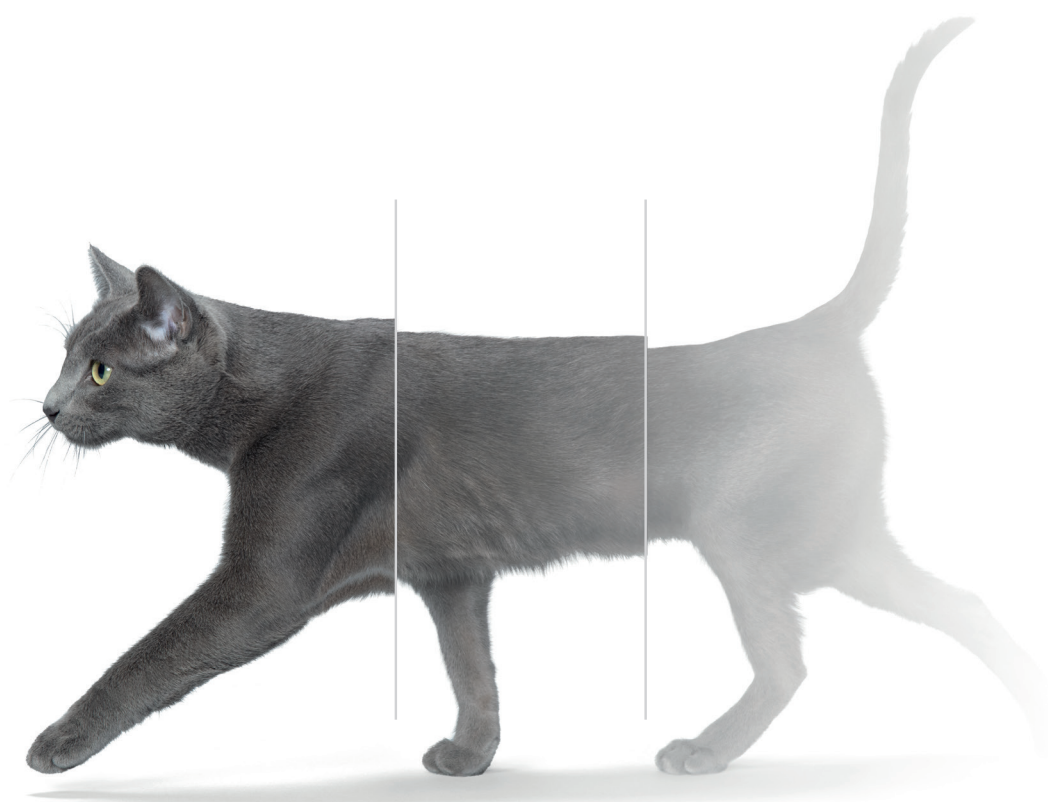


# Farmakokinetické údaje o mirtazapíne: Prehľad

Spracované firmou Dechra Veterinary Products na základe článku, ktorý napísala Valentine S. Williams, DVM, MS, DACVS



## Mirataz<sup>®</sup>

**Prípravok Mirataz<sup>®</sup> pomáha mačkám pribrať**

## Úvod

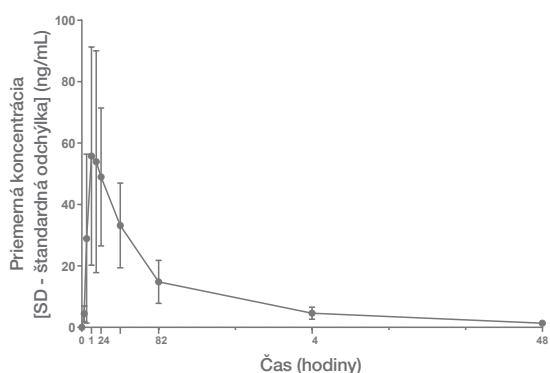
Mirataz® predstavuje prvý a jediný registrovaný veterinárny prípravok, určený na **zvýšenie hmotnosti pri mačkách** s nedostatočným apetítom a chudnutím následkom chronických ochorení. Účinnou látkou prípravku je mirtazapín.

Podávanie mirtazapínu mačkám nie je úplnou novinkou. Táto účinná látka bola už skôr pri mačkách používaná orálne vo forme tabliet humánneho generického prípravku. Dávkovanie tohto lieku následne bolo prevzaté z humánnych štúdií bez špecifických údajov o farmakokinetike (PK) pri mačkách.<sup>1</sup>

## Farmakokinetika pri zdravých mačkách

Keď bola skúmaná PK orálne podávaného mirtazapínu pri mačkách, údaje smerovali k častejšej aplikácii v menších dávkach<sup>2-5</sup>. Ak vezmeme do úvahy celú sledovanú skupinu mačiek (n=22), potom priemerná hodnota maximálnej koncentrácie liečiva ( $C_{max}$ ) bola na úrovni 55,8 ng/ml pri orálnej aplikácii 1,88 mg mirtazapínu. Čas dosiahnutia tejto koncentrácie ( $T_{max}$ ) bol 1 hodina a eliminačný polčas bol na úrovni 11,7 hodiny<sup>2-4</sup> (graf 1).

**Graf 1. Kombinovaná farmakokinetická krivka pri zdravých mačkách, ktoré dostávali orálne mirtazapín v dávke 1,88 mg** <sup>a,b</sup>

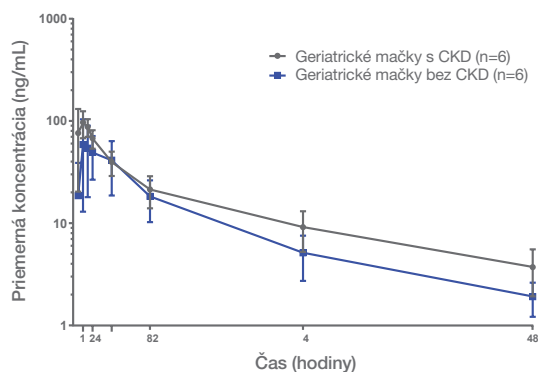


<sup>a</sup> počet sledovaných mačiek: n=5 (0,25 h); n=6 (1,5 h, 2 h); n=11 (0,5 h, 8 h, 48 h); n=21 (4 h); n=22 (1 h, 24 h). <sup>b</sup> údaje uvedené s povolením.<sup>3-5</sup>

## Farmakokinetika pri mačkách s chronickým ochorením obličiek

Pri mačkách s chronickým ochorením obličiek (CKD) sa hodnoty, ako je eliminačný polčas,  $C_{max}$  a  $T_{max}$  orálne podávaného mirtazapínu pripraveného v lekárni, signifikantne nelíšili od mačiek rovnakého veku zaradených do kontrolnej skupiny<sup>3</sup>. Avšak oblasť pod krivkou (AUC) bola pri mačkách s CKD signifikantne väčšia, čo naznačuje zvýšenú celkovú expozíciu účinnej látky (graf 2). Mačky s CKD taktiež vykazovali trend smerom k vyšším hodnotám  $C_{max}$ , čo by mohlo zodpovedať aj vyššej hodnote AUC. Rozdiel ale nebol štatisticky významný. Navyše pri takto postihnutých mačkách môže byť znížená hodnota renálneho klirensu a to taktiež prispieva k vyššej expozícii účinnej látky.<sup>3</sup>

**Graf 2. Krivky pri mačkách s CKD a mačkách rovnakého veku v kontrolnej skupine pri orálnom podávaní mirtazapínu v dávke 1,88 mg** <sup>c</sup>

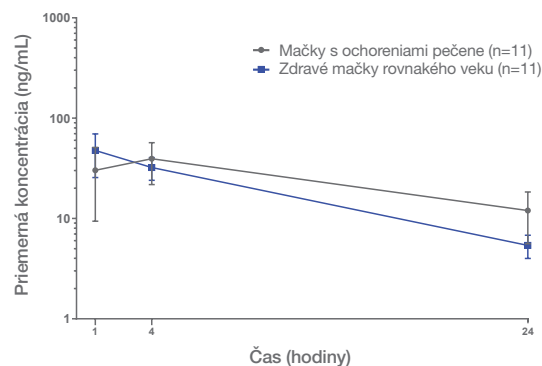


<sup>c</sup> údaje prvýkrát uvedené v práci Quimby JM a kol., časopis J Vet Intern Med.<sup>3</sup>

## Farmakokinetika pri mačkách s ochorením pečene

Pri mačkách s pečevným ochorením pri orálnom podávaní mirtazapínu došlo k predĺženiu hodnôt eliminačného polčasu a  $T_{max}$  v porovnaní s mačkami rovnakého veku v kontrolnej skupine<sup>4</sup>. Hodnota AUC (oblasť pod krivkou) nebola signifikantne odlišná (graf 3). Predĺženie  $T_{max}$  by mohlo zodpovedať zlej perfúzií čriev a zníženej absorpcii pri mačkách s ochorením pečene. Hypotéza o predĺžení eliminačného polčasu uvádza ako možné dôvody obmedzený metabolizmus pečene a to na základe in vitro štúdií s pečevnými mikrozómami.<sup>4</sup>

**Graf 3. Krivky pri mačkách s pečevným ochorením a mačkách v rovnakom veku v kontrolnej skupine pri orálnom podávaní mirtazapínu v dávke 1,88 mg** <sup>d</sup>

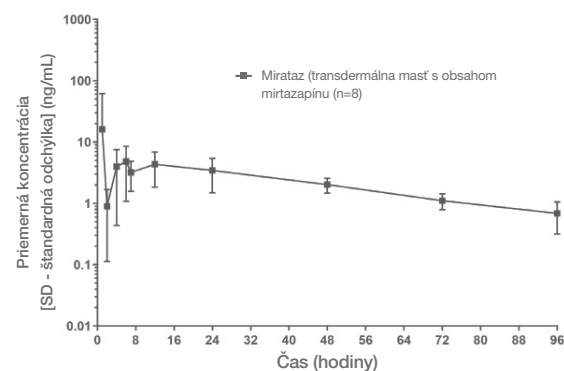


<sup>d</sup> údaje uvedené prvýkrát v článku Fitzpatricka RL a kol., časopis J Vet Intern Med.<sup>4</sup>

## Farmakokinetika prípravku Mirataz®

Transdermálna aplikácia mirtazapínu je spojená z hľadiska PK hneď s niekoľkými odlišnosťami. Po jednorazovej aplikácii zdravým mačkám, keď dávka dosahuje 2 mg na mačku, vykazuje Mirataz® v porovnaní s orálnym mirtazapínom nižšiu hodnotu  $C_{max}$ , menšiu AUC a dlhší  $T_{max}$ <sup>5</sup> (graf 4). **Je žiaduce obmedziť maximálne koncentrácie lieku a AUC pri mačkách s ochorením obličiek alebo pečene.** Tak totiž dochádza k menšej expozícii lieku pri pacientkach s narušeným metabolizmom alebo elimináciou či klirensom v dôsledku zhoršenej funkcie orgánov. Aj pri týchto mačkách je možné dosiahnuť klinického účinku bezpečnejšou cestou.

**Graf 4. Farmakokinetická krivka (+ SD) po jednorazovej lokálnej aplikácii Miratazu (0,5 mg/kg)** <sup>e</sup>



<sup>e</sup> údaje prvýkrát uvedené Bushlesem W a kol., časopis J Vet Pharmacol Ther.<sup>5</sup>

Mirataz® je preukázateľne dobre znášaný pri transdermálnom podaní podľa etikety aj mačkami s podozrením na ochorenie obličiek. Medzi chorými a zdravými mačkami neboli taktiež pozorované žiadne rozdiely vo výskyte celkových a behaviorálnych nežiaducich reakciách.<sup>6</sup>

## Záver

Mirataz® je určený na zvýšenie hmotnosti mačiek trpiacich nedostatočným apetítom a chudnutím v dôsledku chronického ochorenia. Prípravok je dobre znášaný a preukázateľne navodzuje priberanie už v priebehu 14 dní.<sup>7</sup> V porovnaní s orálnym liekom ukazujú farmakokinetické údaje, že transdermálny Mirataz vykazuje nižšie maximálne hladiny účinnej látky v sére a nižšie hodnoty AUC.





Viac informácií k prípravku Mirataz (zloženie, manipulácia s unikátnym obalom, transdermálna aplikácia, referencie a pod) nájdete na [www.cymedica.com](http://www.cymedica.com) v sekcii Knižnica Mirataz alebo po načítaní QR kódu.

#### Referencie

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