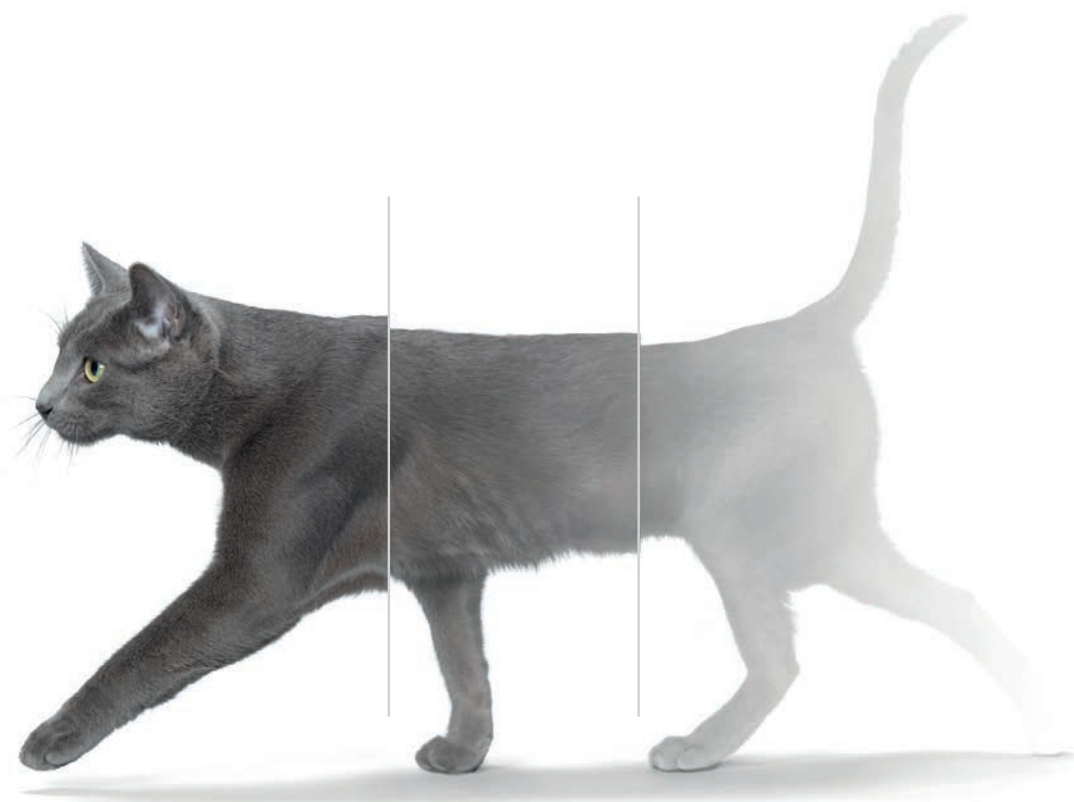


Farmakokinetické údaje o mirtazapinu: Přehled

Zpracováno firmou Dechra Veterinary Products na základě článku, který napsala Valentine S. Williams, DVM, MS, DACVS



Mirataz[®]

Přípravek Mirataz[®] pomáhá kočkám přibrat

Úvod

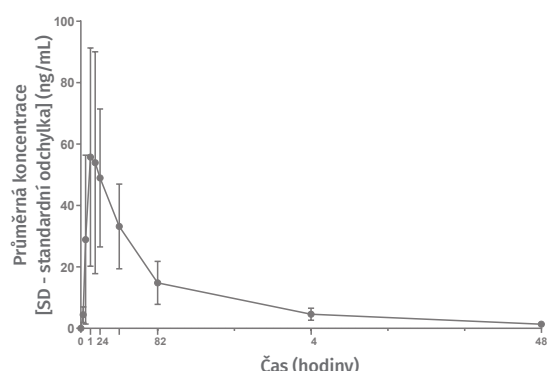
Mirataz® představuje první a jediný registrovaný veterinární přípravek určený ke **zvýšení hmotnosti u koček** se špatným apetitem a hubnutím následkem chronických onemocnění. Účinnou látkou přípravku je mirtazapin.

Podávání mirtazapinu u koček není úplnou novinkou. Tato účinná látka byla již dříve u koček používána orálně ve formě tablet humánního generického přípravku. Dávkování tohoto léku pak bylo převzato z humánních studií bez specifických údajů o farmakokinetice (PK) u koček.¹

Farmakokinetika u zdravých koček

Když byla zkoumána PK orálně podávaného mirtazapinu u koček, údaje směřovaly k častější aplikaci v menších dávkách²⁻⁵. Pokud vezmeme v úvahu celou sledovanou skupinu koček (n=22), pak průměrná hodnota maximální koncentrace léčiva (C_{max}) byla na úrovni 55,8 ng/ml při orální aplikaci 1,88 mg mirtazapinu. Čas dosažení této koncentrace (T_{max}) byl 1 hodina a eliminační poločas byl na úrovni 11,7 hodin²⁻⁴ (graf 1).

Graf 1. Kombinovaná farmakokinetická křivka u zdravých koček, které dostávaly orálně mirtazapin v dávce 1,88 mg^{a,b}

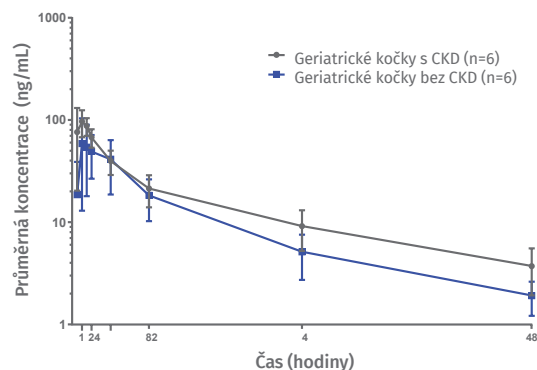


^a počet sledovaných koček: n=5 (0,25 h); n=6 (1,5 h, 2 h); n=11 (0,5 h, 8 h, 48 h); n=21 (4 h); n=22 (1 h, 24 h). ^b údaje uvedené se svolením.^{3,5}

Farmakokinetika u koček s chronickým onemocněním ledvin

U koček s chronickým onemocněním ledvin (CKD) se hodnoty, jako je eliminační poločas, C_{max} a T_{max} orálně podávaného mirtazapinu připraveného v lékárně, signifikantně nelišily od jejich vrstevnic stejného stáří zařazených do kontrolní skupiny³. Ovšem oblast pod křivkou (AUC) byla u koček s CKD signifikantně větší, což naznačuje zvýšenou celkovou expozici účinné látky (graf 2). Kočky s CKD také vykazovaly trend směrem k vyšším hodnotám C_{max} , což by mohlo odpovídat i vyšší hodnotě AUC. Rozdíl ovšem nebyl statisticky signifikantní. Navíc u takto postižených koček může být snižená hodnota renální clearance a to také přispívá k vyšší expozici účinné látky.³

Graf 2. Křivky u koček s CKD a vrstevnic stejného stáří v kontrolní skupině při orálním podávání Mirtazapinu v dávce 1,88 mg^c

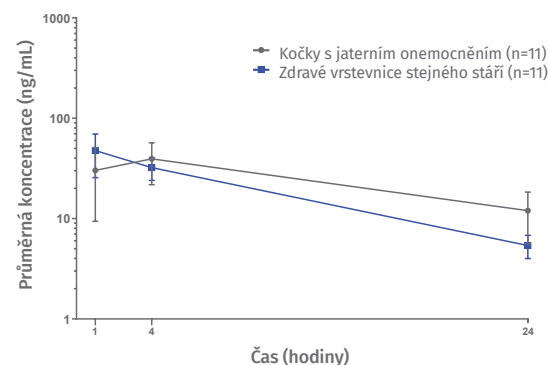


^c údaje poprvé uvedeny v práci Quimby JM a kol., časopis J Vet Intern Med.³

Farmakokinetika u koček s onemocněním jater

U koček s jaterním onemocněním při orálním podávání mirtazapinu došlo k prodloužení hodnot eliminačního poločasu a T_{max} v porovnání s vrstevnicemi stejného stáří v kontrolní skupině⁴. Hodnota AUC (oblast pod křivkou) nebyla signifikantně odlišná (graf 3). Prodloužení T_{max} by mohlo odpovídat špatné perfuzi střev a snížené absorpci u koček s jaterním onemocněním. Hypotéza o prodloužení eliminačního poločasu uvádí jako možné důvody omezený metabolismus jater a to na základě in vitro studií s jaterními mikrozomy⁴.

Graf 3. Křivky u koček s jaterním onemocněním a vrstevnic stejného stáří v kontrolní skupině při orálním podávání Mirtazapinu v dávce 1,88 mg^d

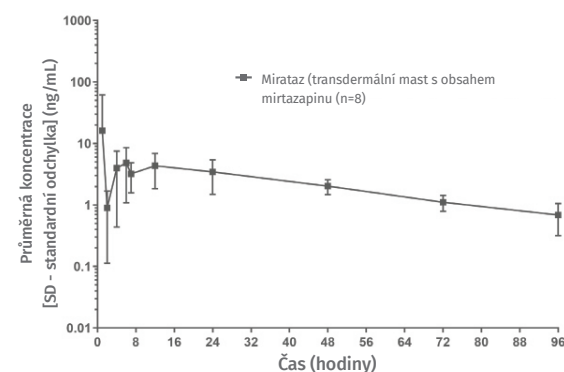


^d údaje uvedené poprvé v článku Fitzpatricka RL a kol., časopis J Vet Intern Med.⁴

Farmakokinetika přípravku Mirataz®

Transdermální aplikace mirtazapinu je spojena z hlediska PK hned s několika odlišnostmi. Po jednorázové aplikaci u zdravých koček, kdy dávka dosahuje 2 mg na kočku, vykazuje Mirataz® v porovnání s orálním mirtazapinem nižší hodnotu C_{max} , menší AUC a delší T_{max} ⁵ (graf 4). **Je žádoucí omezit maximální koncentrace léku a AUC u koček s onemocněním ledvin nebo jater.** Tak totiž dochází k menší expozici léku u pacientek s narušeným metabolismem nebo eliminací či clearance v důsledku zhoršené funkce orgánů. I u těchto koček lze pak dosáhnout klinického účinku bezpečnější cestou.

Graf 4. Farmakokinetická křivka (+ SD) po jednorázové lokální aplikaci Miratazu (0,5 mg/kg)^e



^e údaje poprvé uvedené Bushlesem W a kol., časopis J Vet Pharmacol Ther.⁵

Mirataz® je prokazatelně dobře snášen při transdermálním podání podle etikety i u koček s podezřením na onemocnění ledvin. Mezi nemocnými a zdravými kočkami nebyly také pozorovány žádné rozdíly ve výskytu celkových a behaviorálních nežádoucích reakcí.⁶

Závěr

Mirataz® je určen ke zvýšení hmotnosti u koček trpících špatným apetitem a hubnutím v důsledku chronického onemocnění. Přípravek je dobře snášen a prokazatelně navozuje přibírání už během pouhých 14 dnů.⁷ V porovnání s orálním lékem ukazují farmakokinetické údaje, že transdermální Mirataz vykazuje nižší maximální hladiny účinné látky v séru a nižší hodnoty AUC.

PŘÍBALOVÁ INFORMACE:

Mirataz 20 mg/g transdermální mast pro kočky

1. JMÉNO A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI A DRŽITELE POVOLENÍ K VÝROBĚ ODPOVĚDNÉHO ZA UVOLENÍ ŠARŽE, POKUD SE NESHODUJE

Držitel rozhodnutí o registraci: Aniserve GmbH Geyserspergerstr. 27, 80689 Munich, Německo
Výrobce odpovědný za uvolnění šarže: Klifovec AG Geyserspergerstr. 27, 80689 Munich, Německo

2. NÁZEV VETERINÁRNÍHO LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Mirataz 20 mg/g transdermální mast pro kočky

3. OBSAH LÉČIVÝCH A OSTATNÍCH LÁTEK

Léčivá látka: Jedna 0,1g dávka obsahuje: mirtazapin (ut hemihydrát) 2 mg
Pomocné látky: butylhydroxytoluen (E321; jako antioxidant) 0,01 mg
Nemastná, homogenní, bílá až téměř bílá mast.

4. INDIKACE

K dosažení přírůstu živé hmotnosti u koček s nechutenstvím a váhovým úbytkem z důvodu chronických onemocnění (viz bod „Další informace“).

5. KONTRAINDIKACE

Nepoužívat u plemenných, březích nebo kojících koček.

Nepoužívat u zvířat mladších 7,5 měsíce nebo s živou hmotností nižší než 2 kg.
Nepoužívat v případech přecitlivělosti na léčivou látku nebo na některou z pomocných látek.
Nepoužívat u koček, které jsou léčeny inhibitory monoaminoxidázy (MAOI) nebo které jimi byly léčeny v průběhu 14 dnů před léčbou veterinárním léčivým přípravkem, z důvodu zvýšeného rizika serotoninového syndromu (viz též bod „Zvláštní upozornění“).

6. NEŽÁDOUCÍ ÚČINKY

Ve studiích bezpečnosti a v klinických studiích docházelo velmi často k reakcím v místě aplikace (erytém, krusta/strupy, zbytky přípravku, šupinatá/suchá kůže, olupující se kůže, třepání hlavou, dermatitida nebo podráždění, alopecie a svědění) a změnám chování (zvýšené zvukové projevy, hyperaktivita, dezorientovanost nebo ataxie, letargie/slabost, vyhledávání pozornosti a agresivita).

Ve studiích bezpečnosti a v klinických studiích bylo často pozorováno zvracení, polyurie spojená se snížením hustoty moči, zvýšená hladina močovinného dusíku v krvi (BUN) a dehydratace. V závislosti na závažnosti zvracení, dehydratace nebo změn chování může veterinární lékař podávání přípravku na základě zvážení terapeutického prospěchu a rizika přerušit. Tyto nežádoucí účinky včetně lokálních reakcí po skončení léčby odezněly bez specifické léčby. Ve vzácných případech může dojít k reakcím z přecitlivělosti. V takových případech je třeba léčbu okamžitě ukončit.

Jestliže zaznamenáte kterýkoliv z nežádoucích účinků, a to i takové, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci, nebo si myslíte, že léčivo nefunguje, oznamte to, prosím, svému veterinárnímu lékaři.

V případě perorálního požití může kromě výše uvedených účinků (s výjimkou lokálních reakcí) dojít ve vzácných případech k výskytu slinění a třesu.

Četnost nežádoucích účinků je charakterizována podle následujících pravidel:

- velmi časté (nežádoucí účinek(ny) se projeví(y) u více než 1 z 10 ošetřených zvířat)
- časté (u více než 1, ale méně než 10 ze 100 ošetřených zvířat)
- neobvyklé (u více než 1, ale méně než 10 z 1 000 ošetřených zvířat)
- vzácné (u více než 1, ale méně než 10 z 10 000 ošetřených zvířat)
- velmi vzácné (u méně než 1 z 10 000 ošetřených zvířat, včetně ojedinělých hlášení).

Jestliže zaznamenáte kterýkoliv z nežádoucích účinků, a to i takové, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci, nebo si myslíte, že léčivo nefunguje, oznamte to, prosím, svému veterinárnímu lékaři.

7. CÍLOVÝ DRUH ZVÍŘAT

Kočky

8. DÁVKOVÁNÍ PRO KAŽDÝ DRUH, CESTA(Y) A ZPŮSOB PODÁNÍ

Transdermální podání.

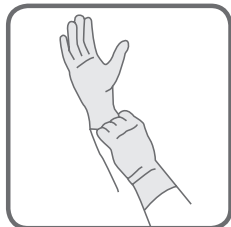
Veterinární léčivý přípravek se podává na povrch kůže na vnitřní stranu ušního boltce (na vnitřní povrch kůže) jednou denně po dobu 14 dnů v dávkování 0,1 g masti/kočku (2 mg mirtazapinu/kočku). To odpovídá proužku masti o délce 3,8 cm (viz níže). Při každodenním podávání střídejte levé a pravé ucho. V případě potřeby lze vnitřní povrch

ucha kočky očistit suchým ubrouskem či hadříkem těsně před podáním další plánované dávky. Pokud dojde k vynechání dávky, aplikujte veterinární léčivý přípravek následující den a pokračujte v každodenním podávání.

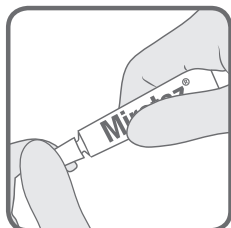
Doporučená stanovená dávka byla testována na kočkách o hmotnosti od 2,1 do 7,0 kg.

9. POKYNY PRO SPRÁVNÉ PODÁNÍ

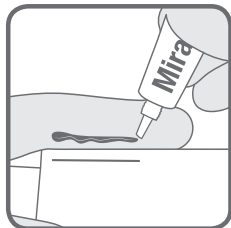
Aplikace veterinárního léčivého přípravku:



1. krok: Nasaďte si nepropustné rukavice.



2. krok: Otočte uzávěrem na tubě proti směru hodinových ručiček a otevřete ji.



3. krok: Rovnoměrným stiskem tuby si na ukazováček vytlačte 3,8 cm masti (jako měřičku použijte čáru na lahvičce nebo v této příbalové informaci).



4. krok: Masti jemně rozetřete prstem na vnitřní povrch ucha kočky (do ušního boltce) tak, aby byla rovnoměrně rozprostřena po povrchu boltce. Pokud dojde ke kontaktu s kůží, omýjte postižené místo mýdlem a vodou.
Níže znázorněná čára odpovídá vhodné délce masti, která má být podána:

10. OCHRANNÁ(É) LHŮTA(Y)

Není určeno pro potravinová zvířata.

11. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO UCHOVÁVÁNÍ

Uchovávat mimo dohled a dosah dětí.
Tento veterinární léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky pro uchovávání.
Tuba musí být uchovávána v krabičce.
Nepoužívejte tento veterinární léčivý přípravek po uplynutí doby použitelnosti uvedené na etiketě.
Doba použitelnosti po prvním otevření vnitřního obalu: 30 dnů.

12. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ

Zvláštní upozornění pro každý cílový druh:

Nebyla stanovena účinnost veterinárního léčivého přípravku u koček mladších 3 let.

Nebyla stanovena účinnost a bezpečnost veterinárního léčivého přípravku u koček se závažným onemocněním ledvin a/nebo neoplazii.

Klíčem k překonání váhového úbytku je řádné stanovení diagnózy a léčba základního onemocnění, přičemž možnosti léčby závisí na závažnosti váhového úbytku a základního onemocnění. Součástí léčby jakéhokoli chronického onemocnění spojeného s váhovým úbytkem musí být vhodná výživa a sledování živé hmotnosti a chuti k jídlu.

Léčba mirtazapinem nesmí nahrazovat nezbytné stanovení diagnózy a/nebo léčebné režimy potřebné

k léčbě základního (základních) onemocnění způsobujícího (způsobujících) nechtěný váhový úbytek.

Účinnost přípravku byla prokázána pouze v souvislosti s podáváním po dobu 14 dnů, což odpovídá stávajícím doporučením. Opakování léčby nebylo zkoumáno a má k němu být přikročeno pouze po zvážení terapeutického prospěchu a rizika veterinárním lékařem. Nebyla stanovena účinnost

a bezpečnost veterinárního léčivého přípravku u koček s živou hmotností nižší než 2,1 kg nebo vyšší než 7,0 kg (viz bod „Dávkování pro každý druh, cesta(y) a způsob podání“).

Zvláštní opatření pro použití u zvířat:

Veterinární léčivý přípravek nesmí být aplikován na poškozenou kůži.

V případě onemocnění jater mohou být pozorovány zvýšené hladiny jaterních enzymů. Onemocnění ledvin může způsobit snížení clearance mirtazapinu, což může vést k vyšší expozici léčivému přípravku. V těchto zvláštních případech je třeba v průběhu léčby pravidelně sledovat biochemické parametry jaterních a ledvinových funkcí.

Účinky mirtazapinu na regulaci glukózy nebyly hodnoceny. V případě použití u koček s diabetem melitem je třeba pravidelně sledovat glykémii.

V případě použití u koček s hypovolemií je třeba zahájit podpurnou léčbu (léčbu tekutinami).

Je třeba dbát na to, aby ostatní zvířata v domácnosti před zaschnutím přípravku nepřišla do styku s místem aplikace.

Zvláštní opatření určené osobám, které podávají veterinární léčivý přípravek zvířatům:

Přípravek se může vstřebávat kožní nebo perorální cestou a může způsobovat ospalost nebo sedaci. Vyhnete se přímému kontaktu s přípravkem. Vyhnete se kontaktu s ošetřeným zvířetem po dobu prvních 12 hodin po každém denním podání a až do zaschnutí místa aplikace. Z tohoto důvodu se doporučuje ošetřit zvíře večer. Je třeba, aby ošetřená zvířata po celou dobu léčby nespala s majiteli, především s dětmi a těhotnými ženami.

V místě prodeje mají být spolu s přípravkem k dispozici jednorázové, nepropustné ochranné rukavice, které musí osoba podávající přípravek při nakládání s veterinárním léčivým přípravkem a při jeho podání použít.

Ohled na podání veterinárního léčivého přípravku nebo v případě kontaktu přípravku s kůží nebo kontaktu s ošetřovou kočkou si důkladně umyjte ruce.

O reprodukční toxicitě mirtazapinu jsou k dispozici pouze omezené údaje. Vzhledem k tomu, že těhotné ženy jsou považovány za citlivější populaci, se doporučuje, aby těhotné ženy nebo ženy plánující otěhotnět s přípravkem nenakládaly a vyhnuly se kontaktu s ošetřenými zvířaty po celou dobu léčby.

Požření přípravku může být škodlivé.

S výjimkou situací, kdy přípravek podáváte, nenechávejte tubu mimo obal s dětskou pojistkou. Při podávání přípravku kočce nesmí být přítomny děti.

Po podání musí být tuba vrácena do obalu s dětskou pojistkou, který je třeba ihned zavřít. Při nakládání s veterinárním léčivým přípravkem nejezte, nepijte a nekuřte.

Veterinární léčivý přípravek může způsobit kožní přecitlivělost. Lidé se známou přecitlivělostí na mirtazapin by s veterinárním léčivým přípravkem neměli nakládat.

Tento veterinární léčivý přípravek může způsobit podráždění očí a kůže. Vyhnete se kontaktu rukou s ústy a s očima, dokud si ruce důkladně neumyjete. V případě kontaktu s očima si oči důkladně vypláchněte čistou vodou. V případě kontaktu s kůží postižené místo důkladně omýjte mýdlem a teplou vodou. V případě podráždění

kůže nebo očí nebo v případě náhodného požití vyhledejte ihned lékařskou pomoc a ukažte etiketu praktickému lékaři.

Březost a laktace:

Nepoužívat u březích nebo kojících koček.

Plodnost:
Nepoužívat u plemenných zvířat.

Interakce s dalšími léčivými přípravky a další formy interakce:

Nepoužívat u koček, které jsou léčeny cyproheptadinem, tramadolem nebo inhibitory monoaminoxidázy (MAOI) nebo které byly léčeny inhibitory monoaminoxidázy (MAOI) v průběhu 14 dnů před léčbou veterinárním léčivým přípravkem, neboť může vzniknout zvýšené riziko serotoninového syndromu (viz bod „Kontraindikace“).
Mirtazapin může zvyšovat sedativní vlastnosti benzodiazepinů a jiných látek se sedativními účinky (antihistaminik H1, opiátů). Při současném použití mirtazapinu s ketokonazolem či cimetidinem může rovněž dojít ke zvýšení plazmatických koncentrací mirtazapinu.

Předávkování (symptomy, první pomoc, antidota):

Mezi známé příznaky předávkování mirtazapinem dávkou vyšší než 2,5 mg/kg u koček patří: hlasové projevy a změny chování, zvracení, ataxie, neklid a třes. Dojde-li k předávkování, je v případě potřeby nutné zahájit symptomatickou/podpurnou léčbu.

V případě předávkování byly pozorovány stejné účinky jako při doporučené léčebné dávce, ovšem s vyšší mírou výskytu.

V neobvyklých případech může být pozorována přechodně zvýšená jaterní alanin-transferáza, což není spojeno s klinickými příznaky.

Inkompatibility:

Neuplatňuje se.

13. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO ZNEŠKODŇOVÁNÍ NEPOUŽITÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU, POKUD JE JICH TŘEBA

Léčivé přípravky se nesmí likvidovat prostřednictvím odpadní vody či domovního odpadu.

O možnostech likvidace nepotřebných léčivých přípravků se poraďte s vaším veterinárním lékařem nebo lékárníkem. Tato opatření napomáhají chránit životní prostředí.

14. DATUM POSLEDNÍ REVIZE PŘÍBALOVÉ INFORMACE

Podrobné informace o tomto veterinárním léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky (<http://www.ema.europa.eu/>).

15. DALŠÍ INFORMACE

Farmakodynamické vlastnosti:

Mirtazapin je antagonist a α_2 -adrenergních receptorů, jedná se o noradrenergní a serotonergní léčivý přípravek ze skupiny antidepresiv. Na přesném mechanismu, pomocí něhož mirtazapin vyvolává přírůstek živé hmotnosti, se pravděpodobně podílí více faktorů. Mirtazapin je silný antagonist receptorů 5-HT₂ a 5-HT₃ v centrálním nervovém systému a silný inhibitor receptorů histaminu H₁. Inhibice receptorů 5-HT₂ a histaminu H₁ může být příčinou orexigenních účinků molekuly. Přírůstek živé hmotnosti vyvolaný mirtazapinem může být sekundárním účinkem změn leptinu a tumor nekrotizujícího faktoru (TNF).

Předpokládá se pozitivní účinek přípravku na příjem potravy, a to v důsledku stimulace chuti k jídlu. Tento účinek však nebyl v pilotní terénní studii hodnocen. Jediný účinek, který byl v terénních podmínkách testován, byl účinek na živou hmotnost: kočky majitelů, které trpěly váhovým úbytkem $\geq 5\%$, jenž byl významným pracovníkem shledán klinicky významným, z hlediska živé hmotnosti statisticky významně přibýrly ($p < 0,0001$) po 14 dnech podávání přípravku (3,39% přírůstek živé hmotnosti neboli v průměru 130 gramů) oproti kočkám, kterým bylo podáváno placebo (0,09% přírůstek živé hmotnosti neboli v průměru 10 gramů).

Velikost balení

5g tuba potažená hliníkovou vrstvou (potahová vrstva: lak (vnitřní) / smalt (vnější)) se šroubovacím uzávěrem z polyethylenu s nízkou hustotou (LDPE) a lisovaným těsněním. Plastové plato v papírové krabičce s dětskou pojistkou obsahuje jednu tubu (5 g).



Více informací k přípravku Mirataz® (složení, transdermální aplikace, reference apod.) naleznete na www.cymedica.com v sekci Vzdělávání - Odborné materiály - Mirataz nebo po načtení QR kódu.

Reference

1. Cahill, C. (2006) Mirtazapine as an Antiemetic. *Veterinary Forum*, 34-36
2. Quimby, J.M., Gustafson, D.L., Samber, B.J. and Lunn, K.F. (2011) Studies on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of mirtazapine in healthy young cats, *Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics*, **34**(4): 388-396
3. Quimby, J.M., Gustafson, D.L. and Lunn, K.F. (2011) The pharmacokinetics of mirtazapine in cats with chronic kidney disease and in age-matched control cats, *Journal of Veterinary Internal Medicine*, **25**(5): 985-989
4. Fitzpatrick, R.L., Quimby, J.M., Benson, K.K., et al. (2018) In vivo and in vitro assessment of mirtazapine pharmacokinetics in cats with liver disease, *Journal of Veterinary Internal Medicine*, **32**(6): 1951-1957
5. Buhles, W., Quimby, J.M., Labelle, D., et al. (2018) Single and multiple dose pharmacokinetics of a novel mirtazapine transdermal ointment in cats, *Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics*, **41**(5): 644-651
6. Mason, B., et al. (2019) Double-blind, placebo controlled, randomized study to evaluate the weight gain drug, mirtazapine transdermal ointment, in cats experiencing unintended weight loss: A post-hoc analysis of cats with suspected renal disease, *BSAVA Congress Proceedings* 424
7. Poole M., Quimby J., et al. (2019) A double blind, placebo-controlled, randomized study to evaluate the weight gain drug, mirtazapine transdermal ointment, in cats with unintended weight loss, *Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics*, **42**(2) : 179-188