

POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA ZA UPORABO V VETERINARSKI MEDICINI

Amodip 1,25 mg žvečljive tablete za mačke

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ena tableta vsebuje:

Učinkovina:

amlodipin 1,25 mg
(kar je enakovredno 1,73 mg amlodipinijevega besilata)

Pomožne snovi:

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

Žvečljive tablete.

Bež do svetlo rjave podolgovate tablete z zarezo na eni strani.

Tablete se lahko razdelijo na dva enaka dela.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Ciljne živalske vrste

Mačke.

4.2 Indikacije za uporabo pri ciljnih živalskih vrstah

Zdravljenje sistemske hipertenzije pri mačkah.

4.3 Kontraindikacije

Ne uporabite v primeru kardiogenega šoka in hude aortne stenoze.

Ne uporabite v primeru hude okvare jeter.

Ne uporabite v primerih preobčutljivosti na učinkovino ali na katero koli pomožno snov.

4.4 Posebna opozorila za vsako ciljno živalsko vrsto

Treba je opredeliti in zdraviti primarni vzrok hipertenzije in/ali spremljajoče bolezni, kot so hipertiroidizem, kronična bolezen ledvic in sladkorna bolezen.

Pri mačkah se situacijska hipertenzija (imenovana tudi hipertenzija belega plašča) pojavlja kot posledica procesa meritev v kliniki pri drugače normotenzivni živali. V primeru velikega stresa lahko meritev sistoličnega krvnega tlaka vodi do napačne diagnoze hipertenzije. Priporočljivo je, da je stabilna hipertenzija potrjena z večkratno meritvijo sistoličnega krvnega tlaka na različne dni pred začetkom terapije.

Neprekinjeno dajanje zdravila v daljšem časovnem obdobju mora biti v skladu s stalnim vrednotenjem koristi/tveganja, ki ga opravlja veterinar in vključuje redno merjenje sistoličnega krvnega tlaka med zdravljenjem (npr. na vsakih 6 do 8 tednov).

4.5 Posebni previdnostni ukrepi

Posebni previdnostni ukrepi za uporabo pri živalih

Ker se amlodipin obsežno presnavlja v jetrih, je pri živalih z boleznijo jeter potrebna posebna previdnost. Ker pri živalih z boleznimi jeter niso opravili študij, mora uporaba zdravila pri teh živali temeljiti na ocenitvi razmerja med koristjo in tveganjem, ki jo opravi lečeči veterinar.

Uporaba amlodipina lahko včasih povzroči znižanje ravni kalija in klorida v serumu. Med zdravljenjem se priporoča spremljanje teh ravni. Tudi starejše mačke s hipertenzijo in kronično ledvično boleznijo (KLB) lahko imajo hipokaliemijo, ki je posledica osnovne bolezni.

Varnost amlodipina ni ugotovljena pri mačkah, ki tehtajo manj kot 2,5 kg.

Varnost ni preizkušena pri mačkah s popuščanjem srca. Uporaba v teh primerih mora temeljiti na veterinarjevi oceni razmerja med tveganjem in koristjo.

Žvečljive tablete so aromatizirane. Tablete shranjujte nedosegljive živalim, da preprečite morebitno nenamerno zaužitje.

Posebni previdnostni ukrepi, ki jih mora izvajati oseba, ki živalim daje zdravilo

To zdravilo lahko zniža krvni tlak. Za zmanjšanje tveganja, da bi ga nenamerno zaužili otroci, vzemite tablete iz pretisnega omota, šele tik preden jih boste dali živali. Preostale polovice tablet vrnite v pretisni omot in kartonsko škatlo. V primeru nenamerne zaužitja se takoj posvetujte z zdravnikom in mu pokažite navodila za uporabo ali ovojnino.

Osebe z znano preobčutljivostjo na amlodipin naj se izogibajo stiku z zdravilom. Po uporabi si umijte roke.

4.6 Neželeni učinki (pogostost in resnost)

Med kliničnim preskušanjem je bil zelo pogost neželen učinek blago in prehodno bruhanje (13 %). Pogosti neželeni učinki so bili blage in prehodne prebavne motnje (npr. anoreksija ali driska), letargija in dehidracija.

Pri zdravih mladih odraslih mačkah, ki so dobivale odmerke 0,25 mg/kg, so v kliničnem preizkušanju zelo pogosto opazili blag hiperplastični gingivitis z nekoliko povečanimi submandibularnimi bezgavkami, pri starejših mačkah pa se je glede na izkušnje pridobljenih po prihodu zdravila na trg pojavil zelo redko. Zaradi tega navadno ni treba opustiti zdravljenja.

Pogostost neželenih učinkov je določena po naslednjem dogovoru:

- zelo pogosti (neželeni učinki se pokažejo pri več kot 1 od 10 zdravljenih živali)
- pogosti (pri več kot 1, toda manj kot 10 živali od 100 zdravljenih živali)
- občasni (pri več kot 1, toda manj kot 10 živali od 1.000 zdravljenih živali)
- redki (pri več kot 1, toda manj kot 10 živali od 10.000 zdravljenih živali)
- zelo redki (pri manj kot 1 živali od 10.000 zdravljenih živali, vključno s posameznimi primeri).

4.7 Uporaba v obdobju brejosti, laktacije ali nesnosti

Z laboratorijskimi študijami na glodavcih niso bili dokazani teratogeni ali škodljivi učinki na sposobnost razmnoževanja. Varnost amlodipina pri mačkah v obdobju brejosti in laktacije ni bila ugotovljena. Uporabite le v skladu z oceno razmerja korist/tveganje odgovornega veterinarja.

4.8 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Sočasna uporaba amlodipina z drugimi učinkovinami, ki lahko znižajo krvni tlak, utegne povzročiti hipotenzijo. Te učinkovine vključujejo diuretike, antagonist adrenergičnih receptorjev beta, druge zaviralce kalcijevih kanalčkov, zaviralce sistema renin-angiotenzin-

aldosteron (zaviralci renina, zaviralci receptorjev angiotenzina II, zaviralci angiotenzinske konvertaze (zaviralci ACE) in antagonisti aldosterona), druge vazodilatatorje in alfa-2-agoniste. Pred sočasnim dajanjem amlodipina in teh učinkovin se priporočata merjenje krvnega tlaka in zagotavljanje, da so mačke ustrezno hidrirane.

Kljub temu v kliničnih primerih hipertenzije pri mačkah niso opazili nobenih znakov hipotenzije, kot posledico kombiniranja amlodipina z zaviralcem ACE benazeprilom.

Pri sočasni uporabi amlodipina z učinkovinami z negativnim kronotropnim in inotropnim delovanjem (kot so antagonisti adrenergičnih receptorjev beta, kardioselektivni zaviralci kalcijevih kanalčkov in azolni antimikotiki (npr. itraconazol) se lahko zmanjšata moč in hitrost krčenja srčne mišice. Ustreznost sočasnega dajanja amlodipina in teh učinkovin mačkam s prekatnimi motnjami je treba posebej pozorno pretehtati.

Pri mačkah niso ocenili varnosti sočasne uporabe amlodipina ter antiemetikov dolasedrona in ondasedrona.

4.9 Odmerjanje in pot uporabe

Peroralna uporaba.

Tablete amlodipina je treba dajati peroralno v priporočenem začetnem odmerku 0,125–0,25 mg/kg/dan.

Po 14 dneh zdravljenja se lahko odmerek pozneje podvoji ali poveča na največ 0,5 mg/kg enkrat dnevno, če zadosten klinični odziv ni bil dosežen (če npr. sistolični krvni tlak ostaja nad 150 mmHg ali se zniža za manj kot 15 % glede na meritev pred zdravljenjem).

Telesna masa mačke (kg)	Začetni odmerek (število tablet)
od 2,5 do 5,0	0,5
od 5,1 do 10,0	1
10,1 in več	2

Tablete se lahko živali dajo neposredno ali sočasno z majhno količino hrane.

4.10 Preveliko odmerjanje (simptomi, nujni ukrepi, protistrupi) (če je potrebno)

V primerih nenamernega prevelikega odmerjanja se lahko pojavi reverzibilna hipotenzija. Zdravljenje je simptomatsko.

Po 6-mesečnem dajanju odmerkov 0,75 mg/kg in 1,25 mg/kg enkrat dnevno zdravim mladim odraslim mačkam so opazili hiperplastični gingivitis, reaktivno limfoidno hiperplazijo v mandibularnih bezgavkah ter povečano vakuolizacijo in hiperplazijo Leydigovih celic. Pri enakih odmerkih so se ravni kalija in klorida v plazmi znižale in opazili so povečano količino urina, povezano z zmanjšanjem specifične teže urina. Ni verjetno, da bi ti učinki nastopili v kliničnih okoliščinah po kratkoročni nenamerni uporabi prevelikega odmerka.

V majhni dvotedenski študiji o toleranci, kjer so zdrave mačke (n = 4) dobivale odmerke med 1,75 mg/kg in 2,5 mg/kg, je prišlo do smrtnosti (n = 1) in hude obolevnosti (n = 1).

4.11 Karenca

Ni smiselno.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

Farmakoterapevtska skupina: zaviralci kalcijevih kanalčkov.

Oznaka ATC vet: QC08CA01.

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Amlodipin je od napetosti odvisen zaviralec kalcijevih kanalčkov, član skupine dihidropiridinov, s selektivno vezavo na kanalčke vrste L, prisotne v gladkem mišičju žil, srčni mišici in nodalnem srčnem tkivu.

Amlodipin daje prednost kalcijevim kanalčkom vrste L v žilnem gladkem mišičju, kar pomeni, da deluje predvsem z zmanjšanjem žilnega upora. Glavni učinek amlodipina na znižanje krvnega tlaka je povezan z dilatacijskim delovanjem na arterije in arteriole, medtem ko je učinek na venski obtok majhen. Trajanje in upadanje antihipertenzivnega učinki sta odvisna od odmerka.

Čeprav ima amlodipin večjo afiniteto za žilne kalcijeve kanalčke vrste L, lahko deluje tudi na tiste v srčni mišici in nodalnem srčnem tkivu. *In vitro* so v izoliranih srcih morskih prašičkov opazili znižanje srčne frekvence in negativno inotropno delovanje na srce. V 26-tedenski študiji varnosti pri ciljni živalski vrsti, opravljeni pri mačkah, amlodipin v peroralnih odmerkih od 0,25 do 1,25 mg/kg ni vplival na srčno frekvenco in ni povzročil nepravilnosti elektrokardiograma (EKG).

Vezava amlodipina na kalcijeve kanalčke vrste L je počasna, kar preprečuje hitro znižanje krvnega tlaka, ki bi pripeljalo do refleksne tahikardije kot posledice aktivacije baroreceptorjev. Pri mačkah s hipertenzijo je odmerjanje tablet amlodipina enkrat dnevno povzročilo klinično pomembna znižanja krvnega tlaka. Zaradi počasnega začetka delovanja amlodipina se akutna hipotenzija in refleksna tahikardija navadno ne pojavita.

Podatki *in vitro* kažejo, da amlodipin izboljša delovanje endotelijskih celic s povečanjem nastajanja dušikovega oksida ter antioksidativnim in protivnetnim učinkom. Pri ljudeh je to pomemben učinek, saj endotelijska disfunkcija spremlja hipertenzijo, koronarno srčno bolezen in diabetes, ki so vse bolezni, pri katerih se amlodipin uporablja kot del režima zdravljenja. Pri mačkah pomen teh dodatnih učinkov še ni ugotovljen, saj vloga endotelijske disfunkcije v patofiziologiji hipertenzije pri mačkah še ni raziskana.

Ledvice so poleg srca, oči in osrednjega živčnega sistema glavni ciljni organ hipertenzije, ki prejme od 20 do 25 % minutnega volumna srca in ima sistem kapilar z visokim tlakom (glomerulne kapilare) za olajšanje nastajanja glomerulnega filtrata. Zaviralci kalcijevih kanalčkov, kot je amlodipin, verjetno dajejo prednost dilataciji dovodnih arteriol pred odvodnimi arteriolami. Ker zaviralci ACE prednostno dilatirajo odvodne arteriole, znižajo tlak v glomerulih in pogosto zmanjšajo obseg proteinurije. Zato bo kombinacija zaviralcev ACE in zaviralcev kalcijevih kanalčkov morda koristila zlasti hipertenzivnim mačkam s proteinurijo.

V klinični študiji so reprezentativen vzorec mačk, ki so bile v lasti strank, z dolgotrajno hipertenzijo (sistolni krvni tlak (SKT) > 165 mmHg) randomizirali na dobivanje amlodipina (začetni odmerek 0,125–0,25 mg/kg, ki so ga povečali na 0,25–0,50 mg/kg, če po 14 dneh odziv ni bil zadovoljiv) ali placebo enkrat dnevno. SKT so izmerili po 28 dneh in zdravljenje je štel za uspešno, če se je SKT znižal za 15 % ali več glede na SKT pred zdravljenjem ali pod 150 mmHg. Zdravljenje je bilo uspešno pri 25 od 40 mačk (62,5 %), ki so dobivale amlodipin in pri 6 od 34 mačk (17,6 %), ki so dobivale placebo. Ocenili so, da imajo mačke, ki dobivajo amlodipin, za 8-krat več možnosti za uspeh zdravljenja v primerjavi s tistimi, ki dobivajo placebo (razmerje obetov 7,94, 95 % interval zaupanja 2,62–24,09).

5.2 Farmakokinetični podatki

Absorpcija

Po peroralni uporabi terapevtskih odmerkov se amlodipin dobro absorbira in doseže najvišje ravni v plazmi v 3 do 6 urah. Po enkratnem odmerku 0,25 mg/kg je absolutna biološka uporabnost ocenjena na 74 %, medtem ko je najvišja raven v plazmi na tešče 25 ng/ml. Pri

Ljudem sočasno uživanje hrane ne vpliva na absorpcijo amlodipina. Pri klinični uporabi se lahko tablete amlodipina dajejo mačkam sočasno s hrano ali brez nje.

Porazdelitev

Vrednost pKa amlodipina je 8,6. Amlodipin se obsežno veže na beljakovine v plazmi. *In vitro* je vezava na beljakovine v mačji plazmi 97-odstotna. Volumen porazdelitve je približno 10 l/kg.

Biotransformacija

Pri laboratorijskih živalih in ljudeh se amlodipin obsežno presnavlja v jetrih. Vsi znani presnovki so farmakološko neaktivni. Vse presnovke amlodipina, opažene *in vitro* v mačjih hepatocitih, so že prej opredelili v inkubiranih podganjih, pasjih in človeških hepatocitih. Torej se nobeden od njih ne pojavlja samo pri mačkah.

Izločanje

Pri zdravih mačkah je srednji razpolovni čas izločanja amlodipina iz plazme 53 ur. Pri zdravih mačkah, ki so dobivale odmerke 0,125 mg/kg/dan, se je raven amlodipina v plazmi približala stanju dinamičnega ravnovesja v 2 tednih. Skupni plazemski očistek pri zdravih mačkah je ocenjen na 2,3 ml/min/kg.

Ravnovesje izločanja so preučili pri ljudeh in več živalskih vrstah, pri mačkah pa ne. Pri psih so ugotovili enako porazdelitev radioaktivnosti v urinu in blatu.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

umetni okus piščanca
v slad predelan kvas
mikrokristalna celuloza
manitol
natrijev karmelozat, premreženi
magnezijev stearat
silicijev dioksid, koloidni, brezvodni

6.2 Glavne inkompatibilnosti

Ni smiselno.

6.3 Rok uporabnosti

Rok uporabnosti zdravila v pakiranju za prodajo: 3 leta.

Rok uporabnosti prepolovljenih tablet: 24 ur.

6.4. Posebna navodila za shranjevanje

Ne shranjujte pri temperaturi nad 30°C.

Vsako neporabljeno polovico tablete je treba vrniti v pretisni omot.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Toplotno zatesnjen pretisni omot iz poliamida/aluminija/PVC-aluminija za 10 tablet.

Kartonska škatla s 30, 100 ali 200 tabletami.

Ni nujno, da so v prometu vsa navedena pakiranja.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje neporabljenega zdravila ali odpadnih snovi, ki nastanejo pri uporabi teh zdravil

Vsako neporabljeno zdravilo za uporabo v veterinarski medicini ali odpadne snovi, ki nastanejo iz teh zdravil, je treba odstraniti v skladu z lokalnimi zahtevami.

7. IMETNIK(I) DOVOLJENJ(A) ZA PROMET

Ceva Santé Animale, 10 avenue de la Ballastière, 33500 Libourne, Francija

8. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJ(A) ZA PROMET

DC/V/0500/001

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET

Datum pridobitve dovoljenja za promet: 16.4.2015

Datum zadnjega podaljšanja dovoljenja za promet: 14.1.2020

10. DATUM REVIZIJE BESEDILA

10.12.2019

PREPOVED PRODAJE, OSKRBE IN/ALI UPORABE

Ni smiselno.