

1. ELÄINLÄÄKKEEN NIMI

Amodip 1,25 mg purutabletit kissoille

2. LAADULLINEN JA MÄÄRÄLLINEN KOOSTUMUS

Yksi tabletti sisältää

Vaikuttava aine:

amlodipiini 1,25 mg
(vastaa 1,73 mg amlodipiinibesilaattia)

Apuaineet:

Täydellinen apuaineluettelo, katso kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Purutabletti.

Pitkulainen tabletti, jossa jakoura toisella puolella, väri vaihtelee beigestä vaaleanruskeaan.

Tabletit voidaan puolittaa.

4. KLIINiset TIEDOT

4.1 Kohde-eläinlaji

Kissa

4.2 Käyttöaiheet kohde-eläinlajeittain

Systemisen hypertension hoitoon kissoilla.

4.3 Vasta-aiheet

Ei saa käyttää eläimille, joilla on kardiogeeninen sokki ja vakava aortan ahtauma.

Ei saa käyttää eläimille, joilla on vakava maksan vajaatoiminta.

Ei saa käyttää tapauksissa, joissa esiintyy yliherkkyyttä vaikuttavalle aineelle tai apuaineille.

4.4 Erityisvaroitukset kohde-eläinlajeittain

Kohonneen verenpaineen ensisijainen aiheuttaja ja/tai samanaikaisesti esiintyvät sairaudet, kuten kilpirauhasen liikatoiminta, krooninen munuaissairaus ja diabetes, on tunnistettava ja hoidettava. Normotensiivisillä kissoilla voi verenpainetta vastaanotolla mitattaessa ilmetä tilannekohtaista hypertensiota (kutsutaan myös valkotakkihypertensioksi). Jos eläin on stressaantunut, systolisen verenpaineen mittaaminen saattaa johtaa virheelliseen hypertensiodiagnoosiin. Ennen hoidon aloittamista on suositeltavaa varmistaa jatkuva hypertensio mittaamalla systolinen verenpaine toistuvasti eri päivinä.

Valmisteen pitkäaikaisen käytön tulee perustua valmisteen määränneen eläinlääkärin tekemään jatkuvaan hyöty-haitta-arvioon, johon kuuluu systolisen verenpaineen mittaus säännöllisesti hoidon aikana (esim. 6–8 viikon välein).

4.5 Käyttöön liittyvät erityiset varotoimet

Eläimiä koskevat erityiset varotoimet

Erityistä varovaisuutta on noudatettava hoidettaessa potilaita, joilla on maksasairaus, koska amlodipiini metaboloituu pääasiassa maksan kautta. Koska tutkimuksia ei ole tehty eläimillä, joilla on maksasairaus, valmisteen käytön tällaisilla eläimillä tulee perustua hoitavan eläinlääkärin tekemään hyöty-haitta-arvioon.

Amlodipiinin annostelu voi joskus aiheuttaa seerumin kalium- ja kloriditasojen alentumista. Näiden tasojen seuraaminen on suositeltavaa hoidon aikana. Vanhemmilla kissoilla, joilla on kohonnut verenpaine ja krooninen munuaissairaus (CKD), voi esiintyä myös hypokalemiaa perussairauden seurauksena.

Amlodipiinin turvallisuutta ei ole selvitetty alle 2,5 kg painavilla kissoilla.

Turvallisuutta ei ole tutkittu kissoilla, joilla on sydämen vajaatoiminta. Tällaisissa tapauksissa käytön tulee perustua eläinlääkärin tekemään hyöty-haitta-arvioon.

Purutabletit on maustettu. Säilytä tabletit poissa eläinten ulottuvilta vahingossa tapahtuvan syömisestä välttämiseksi.

Erityiset varotoimenpiteet, joita eläinlääkevalmistetta antavan henkilön on noudatettava

Tämä valmiste voi alentaa verenpainetta. Jotta lapset eivät vahingossa nielisi tabletteja, älä ota niitä läpipainopakauksista ennen kuin olet valmis antamaan tabletin eläimelle. Laita puolitetut tabletit takaisin läpipainopakkaukseen ja koteloon. Jos vahingossa nielet valmistetta, käänny välittömästi lääkärin puoleen ja näytä hänelle pakkausseloste tai myyntipäällys.

Henkilöiden, jotka ovat yliherkkiä amlodipiinille, tulee välttää kosketusta eläinlääkevalmisteen kanssa. Pese kädet käytön jälkeen.

4.6 Haittavaikutukset (yleisyys ja vakavuus)

Lievä ja ohimenevä oksentelu oli hyvin yleinen haittavaikutus kliinisessä tutkimuksessa (13 %). Yleisiä haittavaikutuksia olivat lievät ja ohimenevät ruoansulatuskanavan toimintahäiriöt (esim. ruokahaluttomuus tai ripuli), letargia ja dehydraatio.

Annostuksella 0,25 mg/kg havaittiin terveillä nuorilla täysikasvuksilla kissoilla kliinisissä tutkimuksissa hyvin yleisesti sekä iäkkäillä kissoilla markkinoilletulon jälkeisessä seurannassa hyvin harvoin lievää hyperplastista ientulehdusta, johon liittyy submandibulaaristen imusolmukkeiden suurentumista. Tämä ei yleensä vaadi hoidon keskeyttämistä.

Haittavaikutusten esiintyvyys määritellään seuraavasti:

- hyvin yleinen (useampi kuin 1/10 hoidettua eläintä saa haittavaikutuksen)
- yleinen (useampi kuin 1 mutta alle 10/100 hoidettua eläintä)
- melko harvinainen (useampi kuin 1 mutta alle 10/1 000 hoidettua eläintä)
- harvinainen (useampi kuin 1 mutta alle 10/10 000 hoidettua eläintä)
- hyvin harvinainen (alle 1/10 000 hoidettua eläintä, mukaan lukien yksittäiset ilmoitukset).

4.7 Käyttö tiineyden, imetyksen tai muninnan aikana

Teratogeenisiä tai lisääntymistoksisia vaikutuksia ei ole todettu jyräijöillä tehdyissä laboratoriotutkimuksissa. Amlodipiinin turvallisuutta kissoilla tiineyden ja imetyksen aikana ei ole selvitetty. Voidaan käyttää ainoastaan hoitavan eläinlääkärin tekemän hyöty-haitta-arvion perusteella.

4.8 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Amlodipiinin käyttö samanaikaisesti verenpainetta mahdollisesti alentavien aineiden kanssa voi aiheuttaa matalaa verenpainetta. Näitä aineita ovat diureetit, beetasalpaajat, muut kalsiumkanavan salpaajat, reniini-angiotensiini-aldosteronijärjestelmän estäjät (reniinin estäjät, angiotensiini II:n reseptorin salpaajat, angiotensiiniä konvertoivan entsyymin estäjät (ACEI) sekä aldosteronin antagonistit), muut vasodilataattorit ja alfa-2-agonistit. Verenpaine on suositeltavaa mitata ennen kuin amlodipiinia annetaan yhdessä näiden aineiden kanssa, ja kissojen riittävä nestetasapaino on varmistettava. Kissojen verenpainetaudin kliinisissä tapauksissa ei ole kuitenkaan todettu alhaista verenpainetta, joka olisi esiintynyt amlodipiinin ja ACEI-benatseprilinin samanaikaisen annostelun seurauksena. Amlodipiinin samanaikainen käyttö negatiivisten kronotrooppien ja inotrooppien (kuten beetasalpaajien, kardioselektiivisten kalsiumkanavan salpaajien ja atsoliryhmän sienilääkkeiden (esim. itrakonatsoli)) kanssa voi vähentää sydänlihaksen supistumisvoimaa ja -tiheyttä. Erityistä huomiota on kiinnitettävä ennen amlodipiinin antamista näiden lääkkeiden kanssa kissoille, joilla on kammion toimintahäiriö. Amlodipiinin ja antiemeettisiin aineisiin kuuluvien dolasetronin ja ondansetronin samanaikaisen käytön turvallisuutta ei ole tutkittu kissoilla.

4.9 Annostus ja antotapa

Suun kautta

Amlodipiinitabletit annostellaan suun kautta suositellulla aloitusannoksella 0,125–0,25 mg/kg/vrk. 14 vuorokauden hoidon jälkeen annos voidaan kaksinkertaistaa tai suurentaa enintään annokseen 0,5 mg/kg kerran päivässä, ellei riittävää kliinistä vastetta ole saavutettu (esim. systolinen verenpaine pysyy yli 150 mmHg tai laskee vähemmän kuin 15 % hoitoa edeltävän mittauksen arvosta).

Kissan paino (kg)	Aloitusannos (tablettien määrä)
2,5–5,0	0,5
5,1–10,0	1
10,1–	2

Tabletit voidaan antaa eläimelle sellaisenaan tai yhdessä pienen ruokamäärän kanssa.

4.10 Yliannostus (oireet, hätätoimenpiteet, vastalääkkeet) (tarvittaessa)

Palautuvaa hypotensiota voi esiintyä vahingossa tapahtuneen yliannostuksen jälkeen. Hoito on oireenmukaista.

Kun terveille nuorille täysikasvuisille kissoille annettiin kerran päivässä 0,75 mg/kg ja 1,25 mg/kg kuuden kuukauden ajan, esiintyi hyperplastista ientulehdusta, reaktiivista mandibulaaristen imusolmukkeiden hyperplasiaa sekä Leydigin solujen vakualisaatiota ja hyperplasiaa. Samoilla annostasoilla havaittiin plasman kalium- ja kloriditasojen alenemista sekä virtsan määrän lisääntymistä ja ominaispainon alenemista. Näitä vaikutuksia ei todennäköisesti esiinny kliinisissä olosuhteissa lyhytaikaisella vahingossa tapahtuvalla yliannostuksella.

Terveille kissoille tehdyssä suppeassa kahden viikon siedettävyystutkimuksessa (n=4), jossa kissoille annosteltiin valmistetta 1,75–2,5 mg/kg, esiintyi kuolleisuutta (n=1) ja korkeaa sairastuvuutta (n=1).

4.11 Varo aika

Ei oleellinen.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

Farmakoterapeuttinen ryhmä: kalsiumkanavan salpaajat
ATCvet-koodi: QC08CA01

5.1 Farmakodynamiikka

Amlodipiini on dihydropyridiinien ryhmään kuuluva, jänniteriippuvainen kalsiumkanavan salpaaja, joka sitoutuu selektiivisesti verisuonten sileiden lihasten, sydänlihaksen ja sydämen solmukkeiden L-tyypin kanaviin.

Amlodipiini suosii verisuonten sileiden lihasten L-tyypin kalsiumkanavia vaikuttaen pääasiallisesti pienentämällä verisuonten virtausvastusta. Amlodipiinin tärkein verenpainetta alentava vaikutus liittyy sen valtimoita ja pikkuvaltimoita laajentavaan vaikutukseen; sen sijaan laskimoverenkiertoon se vaikuttaa hyvin vähän. Verenpainetta alentavan vaikutuksen kesto on annosriippuvainen. Vaikka amlodipiini sitoutuu voimakkaammin verisuonten L-tyypin kalsiumkanaviin, se voi vaikuttaa myös sydänlihaksen ja sydämen solmukkeiden kalsiumkanaviin. Sykkeen alenemista ja negatiivista inotrooppista vaikutusta sydämeen on havaittu *in vitro* -tutkimuksessa marsujen eristetyissä sydämissä. Kissoille tehdyssä 26 viikon mittaisessa kohde-eläinten turvallisuustutkimuksessa suun kautta annettu amlodipiiniannos 0,25–1,25 mg/kg ei vaikuttanut sykkeeseen eikä EKG:ssä havaittu poikkeamia.

Amlodipiinin sitoutuminen L-tyypin kalsiumkanaviin on hidasta, jolloin vältetään verenpaineen nopea aleneminen, joka johtaa reflektoriseen takykardiaan baroreseptorien aktivoitumisen seurauksena. Annettaessa amlodipiinitabletteja kerran päivässä hypertensiivisille kissoille verenpaine aleni kliinisesti merkittävästi, ja amlodipiinin hitaasti alkavan vaikutuksen vuoksi akuuttia verenpaineen alenemista ja reflektorista takykardiaa ei esiinny.

In vitro -tutkimus osoitti, että amlodipiini parantaa endoteelisolujen toimintaa lisäämällä typpioksidin tuotantoa ja antioksidanttisten sekä anti-inflammatoristen vaikutusten kautta. Ihmisillä tämä on tärkeä vaikutus, sillä endoteelin toimintahäiriö on yhteydessä verenpainetautiin, sepelvaltimosairauteen ja diabetekseen; nämä kaikki ovat sairauksia, joissa amlodipiinia käytetään lääkehoidon osana. Kissoilla näiden lisävaikutusten merkitystä ei ole vielä selvitetty, koska endoteelin toimintahäiriön roolia kissojen verenpainetaudin patofysiologiassa ei ole tähän mennessä tutkittu.

Munuainen on sydämen, silmän ja keskushermoston ohella tärkeä kohonneen verenpaineen kohde-elin, jonka läpi virtaa 20–25 % sydämen minuuttitulavuudesta. Munuaisen korkeapaineinen ensimmäinen hiussuonisto (munuaiskerästen hiussuonisto) pääasiassa säätelee munuaiskerästen suodoksen muodostusta. Kalsiumkanavan salpaajien, kuten amlodipiinin, arvellaan laajentavan ensisijaisesti afferenttia pikkuvaltimoa efferentin pikkuvaltimon sijaan. Koska ACE-estäjät laajentavat ensisijaisesti efferenttiä pikkuvaltimoa, ne alentavat intraglomerulaarista painetta ja usein vähentävät virtsan valkuaispitoisuutta. Tästä syystä ACE-estäjien ja kalsiumkanavan salpaajien yhdistelmästä saattaa olla erityistä hyötyä kissoilla, joilla on kohonnut verenpaine ja valkuaisvirtsaus.

Kliinisessä tutkimuksessa edustava otos omistajien lemmikkikissoja, joilla oli pysyvästi kohonnut verenpaine (systolinen verenpaine (SBP) > 165 mmHg), satunnaistettiin ryhmiin, joista toiselle annettiin amlodipiinia (aloitusannos 0,125–0,25 mg/kg, joka nostettiin määrään 0,25–0,50 mg/kg, ellei vaste ollut tyydyttävä 14 päivän kuluttua) ja toiselle lumelääkettä kerran päivässä. SBP mitattiin 28 päivän kuluttua ja hoito katsottiin onnistuneeksi, jos SBP laski vähintään 15 % hoitoa edeltävästä SBP-arvosta tai alle 150 mmHg. Hoidon onnistuminen todettiin 25 kissalla (62,5 %) yhteensä 40 kissasta, joille annettiin amlodipiinia, ja kuudella kissalla (17,6 %) yhteensä 34 kissasta, jotka saivat lumelääkettä. Amlodipiinilla hoidetuilla eläimillä laskettiin olevan kahdeksan kertaa suurempi todennäköisyys hoidon onnistumiseen kuin lumelääkettä saaneilla kissoilla (OR 7,94; 95 %:n luottamusväli 2,62–24,09).

5.2 Farmakokineetiikka

Imeytyminen

Amlodipiini imeytyy hyvin suun kautta, kun annetaan terapeutisia annoksia. Amlodipiinin korkeimmat plasmapitoisuudet saavutetaan 3–6 tunnin kuluttua annostelun jälkeen. Paastotilassa annetun 0,25 mg/kg kerta-annoksen absoluuttinen biologinen hyötyosuus on noin 74 % ja korkein plasmapitoisuus 25 ng/ml. Samanaikaisesti nautittu ruoka ei vaikuta amlodipiinin imeytymiseen ihmisillä. Kissoille amlodipiinitabletti voidaan antaa kliinisessä käytössä ruoan kanssa tai ilman ruokaa.

Jakautuminen

Amlodipiinin pKa-arvo on 8,6. Amlodipiini sitoutuu voimakkaasti plasman proteiineihin. *In vitro* -tutkimuksen mukaan proteiinisitoutuminen kissan plasmassa on 97 %. Jakautumistilavuus on noin 10 l/kg.

Biotransformaatio

Amlodipiini metaboloituu pääasiassa maksan kautta laboratorioeläimillä ja ihmisillä. Millään löydetyistä aineenvaihduntatuotteista ei ole farmakologista vaikutusta. Kaikki kissan maksasoluista *in vitro* -tutkimuksissa lödyt amlodipiinin aineenvaihduntatuotteet on tunnistettu aikaisemmin rotan, koiran ja ihmisen maksasolujen inkubaatioissa. Täten mikään niistä ei ole pelkästään kissan aineenvaihduntatuote.

Eliminaatio

Amlodipiinin puoliintumisaika plasmassa on keskimäärin 53 tuntia terveillä kissoilla. Annostuksella 0,125 mg/kg/vrk amlodipiinin plasmapitoisuus terveillä kissoilla lähestyi vakaata tasoa kahdessa viikossa. Plasman kokonaispuhdistuman arvioidaan olevan 2,3 ml/min/kg terveillä kissoilla.

Amlodipiinin erittymisreitit on karakterisoitu ihmisillä ja useilla eläinlajeilla, mutta ei kissalla. Koirilla on löydetty samat radioaktiivisuuden erittymisosuudet virtsassa ja ulosteessa.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Keinotekoinen kana-aromi
Mallas-hiiva
Selluloosa, mikrokiteinen
Mannitoli
Kroskarmelloosinatrium
Magnesiumstearaatti
Piiksidin kolloidinen, vedetön

6.2 Tärkeimmät yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kesto-aika

Avaamattoman pakkauksen kesto-aika: 3 vuotta.

Puolitettujen tablettien kesto aika on 24 tuntia.

6.4 Säilytystä koskevat erityiset varotoimet

Älä säilytä yli 30 °C.

Käyttämättömät tabletin puolikkaat on laitettava takaisin läpipainopakkaukseen.

6.5 Pakkaustyyppi ja sisäpakkauksen kuvaus

Polyamidi/alumiini/kuumasaumattu PVC-/alumiiniläpipainopakkaus, 10 tablettia/läpipainopakkaus. 30, 100 ja 200 tabletin pahvipakkaus.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole markkinoilla.

6.6 Erityiset varotoimet käyttämättömien lääkevalmisteiden tai niistä peräisin olevien jättemateriaalien hävittämiselle

Käyttämättömät eläinlääkevalmisteet tai niistä peräisin olevat jättemateriaalit on hävitettävä paikallisten määräysten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Ceva Santé Animale
10 avenue de la Ballastière
33500 Libourne
Ranska

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

31945

9. ENSIMMÄISEN MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ /UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

2.4.2015

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

28.09.2021

MYYNTIÄ, TOIMITTAMISTA JA/TAI KÄYTTÖÄ KOSKEVA KIELTO

Ei oleellinen.

1. DET VETERINÄRMEDICINSKA LÄKEMEDLETS NAMN

Amodip 1,25 mg tuggtablett för katt

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Varje tablett innehåller

Aktiv substans:

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

Hjälpämnen:

För fullständig förteckning över hjälpämnena, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Tuggtablett.

Avlånga beige till ljusbruna tabletter med skåra på ena sidan.

Tabletterna kan delas i två lika stora doser.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Djurslag

Katt

4.2 Indikationer, med djurslag specificerade

För behandling av systemisk hypertension hos katt.

4.3 Kontraindikationer

Använd inte vid kardiogen chock eller uttalad aortastenosis.

Använd inte vid allvarlig leversvikt.

Använd inte vid överkänslighet mot aktiv substans eller mot något hjälpämne.

4.4 Särskilda varningar för respektive djurslag

Den primära orsaken och/eller komorbiditeter, exempelvis hypertyroidism, kronisk njursjukdom och diabetes, ska identifieras och behandlas.

Situationsorsakad hypertension (även kallad "vitrockseffekt") hos katt kan uppstå hos ett normotensivt djur som en konsekvens av processen att mäta blodtrycket i klinikmiljö. Vid hög stressnivå kan mätning av det systoliska blodtrycket leda till felaktig diagnos av hypertension. Det rekommenderas att stadigvarande hypertension bekräftas genom upprepade mätningar av det systoliska blodtrycket vid olika tillfälle innan behandling sätts in.

Fortsatt användning av läkemedlet under längre tid ska ske i enlighet med en kontinuerlig nyttariskutvärdering som görs av den förskrivande veterinären och som inbegriper rutinmässig mätning av det systoliska blodtrycket under behandlingen (t.ex. var sjätte till åttonde vecka).

4.5 Särskilda försiktighetsåtgärder vid användning

Särskilda försiktighetsåtgärder för djur

Särskild försiktighet bör iakttas för patienter med leversjukdom eftersom amlodipin i stor utsträckning metaboliseras av levern. Eftersom inga studier har utförts på djur med leversjukdom, ska användning av läkemedlet på sådana djur utgå från en nytta/riskbedömning som görs av behandlande veterinär.

Administrering av amlodipin kan ibland resultera i en minskning av kalium- och kloridnivåerna i serum. Dessa nivåer bör övervakas under behandling. Äldre katter med hypertension och kronisk njursjukdom kan även lida av hypokalemi på grund av den underliggande sjukdomen.

Säkerheten hos amlodipin har inte fastställts hos katter som väger under 2,5 kg. Säkerheten har inte testats på katter med hjärtsvikt. Användning i dessa fall ska utgå från en nytta/riskbedömning som görs av veterinären.

Tugtablettorna är smaksatta. För att undvika oavsiktligt intag ska tablettorna förvaras utom räckhåll för djur.

Särskilda försiktighetsåtgärder för personer som administrerar det veterinärmedicinska läkemedlet till djur

Produkten kan sänka blodtrycket. För att minska risken för oavsiktlig förtäring av barn ska tablettorna inte tas ut från blisterkartan förrän vid den tidpunkt då de ska ges åt djuret. Lägg tillbaka delvis använda tabletter i blisterkartan och kartongen. Vid oavsiktligt intag, uppsök genast läkare och visa denna information eller etiketten.

Personer med känd överkänslighet mot amlodipin bör undvika kontakt med läkemedlet. Tvätta händerna efter användning.

4.6 Biverkningar (frekvens och allvarlighetsgrad)

Lätt och övergående illamående var en mycket vanlig biverkning vid den kliniska prövningen (13 %). Vanliga biverkningar var lätta och övergående störningar i magtarmkanalen (t.ex. anorexi eller diarré), apati och uttorkning.

Vid en dos på 0,25 mg/kg var lätt hyperplastisk gingivit med viss förstoring av de submandibulära lymfknutorna en mycket vanlig observation hos friska unga vuxna katter i kliniska studier och en mycket sällsynt observation hos äldre katter baserat på erfarenhet efter att läkemedlet blivit tillgängligt på marknaden. Detta kräver normalt inte att behandlingen avbryts.

Frekvensen av biverkningar anges enligt följande konvention:

- Mycket vanliga (fler än 1 av 10 behandlade djur som uppvisar biverkningar)
- Vanliga (fler än 1 men färre än 10 djur av 100 behandlade djur)
- Mindre vanliga (fler än 1 men färre än 10 djur av 1 000 djur)
- Sällsynta (fler än 1 men färre än 10 djur av 10 000 behandlade djur)
- Mycket sällsynta (färre än 1 djur av 10 000 behandlade djur, enstaka rapporterade händelser inkluderade)

4.7 Användning under dräktighet, laktation eller äggläggning

Laboratoriestudier på gnagare har inte givit belägg för teratogena effekter eller reproduktiv toxicitet.

Säkerheten hos amlodipin har inte fastställts under dräktighet och laktation hos katt. Använd endast i enlighet med ansvarig veterinärs nytta/riskbedömning.

4.8 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Samtidig användning av amlodipin med andra medel som kan ha blodtryckssänkande effekt kan orsaka hypotension. Dessa läkemedel omfattar: diuretika, betablockerare, andra kalciumantagonister, hämmare av renin-angiotensin-aldosteronsystemet (reninhämmare, angiotensin II-receptorblockerare, angiotensinomvandlande enzymhämmarna (ACE-hämmare) och aldosteronantagonister) andra vasodilatorer samt alfa-2-agonister. Blodtrycket bör mätas innan amlodipin administreras tillsammans med de här läkemedlen, och man bör säkerställa att katten är tillräckligt hydrerad.

I kliniska fall av hypertension hos kattdjur observerades dock inga belägg för att hypotension uppstår som ett resultat av att amlodipin kombineras med ACE-hämmaren benazepril.

Samtidig användning av amlodipin med negativa kronotropa och inotropa medel (som beta blockerare, kardioselektiva kalciumantagonister och antifungala azoler (t.ex. itrakonazol)) kan minska intensiteten och takten hos hjärtmuskeln sammandragning. Särskilt försiktighet måste iaktas vid administrering av amlodipin tillsammans med dessa läkemedel till katter med ventrikulär dysfunktion.

Säkerheten vid konkomitant användning av amlodipin och de anti-emetiska läkemedlen dolasedron och ondansetron har inte utvärderats hos katt.

4.9 Dosering och administreringsätt

Oral administrering

Amlodipin-tabletter ska administreras oralt med en rekommenderad initial dos på 0,125–0,25 mg/kg/dag. Efter 14 dagars behandling kan dosen sedan fördubblas eller ökas upp till 0,5 mg/kg en gång dagligen om god klinisk respons inte har uppnåtts (t.ex. systoliskt blodtryck ligger kvar på över 150 mm Hg eller minskar med mindre än 15 % från utgångsmätningen).

Kattens vikt (kg)	Initialdos (antal tabletter)
2,5–5,0	0,5
5,1–10,0	1
10,1 och över	2

Tabletterna kan ges direkt till djuret eller administreras med en liten mängd foder.

4.10 Överdoser (symptom, akuta åtgärder, motgift), om nödvändigt

Reversibel hypotension kan förekomma vid oavsiktlig överdosering. Behandlingen är symtomatisk.

Efter administrering av 0,75 mg/kg och 1,25 mg/kg en gång per dag i 6 månader till friska unga vuxna katter noterades hyperplastisk gingivit, reaktiv lymfoidhyperplasi i de mandibulära lymfknutorna samt ökad vakuolisering och hyperplasi av Leydigceller. I samma dosnivåer minskade nivåerna av kalium och klorid i plasma och en ökning av urinvolymen förknippad med minskad urinkoncentration, USG (Urinary Specific Gravity) observerades. Det är inte sannolikt att dessa effekter uppträder under kliniska förhållanden med kortvarig oavsiktlig överdosering.

I en liten, två veckor lång toleransstudie av friska katter (n = 4), administrerades doser mellan 1,75 mg/kg och 2,5 mg/kg, och mortalitet (n = 1) respektive allvarlig sjuklighet (n = 1) uppstod.

4.11 Karenstid

Ej relevant.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

Farmakoterapeutisk grupp: kalciumantagonister.

ATCvet-kod: QC08CA01

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Amlodipin är en spänningsberoende kalciumantagonist som ingår i dihydropyridingruppen. Den binds selektivt till de kanaler av L-typ som återfinns i glatt vaskulär muskelvävnad, hjärtmuskelvävnad samt hjärtats nodvävnad.

Amlodipin verkar främst på kalciumkanaler av L-typ som återfinns i glatt vaskulär muskelvävnad och fungerar alltså företrädesvis genom att minska det vaskulära motståndet. Amlodipinets huvudsakliga blodtryckssänkande effekt är kopplad till dess dilaterande verkan på artärerna och arteriolerna; amlodipin har däremot begränsad effekt på den venösa cirkulationen. Varaktigheten och avklingandet hos de antihypertensiva effekterna är dosberoende.

Även om amlodipin har större affinitet för vaskulära kalciumkanaler av L-typ, kan det även verka på sådana som finns i hjärtmuskeln och hjärtats nodvävnad. Sänkt puls och negativ inotropisk effekt på hjärtat har observerats in vitro på isolerade marsvinshjärtan. I en toleransstudie som utfördes på katter administrerades amlodipin med en dos på 0,25 till 1,25 mg/kg oralt i 26 veckor. Detta påverkade inte hjärtfrekvensen och inga abnormiteter i EKG (elektrokardiogram) observerades.

Amlodipin binds långsamt till kalciumkanaler av L-typ, och därigenom undviks en hastig minskning av blodtrycket vilket leder till reflex takyardi som ett resultat av att baroreceptorer aktiveras. Hos katter med hypertension gav en daglig dosering med amlodipin-tabletter en kliniskt signifikant minskning av blodtrycket och på grund av amlodipinets långsamma initiala verkan uppträder akut hypertension eller reflex takyardi vanligtvis inte.

In vitro-data visade att amlodipin förbättrar den endoteliala cellfunktionen genom att öka produktionen av kväveoxid samt genom antioxiderande och antiinflammatorisk verkan. Hos människa är detta en viktig effekt, eftersom endotelial dysfunktion åtföljer hypertension, hjärtkärlsjukdom och diabetes; vid samtliga av dessa tillstånd används amlodipin som en del av behandlingen. Hos katt återstår betydelsen av dessa ytterligare effekter att fastställa, eftersom rollen hos endotelial dysfunktion i patofysiologin vid hypertension hos kattdjur hittills inte har studerats.

Njurarna är, tillsammans med hjärtat, ögonen och det centrala nervsystemet, ett viktigt målorgan för hypertension, eftersom de mottar mellan 20 och 25 procent av hjärtminutvolymen och har en första kapillärbädd med högt tryck (den glomerulära kapillärbädden) för att underlätta bildning av glomerulärt filtrat. Kalciumantagonister som amlodipin anses företrädesvis dilatera den afferenta arteriolen framför den efferenta arteriolen. Eftersom ACE-hämmare främst dilaterar den efferenta arteriolen, sänker de det intraglomerulära trycket och minskar ofta proteinuri. Av det här skälet kan en kombination av ACE-hämmare och kalciumantagonister ha en särskilt gynnsam effekt på hypertensiva katter med proteinuri.

I en klinisk studie randomiserades ett fältrepresentativt urval av klientägda katter med persistent hypertension (systoliskt blodtryck (SBT) >165 mmHg) för att få amlodipin (initial dos på 0,125–0,25 mg/kg, ökat till 0,25–0,50 mg/kg om responsen inte var tillfredsställande efter 14 dagar) eller placebo, en gång per dag. SBT mättes efter 28 dagar och behandlingen ansågs framgångsrik om SBT reducerades med minst 15 % av SBT före behandlingen eller till under 150 mmHg. 25 av 40 katter (62,5 %) som fick amlodipin behandlades med framgång jämfört med 6 av 34 katter (17,6 %) som fick placebo. Uppskattningsvis har behandling av djur med amlodipin åtta gånger större chans att lyckas än behandling av katter med placebo (OR 7,94, 95 % konfidensintervall 2,62–24,09).

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Absorption

Efter oral administrering av terapeutiska doser absorberas amlodipin väl och de högsta plasmanivåerna uppnås mellan 3 till 6 timmar efter dosen. Efter en enkeldos på 0,25 mg/kg uppskattas den absoluta biotillgängligheten till 74 % och den högsta plasmanivån uppgår till 25 ng/ml vid fasta. Absorptionen av amlodipin påverkas inte av samtidigt födointag hos människa. Amlodipin-tabletter kan ges med eller utan foder till katter vid klinisk användning.

Distribution

pKa-värdet för amlodipin är 8,6. Amlodipin binder i hög grad till plasmaproteiner. In vitro-proteinbindningen i kattplasma är 97 %. Distributionsvolymen uppgår till cirka 10 l/kg.

Biotransformation

Amlodipin metaboliseras i stor utsträckning av levern hos laboratoriedjur och människa. Samtliga kända metaboliter saknar farmakologisk aktivitet. Alla amlodipinmetaboliter som hittats in vitro i hepatocyter från katt har tidigare identifierats i inkubationer av hepatocyter från råttor, hund och människa. Ingen av dem är således unika för katt.

Elimination

Den genomsnittliga halveringstiden för plasmaelimination av amlodipin är 53 timmar hos friska katter. Vid 0,125 mg/kg/dag närmade sig plasmanivån av amlodipin jämviktstillstånd efter 2 veckor hos friska katter. Total plasmaclearance hos friska katter beräknas uppgå till 2,3 ml/min./kg.

Utsöndringsbalansen har karakteriserats hos människa och flera djurarter, men inte hos katt. Hos hund fann man lika fördelning av radioaktivitet i urin och feces.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Artificiell kycklingsmak
Mältad jäst
Mikrokristallinsk cellulosa
Mannitol
Kroskarmellosnatrium
Magnesiumstearat
Kolloidal vattenfri kiseldioxid

6.2 Viktiga inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

Hållbarhet i öppnad förpackning: 3 år.

Hållbarhet för halverade tabletter: 24 timmar.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras vid högst 30 °C.

Oanvända tablethalvor ska läggas tillbaka i blisterkartan.

6.5 Inre förpackning (förpackningstyp och material)

Värmeförseglad blisterkarta i polyamid/aluminium/PVC-aluminium med tio tabletter per karta.
Kartong med 30, 100 respektive 200 tabletter.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda försiktighetsåtgärder för destruktion av ej använt läkemedel eller avfall efter användningen

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Ceva Santé Animale
10, av. de La Ballastière
33500 Libourne
Frankrike

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

31945

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

2.4.2015

10 DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

28.09.2021

FÖRBUD MOT FÖRSÄLJNING, TILLHANDAHÅLLANDE OCH/ELLER ANVÄNDNING

Ej relevant.