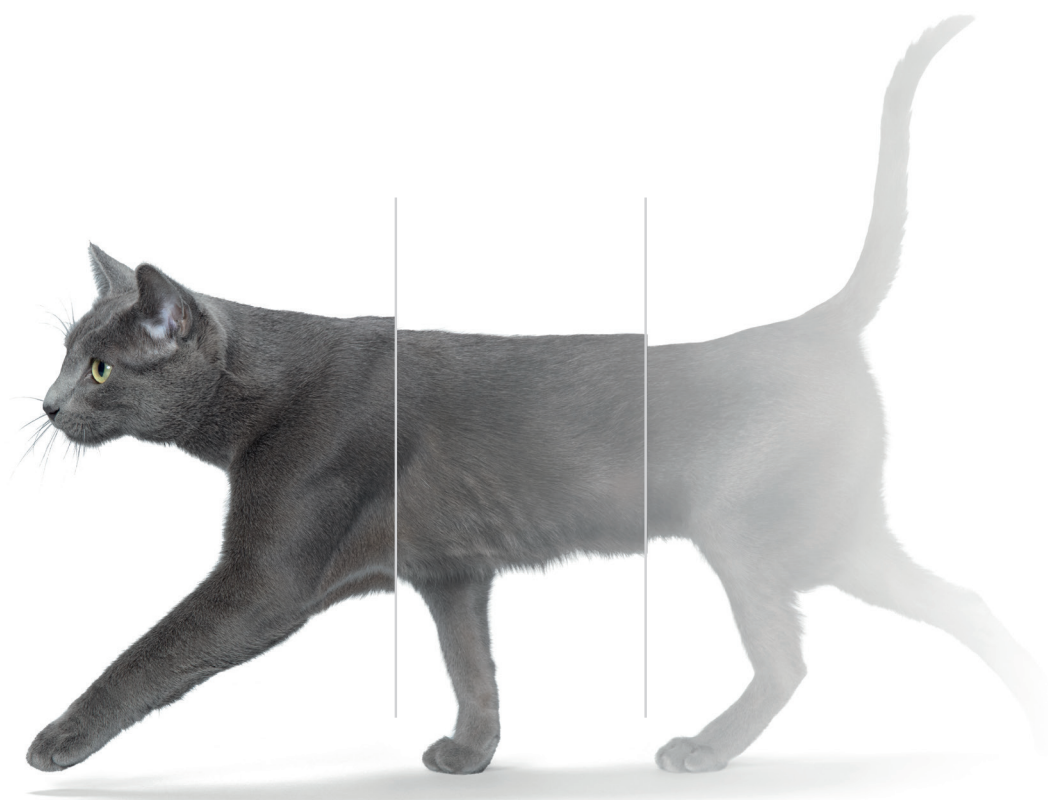


Farmakokinetické údaje o mirtazapinu: Přehled

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



Mirataz[®]

Přípravek Mirataz[®] pomáhá kočkám přibrat

Úvod

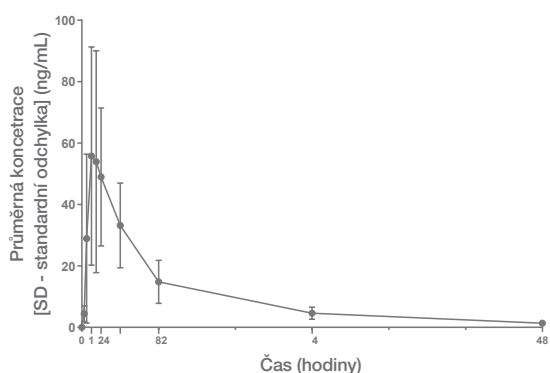
Mirataz® představuje první a jediný registrovaný veterinární přípravek určený ke **zvýšení hmotnosti u koček** se špatným apetitem a hubnutím následkem chronických onemocnění. Účinnou látkou přípravku je mirtazapin.

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}

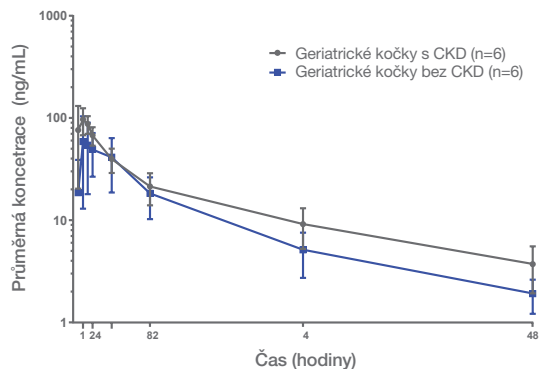


^a počet sledovaných koček: n=5 (0,25 h); n=6 (1,5 h, 2 h); n=11 (0,5 h, 8 h, 48 h); n=21 (4 h); n=22 (1 h, 24 h). ^b údaje uvedené se svolením.³⁻⁵

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, významně nelišily od jejich vrstevnic stejného stáří zařazených do kontrolní skupiny³. Ovšem oblast pod křivkou (AUC) byla u koček s CKD významně větší, což naznačuje zvýšenou celkovou expozici účinné látce (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 významný. Navíc u takto postižených koček může být snížena hodnota renální clearance a to také přispívá k vyšší expozici účinné látce.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

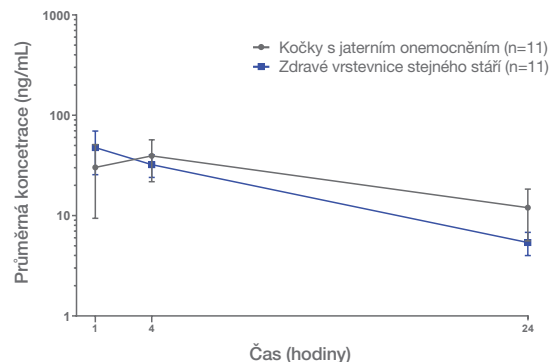


^c údaje poprvé uvedeny v práci Quimby JM a kol., časopis J Vet Intern Med.³

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 významně 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

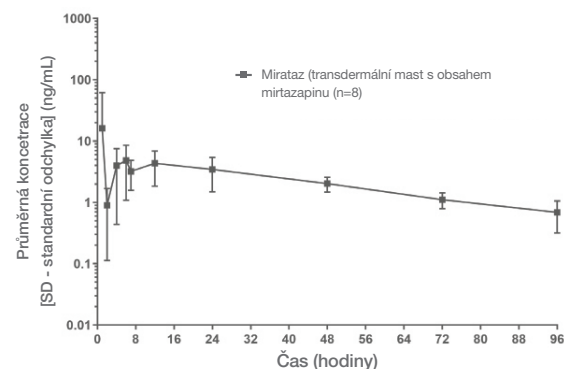


^d údaje uvedené poprvé v článku Fitzpatricka RL a kol., časopis J Vet Intern Med.⁴

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.



Více informací k přípravku Mirataz® (složení, manipulace s unikátním obalem, transdermální aplikace, reference apod.) naleznete na www.cymedica.com v sekci Knihovna - 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