Veterinary Use Only

DIN 02504626

Pr Miratax

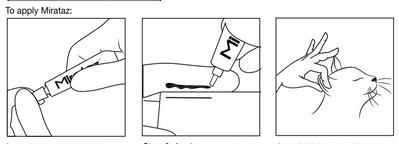
Mirtazapine ointment, 2% w/w

DESCRIPTION
Miratax is a white to off-white ointment containing 2% (w/w) mirtazapine, USP (100 mg per tube) suitable for transdermal (topical) administration. Mirtazapine is an α2-adrenergic receptor antagonist, nor-adrenergic and serotonergic drug.

INDICATION
For body weight gain in cats with a poor appetite and weight loss.

DOSAGE AND ADMINISTRATION
Administer topically by applying a 3.8 cm ribbon of ointment (approximately 2 mg/cat) on the inner pinna of the cat's ear once daily for 14 days (see Diagrams below).
Wear disposable gloves when applying Miratax. Dispose of used gloves after each application.
Alternate the daily application of Miratax between the left and right inner pinna of the ears. Do not administer into the external ear canal. If desired, the inner pinna of the cat's ear may be cleaned by wiping with a dry tissue or cloth immediately prior to the next scheduled dose. If a dose is missed, apply Miratax the following day and resume daily dosing.
To demonstrate the method of administering the dose, the veterinarian or trained personnel at the clinic should apply the first dose in the presence of the owner.
This ruler measures 3.8 cm. Use this ruler to measure the 3.8 cm ribbon of ointment to be applied.

To apply Miratax:



Step 1: Wear disposable gloves. Twist cap on tube counterclockwise to open.

Step 2: Apply even pressure on tube and squeeze a 3.8 cm line of ointment onto your gloved finger using the measured line on the carton or on this package insert.

Step 3: Using your gloved finger, gently rub ribbon of ointment on inside pinna of the cat's ear spreading it evenly over the surface. Dispose of used gloves after each application. If contact with your skin occurs wash thoroughly with soap and water.

CONTRAINDICATIONS
Miratax is contraindicated in cats with a known hypersensitivity to mirtazapine or to any of the excipients.
Miratax should not be given in combination, or within 14 days before or after treatment with a monoamine oxidase inhibitor (MAOI) [e.g. selegiline hydrochloride (L-deprenyl), amitraz], as there may be an increased risk of serotonin syndrome.

CAUTIONS
Do not administer orally or to the eye.
A poor appetite is a common clinical sign associated with many systemic diseases. Appropriate diagnosis and treatment of the underlying cause should be addressed.
Use with caution in cats with hepatic disease. Mirtazapine may cause elevated serum liver enzymes (See Animal Safety).
Use with caution in cats with kidney disease. Kidney disease may cause reduced clearance of mirtazapine which may result in higher drug exposure.
It is important to carefully monitor body weight, body condition score and food intake during treatment. In cats that continue to lose weight, alternative treatments should be considered.
Upon discontinuation of Miratax, it is important to monitor the cat's food intake. Food intake may lessen after discontinuation of mirtazapine transdermal ointment. If food intake diminishes dramatically (>75%) for several days, or if the cat stops eating for more than 48 hours, reevaluate the cat.
Miratax has not been evaluated in cats < 2 kg or less than 7.5 months of age. The safe use of Miratax has not been evaluated in cats that are intended for breeding, pregnant, or lactating cats.

WARNINGS
Keep out of reach of children. When handling the product, wear disposable latex or nitrile gloves to prevent accidental topical exposure. Dispose of used gloves properly and wash hands with soap and water after application. Care should be taken that people or other animals in the household do not come in contact with the treated cat for at least 2 hours after application because mirtazapine can be absorbed transdermally and orally.
People with known hypersensitivity to mirtazapine should not handle this product. Due to limited data on the reproductive toxicity of mirtazapine, pregnant women or women trying to conceive should avoid handling this product.
In case of accidental skin exposure, wash thoroughly with soap and water. In case of accidental eye exposure, flush eyes thoroughly with water. In case of accidental ingestion or if skin or eye irritation occurs, seek medical attention immediately.

ADVERSE REACTIONS
Although all adverse reactions are not reported, the following information is based on voluntary post-approval drug experience reporting. It is generally recognized that this results in significant under-reporting. The adverse events listed here reflect reporting and not necessarily causality. Adverse events are listed by body system, in decreasing order of frequency:
Application site disorders: application site erythema, application site lesions, application site reactions NOS, application site inflammation.
Systemic disorders: lack of efficacy, anorexia, lethargy.
Behavioural disorders: vocalization, hyperactivity.
Ear and labyrinth disorders: external ear disorder NOS.
Digestive tract disorders: emesis, hypersalivation.
Neurological disorders: ataxia.
In a randomized, double-masked, vehicle-controlled field study to assess the efficacy and safety of mirtazapine for the management of weight loss in cats, 115 cats treated with Miratax and 115 cats treated with vehicle control were evaluated for safety. The vehicle control was an ointment containing the same inert ingredients as Miratax without mirtazapine. The most common adverse reactions included application site reactions, behavioral abnormalities (vocalization and hyperactivity), and vomiting. The adverse reactions observed in the study and number of cats experiencing each adverse reaction is summarized in Table 1 below.

Table 1. Adverse Reactions Reported During the Field Study

Adverse Reaction	Miratax N=115 (%)	Vehicle Control N=115 (%)
Application site (Ear pinna)		
Erythema	12 (10.4%)	20 (17.4%)
Crust/Scab	3 (2.6%)	6 (5.2%)
Residue	3 (2.6%)	8 (7.0%)
Scaling/Dryness	3 (2.6%)	3 (2.6%)
Dermatitis or irritation	1 (0.9%)	9 (7.8%)
Alopecia	1 (0.9%)	2 (1.7%)
Pruritus	1 (0.9%)	4 (3.5%)
Behavioral		
Vocalization	13 (11.3%)	2 (1.7%)
Hyperactivity	8 (7.0%)	1 (0.9%)
Disoriented state or ataxia	4 (3.5%)	2 (1.7%)
Lethargy/weakness	4 (3.5%)	9 (7.8%)
Attention seeking	3 (2.6%)	0
Aggression	2 (1.7%)	0
Physical Examination or Observational		
Vomiting	13 (11.3%)	15 (13.0%)
Dehydration	6 (5.2%)	5 (4.3%)
Diarrhea or soft stool	6 (5.2%)	7 (6.1%)
Heart murmur	5 (4.3%)	7 (6.1%)
Inappetence	5 (4.3%)	5 (4.3%)
Renal insufficiency*	4 (3.5%)	0
Ear infection	3 (2.6%)	0
Urinary tract infection	3 (2.6%)	0
Clinical Pathology		
Hematuria	7 (6.1%)	1 (0.9%)
Elevated BUN (without creatinine**)	6 (5.2%)	0
Elevated creatinine and BUN	5 (4.3%)	1 (0.9%)
Hyperphosphatemia	5 (4.3%)	0
Hypokalemia	5 (4.3%)	2 (1.7%)
Pyuria	5 (4.3%)	0
Anemia	3 (2.6%)	8 (7.0%)
Low urine specific gravity	3 (2.6%)	1 (0.9%)
Monocytosis	3 (2.6%)	2 (1.7%)
Neutrophilia	3 (2.6%)	2 (1.7%)

** One cat with renal insufficiency was reported with a serious adverse reaction of acute renal failure, hematuria, and pyuria at the Week 2 visit. The cat was enrolled with a history of chronic kidney disease. Euthanasia was elected and necropsy revealed hypertrophic cardiomyopathy, bilateral parathyroid hyperplasia, and mild to moderate renal disease.*
*** At Week 2, blood urea nitrogen (BUN) values were significantly higher in the Miratax group compared to the vehicle control group (p<0.10). The BUN in the Miratax group was 15.6 mmol/L (reference range 5.7-13.2 mmol/L) compared to 12.9 mmol/L in the vehicle control group.*

CLINICAL PHARMACOLOGY
Mechanism of action: The exact mechanism by which mirtazapine induces weight gain has not been clearly elucidated but appears to be multifactorial. Mirtazapine is an α2-adrenergic receptor antagonist nor-adrenergic and serotonergic antidepressant drug. Mirtazapine is known to be a potent antagonist of 5-HT2 and 5-HT3 serotonin receptors in the central nervous system (CNS), and a potent inhibitor of histamine H1 receptors. Mirtazapine is thought to antagonize the 5-HT2 and H1 histamine receptors, which both play a role in appetite regulation. The weight gain seen with mirtazapine may also be secondary to changes in leptin and the tumor necrosis factor (TNF) cytokine system.
Pharmacokinetics: Mirtazapine is absorbed transdermally after application to the inner pinna of the ear. There are large inter-individual pharmacokinetic variations, larger than after oral administration. The absorption is variable between individuals with sustained plasma concentrations of mirtazapine and a prolonged half-life. Plasma mirtazapine concentrations peak between 1 and 4 hours after dosing. In a crossover study in eight cats to determine the relative bioavailability of oral and transdermal 2% mirtazapine, the mean half-life (26.8 hours) with topical administration was over 2X longer than the mean half-life (10.1 hours) with oral administration.

SAFETY AND EFFICACY INFORMATION
Safety: In a 6-week laboratory safety study, 48 healthy cats aged 7-10 months were dosed topically with mirtazapine once daily at target doses of 0 mg/kg (vehicle control), 1 mg/kg, 3 mg/kg, and 5 mg/kg body weight. Four cats/sex/group in the 1 and 3 mg/kg groups were dosed topically to the inner pinna of the ear, alternating between right and left ears. Eight cats/sex/group in the 0 and 5 mg/kg groups were dosed topically to the inner pinna of the ear, splitting the dose between both ears. Four cats/sex/group in the 0 and 5 mg/kg groups were maintained and monitored during a 4-week recovery period.
6 Week Dosing Period:
Application of mirtazapine and vehicle control was associated with ear flicking, head shaking, pulling away/flinching and infrequently with struggling/fractious behavior, and hypersalivation.
Inner and outer pinna erythema, flaking, alopecia, and thickening were observed in all cats in all groups. Erythema, crusting, alopecia, and scabbing of the skin, mostly around the head and neck, was frequently observed in all groups and occasionally affected the tail, tarsi or carpi, likely due to spread of the ointment to these areas by self-grooming.
Mirtazapine administration resulted in increased vocalization, decreased activity, and inconsistent changes in attention-seeking behaviors in all mirtazapine dose groups. Vomiting was observed in 25% of the control, 1 and 5 mg/kg cats and 50% of the cats in the 3 mg/kg group. Polyuria was observed in all groups.
Polydipsia was observed in one cat in the 5 mg/kg group. Three cats (one from each mirtazapine dose group) were isosthenuric. Eight cats developed cystitis with or without urethral obstruction throughout the study in all groups. One cat each from the vehicle control and 3 mg/kg group were euthanized early on Day 35 due to urethral obstruction.
Two cats from the 1 mg/kg group had either ventricular premature contractions (VPC) or tall R waves, and one cat from the 5 mg/kg group had both VPC and a right axis deviation.
Mild elevations in ALT values were noted sporadically in vehicle control, 3, and 5 mg/kg groups. On Day 15, one cat in the 3 mg/kg group had a marked ALT elevation of 3397 U/L, with concurrent elevations in AST and GGT. By Day 42, the ALT declined to 109 U/L and the AST and GGT returned to within normal limits.
Gross pathology findings, confirmed with histopathology, were hyperplastic dermatitis (alopecia, hyperkeratosis, thickening, and ceruminous gland secretion) of the pinnae in all cats and findings consistent with cystitis (mucosal urinary bladder hemorrhage, mottled-dark red appearance, and irregular contour) in four male cats (two vehicle control, one 3 mg/kg and one 5 mg/kg). Additional histopathologic findings included pyelonephritis (two vehicle control and one 5 mg/kg), nephrocalcinosis (three vehicle control, one 1 mg/kg, three 3 mg/kg, and one 5 mg/kg), and necrosis of the kidneys (one vehicle control and one 3 mg/kg).
4 Week Recovery Period:
Following a 4-week recovery period, ALT elevations resolved. Polyuria was reduced and only occurred in two cats in the 5 mg/kg group. Pinnal lesions (erythema and flaking) completely resolved in the vehicle control and improved in the 5 mg/kg groups. Ear thickening improved in both groups.
Efficacy: The efficacy of Miratax (mirtazapine transdermal ointment) was demonstrated in a randomized, double-masked, vehicle-controlled, multi-site field study involving client-owned cats of various breeds. Enrolled cats had to be 1 year of age or older and had existing documented medical history of 5% weight loss deemed clinically significant. The most common pre-existing conditions included renal insufficiency, vomiting, and hyperthyroidism. Some cats had more than one pre-existing condition. Cats were randomized to treatment groups in a 1:1 ratio of Miratax to vehicle control. A total of 230 cats were enrolled and received either Miratax (115 cats) or a vehicle control (115 cats) containing the same inert ingredients without mirtazapine. The median age of the cats was 14.2 years and the median weight of the cats was 4.1 kg. The dosage was a 3.8 cm ribbon (approximately 2 mg/cat) mirtazapine or vehicle ointment administered topically to the inner pinna of the cat's ear.
A total of 177 cats were determined to be eligible for the effectiveness analysis; 83 cats were in the Miratax group and 94 cats were in the vehicle control group. The primary effectiveness endpoint was the mean percent change in body weight from Day 1 to the Week 2 visit.
At Week 2, the mean percent increase in body weight from Day 1 was 3.94% in the mirtazapine group and 0.41% in the vehicle control group. The difference between the two groups was significant (p<0.0001) based on a two-sample t-test assuming equal variances. A 95% confidence interval on the mean percent change in body weight for the Miratax group is (2.77, 5.11), demonstrating that the mean percent change is statistically different from and greater than 0.

STORAGE
Store below 25°C. Discard within 30 days of first use.

PRESENTATION
Miratax is supplied in a 5 g multi-use tube.

Dechra Ltd.
Snaygill Industrial Estate, Keighley Road, North Yorkshire, United Kingdom, BD23 2RW
Imported and Distributed by:
Dechra Veterinary Products Inc.
1 Holiday Ave, East Tower, Suite 345, Pointe-Claire, Quebec, H9R 5N3, Canada

Dechra

Usage vétérinaire seulement

DIN 02504626

Pr Miratax

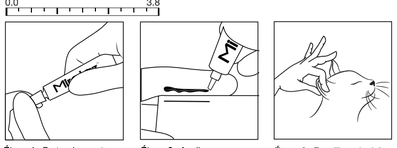
Onguent de mirtazapine, 2% p/p

DESCRIPTION
Le Miratax est un onguent blanc à blanc cassé renfermant 2% (p/p) de mirtazapine, USP (100 mg par tube) destiné à une administration transdermale (topique). La mirtazapine est un médicament antagoniste des récepteurs α2-adrénergiques, nor-adrénergiques et sérotoninergiques.

INDICATION
Pour le gain de poids chez les chats ayant un faible appétit et une perte pondérale.

POSOLOGIE ET MODE D'ADMINISTRATION
Administrer topiquement en appliquant un ruban de 3,8 cm d'onguent (approximativement 2 mg/chat) sur le pavillon interne de l'oreille du chat une fois par jour pour 14 jours (voir les illustrations ci-dessous).
Porter des gants jetables pour appliquer le Miratax. Jeter les gants utilisés après chaque application.
Alterner l'application journalière du Miratax entre le pavillon interne des oreilles gauche et droite. Ne pas administrer dans le conduit auditif externe. Si désiré, le pavillon interne de l'oreille du chat peut être nettoyé en essuyant avec un mouchoir ou un linge sec immédiatement avant la prochaine dose prévue. Si une dose est omise, appliquer le Miratax le jour suivant et recommencer l'application journalière.
Pour démontrer la méthode d'administration d'une dose, le vétérinaire ou un employé entrainé devrait appliquer la première dose en clinique en présence du propriétaire.
Cette règle mesure 3,8 cm. Utiliser cette règle pour mesurer les 3,8 cm de ruban d'onguent à être appliqués.

Pour appliquer le Miratax :



Étape 1 : Porter des gants jetables. Tourner le bouchon sur le tube en sens inverse des aiguilles d'une montre pour ouvrir.

Étape 2 : Appliquer une pression constante sur le tube et expulser une ligne de 3,8 cm d'onguent sur le doigt ganté en utilisant la règle sur la boite ou sur cette notice.

Étape 3 : En utilisant le doigt ganté, frotter doucement le ruban d'onguent sur le pavillon interne de l'oreille du chat en le dispersant uniformément sur la surface. Jeter les gants utilisés après chaque application. Si un contact avec votre peau se produit, laver complètement avec du savon et de l'eau.

CONTRE-INDICATIONS
Le Miratax est contre-indiqué chez les chats ayant une hypersensibilité connue à la mirtazapine ou à un des excipients.
Le Miratax ne devrait pas être donné en combinaison ou dans les 14 jours précédant ou suivant un traitement avec un inhibiteur de la monoamine oxydase (IMAO) [ex. hydrochlorure de sélégiline (L-deprenyl), amitraz], puisqu'il pourrait y avoir un risque accru de syndrome sérotoninergique.

PRÉCAUTIONS
Ne pas administrer par la voie orale ou dans les yeux.
Un faible appétit est un signe clinique fréquent associé à plusieurs maladies systémiques.
Un diagnostic approprié et un traitement de la cause sous-jacente devraient être assurés.
Utiliser avec précautions chez les chats ayant une maladie hépatique. La mirtazapine peut entrainer une augmentation des enzymes hépatiques sériques (voir la section sur l'innocuité chez l'animal).
Utiliser avec précautions chez les chats ayant une maladie rénale. Une maladie rénale pourrait réduire la clairance de la mirtazapine ce qui pourrait résulter en une exposition plus élevée au médicament.
Il est important de suivre attentivement le poids corporel, le score d'état corporel et la consommation de nourriture durant le traitement. Chez les chats qui continuent à perdre du poids, des traitements alternatifs devraient être envisagés.
Suite à l'arrêt du Miratax, il est important de suivre la consommation de nourriture du chat.
La consommation de nourriture pourrait chuter après l'arrêt de l'onguent de mirtazapine transdermal. Si la consommation de nourriture diminue drastiquement (>75%) pour plusieurs jours, ou si le chat arrête de manger pour plus de 48 heures, réévaluer le chat.
Le Miratax n'a pas été évalué chez les chats < 2 kg ou de moins de 7,5 mois d'âge. L'utilisation sécuritaire du Miratax n'a pas été évaluée chez les chats reproducteurs et les chattes gestantes ou en lactation.

MISES EN GARDE
Tenir hors de la portée des enfants. Lors de la manipulation du produit, porter des gants jetables de latex ou de nitrile pour prévenir une exposition topique accidentelle. Jeter de façon appropriée les gants utilisés et laver les mains avec du savon et de l'eau après l'application. Prendre des mesures pour que les personnes et les autres animaux de la maison n'entrent pas en contact avec le chat traité pour au moins 2 heures suite à l'application car la mirtazapine peut être absorbée par les voies orale et transdermale.
Les personnes avec une hypersensibilité connue à la mirtazapine ne devraient pas manipuler ce produit. Puisqu'un nombre limité de données sur la toxicité reproductive de la mirtazapine est disponible, les femmes enceintes ou les femmes essayant de concevoir devraient éviter de manipuler ce produit. En cas d'exposition cutanée accidentelle, laver complètement avec du savon et de l'eau. En cas d'exposition oculaire accidentelle, rincer les yeux abondamment avec de l'eau. En cas d'ingestion accidentelle ou si une irritation de la peau ou des yeux se produit, consulter immédiatement un médecin.

RÉACTIONS INDÉSIRABLES
Même si toutes les réactions indésirables ne sont pas signalées, les informations suivantes sont basées sur l'expérience de signalements volontaires suite à l'approbation du médicament. Il est généralement reconnu que cela se traduit par un taux de signalement significativement plus bas.
Les événements indésirables listés ici reflètent le signalement et non nécessairement la causalité.
Les événements indésirables sont listés par système et en ordre décroissant de fréquence :
Site d'application : érythème au site d'application, lésions au site d'application, réactions au site d'application (non spécifié), inflammation au site d'application.
Troubles généraux : manque d'efficacité, anorexie, léthargie.
Troubles du comportement : vocalisation, hyperactivité.
Oreilles et labyrinthe : troubles de l'oreille externe (non spécifié).
Système digestif : vomissement, hypersalivation.
Système nerveux : ataxie.
Lors d'une étude sur le terrain, randomisée, à double-insu, avec group témoin (onguent excipients), l'efficacité et l'innocuité de la mirtazapine a été évaluée pour la gestion de la perte de poids corporel chez les chats. 115 chats ont été traités avec le Miratax et 115 chats traités avec un onguent d'excipients pour évaluer l'innocuité. L'onguent du groupe témoin était un onguent renfermant les même excipients que dans le Miratax mais sans la mirtazapine. Les réactions indésirables les plus communes incluaient des réactions au site d'application, des anomalies du comportement (vocalisation et hyperactivité), et des vomissements. Les réactions indésirables observées durant l'étude et le nombre de chats ayant expérimenté chacune des réactions indésirables sont présentés dans le tableau 1 ci-dessous.

Tableau 1. Réactions indésirables rapportées au cours de l'étude terrain

Réactions indésirables	Miratax N=115 (%)	Témoin (excipients) N=115 (%)
Site d'application (pavillon de l'oreille)		
Érythème	12 (10,4%)	20 (17,4%)
Croute/Gale	3 (2,6%)	6 (5,2%)
Résidu	3 (2,6%)	8 (7,0%)
Squames/Sécheresse	3 (2,6%)	3 (2,6%)
Dermatite ou irritation	1 (0,9%)	9 (7,8%)
Alopécie	1 (0,9%)	2 (1,7%)
Prurit	1 (0,9%)	4 (3,5%)
Comportemental		
Vocalisation	13 (11,3%)	2 (1,7%)
Hyperactivité	8 (7,0%)	1 (0,9%)
État de désorientation ou ataxie	4 (3,5%)	2 (1,7%)
Léthargie/faiblesse	4 (3,5%)	9 (7,8%)
Recherche d'attention	3 (2,6%)	0
Aggression	2 (1,7%)	0
Examen physique ou observation		
Vomissement	13 (11,3%)	15 (13,0%)
Déshydratation	6 (5,2%)	5 (4,3%)
Diarrhée ou selles molles	6 (5,2%)	7 (6,1%)
Murmur cardiaque	5 (4,3%)	7 (6,1%)
Inappétence	5 (4,3%)	5 (4,3%)
Insuffisance rénale*	4 (3,5%)	0
Infection auriculaire	3 (2,6%)	0
Infection urinaire	3 (2,6%)	0
Pathologie clinique		
Hématurie	7 (6,1%)	1 (0,9%)
BUN élevé (sans créatinine**)	6 (5,2%)	0
Créatinine et BUN élevés	5 (4,3%)	1 (0,9%)
Hyperphosphatémie	5 (4,3%)	0
Hypokaliémie	5 (4,3%)	2 (1,7%)
Pyurie	5 (4,3%)	0
Anémie	3 (2,6%)	8 (7,0%)
Faible densité urinaire	3 (2,6%)	1 (0,9%)
Monocytose	3 (2,6%)	2 (1,7%)
Neutrophilie	3 (2,6%)	2 (1,7%)

** Un chat avec une insuffisance rénale a été rapporté avec une réaction indésirable sérieuse d'insuffisance rénale aigué, hématurie et pyurie à la visite de la semaine 2. Le chat avait été recruté avec une histoire d'insuffisance rénale chronique. Les propriétaires ont opté pour l'euthanasie et la nécropsie a révélé une cardiomyopathie hypertrophique, de l'hyperplasie bilatérale parathyroïdienne, et de la maladie rénale de légère à modérée.*
*** À la semaine 2, les valeurs d'urée (BUN) étaient significativement plus élevées dans le groupe Miratax comparé au groupe témoin (p<0.10). Le BUN dans le groupe Miratax était de 15,6 mmol/L (intervalle de référence 5,7-13,2 mmol/L) comparé à 12,9 mmol/L dans le groupe témoin.*

PHARMACOLOGIE CLINIQUE
Mécanisme d'action : Le mécanisme exact par lequel la mirtazapine induit un gain pondéral n'a pas été clairement élucidé mais semble multifactoriel. La mirtazapine est un médicament antidépresseur antagoniste des récepteurs α2-adrénergiques, nor-adrénergiques et sérotoninergiques. La mirtazapine est connue comme un puissant antagoniste des récepteurs à la sérotonine 5-HT2 et 5-HT3 dans le système nerveux central, et un puissant inhibiteur des récepteurs à l'histamine H1. On croit que la mirtazapine antagonise les récepteurs 5-HT2 et H1 qui jouent tous les deux un rôle dans la régulation de l'appétit. Le gain pondéral observé avec la mirtazapine pourrait aussi être secondaire aux changements dans le système des cytokines leptine et facteur de nécrose tumorale (TNF).
Pharmacocinétique : La mirtazapine est absorbée par la voie transdermale après application dans le pavillon interne de l'oreille. Il y a de grandes variations pharmacocinétiques entre les individus, plus importantes qu'avec l'administration orale. L'absorption est variable entre les individus et les concentrations plasmatiques de mirtazapine soutenues, et une demi-vie prolongée. Les concentrations plasmatiques de mirtazapine de pointe sont observées entre 1 et 4 heures après l'application. Dans une étude croisée avec huit chats pour déterminer la biodisponibilité orale et transdermale de la mirtazapine à 2%, la demi-vie moyenne était plus de 2X plus longue avec l'administration topique (26,8 heures) que la demi-vie moyenne avec l'administration orale (10,1 heures).

INFORMATION SUR L'INNOCUITÉ ET L'EFFICACITÉ
Innocuité : Lors d'une étude d'innocuité en laboratoire de 6 semaines, 48 chats en santé âgés entre 7 et 10 mois ont reçu une dose topique de mirtazapine une fois par jour aux dosages cibles de 0 mg/kg (témoin onguent excipients), 1 mg/kg, 3 mg/kg et 5 mg/kg de poids corporel. Quatre chats/sexe/groupe dans les groupes 1 et 3 mg/kg ont reçu une dose topique dans le pavillon interne de l'oreille, en alternant entre l'oreille droite et la gauche. Huit chats/sexe/groupe dans les groupes 0 et 5 mg/kg ont reçu une dose topique dans le pavillon interne de l'oreille, en divisant la dose entre les deux oreilles. Quatre chats/sexe/groupe dans les groupes 0 et 5 mg/kg ont été gardés et suivis pour une période de récupération de quatre semaines.
Période d'administration de 6 semaines :
L'application de la mirtazapine et de l'onguent d'excipients (témoin) étaient associée à des mouvements rapides des oreilles, du secouement de la tête, un comportement de tentative de retrait et peu fréquemment le chat se débattait/était réfractaire et hypersalivait.
Au niveau des pavillons internes et externes, de l'érythème, des squames, de l'alopécie, et de l'épaississement ont été observés chez tous les chats et dans tous les groupes. De l'érythème, des croutes, de l'alopécie, et des gales au niveau de la peau, surtout autour de la tête et du cou, ont été observés fréquemment dans tous les groupes et à l'occasion affectaient la queue, le tarse ou le carpe, probablement à cause de la dispersion de l'onguent sur ces zones lors du toilettage.
L'administration de mirtazapine a entrainé une augmentation de la vocalisation, une baisse d'activité, et des changements inconsistants dans les comportements de demande d'attention dans tous les groupes mirtazapine. Du vomissement a été observé chez 25% des témoins, et des chats des groupes 1 et 5 mg/kg, alors que chez 50% des chats du groupe 3 mg/kg. De la polyurie a été observée dans tous les groupes.
De la polydipsie a été observée chez un chat du groupe 5 mg/kg. Trois chats (un dans chaque groupe de dosage de mirtazapine) étaient isosthénuriques. Huit chats ont développé une cystite avec ou sans obstruction uréthrale durant l'étude dans tous les groupes. Un chat du groupe témoin et un du groupe 3 mg/kg ont été euthanasiés au jour 35 (avant la fin de l'étude) due à une obstruction uréthrale.
Deux chats du groupe 1 mg/kg avaient des contractions ventriculaires prématurées (CVP) ou une onde R surélevée, et un chat du groupe 5 mg/kg avait des CVP et une déviation de l'axe droit.
De légères hausses des valeurs d'ALT ont été observées sporadiquement dans les groupes témoin, 3 et 5 mg/kg. Au jour 15, un chat dans le groupe 3 mg/kg avait une hausse d'ALT marquée de 3397 U/L, avec des hausses concomitantes de l'AST et de GGT. Rendu au jour 42, l'ALT avait baissé à 109 U/L et l'AST et la GGT étaient de retour dans les limites normales.
Les trouvailles de nécropsie, confirmées par l'histopathologie, comportaient de la dermatite hyperplasique (alopécie, hyperkératose, épaississement, et des sécrétions des glandes cérumineuses) du pavillon de tous les chats et des trouvailles compatibles avec une cystite (hémorragie de la muqueuse de la vessie, une apparence tachetée-rouge foncé, et un contour irrégulier) chez quatre chats mâles (deux témoins, un 3 mg/kg et un 5 mg/kg). Les autres trouvailles histopathologiques incluaient une pyélonéphrite (deux témoins et un 5 mg/kg), une néphrocalcinose (trois témoins, un 1 mg/kg, trois 3 mg/kg, et un 5 mg/kg), et une nécrose rénale (un témoin et un 3 mg/kg).
Période de récupération de 4 semaines :
Suivant la période de récupération de 4 semaines, les hausse d'ALT sont disparues. La polyurie a diminué et était présente seulement chez deux chats du groupe 5 mg/kg. Les lésions au niveau du pavillon (érythème et squames) ont complètement disparues chez les chats témoins et étaient améliorées dans le groupe 5 mg/kg. L'épaississement des oreilles était amélioré dans les deux groupes.
Efficacité : L'efficacité du Miratax (onguent de mirtazapine) a été démontrée lors d'une étude sur le terrain, randomisée, à double-insu, avec group témoin (onguent d'excipients), chez des chats de clients de diverses races.
Les chats recrutés devaient être âgés d'un an ou plus et présenter une de perte de poids de 5% jugée cliniquement significative et documentée dans le dossier médical. Les conditions préexistantes les plus fréquentes étaient de l'insuffisance rénale, du vomissement, et de l'hyperthyroïdisme. Certain chats avaient plus d'une condition préexistante. Les chats étaient assignés de façon aléatoire au groupe de traitement ou au groupe témoin avec excipients du Miratax dans un ratio 1:1. Un total de 230 chats ont été recrutés et ont reçu soit du Miratax (115 chats) ou un l'onguent témoin (115 chats) renfermant les mêmes excipients mais sans mirtazapine. L'âge médian des chats était de 14,2 ans et le poids médian de 4,1 kg. La dose était d'un ruban de 3,8 cm d'onguent de mirtazapine (approximativement 2 mg/chat) ou d'onguent témoin administré topiquement dans le pavillon interne de l'oreille du chat.
Un total de 177 chats ont été déterminés éligibles pour l'analyse d'efficacité; 83 chats du groupe Miratax et 94 chats du groupe témoin. Le critère primaire d'efficacité était le pourcentage moyen de changement de poids corporel entre la visite du jour 1 et de la semaine 2.
À la semaine 2, le pourcentage moyen de gain pondéral depuis le jour 1 était de 3,94% dans le groupe mirtazapine et de 0,41% dans le groupe témoin. La différence entre les deux groupes était significative (p<0.0001) basée sur un test de t à deux échantillons en assumant des variances égales. L'intervalle de confiance de 95% sur la moyenne de changement de poids corporel pour le groupe Miratax était de (2,77, 5,11), démontrant que le pourcentage moyen de changement était statistiquement différent et plus grand que 0.

ENTREPOSAGE
Entreposer en dessous de 25°C.
Jeter dans les 30 jours suivants la première utilisation.

PRÉSENTATION
Le Miratax est disponible est tube à usage multiple de 5 g.

Dechra Ltd.
Snaygill Industrial Estate, Keighley Road, North Yorkshire, United Kingdom, BD23 2RW
Importé et distribué par :
Dechra Veterinary Products Inc.
1 avenue Holiday, Tour Est, Suite 345, Pointe-Claire, Québec, H9R 5N3, Canada

Dechra

141168