

ANEKS I

CHARAKTERYSTYKA WETERYNARYJNEGO PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA WETERYNARYJNEGO PRODUKTU LECZNICZEGO

Amodip 1,25 mg tabletki do rozgryzania i żucia dla kotów

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda tabletka zawiera:

Substancja czynna:

Amlodypina 1,25 mg
(co odpowiada 1,73 mg amlodypiny bezyłanu)

Substancje pomocnicze:

Skład jakościowy substancji pomocniczych i pozostałych składników
Sztuczny aromat drobiowy
Drożdże słodowe
Celuloza mikrokrystaliczna
Mannitol
Kroskarmeloza sodowa
Magnezu stearynian
Krzemionka koloidalna, bezwodna

Tabletki podługne, beżowe do jasnobrązowych, z linią podziału po jednej stronie.

Tabletki mogą być dzielone na dwie równe części.

3. DANE KLINICZNE

3.1 Docelowe gatunki zwierząt

Kot.

3.2 Wskazania lecznicze dla każdego z docelowych gatunków zwierząt

Leczenie nadciśnienia tętniczego u kotów.

3.3 Przeciwwskazania

Nie stosować w przypadku wstrząsu kardiogennego oraz ciężkiego zwężenia aorty.

Nie stosować w przypadku ciężkiej niewydolności wątroby.

Nie stosować w przypadkach nadwrażliwości na substancję czynną lub na dowolną substancję pomocniczą.

3.4 Specjalne ostrzeżenia

Należy zdiagnozować i wprowadzić leczenie pierwotnych przyczyn i (lub) chorób współistniejących z nadciśnieniem tętniczym, takich jak: nadczynność tarczycy, przewlekłe choroby nerek i cukrzyca.

U kotów nadciśnienie sytuacyjne (nazywane również „nadciśnieniem białego fartucha”) występuje jako konsekwencja wykonania pomiaru ciśnienia w warunkach klinicznych u zwierzęcia normotensyjnego. W przypadku wysokiego poziomu stresu pomiar skurczowego ciśnienia krwi może prowadzić do nieprawidłowego zdiagnozowania nadciśnienia. Przed rozpoczęciem leczenia zaleca się potwierdzenie stabilnego nadciśnienia poprzez wielokrotny pomiar ciśnienia skurczowego w różne dni.

Podawanie weterynaryjnego produktu leczniczego przez dłuższy okres czasu powinno odbywać się w oparciu o ciągłą ocenę stosunku korzyści do ryzyka prowadzoną przez lekarza weterynarii prowadzącego leczenie. Taka ocena powinna polegać m.in. na rutynowych pomiarach ciśnienia skurczowego w trakcie leczenia (np. co każde 6 do 8 tygodni).

3.5 Specjalne środki ostrożności dotyczące stosowania

Specjalne środki ostrożności dotyczące bezpiecznego stosowania u docelowych gatunków zwierząt:

Specjalne środki ostrożności należy stosować u pacjentów z chorobami wątroby, ponieważ amlodypina jest w wysokim stopniu metabolizowana w wątrobie. Ze względu na brak badań u zwierząt z chorobami wątroby, weterynaryjny produkt leczniczy u takich zwierząt można stosować jedynie po dokonaniu przez prowadzącego lekarza weterynarii oceny bilansu korzyści do ryzyka. Podawanie amlodypiny może niekiedy skutkować spadkiem poziomu potasu i chlorków w surowicy krwi. Z tego względu zaleca się monitorowanie tych poziomów podczas leczenia. U starszych kotów z nadciśnieniem tętniczym i przewlekłą chorobą nerek może wystąpić hipokaliemia związana z chorobami pierwotnymi.

Nie określono bezpieczeństwa stosowania amlodypiny u kotów o masie ciała poniżej 2,5 kg. Nie badano bezpieczeństwa stosowania produktu u kotów z niewydolnością serca. Stosowanie produktu w tych przypadkach powinno być oparte na ocenie bilansu korzyści do ryzyka dokonanej przez lekarza weterynarii.

Tabletki do żucia są aromatyzowane. Aby uniknąć przypadkowego spożycia należy je przechowywać w miejscu niedostępnym dla zwierząt.

Specjalne środki ostrożności dla osób podających weterynaryjny produkt leczniczy zwierzętom:

Weterynaryjny produkt leczniczy może obniżać ciśnienie krwi. Aby zminimalizować ryzyko przypadkowego spożycia przez dzieci, tabletki należy wyjmować z blistrów bezpośrednio przed ich podaniem zwierzęciu.

Częściowo zużyte tabletki należy umieścić ponownie w blistrze i pudełku. Po przypadkowym połknięciu, należy niezwłocznie zwrócić się o pomoc lekarską oraz przedstawić lekarzowi ulotkę informacyjną lub opakowanie.

Osoby o znanej nadwrażliwości na amlodypinę powinny unikać kontaktu z weterynaryjnym produktem leczniczym. Po podaniu produktu umyć ręce.

Specjalne środki ostrożności dotyczące ochrony środowiska:

Nie dotyczy.

3.6 Zdarzenia niepożądane

Koty:

Bardzo często (> 1 zwierzę/10 leczonych zwierząt):	Wymioty ¹ , Przerost dziąseł ² Powiększenie węzłów chłonnych (miejscowych) ^{2,3}
Często (1 do 10 zwierząt/100 leczonych zwierząt):	Zaburzenia układu pokarmowego (np. biegunka, brak apetytu) ¹ Senność ¹ , Odwodnienie ¹

¹Łagodne i przemijające

²Łagodne, obserwowane u zdrowych, młodych kotów przy podawaniu dawki 0,25 mg/kg i zazwyczaj niewymagające zaprzestania leczenia. U starszych kotów objawy te są bardzo rzadkie.

³Podżuchwowych

Zgłaszanie zdarzeń niepożądanych jest istotne, ponieważ umożliwia ciągle monitorowanie bezpieczeństwa stosowania weterynaryjnego produktu leczniczego. Zgłoszenia najlepiej przesłać za pośrednictwem lekarza weterynarii do właściwych organów krajowych lub do podmiotu odpowiedzialnego za pośrednictwem krajowego systemu zgłaszania. Właściwe dane kontaktowe znajdują się w ulotce informacyjnej.

3.7. Stosowanie w ciąży, podczas laktacji lub w okresie nieśności

Ciąża i laktacja:

Badania laboratoryjne u gryzoni nie wykazały działania teratogennego lub toksycznego wpływu na płodność. Bezpieczeństwo weterynaryjnego produktu leczniczego stosowanego u kotek w czasie ciąży i laktacji nie zostało określone. Do stosowania jedynie po dokonaniu przez lekarza weterynarii oceny bilansu korzyści do ryzyka wynikającego ze stosowania produktu.

3.8 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Jednoczesne stosowanie amlodypiny z innymi substancjami obniżającymi ciśnienie krwi może prowadzić do niedociśnienia. Do tych substancji należą: leki moczopędne, beta-blokery, inne blokery kanałów wapniowych, inhibitory układu renina-angiotensyna-aldosteron (inhibitory reniny, blokery receptora angiotensyny II, inhibitory enzymu konwertazy angiotensyny (ACEI) i antagoniści aldosteronu), inne substancje o działaniu rozszerzającym naczynia i alfa-2 agoniści. Przed podaniem amlodypiny z tymi substancjami zaleca się pomiar ciśnienia krwi, aby upewnić się, że leczone koty są wystarczająco nawodnione.

Niemniej jednak w przypadkach klinicznych nadciśnienia tętniczego u kotów, nie zaobserwowano wystąpienia niedociśnienia po jednoczesnym podaniu amlodypiny z benazeprylem (inhibitorem konwertazy angiotensyny).

Jednoczesne stosowanie amlodypiny z substancjami o działaniu chronotropowym lub inotropowym ujemnym (takimi jak beta-blokery, kardioselektywne blokery kanałów wapniowych i związki azolowe o działaniu przeciwgrzybiczym (np. itraconazol) może zmniejszyć siłę i częstotliwość skurczów mięśnia sercowego. Z tego względu należy zachować szczególną ostrożność przed podaniem amlodypiny z tymi lekami u kotów z dysfunkcją komorową serca.

U kotów nie przeprowadzono oceny bezpieczeństwa jednoczesnego podawania amlodypiny oraz leków przeciwwymiotnych: dolasetron i ondansetron.

3.9 Droga podania i dawkowanie

Podanie doustne.

Tabletki z amlodypiną należy podawać doustnie, w zalecanej dawce początkowej wynoszącej od 0,125 do 0,25 mg/kg/dzień.

Jeżeli po 14 dniach leczenia nie uzyskano odpowiedniej odpowiedzi klinicznej (np. ciśnienie skurczowe krwi utrzymuje się na poziomie ponad 150 mmHg lub spadek jego wartości jest mniejszy niż 15% od pomiaru wykonanego przed rozpoczęciem leczenia), dawkę można podwoić lub podwyższyć do 0,5 mg/kg podawane raz dziennie.

Masa ciała kota (kg)	Dawka początkowa (ilość tabletek)
2,5 – 5,0	0,5
5,1 – 10,0	1
10,1 i więcej	2

Aby zapewnić prawidłowe dawkowanie, należy jak najdokładniej określić masę ciała zwierzęcia.

Tabletki można podawać zwierzętom bezpośrednio lub z małą ilością pokarmu.

3.10 Objawy przedawkowania (oraz sposób postępowania przy udzielaniu natychmiastowej pomocy i odtrutki, w stosownych przypadkach)

W razie przypadkowego przedawkowania może wystąpić odwracalne niedociśnienie. Leczenie jest objawowe.

Po podawaniu zdrowym, młodym, dorosłym kotom dawek 0,75 mg/kg i 1,25 mg/kg, raz dziennie, przez 6 miesięcy, obserwowano przerostowe zapalenie dziąseł, reaktywny rozrost limfoidalny w węzłach chłonnych podżuchwowych oraz zwiększoną wakuolizację i rozrost komórek Leydiga. Przy tych samych dawkach obserwowano także spadek poziomu potasu i chlorków w surowicy krwi oraz wzrost objętości moczu z towarzyszącym spadkiem jego ciężaru właściwego. Mało prawdopodobne jest jednak aby takie objawy wystąpiły w warunkach klinicznych przy krótkotrwałym, przypadkowym przedawkowaniu.

W niewielkim, trwającym 2 tygodnie badaniu tolerancji u zdrowych kotów (n=4), po podaniu dawek pomiędzy 1,75 mg/kg a 2,5 mg/kg, zaobserwowano przypadki śmiertelne (n=1) i ciężką zachorowalność (n=1).

3.11 Szczególne ograniczenia dotyczące stosowania i specjalne warunki stosowania, w tym ograniczenia dotyczące stosowania przeciwdrobnoustrojowych i przeciw pasożytniczych weterynaryjnych produktów leczniczych w celu ograniczenia ryzyka rozwoju oporności

Nie dotyczy.

3.12 Okresy karencji

Nie dotyczy.

4. DANE FARMAKOLOGICZNE

4.1 Kod ATCvet:

QC08CA01

4.2 Dane farmakodynamiczne

Amlodypina jest zależnym od napięcia blokerem kanałów wapniowych. Należy do grupy dihydropirydyn i wiąże się selektywnie z kanałami typu L znajdującymi się w mięśniówce gładkiej naczyń, mięśniu sercowym oraz tkance układu bódźco-przewodzącego serca.

Amlodypina wykazuje powinowactwo do kanałów wapniowych typu L, znajdujących się w mięśniówce gładkiej naczyń, przez co jej główne działanie polega na obniżeniu oporu naczyniowego. Obniżanie ciśnienia krwi przez amlodypinę związane jest głównie z jej działaniem rozszerzającym tętnice i tętniczki. Amlodypina wywiera niewielki wpływ na krążenie żyłne. Długość utrzymywania się i słabnięcie działania przeciwnadciśnieniowego są zależne od dawki.

Pomimo tego, że amlodypina ma większe powinowactwo do kanałów wapniowych typu L znajdujących się w naczyniach, może ona również oddziaływać na kanały znajdujące się w mięśniu sercowym i tkance węzłowej serca. W badaniach przeprowadzonych in vitro na izolowanych sercach kawy domowych obserwowano spadek ilości uderzeń serca oraz działanie inotropowe ujemne. W trwającym 26 tygodni badaniu bezpieczeństwa u docelowych gatunków zwierząt, przeprowadzonym u kotów, amlodypina podawana doustnie w dawce od 0,25 do 1,25 mg/kg, nie wpływała na ilość uderzeń serca. Nie obserwowano także nieprawidłowości w zapisie elektrokardiograficznym (EKG).

Wiązanie amlodypiny z kanałami wapniowymi typu L zachodzi powoli. Pozwala to na uniknięcie szybkich spadków ciśnienia krwi, prowadzących do odruchowej tachykardii, powstającej w wyniku aktywacji baroreceptorów. U kotów z nadciśnieniem, przy podawaniu tabletek z amlodypiną raz dziennie obserwowano klinicznie znaczący spadek ciśnienia krwi. A w związku z powolnym rozwinięciem działania amlodypiny, nie obserwowano niedociśnienia ani odruchowej tachykardii.

W badaniach *in vitro* wykazano, że amlodypina poprawia działanie komórek śródbłonka, zwiększając wytwarzanie tlenku azotu i przez działanie antyoksydacyjne i przeciwzapalne. Działanie to jest bardzo ważne u ludzi, ponieważ dysfunkcja śródbłonka towarzyszy nadciśnieniu, chorobie wieńcowej serca i cukrzycy, czyli wszystkim stanom, w których amlodypina jest stosowana jako część programu leczenia. U kotów znaczenie tych dodatkowych działań amlodypiny pozostaje do ustalenia, gdyż rola dysfunkcji śródbłonka w patofizjologii nadciśnienia u kotów nie była dotychczas badana.

Nerka jest, obok serca, oka i OUN, głównym narządem docelowym nadciśnienia, otrzymującym od 20 do 25% pojemności minutowej serca i posiadającym wysokociśnieniowe łożysko naczyń włosowatych (kłębuszkowe łożysko włosowate), ułatwiające przesączanie kłębuszkowe. Uważa się, że blokery kanałów wapniowych, takie jak amlodypina, w większym stopniu działają rozszerzająco na tętniczki doprowadzające niż na tętniczki odprowadzające. Ponieważ ACEI rozszerzają głównie tętniczki odprowadzające, obniżają ciśnienie wewnątrzkłębuszkowe i często zmniejszają białkomocz. Z tego względu jednoczesne stosowanie ACEI z blokerami kanałów wapniowych może przynosić szczególnie dobre rezultaty w leczeniu kotów z nadciśnieniem tętniczym i białkomoczem.

W badaniu klinicznym próbie reprezentatywnej w terenie, składającej się z kotów domowych z utrzymującym się nadciśnieniem tętniczym (ciśnienie skurczowe krwi (SYS) >165 mmHg), losowo podawano amlodypinę (dawka początkowa 0,125 - 0,25 mg/kg, podwyższana do 0,25 – 0,50 mg/kg, jeśli reakcja po 14 dniach leczenia nie była zadowalająca) lub placebo, raz dziennie. SYS zostało zmierzone po 28 dniach i leczenie uznawano za skuteczne, gdy wartość SYS zmniejszała się o 15% lub więcej w stosunku do wartości sprzed rozpoczęcia leczenia lub w przypadku, gdy spadła poniżej 150 mmHg. U 25 z 40 kotów (62,5%) otrzymujących amlodypinę zaobserwowano pozytywny rezultat leczenia, w porównaniu do 6 z 34 (17,6%) otrzymujących placebo. Oszacowano, że zwierzęta leczone amlodypiną mają 8-krotnie większe szanse powodzenia leczenia, niż koty otrzymujące placebo (iloraz szans 7,94, 95% przedział ufności 2,62 – 24,09).

4.3 Dane farmakokinetyczne

Wchłanianie

Amlodypina, po podaniu doustnym w dawkach leczniczych, jest dobrze wchłaniana, a maksymalne stężenia w osoczu krwi osiąga po 3 do 6 godzin od podania. Po podaniu na czczo, w pojedynczej dawce 0,25 mg/kg, biodostępność wynosi około 74% przy maksymalnym stężeniu w osoczu na poziomie 25 ng/ml. U ludzi spożywanie pokarmu nie ma wpływu na wchłanianie amlodypiny. W leczeniu kotów, tabletki z amlodypiną można podawać z pokarmem lub bez.

Dystrybucja

Wartość pKa dla amlodypiny wynosi 8,6. Amlodypina silnie wiąże się z białkami osocza. W warunkach *in vitro*, wiązanie z białkami osocza u kotów wynosi 97%. Objętość dystrybucji wynosi około 10 l/kg.

Biotransformacja

U zwierząt laboratoryjnych i ludzi amlodypina jest intensywnie metabolizowana w wątrobie. Żaden ze znanych metabolitów nie jest farmakologicznie czynny. Wszystkie ze znanych metabolitów amlodypiny znajdowane w warunkach *in vitro* w hepatocytach kocich zostały wcześniej zidentyfikowane w inkubowanych hepatocytach szczurzych, psich i ludzkich. Tak więc, żaden z nich nie jest specyficzny dla kotów.

Wydalenie

U zdrowych kotów średni okres półtrwania amlodypiny wynosi 53 godziny. Przy podawaniu amlodypiny u zdrowych kotów w dawce 0,125 mg/kg/dzień stężenie amlodypiny w osoczu osiągało stan równowagi w ciągu 2 tygodni. Całkowity klirens osocza u zdrowych kotów wynosi 2,3 ml/min/kg.

Droga wydalania została opisana u człowieka i u kilku gatunków zwierząt, ale nie u kota. U psów zaobserwowano równomierny rozkład radioaktywności w moczu i w kale.

5. DANE FARMACEUTYCZNE

5.1 Główne niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

5.2 Okres ważności

Okres ważności weterynaryjnego produktu leczniczego zapakowanego do sprzedaży: 3 lata.
Okres ważności przepołowionych tabletek: 24 godziny.

5.3 Specjalne środki ostrożności przy przechowywaniu

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 30°C.
Każdą niewykorzystaną połówkę tabletki należy umieścić w blistrze.

5.4 Rodzaj i skład opakowania bezpośredniego

Blister z laminatu termozgrzewalnego: Poliamid/Aluminium/PVC-Aluminium, zawierający 10 tabletek w blistrze.
Pudełko tekturowe zawierające po 30, 100 i 200 tabletek.

Niektóre wielkości opakowań mogą nie być dostępne w obrocie.

5.5 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania nieużytych weterynaryjnych produktów leczniczych lub pochodzących z nich odpadów

Leków nie należy usuwać do kanalizacji ani wyrzucać do śmieci.

Należy skorzystać z krajowego systemu odbioru odpadów w celu usunięcia niewykorzystanego weterynaryjnego produktu leczniczego lub materiałów odpadowych pochodzących z jego zastosowania w sposób zgodny z obowiązującymi przepisami oraz krajowymi systemami odbioru odpadów dotyczącymi danego weterynaryjnego produktu leczniczego.

6. NAZWA PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

Ceva Animal Health Polska Sp. z o.o.

7. NUMER(-Y) POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

2635/17

8. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 10/03/2017

9. DATA OSTATNIEJ AKTUALIZACJI CHARAKTERYSTYKI WETERYNARYJNEGO PRODUKTU LECZNICZEGO

10. KLASYFIKACJA WETERYNARYJNYCH PRODUKTÓW LECZNICZYCH

Wydawany na receptę weterynaryjną.

Szczegółowe informacje dotyczące powyższego weterynaryjnego produktu leczniczego są dostępne w unijnej bazie danych produktów (<https://medicines.health.europa.eu/veterinary>).