar **Zemethis®** una vez al día, a una dosis mínima de 8 mg de maropitant por kg de peso, de acuerdo con lo indicado en la tabla a continuación.
 - Las tabletas masticables son divisibles por la ranura de separación. Para ello puede utilizar el cortador de tabletas ofrecido dentro de la caja de **Zemethis®**.
 - La duración del efecto antiemético de **Zemethis®** es de por lo menos 12 horas, por lo que puede ser administrado la noche anterior a un viaje cuando éste se va a realizar por la mañana temprano o en la mañana si es por la tarde. El tratamiento puede repetirse hasta por dos días consecutivos.

Prevencion de cinetosis (mareo en el viaje): 8 mg/kg peso²						
Peso del perro (Kg)		Dosis Mínima (mg/kg)	Dosis Máxima (mg/kg)	Número de tabletas		
De:	A:			15 mg	30 mg	120 mg
1.3	1.8	8.3	11.5	1		
1.9	2.8	8.0	11.8	1½		
2.9	3.7	8.1	10.3	2	1	
3.8	5.6	8.0	11.8	3	1½	
5.7	7.5	8.0	10.5		2	1
7.6	11.2	8.0	11.8			1½
11.3	15.0	8.0	10.6			2
15.1	22.5	8.0	11.9			1½
22.6	30.0	8.0	10.6			2
30.1	45.0	8.0	12.0			3
45.5	52.5	8.0	9.2			3½
52.6	60.0	8.0	9.1			4

Zemethis® es una tableta altamente palatable, suave y masticable, lo que facilita su administración por su alta aceptación. Alternativamente, de ser el caso, puede administrarse abriendo la boca del animal y colocando la tableta en la parte posterior profunda de la lengua como cualquier otro medicamento.

En perros con vómitos activos, se recomienda iniciar el tratamiento con **Zemethis 1%** Solución Inyectable. Posteriormente, puede utilizarse **Zemethis®** Tabletas Blandas Palatables para la prevención de los vómitos agudos (véase la información de prescripción en el inserto de **Zemethis 1%** Solución Inyectable).

Para prevenir los vómitos, debe administrarse con 45 a 60 minutos de antelación. La duración del efecto es de aproximadamente 24 horas, por lo que, el tratamiento puede administrarse la noche previa a la administración de un agente emetógeno.

La causa subyacente de los vómitos agudos debe ser identificada y tratada en perros que reciben **Zemethis®**. Si los vómitos persisten a pesar del tratamiento, debe reevaluarse el caso.

¹ En combinación con **Zemethis® 1% Solución Inyectable** y con otras medidas complementarias.

² Dosis redondeadas a un decimal

Tolerancia y Seguridad, Sobredosis

- Maropitant fue bien tolerado cuando se administró durante 15 días a dosis de hasta 10 mg/kg de peso al día.
- La seguridad de maropitant no ha sido establecida en perros de menos de 16 semanas para dosis de 8 mg/kg (mareo en el viaje), y en perros de menos de 8 semanas para dosis de 2 mg/kg (vómitos). El veterinario responsable deberá hacer una valoración beneficio-riesgo antes de usarlo en animales de menos de 8 o 16 semanas, respectivamente.
- A dosis superiores a 20 mg/kg se han observado signos clínicos que incluyen vómitos tras la primera administración, exceso de salivación y heces acuosas.
- No se notificaron efectos adversos tras la administración por vía oral de hasta 30 mg/kg (ratones) y 100 mg/kg (ratas) y tras la administración por vía intravenosa de 6,5 mg/kg (ratones) y 2,5 mg/kg (ratas). Los signos clínicos de sobredosis en ratones y ratas incluyeron disminución de la actividad, respiración irregular o dificultosa, ataxia y temblores. Se observó excreción de orina rojiza en algunos ratones y ratas tras la administración IV.
- En perros, no se observaron efectos adversos graves cuando se administraron dosis orales de hasta 24 mg/kg (3 veces la dosis máxima recomendada) 3 veces más que la duración máxima propuesta del tratamiento.
- Se realizaron estudios toxicocinéticos orales con el metabolito primario en ratones, ratas, conejos y perros; se demostró que el metabolito era bien tolerado.
- Para los pacientes que han experimentado o se sospecha que han experimentado una sobredosis, se recomienda la consulta con un centro de consulta de envenenamiento 24 horas especializado en proporcionar información específica veterinaria.

Efectos Secundarios / Reacciones Adversas

- **Zemethis®** es bien tolerado. Las reacciones alérgicas son posibles, pero poco frecuentes y suelen resolverse con tratamiento de apoyo en las 48 horas siguientes a la suspensión del medicamento.
- Estas reacciones de tipo anafiláctico se manifiestan con: edema, urticaria, eritema, hinchazón de cabeza y/o cara, colapso, disnea, palidez de membranas mucosas.
- En perros a los que se administra la dosis oral más alta requerida para la prevención de la cinetosis, los 2 efectos adversos más frecuentes son vómitos previos al viaje e hipersalivación.
- Otros efectos adversos incluyen depresión y letargo, anorexia, diarrea, ataxia, temblores, fiebre, disnea, colapso/pérdida de conciencia, sedación y convulsiones.

Contraindicaciones

- No use en animales sensibles a cualquiera de los compuestos del producto.
- No utilizar en pacientes con sospecha de ingestión de toxinas.

Seguridad en Preñez y Lactación

No se ha evaluado el uso seguro de maropitant en perros utilizados para la cría o en perras o gatas gestantes o lactantes. Dado que no se ha establecido la seguridad en animales, este fármaco solo debe utilizarse cuando los beneficios maternos superen los riesgos potenciales para la descendencia.

Precauciones

- Los vómitos pueden asociarse a procesos graves y muy debilitantes, como las obstrucciones gastrointestinales; por tanto, deben realizarse las evaluaciones diagnósticas apropiadas.
- Maropitant es eficaz en el tratamiento de la emesis, sin embargo, cuando los vómitos son muy frecuentes, **Zemethis®** administrado por vía oral no puede absorberse antes de que tenga lugar el siguiente vómito. Por lo tanto, se recomienda iniciar el tratamiento de la emesis con **Zemethis 1%** Solución Inyectable.
- La buena práctica veterinaria indica que los antieméticos deben usarse junto con otras medidas veterinarias y complementarias, tales como el control de la dieta y un tratamiento de reposición de líquidos mientras se tratan las causas subyacentes de los vómitos.
- No se ha establecido la seguridad del maropitant en perros de menos de 8 semanas, ni en perras durante la gestación o la lactancia. Utilícese únicamente de acuerdo con una evaluación beneficio/riesgo realizado por el veterinario responsable.
- El maropitant se metaboliza en el hígado y, por lo tanto, debe usarse con precaución en animales con enfermedad hepática. El maropitant se acumula en el cuerpo en tratamientos de 14 días de duración debido a saturación metabólica, por lo que durante un tratamiento prolongado se debe vigilar cuidadosamente la función hepática, además de cualquier efecto adverso.
- Usarse con precaución en animales que parezcan tener o tengan predisposición a las enfermedades cardíacas, ya que el maropitant tiene afinidad por los canales iónicos del calcio y el potasio. En un estudio en perros Beagle sanos que recibieron 8 mg/kg por vía oral, se observaron incrementos de aproximadamente el 10 % en el intervalo QT del ECG; sin embargo, es poco probable que este aumento tenga importancia clínica.
- Todo medicamento veterinario no utilizado o sus residuos deben eliminarse de conformidad con las normas locales.
- Mantener alejado del alcance de los niños.
- Agrovvet Market S.A. no se responsabiliza por las consecuencias derivadas del uso del producto diferente al indicado en este inserto.

Interacciones medicamentosas

- **Zemethis®** puede ser susceptible de interacciones pues el maropitant se biotransforma en el hígado por CYP3A12 y CYP2D15 en perros y por enzimas relacionadas con CYP1A y está altamente unido a proteínas plasmáticas. Las siguientes interacciones farmacológicas son teóricas en animales que reciben **Zemethis®** y pueden ser importantes en pacientes veterinarios. A menos que se indique lo contrario, el uso conjunto no está necesariamente contraindicado, pero deben sopesarse los riesgos potenciales y realizarse controles adicionales cuando sea apropiado.
- Bloqueantes de los canales de Calcio (p. ej., amlodipino, diltiazem, verapamilo): No utilizarse concomitantemente con antagonistas del canal Ca, ya que maropitant tiene afinidad por los canales Ca.
- Inhibidores del CYP3A (p. ej., amiodarona, diltiazem, cimetidina, eritromicina, ketoconazol, itraconazol). Puede reducir el metabolismo del maropitant.
- Inhibidores del CYP2D (p. ej., cimetidina, fluoxetina, terbinafina): Pueden reducir el metabolismo del maropitant.
- Fármacos altamente unidos a proteínas (p. ej., ácido valproico, anticoagulantes orales [varoxabán, warfarina], AINE, salicilatos, sulfonamidas, antidiabéticos sulfonilureicos): Debido a que maropitant está altamente unido a proteínas plasmáticas (99.5%), teóricamente podría desplazar a otros fármacos altamente unidos, causando un aumento transitorio de las concentraciones séricas de cada fármaco. Es improbable que estas interacciones sean de interés clínico, ya que las concentraciones libres del fármaco se equilibrarán a través de un mayor aclaramiento. Vigile los efectos adversos de cada fármaco cuando utilice esta combinación.
- Agentes prolongadores del QT (p. ej., cisaprida, domperidona, quinidina, sotalol): El uso simultáneo puede aumentar el riesgo de prolongación del QT y debe evitarse.

Consideraciones de laboratorio

No se han observado problemas específicos.

Almacenamiento

Conservar en un lugar fresco y seco, protegido de la luz. No conservar por encima de 30°C. Mantener alejado del alcance de los niños y de los animales domésticos.

Presentación Comercial

Zemethis® se presenta en 4 concentraciones del activo, conteniendo: 15, 30, 60 y 120 mg de maropitant por tableta blanda, y se presentan en:

Zemethis® 15 mg (15 mg)

Caja x 1 ó 4 tabletas blandas masticables en blíster aluminizado sellado x 1 g.

Zemethis® 30 mg (30 mg)

Caja x 1 ó 4 tabletas blandas masticables en blíster aluminizado sellado x 2 g.

Zemethis® 60 mg (60 mg)

Caja x 1 ó 4 tabletas blandas masticables en blíster aluminizado sellado x 1 g.

Zemethis® 120 mg (120 mg)

Caja x 1 ó 4 tabletas blandas masticables en blíster aluminizado sellado x 2 g.

Zemethis® 15 mg: Reg. SENASA Perú: F.043.031.N.00026.

Zemethis® 30 mg: Reg. SENASA Perú: F.043.031.N.00025.

Zemethis® 60 mg: Reg. SENASA Perú: F.043.031.N.00028.

Zemethis® 120 mg: Reg. SENASA Perú: F.043.031.N.00029.

Zemethis® es una marca registrada de **Agrovvet Market S.A.**
petmedica® es una división de **Agrovvet Market Animal Health**

Importado y distribuido en Ecuador por AgrovvetMarket del Ecuador S.A.S.
Italia N32-10 y Mariana de Jesús, Quito.

VENTA BAJO RECETA

Fabricado en Perú por Pharmadix Corp. S.A.C.

Av. Santa Lucía Nro. 218 - Urb. Ind. La Aurora – Ate. Lima- Perú
para y bajo licencia de Agrovvet Market S.A.



Zemethis®

Antiemetic Neurokinin-1 (NK-1) Receptor Antagonist
Dogs

Highly Palatable Soft Chew Tablets

Veterinary Use



Composition:

Zemethis® 15 mg

Each 1 g chewable tablet contains:

Maropitant (as maropitant citrate)..... 15 mg
Excipients and flavorings..... q.s.ad..... 1 tablet

Zemethis® 30 mg

Each 2 g chewable tablet contains:

Maropitant (as maropitant citrate)..... 30 mg
Excipients and flavorings..... q.s.ad..... 1 tablet

Zemethis® 60 mg

Each 1 g chewable tablet contains:

Maropitant (as maropitant citrate)..... 60 mg
Excipients and flavorings..... q.s.ad..... 1 tablet

Zemethis® 120 mg

Each 2 g chewable tablet contains:

Maropitant (as maropitant citrate)..... 120 mg
Excipients and flavorings..... q.s.ad..... 1 tablet

Pharmaceutical Form and Features

Zemethis® is a soft, chewable tablet with a very pleasant taste for dogs. It is brown (light to dark). It may have a marbled appearance, mottled, or both.

Zemethis® is indicated for the treatment of acute vomiting in dogs. **Zemethis®** contains maropitant, a substituted quinolizidine, which acts on the emetic center making it effective for the treatment of emesis mediated by peripheral or central mechanisms.

Pharmacology

Vomiting is a complex process controlled centrally by the vomiting center. This center is formed by several nuclei of the brain stem (area postrema, nucleus of the solitary tract, dorsal motor nucleus of the vagus) that receive and integrate sensory stimulation of central and peripheral origin, and chemical stimuli from the circulation and cerebrospinal fluid.

Neurokinin 1 (NK) receptor antagonist that acts by inhibiting the binding of substance P, a neuropeptide of the tachykinin family. Substance P is found in significant concentrations in the nuclei that form the vomiting center and is considered the main neurotransmitter involved in vomiting. By inhibiting the binding of substance P in the vomiting center, maropitant is effective against neural and humoral (central and peripheral) causes of vomiting.

Various in vitro assays have shown that maropitant selectively binds to the NK1 receptor causing a dose-dependent functional antagonism of substance P activity.

Maropitant is effective against vomiting. The antiemetic efficacy of maropitant against central and peripheral emetic mechanisms was demonstrated in experimental studies with apomorphine, cisplatin and syrup of ipecac (dogs) and xylazine (cats).

Maropitant has been shown to reduce the MAC requirements of sevoflurane and reduce visceral pain in dogs, as NK-1 receptors are stimulated by substance P. Maropitant does not affect gastric emptying times or intestinal transit, but can decrease the contraction pressure patterns of the small intestine. Maropitant has been shown to possess anti-inflammatory activity in a mouse model of pancreatitis.

Maropitant is rapidly absorbed after PO and SC administration. Peak plasma concentrations (C_{max}) are achieved in less than 1 hour after administration of 1 mg/kg SC and in less than 2 hours after administration of 2 or 8 mg/kg PO; C_{max} after IV administration is ≈3 times higher than that of the same dose administered SC (297 ng/mL vs. 103 ng/mL, respectively) and is ≈4 times higher than that of 2 mg/kg per via PO (81 ng/mL).

Following PO administration, bioavailability is 24% (2 mg/kg) and 37% (8 mg/kg), suggesting that first-pass metabolism saturates at the highest dose. Feeding status does not affect bioavailability. Bioavailability is 91% after SC administration of 1 mg/kg. An accumulation ratio of 1.5 occurs following use of maropitant every 24 hours for 5 consecutive days at 1 mg/kg SC or 2 mg/kg PO. The accumulation ratio is 2.18 after 2 consecutive days at 8 mg/kg PO daily. The accumulation coefficients after 2 mg/kg and 8 mg/kg PO once daily for 14 days were 2.46 and 4.81 by AUC, respectively, and 2.03 and 2.77 by C_{max}. However, no accumulation was demonstrated after administration of 2 mg/kg/day for 28 days.

Maropitant is mainly eliminated via the liver. Two cytochrome P450 enzymes are involved in the hepatic metabolism of maropitant: CYP2D15 (low capacity, high affinity) and CYP3A12 (high capacity, low affinity). The non-linear kinetics at oral doses of 2 - 16 mg/kg may be due to saturation of the low capacity enzyme and a greater involvement of CYP3A12 at higher doses. 21 metabolites have been identified and the main pharmacologically active metabolite is a hydroxylation product. Plasma protein binding of maropitant is high (99.5%). Large PK variations have been observed between patients.

The half-life is 8.8 hours (range: 6.07 to 17.7 hours) for 1 mg/kg SC, 6.9 hours for 1 mg/kg IV, and 4.03 hours (range: 2.58 to 7.09 hours) for 2 mg/kg PO. The urinary recovery of maropitant and its major metabolite is minimal (less than 1%).

There appears to be an age-related effect on pharmacokinetics, as puppies (10 weeks of age) appear to have more rapid clearance of maropitant than adults.

Indications

- Prevention and treatment of acute vomiting¹
- Prevention of vomiting, including those induced by motion sickness (travel sickness).

- Prevention and treatment of vomiting and nausea in dogs undergoing multiagent chemotherapy.

Maropitant tablets are indicated for the prevention of acute vomiting in dogs from 2 months of age and vomiting due to motion sickness in dogs from 4 months of age.

Target Species

Formulation developed and tested for use in dogs.

Route of Administration and Dosage, Considerations and Directives for Correct Administration

Orally. It is administered at a rate of 2 or 8 mg of maropitant/kg body weight (as a minimum dose), according to the tables shown below.

For vomiting due to travel sickness, a light meal or snack is recommended before administration; Prolonged fasting should be avoided before administration. **Zemethis®** should not be administered wrapped or encapsulated in food, as this may delay the dissolution of the tablet and, consequently, the onset of effect. Dogs should be carefully observed after administration to ensure that the tablets are completely swallowed.

1. *Prevention and treatment of acute vomiting¹, prevention of chemotherapy-induced nausea, and treatment and prevention of vomiting (except travel sickness) (only for dogs 8 weeks or older).*
 - To treat or prevent vomiting, administer **Zemethis®** once daily, at a minimum dose of 2 mg maropitant per kg body weight, as indicated in the table below.
 - The chewable tablets are divisible by the separation slot. To do this you can use the tablet cutter offered inside the **Zemethis® box**.
 - **Zemethis®** tablets should be administered more than one hour in advance.
 - The duration of effect of **Zemethis®** is approximately 24 hours, so they can be administered the night before the administration of an emetic agent (e.g. chemotherapy). **Zemethis®** can be used to treat or prevent vomiting, as a soft tablet or injectable solution given once a day.
 - **Zemethis® 1%** injectable solution can be administered for up to five days and **Zemethis®** chewable tablets for up to 14 days.

Prevention of Nausea, Vomiting and Treatment and Prevention of Vomiting: 2 mg/kg weight ²							
Dog weight (Kg)		Minimum Dose (mg/kg)	Maximum Dose (mg/kg)	Number of tablets			
OF:	TO:			15 mg	30 mg	60 mg	120 mg
2.5	3.7	2.0	3.0	½			
3.8	7.5	2.0	4.0	1			
7.6	15	2.0	4.0	2	1	½	
15.1	30	2.0	4.0			1	½
30.1	60	2.0	4.0			2	1

2. *Prevention of vomiting induced by motion sickness or travel sickness (only for dogs 16 weeks or older).*
 - To prevent vomiting due to travel sickness, administer **Zemethis®** once a day, at a minimum dose of 8 mg of maropitant per kg of weight, according to what is indicated in the table below.
 - The chewable tablets are divisible by the separation slot. To do this you can use the tablet cutter offered inside the **Zemethis® box**.
 - The duration of the antiemetic effect of **Zemethis®** is at least 12 hours, so it can be administered the night before a trip when it is to be taken early in the morning or in the morning if it is in the afternoon. The treatment can be repeated for up to two consecutive days.

Prevention of motion sickness (travel sickness): 8 mg/kg weight ²							
Dog weight (Kg)		Minimum Dose (mg/kg)	Maximum Dose (mg/kg)	Number of tablets			
OF:	TO:			15 mg	30 mg	60 mg	120 mg
1.3	1.8	8.0	11.5	1			
1.9	2.8	8.0	11.8	1½			
2.9	3.7	8.1	10.3	2	1		
3.8	5.6	8.0	11.8	3	1½		
5.7	7.5	8.0	10.5		2	1	
7.6	11.2	8.0	11.8			1½	
11.3	15.0	8.0	10.6			2	
15.1	22.5	8.0	11.9				1½
22.6	30.0	8.0	10.6				2
30.1	45.0	8.0	12.0				3
45.5	52.5	8.0	9.2				3½
52.6	60.0	8.0	9.1				4

Zemethis® is a highly palatable, soft and chewable tablet, which facilitates its administration due to its high acceptance. Alternatively, if applicable, it can be administered by opening the animal's mouth and placing the tablet on the deep back of the tongue like any other medication.

In dogs with active vomiting, it is recommended to start treatment with Zemethis 1% Injectable Solution. Subsequently, **Zemethis®** Soft Palatable Tablets can be used for the prevention of acute vomiting (see prescribing information in the **Zemethis 1%** leaflet Injectable Solution).

To prevent vomiting, it should be administered 45 to 60 minutes in advance. The duration of the effect is approximately 24 hours, therefore, the treatment can be administered the night before the administration of an emetogenic agent.

The underlying cause of acute vomiting must be identified and treated in dogs receiving **Zemethis®**. If vomiting persists despite treatment, the case should be reevaluated.

¹ In combination with **Zemethis® 1% Injectable Solution** and with other complementary measures.

² Doses rounded to one decimal.

Agrovvet
MARKET