

VEDLEGG I
PREPARATOMTALE

1. VETERINÆRPREPARATETS NAVN

Amodip 1,25 mg, tyggetabletter til katt.

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Hver tablett inneholder:

Virkestoff:

Amlodipin 1,25 mg
(tilsvarende 1,73 mg amlodipinbesilat)

Hjelpestoffer:

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Tyggetablett.

Avlang, beige til lys brun tablett med delestrek på én side.

Tabletten kan deles i to like deler.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Dyrearter som preparatet er beregnet til (målarter)

Katt.

4.2 Indikasjoner, med angivelse av målarter

Behandling av systemisk hypertensjon hos katt.

4.3 Kontraindikasjoner

Skal ikke brukes ved kardiogent sjokk og alvorlig aortastenose.

Skal ikke brukes ved alvorlig leversvikt.

Skal ikke brukes ved kjent overfølsomhet for virkestoffet eller noen av hjelpestoffene.

4.4 Spesielle advarsler for de enkelte målarter

Primærårsaken og/eller sekundærårsaker til hypertensjon, som f.eks. hyperthyroidisme, kronisk nyresykdom og diabetes, bør diagnostiseres og behandles.

Hos ellers normotensive katter kan situasjonsbetinget hypertensjon (s.k. hvit frakk-hypertensjon) forekomme ved måling på klinikk. Måling av systolisk trykk ved høyt stressnivå kan gi en feilaktig hypertensjonsdiagnose. Det er derfor anbefalt at stabil hypertensjon bekreftes gjennom flere målinger av systolisk blodtrykk på forskjellige dager før behandlingen startes.

Langvarig bruk av preparatet skal skje etter kontinuerlig nytte-/risikovurdering gjort av behandlende veterinær, der rutinemålinger av systolisk blodtrykk, f.eks. hver 6. til 8. uke, skal være inkludert.

4.5 Særlige forholdsregler

Særlige forholdsregler ved bruk hos dyr

Det bør utvises spesiell forsiktighet ved bruk til katter med leversykdom fordi amlodipine i stor grad metaboliseres i lever. Det er ikke utført studier på dyr med leversykdom, så bruk av produktet til slike katter skal baseres på nytte-/risikovurdering gjort av behandlende veterinær.

Amlodipin kan noen ganger gi en nedgang i kalium- og kloridnivåene i serum. Det er derfor anbefalt å monitorere disse verdiene under behandlingen. Eldre katter med hypertensjon og kronisk nyresykdom (CKD) kan også lide av hypokalemi som et resultat av den underliggende sykdommen.

Sikkerheten er ikke klarlagt hos katter med vekt under 2,5 kg og er ikke testet hos katter med hjertefeil. Bruk til slike pasienter skal baseres på nytte-/risikovurdering gjort av veterinær.

Tyggetablettene er smaksatt og skal oppbevares utenfor dyrenes rekkevidde for å unngå utilsiktet inntak.

Særlige forholdsregler for personer som håndterer veterinærpreparatet

Dette preparatet kan senke blodtrykket. For å redusere risiko for utilsiktet inntak hos barn skal tablettene ikke tas ut av blisteret før de skal administreres til katten. Gjenværende del av tablett skal legges tilbake i blisteret og ytterpakningen. Ved utilsiktet inntak, søk legehjelp umiddelbart og vis legen pakningsvedlegget eller etiketten.

Personer med kjent hypersensitivitet overfor amlodipin bør unngå kontakt med veterinærpreparatet. Vask hendene etter bruk.

4.6 Bivirkninger (frekvens og alvorlighetsgrad)

Mild og forbigående emesis var svært vanlig forekommende i den kliniske studien (13%).

Vanlige bivirkninger var milde og forbigående mage-/tarmproblemer (f.eks. anoreksi eller diaré), letargi og dehydrering.

Ved en dose på 0,25 mg/kg var det i kliniske studier svært vanlig å observere mild hyperplastisk gingivitt med noe forstørrede submandibulære lymfeknuter hos friske, unge voksne katter. Erfaringer med bruk etter markedsføring viste at dette forekom svært sjelden hos eldre katter. Vanligvis medfører ikke dette at behandlingen bør stoppes.

Frekvensen av bivirkninger angis etter følgende kriterier:

- Svært vanlige (flere enn 1 av 10 behandlede dyr får bivirkning(er))
- Vanlige (flere enn 1 men færre enn 10 av 100 behandlede dyr)
- Mindre vanlige (flere enn 1 men færre enn 10 av 1000 behandlede dyr)
- Sjeldne (flere enn 1 men færre enn 10 av 10 000 behandlede dyr)
- Svært sjeldne (færre enn 1 av 10 000 behandlede dyr, inkludert isolerte rapporter).

4.7 Bruk under drektighet, diegiving eller egglegging

Laboratoriestudier i gnagere har ikke vist tegn på teratogene eller reproduksjonstoksiske effekter. Veterinærpreparatets sikkerhet ved bruk under drektighet og diegiving er ikke klarlagt hos katt. Skal bare brukes i samsvar med nytte-/risikovurdering gjort av behandlende veterinær.

4.8 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Samtidig bruk av amlodipin og andre substanser som kan redusere blodtrykket kan forårsake hypotensjon. Disse substansene inkluderer: Diuretika, betablokkere, andre kalsiumkanalblokkere, inhibitorer som virker på renin/angiotensin/aldosteronsystemet (renininhibitorer, angiotensin II-reseptorblokkere, angiotensinkonverterende enzymhemmere (ACE-hemmere) og aldosteron-antagonister), andre vasodilatorer og alfa-2-agonister. Det er anbefalt å måle blodtrykket før amlodipin administreres sammen med disse substansene og dessuten sikre at kattene er tilstrekkelig hydrert. Imidlertid er det ikke observert at hypotensjon forekommer som et resultat av å kombinere amlodipin med ACE-hemmeren benazepril hos katter med klinisk hypertensjon.

Bruk av amlodipin sammen med negative kronotrope og inotrope substanser (f.eks. betablokkere, kardioselektive kalsiumkanalblokkere og azoler med soppdrepende effekt (f.eks. itraconazol)) kan redusere kraft og hyppighet av kontraksjonene i hjertemuskelen. Spesiell forsiktighet må utvises før administrering av amlodipin sammen med disse substansene til katter med ventrikulær dysfunksjon. Sikkerheten ved å kombinere amlodipin med de antiemetiske substansene dolasetron og ondansetron er ikke undersøkt hos katt.

4.9 Dosering og tilførselsvei

Gis oralt.

Tablettene gis oralt og anbefalt daglig startdose er 0,125 – 0,25 mg/kg/dag.

Etter 14 dagers behandling uten tilfredsstillende klinisk respons (dvs. at systolisk blodtrykk fortsatt er høyere enn 150 mmHg eller er redusert med mindre enn 15% fra behandlingsstart) kan dosen dobles eller økes opp til 0,5 mg/kg én gang daglig.

Kattens vekt (kg)	Startdose (antall tabletter)
2,5 – 5,0	0,5
5,1 – 10,0	1
>10,0	2

Tablettene kan gis alene eller sammen med en liten mengde fôr.

4.10 Overdosering (symptomer, førstehjelp, antidoter), om nødvendig

Utsiktet overdosering kan resultere i reversibel hypotensjon, som behandles symptomatisk.

Ved administrering av 0,75 mg/kg og 1,25 mg/kg én gang daglig i 6 måneder til friske, unge voksne katter ble det observert hyperplastisk gingivitt, reaktiv lymfoid hyperplasi i mandibulære lymfeknuter og økt vakuolisering og hyperplasi av Leydigceller. Ved samme doseringer var plasmanivåene av kalium og klorid redusert, og det kunne også sees en økning i urinvolumet assosiert til lavere spesifikk vekt. Disse effektene vil sannsynligvis ikke observeres ved utsiktet, kortvarig overdosering.

I en mindre 2-ukers toleranstudie, gjort på friske katter (n=4), ble det administrert doser på mellom 1,75 mg/kg og 2,5 mg/kg og da forekom mortalitet (n=1) og alvorlig morbiditet (n=1).

4.11 Tilbakeholdelsestid(er)

Ikke relevant.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

Farmakoterapeutisk gruppe: Kalsiumkanalblokker

ATC vet-kode: QC08CA01

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Amlodipin er en spenningsavhengig kalsiumkanalblokker i dihydropyridingruppen som bindes selektivt til kanaler av L-typen i karveggenes glatte muskulatur, hjertemuskelen og hjertets nodalvev.

Amlodipin favoriserer kalsiumkanaler av L-typen som finnes i den glatte muskulaturen i karveggen og virker hovedsakelig gjennom å redusere karmotstanden. Den største blodtrykkssenkende effekten av amlodipine er relatert til den dilaterende virkningen på arterier og arterioler. Amlodipin har liten effekt på den venøse sirkulasjonen. Effektvarigheten og den gradvise reduksjonen i antihypertensiv effekt er doseavhengig.

Selv om affiniteten er størst til L-typen av kalsiumkanaler i karveggen, kan amlodipin også virke på kalsiumkanaler i hjertemuskelen og hjertets nodalvev. En reduksjon i hjerterytme og en negativ inotrop effekt er sett in vitro hos isolerte hjerter fra marsvin. I en 26-ukers sikkerhetsstudie utført på katt var hjerterytmen upåvirket og EKG-funnene normale ved oralt administrerte amlodipindoser på 0,25 - 1,25 mg/kg.

Binding av amlodipin til L-kalsiumkanalene er langsom, noe som hindrer raske blodtrykkssenkninger. Dermed blir ikke baroreseptorene aktivert og reflektorisk takycardi unngås. Hos hypertensive katter ga dosering en gang daglig en klinisk signifikant reduksjon i blodtrykket og pga. den langsomt innsettende effekten oppsto vanligvis ikke akutt hypotensjon og reflektorisk takycardi.

In vitro-data viste at amlodipin forbedrer endotelial cellefunksjon, dels gjennom å øke dannelsen av nitrogenoksid og dels gjennom å ha antioksidant- og antiinflammatoriske virkninger. Hos mennesker er dette av stor betydning pga. at endotelial dysfunksjon følges av hypertensjon, coronarsykdom og diabetes. Alle disse er tilstander der amlodipin er en del av behandlingsregimet. Hos katter gjenstår det å fastslå betydningen av disse tilleggseffektene, da det ennå ikke er studert hvilken rolle endotelial dysfunksjon spiller i felin hypertensjon.

Utenom hjerte, øyne og CNS er det nyrene som hovedsakelig blir målorganet ved hypertensjon, da de mottar 20 – 25% av blodet fra hjertet og dessuten har et kapillærnettverk (glomerulokapillærene) med høyt trykk for å muliggjøre glomerulofiltrering.

Kalsiumkanalblokkere som amlodipin antas å dilatere afferente arterioler i større grad enn efferente arterioler. Siden ACE-hemmere hovedsakelig dilaterer efferente arterioler, vil de redusere det intraglomerulære trykket og dermed ofte minske graden av proteinuri. På bakgrunn av dette vil en kombinasjon av ACE-hemmer og kalsiumkanalblokker være spesielt gunstig til hypertensive katter med proteinuri.

I en placebo-kontrollert klinisk studie fikk et representativt utvalg privateide katter med persisterende hypertensjon (systolisk blodtrykk (SBP) >165 mmHg) enten amlodipin (initialdose 0,125-0,25 mg/kg økende til 0,25-0,5 mg/kg ved utilfredsstillende respons etter 14 dager) eller placebo, én gang daglig. SBP ble målt etter 28 dager og behandlingen ble vurdert som vellykket dersom SBP var redusert med 15% eller mer i forhold til utgangspunktet eller var under 150 mmHg.

Behandlingen var vellykket hos 25 av 40 katter (62,5%) som fikk amlodipin, sammenlignet med 6 av 34 (17,6%) i placebogruppen. Det ble estimert at amlodipinbehandlede katter har 8 ganger større sjanse for vellykket behandling enn katter som får placebo (OR 7,94, 95% konfidensintervall 2,62 – 24,09).

5.2 Farmakokinetiske opplysninger

Absorpsjon

Etter oral administrering av terapeutiske doser vil amlodipin absorberes godt og maksimal plasmakonsentrasjon oppnås etter 3 til 6 timer. Biotilgjengelighet 74% etter en enkeltdose på 0,25 mg/kg og maksimal plasmakonsentrasjon 25 ng/ml, i fastet tilstand.

Absorpsjonen er ikke påvirket av matinntak hos mennesker. Tyggetablettene til katt kan gis med eller uten fôr.

Distribusjon

Amlodipin har en pKa på 8,6. Proteinbindingsgraden er høy, 97% in vitro i katteplasma. Distribusjonsvolumet er ca. 10 l/kg.

Metabolisme

Metabolismen skjer hovedsakelig i lever både hos menneske og forsøksdyr. Ingen kjente metabolitter har farmakologisk aktivitet. Alle metabolitter som er funnet in vitro i kattehepatocytter er identifisert tidligere i inkuberte hepatocytter fra rotte, hund og menneske. De er derfor ikke unike for katt.

Eliminasjon

Gjennomsnittlig halveringstid i plasma for amlodipin er 53 timer hos friske katter. Ved en dosering på 0,125 mg/kg/dag til friske katter var det tilnærmet steady-state i plasma etter 2 uker. Total plasma clearance hos friske katter er estimert til 2,3 ml/min/kg.

Utskillelsen er fastslått hos menneske og en rekke dyrearter, men ikke hos katt. Hos hund er det en lik distribusjon av radioaktivitet mellom urin og feces.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Liste over hjelpestoffer

Kunstig kyllingsmak
Maltet gjær
Mikrokrystallinsk cellulose
Mannitol
Krysskarmellosenatrium
Magnesiumstearat
Silika, kolloidal vannfri

6.2 Relevante uforlikeligheter

Ikke relevant.

6.3 Holdbarhet

Holdbarhet for veterinærpreparatet i uåpnet salgspakning: 3 år.
Holdbarhet for halv tablett: 24 timer.

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Oppbevares ved høyst 30°C.
Ubrukt halv tablett skal oppbevares i blisterpakningen.

6.5 Indre emballasje, type og sammensetning

Polyamid/aluminium/PVC-Aluminium varmemeforseglet blister med 10 tabletter per blister.
Eske av pappkartong med 30, 100 eller 200 tabletter.

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

6.6 Særlige forholdsregler for håndtering av ubrukt veterinærpreparat, rester og emballasje fra bruken av slike preparater

Ubrukt legemiddel, legemiddelrester og emballasje skal kasseres i overensstemmelse med lokale krav.

7. INNEHAVER AV MARKEDFØRINGSTILLATELSE

Ceva Santé Animale
10 avenue de la Ballastière
33500 Libourne
Frankrike

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER(NUMRE)

13-9890

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE/SISTE FORNYELSE

11.02.2015/22.01.2020

10. OPPDATERINGSDATO

21.12.2021

FORBUD MOT SALG, UMLEVERING OG/ELLER BRUK

Ikke relevant.