

Zemethis® 1%

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

Caninos y Felinos

Solución inyectable

Uso Veterinario



Composición

Cada mL contiene:
Maropitant (como maropitant citrato)..... 10 mg
Excipientes..... c.s.p..... 1 mL

Forma Farmacéutica y Características

Zemethis® 1% es una solución inyectable incolora a amarillo claro, indicada para el tratamiento de los vómitos agudos en perros y gatos. **Zemethis® 1%**, por ser una formulación inyectable es la mejor opción para animales con vómito activo, pues garantiza la recepción de la dosis completa. **Zemethis® 1%**, contiene maropitant, una quinuclidina sustituida, que actúa sobre el centro emético por lo que es eficaz para el tratamiento de la emesis mediada por mecanismos periféricos o centrales. **Zemethis® 1%** contiene en su formulación, alcohol bencilico, un preservante que ha demostrado ser menos doloroso que metacresol, contenido en algunos productos comerciales, a pesar de esto, se recomienda administrarlo siempre refrigerado.

Mecanismo de Acción, Farmacocinética y Farmacodinamia

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.

Maropitant es un antagonista de los receptores de la neurocinina-1 (NK-1) que actúa en el SNC inhibiendo la unión de la sustancia P, que es el neurotransmisor clave (neuropeptido de la familia de las taquicinas) implicado en los vómitos. 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 humores (centrales y periféricas) de los vómitos.

Maropitant puede suprimir la emesis mediada tanto periférica como centralmente. 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.

Diversos ensayos in vitro han demostrado que el maropitant se une de forma selectiva en el receptor NK-1 causando un antagonismo funcional de la actividad de la sustancia P dependiente de la dosis. 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). Después del tratamiento podrían persistir signos de náuseas en los perros, como una salivación excesiva y letargo.

La dosis SC es menor que la dosis oral en perros debido a la menor biodisponibilidad del comprimido oral.

Caninos:

El perfil farmacocinético del maropitant cuando se administró en una única dosis subcutánea de 1 mg/kg de peso vivo a perros se caracterizó por una concentración máxima (C) en el plasma de 92 ng/mL máx aproximadamente; este valor se alcanzó en menos de 0,75 horas después de la administración (T). A máx las concentraciones máximas siguió un descenso de la exposición sistémica con una semivida de eliminación aparente (t) de 8,84 horas. Tras una única dosis intravenosa de 1 mg/kg, la concentración ½ plasmática inicial fue de 363 ng/mL. El volumen de distribución en estado de equilibrio estacionario (V) fue de 9,3 l/kg y la depuración general fue de 1,5 l/h/kg. La t de eliminación tras la administración intravenosa fue de aproximadamente 5,8 h.

Durante los estudios clínicos, las concentraciones plasmáticas de maropitant mostraron eficacia 1 hora después de la administración.

La biodisponibilidad del maropitant tras la administración subcutánea en perros fue del 90,7 %. El maropitant muestra una cinética lineal cuando se administra por vía subcutánea dentro del intervalo de dosis de 0,5–2 mg/kg.

Tras la administración subcutánea de dosis repetidas de 1 mg/kg de peso vivo una vez al día durante cinco días consecutivos, la acumulación fue del 146 %. El maropitant experimenta un efecto de metabolismo hepático por el citocromo P450 (CYP). Se identificaron CYP2D15 y CYP3A12 como las isoformas caninas implicadas en la biotransformación hepática del maropitant.

El aclaramiento renal supone una vía de eliminación menor, con menos del 1 % en forma de maropitant o su metabolito principal detectado en la orina tras la administración de una dosis de 1 mg/kg vía subcutánea. La unión del maropitant a las proteínas plasmáticas en los perros es superior al 99 %.

Felinos:

El perfil farmacocinético del maropitant cuando se administró en una única dosis subcutánea de 1 mg/kg de peso vivo a gatos se caracterizó por una concentración máxima (Cmáx) plasmática de aproximadamente 165 ng/mL; este valor se alcanzó, por término medio, 0,32 horas (19 min) después de la administración (T). A las concentraciones máximas siguió un descenso de la exposición sistémica máx con una semivida de eliminación aparente (t) de 16,8 horas. Tras una única dosis intravenosa de 1 /2mg/kg, la concentración plasmática inicial fue de 1 040 ng/mL. El volumen de distribución en estado de equilibrio estacionario (V) fue de 2,3 l/kg y la depuración general fue de 0,51 l/h/kg. La t de eliminación tras la administración intravenosa fue de aproximadamente 4,9 h. Parece existir un efecto edad dependiente sobre la farmacocinética del maropitant en gatos, ya que las crías presentan un aclaramiento mayor que los adultos.

Durante los estudios clínicos, las concentraciones plasmáticas de maropitant mostraron eficacia 1 hora después de la administración.

La biodisponibilidad del maropitant tras la administración subcutánea en gatos fue del 91,3 %. El maropitant muestra una cinética lineal cuando se administra por vía subcutánea dentro del intervalo de dosis de 0,25–3 mg/kg.

Tras la administración subcutánea de dosis repetidas de 1 mg/kg de peso vivo una vez al día durante cinco días consecutivos, la acumulación fue del 250 %. El maropitant experimenta un efecto de metabolismo hepático por el citocromo P450 (CYP). Se identificaron las enzimas relacionadas con CYP1A y CYP3A como las isoformas felinas implicadas en la biotransformación hepática del maropitant.

El aclaramiento renal y el fecal son vías de eliminación de maropitant menores, con menos del 1 % en forma de maropitant detectado en la orina o las heces tras la subcutánea de una dosis de 1 mg/kg. En cuanto al metabolito principal, el 10,4 % del maropitant administrado se recuperó en la orina y el 9,3 % en las heces. Se calcula que la unión del maropitant a las proteínas plasmáticas en los gatos es del 99,1 %.

Indicaciones

Caninos:

- Tratamiento de los vómitos¹.
- Prevención de los vómitos².
- Prevención de los vómitos causados por medicamentos emetógenos y agentes quimioterapéuticos.
- Tratamiento y prevención de las náuseas inducidas por la quimioterapia.
- Prevención de las náuseas y los vómitos perioperatorios y la mejora de la recuperación de la anestesia general.

Consideraciones adicionales con respecto a las indicaciones de uso en caninos:

Maropitant ha sido eficaz para controlar los vómitos secundarios a diversos estímulos como hidromorfona, morfina, cisplatino, sulfato de cobre, apomorfina, ácido tranexámico, parvovirus. El maropitant redujo tanto las náuseas como los vómitos cuando se administró 2 horas antes de la administración preoperatoria de hidromorfona, acepromazina y glicopirrolato. Maropitant parece potenciar el efecto antinociceptivo de otros analgésicos y ha demostrado un efecto ahorrador de la concentración alveolar mínima (MAC) (reducción ≈15% a 25%) en perros mantenidos en anestesia inhalatoria.

Felinos:

- Tratamiento³ de los vómitos.
- Prevención de los vómitos y la reducción de las náuseas⁴.

Consideraciones adicionales con respecto a las indicaciones de uso en felinos:

Maropitant ha sido eficaz para controlar los vómitos secundarios a diversos estímulos, como xilacina, morfina con desmedetomidina, solución oftálmica de bimatoprost. Maropitant redujo tanto las náuseas como los vómitos cuando se administró 2 horas antes de la administración preoperatoria de hidromorfona, acepromazina y glicopirrolato. Maropitant parece potenciar el efecto antinociceptivo de otros analgésicos y ha demostrado un efecto ahorrador de la concentración alveolar mínima (MAC) (reducción ≈15% a 25%) en gatos mantenidos en anestesia inhalatoria.

Especies de Destino

Formulación desarrollada y probada para su uso en caninos y felinos.

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

Vía subcutánea o intravenosa, una vez al día, en una dosis de 1 mg de maropitant/kg de peso vivo (1 mL/10 kg de peso vivo) durante un máximo de cinco días consecutivos.

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®** Tabletas Blandas Palatables).

Cuando se administre por vía intravenosa, este medicamento veterinario se debe administrar en un único bolo sin mezclarlo con ningún otro líquido, administrándolo en 1 o 2 minutos. Las inyecciones SC pueden causar dolor e hinchazón en el lugar de la inyección, sin embargo, **Zemethis® 1%** contiene en su formulación, alcohol bencilico, un preservante que ha demostrado ser menos doloroso que metacresol, contenido en otros productos comerciales.

Aunque se ha demostrado que maropitant es eficaz tanto en el tratamiento como en la prevención de la emesis inducida por quimioterapia, se considera más eficaz cuando se usa de forma preventiva. Por lo tanto, se recomienda administrar el antiemético antes de la administración del agente quimioterapéutico como inyección única preferentemente de forma SC.

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 y gatos que reciben **Zemethis 1%**. Si los vómitos persisten a pesar del tratamiento, debe reevaluarse el caso.

Tolerancia y Seguridad, Sobredosis

- 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.
- Aparte de las reacciones transitorias en el lugar de inyección tras la administración subcutánea, el maropitant fue bien tolerado en perros y gatos jóvenes a los que se inyectaron a diario hasta 5 mg/kg (5 veces la dosis recomendada) durante 15 días consecutivos (3 veces la duración de la administración recomendada). No se han presentado datos de sobredosis en gatos adultos.
- 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

- Las inyecciones SC pueden causar dolor e hinchazón en el lugar de la inyección. La refrigeración de la inyección puede reducir el dolor.
- **Zemethis® 1%** es bien tolerado en perros y gatos. 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.
- 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, anafilaxia/reacciones anafilactoides (incluyendo hinchazón de la cabeza y la cara), ataxia, temblores, fiebre, disnea, colapso/pérdida de conciencia, sedación y convulsiones.
- En perros sanos, el maropitant IV disminuyó aún más la presión arterial causada por la anestesia con isoflurano, y se produjo hipotensión clínicamente significativa en perros premedicados con acepromacina.
- En los gatos, los efectos adversos incluyen depresión y letargo, anorexia, dolor en el punto de inyección, hipersalivación, disnea, ataxia, fiebre, decúbito, vómitos, jado, convulsiones y temblores musculares.

Contraindicaciones

- No use en animales sensibles a cualquiera de los compuestos del producto.
- No debe mezclarse con otros medicamentos veterinarios en la misma jeringa.
- No utilizar en pacientes con sospecha de ingestión de toxinas.
- No se recomienda el uso de este medicamento veterinario contra los vómitos asociados a cinetosis.

Seguridad en Preñez y Lactación

No se ha evaluado el uso seguro de maropitant en perros o gatos utilizados para la cría o en perras o gatas gestantes o lactantes. Dado que no se ha establecido la seguridad en animales, este fármaco sólo 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.
- 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, en gatos de menos de 16 semanas, ni en perras o gatas durante la gestación o la lactancia. Utilícese únicamente de acuerdo con una evaluación beneficio/riesgo realizada 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.
- Debido a la posibilidad de aparición de dolor transitorio durante la inyección subcutánea, puede ser necesario aplicar medidas adecuadas para sujetar al animal. La inyección del medicamento veterinario a temperatura de refrigeración puede reducir el dolor de la inyección.
- Mantener alejado del alcance de los niños.
- Agrovet Market S.A. no se responsabiliza por las consecuencias derivadas del uso del producto diferente al indicado en este inserto.

Interacciones medicamentosas

Zemethis® 1% 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 CYP3A en gatos y está altamente unido a proteínas plasmáticas. Las siguientes interacciones farmacológicas son teóricas en animales que reciben **Zemethis® 1%** 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 [rivaroxabán, warfarina], AINE, salicatos, 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

Frasco x 10, 20, 30, 50, 100 mL.

Reg. SENASA Perú: F.043.001.N.00030.

Zemethis® es una marca registrada de **Agrovet Market S.A.**

Petmedica® es una división de **Agrovet Market Animal Health**

Importado y distribuido en Ecuador por AgrovetMarket 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 Agrovet Market S.A.



Av. Canadá 3792-3798, San Luis. Lima 15021 - Perú
(511) 2 300 300
ventas@agrovetmarket.com
agrovetmarket.com



¹ Junto a otras medidas complementarias

² Excepto los inducidos por la cinetosis

³ Junto a otras medidas complementarias

⁴ Excepto los inducidos por la cinetosis

Zemethis® 1%

Antiemetic Neurokinin-1 (NK-1) Receptor Antagonist
Dogs and Cats
Injectable solution
Veterinary Use



Composition

Each mL contains:
Maropitant (as maropitant citrate)..... 10 mg
Excipients..... q.s.ad..... 1 mL

Pharmaceutical Form and Features

Zemethis® 1% is a colorless to light yellow injectable solution, indicated for the treatment of acute vomiting in dogs and cats. **Zemethis® 1%**, being an injectable formulation, is the best option for animals with active vomiting, as it guarantees receipt of the full dose. **Zemethis® 1%** contains maropitant, a substituted quinuclidine, which acts on the emetic center, making it effective for the treatment of emesis mediated by peripheral or central mechanisms. **Zemethis® 1%** contains in its formulation, benzyl alcohol, a preservative that has been shown to be less painful than metacresol, contained in some commercial products, despite this, it is recommended to always administer it refrigerated.

Mechanism of Action, Pharmacokinetics and Pharmacodynamics

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 stimuli of central and peripheral origin, and chemical stimuli from the circulation and cerebrospinal fluid.

Maropitant is a neurokinin-1 (NK-1) receptor antagonist that acts in the CNS by inhibiting the binding of substance P, which is the key neurotransmitter (tachykinin family neuropeptide) involved in vomiting. 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.

Maropitant can suppress both peripherally and centrally mediated emesis. 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.

Various in vitro assays have shown that maropitant selectively binds to the NK-1 receptor causing 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). Signs of nausea in dogs, such as excessive salivation and lethargy, may persist after treatment.

The SC dose is lower than the oral dose in dogs due to the lower bioavailability of the oral tablet.

Dogs:

The pharmacokinetic profile of maropitant when administered as a single subcutaneous dose of 1 mg/kg body weight to dogs was characterized by a maximum concentration (C_{max}) in plasma of approximately 92 ng/mL max; this value was reached in less than 0.75 hours after administration (T_{max}). At maximum concentrations a decrease in systemic exposure followed with an apparent elimination half-life (t_{1/2}) of 8.84 hours. After a single intravenous dose of 1 mg/kg, the initial plasma concentration 1/2 was 353 ng/mL. The volume of distribution at steady state (V_{ss}) was 9.3 l/kg and the general clearance was 1.5 l/h/kg. Elimination t after intravenous administration was approximately 5.8 h.

During clinical studies, maropitant plasma concentrations showed efficacy 1 hour after administration.

The bioavailability of maropitant after subcutaneous administration in dogs was 90.7%. Maropitant exhibits linear kinetics when administered subcutaneously within the dose range of 0.5–2 mg/kg.

Following repeated subcutaneous administration of doses of 1 mg/kg body weight once daily for five consecutive days, accumulation was 146%. Maropitant undergoes a hepatic metabolism effect by cytochrome P450 (CYP). CYP2D15 and CYP3A12 were identified as the canine isoforms involved in the hepatic biotransformation of maropitant.

Renal clearance involves a minor route of elimination, with less than 1% in the form of maropitant or its main metabolite detected in the urine after administration of a dose of 1 mg/kg subcutaneously. Plasma protein binding of maropitant in dogs is greater than 99%.

Cats:

The pharmacokinetic profile of maropitant when administered as a single subcutaneous dose of 1 mg/kg body weight to cats was characterized by a maximum plasma concentration (C_{max}) of approximately 165 ng/mL; this value was reached, on average, 0.32 hours (19 min) after administration (T_{max}). Maximum concentrations were followed by a decrease in maximum systemic exposure with an apparent elimination half-life (t_{1/2}) of 16.9 hours. After a single intravenous dose of 1.1/2 mg/kg, the initial plasma concentration was 1,040 ng/mL. The volume of distribution at steady state (V_{ss}) was 2.3 l/kg and the overall clearance was 0.51 l/h/kg. Elimination t after intravenous administration was approximately 4.9 h. There appears to be an age-dependent effect on the pharmacokinetics of maropitant in cats, since kittens have a higher clearance than adults.

During clinical studies, maropitant plasma concentrations showed efficacy 1 hour after administration.

The bioavailability of maropitant after subcutaneous administration in cats was 91.3%. Maropitant shows linear kinetics when administered subcutaneously within the dose range of 0.25-3 mg/kg.

Following repeated subcutaneous administration of doses of 1 mg/kg body weight once daily for five consecutive days, accumulation was 250%. Maropitant undergoes a hepatic metabolism effect by cytochrome P450 (CYP). Enzymes related to CYP1A and CYP3A were identified as the feline isoforms involved in the hepatic biotransformation of maropitant.

Renal and fecal clearance are minor routes of maropitant elimination, with less than 1% as maropitant detected in urine or feces following a subcutaneous dose of 1 mg/kg. Regarding the main metabolite, 10.4% of the administered maropitant was recovered in urine and 9.3% in feces. Plasma protein binding of maropitant in cats is estimated to be 99.1%.

Indications

Dogs:

- Treatment of vomiting¹.
- Prevention of vomiting².
- Prevention of vomiting caused by emetogenic drugs and chemotherapeutic agents.
- Treatment and prevention of chemotherapy-induced nausea.
- Prevention of perioperative nausea and vomiting and improvement of recovery from general anesthesia.

Additional considerations regarding indications for use in dogs:

Maropitant has been effective in controlling vomiting secondary to various stimuli such as hydromorphone, morphine, cisplatin, copper sulfate, apomorphine, tranexamic acid, parvovirus. Maropitant reduced both nausea and vomiting when administered 2 hours before preoperative administration of hydromorphone, acepromazine, and glycopyrolate. Maropitant appears to potentiate the antinociceptive effect of other analgesics and has demonstrated a minimal alveolar concentration (MAC)-sparing effect (=15% to 25% reduction) in dogs maintained under inhalational anesthesia.

Cats:

- Treatment³ of vomiting.
- Prevention of vomiting and reduction of nausea .

Additional considerations regarding indications for use in cats:

Maropitant has been effective in controlling vomiting secondary to various stimuli, such as xylazine, morphine with dexmedetomidine, brimonidine ophthalmic solution. Maropitant reduced both nausea and vomiting when administered 2 hours before preoperative administration of hydromorphone, acepromazine, and glycopyrolate. Maropitant appears to potentiate the antinociceptive effect of other analgesics and has demonstrated a minimal alveolar concentration (MAC)-sparing effect (=15% to 25% reduction) in cats maintained under inhalational anesthesia.

Target Species

Formulation developed and tested for use in dogs and cats.

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

Subcutaneously or intravenously, once daily, at a dose of 1 mg maropitant/kg body weight (1 mL/10 kg body weight) for a maximum of five consecutive days.

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

When administered intravenously, this veterinary medicinal product should be administered as a single bolus without mixing with any other liquid, administered over 1 or 2 minutes. SC injections may cause pain and swelling at the injection site, however, **Zemethis® 1%** contains in its formulation, benzyl alcohol, a preservative that has been shown to be less painful than metacresol, contained in other commercial products

Although maropitant has been shown to be effective in both the treatment and prevention of chemotherapy-induced emesis, it is considered most effective when used preventively. Therefore, it is recommended to administer the antiemetic before the administration of the chemotherapeutic agent as a single injection preferably SC.

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 should be identified and treated in dogs and cats receiving **Zemethis 1%**. If vomiting persists despite treatment, the case should be reevaluated.

Tolerance and Safety, Overdose

- 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 5.5 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.
- Aside from transient injection site reactions following subcutaneous administration, maropitant was well tolerated in young dogs and cats injected daily with up to 5 mg/kg (5 times the recommended dose) for 15 consecutive days (3 times the duration of recommended administration). No overdose data have been presented in adult cats.
- 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

- SC injections may cause pain and swelling at the injection site. Cooling the injection may reduce pain.
- **Zemethis® 1%** is well tolerated in dogs and cats. Allergic reactions are possible but rare and usually resolve with supportive treatment within 48 hours of stopping the medication.
- 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, anaphylaxis/anaphylactoid reactions (including swelling of the head and face), ataxia, tremor, fever, dyspnea, collapse/loss of consciousness, sedation, and seizures.
- In healthy dogs, IV maropitant further decreased blood pressure caused by isoflurane anesthesia, and clinically significant hypotension occurred in dogs premedicated with acepromazine.
- In cats, adverse effects include depression and lethargy, anorexia, injection site pain, hypersalivation, dyspnea, ataxia, fever, recumbency, vomiting, panting, seizures, and muscle tremors.

Contraindications

- Do not use in animals sensitive to any of the compounds in the product.
- It should not be mixed with other veterinary medicines in the same syringe.
- Do not use in patients suspected of ingesting toxins.
- The use of this veterinary medicinal product against vomiting associated with motion sickness is not recommended.

Pregnancy and Breastfeeding Safety

The safe use of maropitant has not been evaluated in dogs or cats 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.

¹ Along with others measures complementary.

² Except those induced by motion sickness.

³ Along with other complementary measures.

⁴ Except those induced by motion sickness.

Precautions

- Vomiting can be associated with serious and very debilitating processes, such as gastrointestinal obstructions; therefore, appropriate diagnostic evaluations should be performed.
- 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, in cats less than 16 weeks old, or in female dogs or cats during pregnancy or lactation. Use only in accordance with a benefit/risk assessment 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.
- Due to the possibility of transient pain during subcutaneous injection, it may be necessary to apply appropriate measures to restrain the animal. Injection of the veterinary medicinal product at refrigeration temperature may reduce the pain of injection. Keep out of reach of children.
- Agrovet 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® 1%** 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 CYP3A in cats and is highly bound to plasma proteins. The following drug interactions are theoretical in animals receiving **Zemethis® 1%** 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

Bottle x 10, 20, 30, 50, 100 mL.

Reg. SENASA Peru: F.043.001.N.00030.

Zemethis® is a registered trademark of **Agrovet Market S.A.**
Petmedica® is a division of **Agrovet Market Animal Health**

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



Av. Canada 3792-3798, San Luis. Lima 15021 - Peru
(511) 2 300 300
ventas@agrovetmarket.com
agrovetmarket.com



XXX/FEDXXX

V10/25