

**BIJLAGE I**

**SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN**

## 1. NAAM VAN HET DIERGENEESMIDDEL

AMODIP, 1,25 mg kauwtabletten voor katten

## 2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Per tablet:

### Werkzaam bestanddeel:

Amlodipine 1,25 mg  
(Overeenkomend met 1,73 mg amlodipine besilaat)

### Hulpstoffen:

Zie rubriek 6.1 voor de volledige lijst van hulpstoffen.

## 3. FARMACEUTISCHE VORM

Kauwtablet.

Beige tot lichtbruine langwerpige gevormde tabletten met een breukstreep aan één zijde.

De tabletten kunnen in twee gelijke helften gedeeld worden.

## 4. KLINISCHE GEGEVENS

### 4.1 Doeldiersoort

Kat.

### 4.2 Indicatie(s) voor gebruik met specificatie van de doeldiersoort(en)

Voor de behandeling van systemische hypertensie bij katten.

### 4.3 Contra-indicaties

Niet gebruiken bij cardiogene shock en ernstige aortastenose.

Niet gebruiken bij ernstig leverfalen.

Niet gebruiken bij overgevoeligheid voor het werkzame bestanddeel of (één van) de hulpstoffen.

### 4.4 Speciale waarschuwingen voor elke diersoort waarvoor het diergeneesmiddel bestemd is

De primaire oorzaak en/of comorbiditeiten van hypertensie, zoals hyperthyroïdisme, chronische nierziekte en diabetes, dienen geïdentificeerd en behandeld te worden.

Bij katten komt situationele hypertensie (ook witte-jassen-hypertensie genoemd) voor als gevolg van het meetproces in de kliniek bij een anders normotensief dier. Bij hoge stressniveaus kan het meten van de systolische bloeddruk leiden tot een onjuiste diagnose van hypertensie. Het wordt aanbevolen om stabiele hypertensie te bevestigen door herhaalde meting van de systolische bloeddruk op verschillende dagen voordat met de behandeling wordt begonnen.

Herhaalde toediening van het diergeneesmiddel over een langere termijn dient plaats te vinden overeenkomstig een voortdurende baten/risico beoordeling door de behandelend dierenarts inclusief regelmatige metingen van de systolische bloeddruk tijdens de behandeling (b.v. elke 6 tot 8 weken).

### 4.5 Speciale voorzorgsmaatregelen bij gebruik

Speciale voorzorgsmaatregelen voor gebruik bij dieren

Voorzichtigheid is geboden bij patiënten met leveraandoeningen aangezien amlodipine in hoge mate gemetaboliseerd wordt in de lever. Aangezien geen onderzoek is uitgevoerd bij dieren met leveraandoeningen, dient het gebruik van het diergeneesmiddel bij deze dieren gebaseerd te zijn op een baten/risico beoordeling door de behandelend dierenarts.

De toediening van amlodipine kan soms een afname veroorzaken van de serumkaliumspiegels en chloridespiegels. Het monitoren van deze spiegels wordt aanbevolen tijdens de behandeling. Oudere katten met hypertensie en chronische nierziekte (CKD) kunnen ook lijden aan hypokaliëmie als gevolg van hun onderliggende ziekte.

De veiligheid van amlodipine is niet vastgesteld bij katten met een lichaamsgewicht van minder dan 2,5 kg.

De veiligheid is niet getest bij katten met hartfalen. Het gebruik van het diergeneesmiddel dient in deze gevallen gebaseerd te zijn op een baten/risico beoordeling door de behandelend dierenarts.

De kauwtabletten zijn gearomatiseerd. Bewaar de tabletten buiten het bereik van de dieren om accidentele ingestie te vermijden.

#### Speciale voorzorgsmaatregelen te nemen door de persoon die het diergeneesmiddel aan de dieren toedient

Dit diergeneesmiddel kan een daling van de bloeddruk veroorzaken. Om het risico op accidentele ingestie door kinderen te verkleinen, neem de tabletten pas uit de blister wanneer u ze toedient aan het dier. Plaats ongebruikte tabletdelen terug in de blister en de kartonnen doos. In geval van accidentele ingestie, dient onmiddellijk een arts te worden geraadpleegd en de bijsluiter of het etiket te worden getoond.

Personen met bekende overgevoeligheid voor amlodipine moeten contact met het diergeneesmiddel vermijden. Na gebruik de handen wassen.

#### **4.6 Bijwerkingen (frequentie en ernst)**

Milde en voorbijgaande emesis was een zeer vaak optredende bijwerking in het klinisch onderzoek (13%). Vaak optredende bijwerkingen waren milde en voorbijgaande spijsverteringsstoornissen (b.v. anorexie of diarree), lethargie en dehydratie.

Bij een dosis van 0,25 mg/kg, werd zeer vaak een milde hypoplastische gingivitis met enige vergroting van de submandibulaire lymfeknopen waargenomen bij gezonde jonge volwassen katten in klinische onderzoeken, en zeer zelden bij oudere katten op basis van de postmarketingervaring. Dit vereist gewoonlijk geen stopzetting van de behandeling.

De frequentie van bijwerkingen wordt als volgt gedefinieerd:

- Zeer vaak (meer dan 1 op de 10 behandelde dieren vertonen bijwerking(en))
- Vaak (meer dan 1 maar minder dan 10 van de 100 behandelde dieren)
- Soms (meer dan 1 maar minder dan 10 van de 1.000 behandelde dieren)
- Zelden (meer dan 1 maar minder dan 10 van de 10.000 behandelde dieren)
- Zeer zelden (minder dan 1 van de 10.000 behandelde dieren, inclusief geïsoleerde rapporten)

#### **4.7 Gebruik tijdens dracht, lactatie of leg**

Uit laboratoriumonderzoek bij knaagdieren zijn geen gegevens naar voren gekomen die wijzen op teratogene effecten of gevolgen voor de voortplanting.

De veiligheid van het diergeneesmiddel bij katten is niet bewezen tijdens dracht en lactatie.

Uitsluitend gebruiken overeenkomstig de baten/risico beoordeling door de behandelend dierenarts.

#### **4.8 Interactie met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie**

Gelijktijdig gebruik van amlodipine met andere stoffen die de bloeddruk kunnen verlagen, kan hypertensie veroorzaken. Deze stoffen omvatten: diuretica, bètablokkers, andere

calciumkanaalblockers, remmers van het Renine Angiotensine Aldosteronsysteem (RAAS) (renineremmers, angiotensine II receptor blokkers, remmers van het Angiotensine-Converterend enzym (ACE-remmers) en aldosteron-antagonisten), andere vasodilatoren en alpha-2-agonisten. Het wordt aanbevolen om de bloeddruk te meten vóór amlodipine toegediend wordt met deze stoffen en ervoor te zorgen dat de katten voldoende gehydrateerd zijn.

In klinische gevallen van hypertensie bij katten werd echter geen bewijs geleverd van hypotensie als gevolg van de combinatie van amlodipine met de ACE-remmer benazepril.

Gelijktijdig gebruik van amlodipine met negatieve chronotropen en inotropen (zoals bètablokkers, cardioselectieve calciumkanaalblockers en schimmelwerende azolen (b.v. itraconazol) kan de kracht en snelheid van de contractie van de hartspier verminderen. Speciale aandacht dient besteed te worden, vóór de toediening van amlodipine met deze diergeneesmiddelen, aan katten met ventriculaire dysfunctie.

De veiligheid van het gelijktijdig gebruik van amlodipine met de anti-emetica dolasetron en ondansetron is niet onderzocht bij katten.

#### 4.9 Dosering en toedieningsweg

Oraal gebruik.

Amlodipine tabletten dienen oraal toegediend te worden met de aanbevolen startdosis van 0,125 – 0,25 mg/kg/dag.

Na 14 dagen behandeling kan de dosis dan verdubbeld of verhoogd worden tot 0,5 mg/kg eenmaal daags indien er geen geschikte klinische respons is bereikt (b.v. systolische bloeddruk blijft hoger dan 150mmHg of er is een verlaging van minder dan 15% vergeleken met de meting van vlak vóór de behandeling).

Gewicht van de kat (kg)	Startdosis (aantal tabletten)
2,5 – 5,0	0,5
5,1 – 10,0	1
10,1 en meer	2

De tabletten kunnen direct aan de dieren worden gegeven of worden toegediend met een kleine hoeveelheid voedsel.

#### 4.10 Overdosering (symptomen, procedures in noodgevallen, antidota), indien noodzakelijk

Een reversibele hypotensie kan voorkomen in geval van accidentele overdosis. De behandeling is symptomatisch.

Na de toediening van 0,75 mg/kg en 1,25 mg/kg eenmaal daags gedurende 6 maanden aan gezonde, jonge volwassen katten werden hyperplastische gingivitis, reactieve lymfoïde hyperplasie in de mandibulaire lymfeknopen en toegenomen vacuolisatie en hyperplasie van de Leydig cellen gezien. Bij dezelfde dosis daalden de plasmaspiegels van kalium en chloor en werd er een stijging in het urinevolume gezien, geassocieerd met een daling van het soortelijk gewicht van de urine. Het is niet waarschijnlijk dat deze verschijnselen gezien worden bij een kortdurende accidentele overdosering onder klinische condities.

In een kleine tolerantiestudie van 2 weken bij gezonde katten (n=4) werden doses tussen 1,75 mg/kg en 2,5 mg/kg toegediend en traden sterfte (n=1) en ernstige morbiditeit (n=1) op.

#### 4.11 Wachtijd(en)

Niet van toepassing.

### 5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

Farmacotherapeutische groep: Calciumkanaalblockers  
ATCvet-code: QC08CA01

## 5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Amlodipine is een spanningsafhankelijke calciumkanaalblokker behorend tot de groep van de dihydropyridines die zich selectief bindt aan de L-type kanalen die voorkomen in het vasculaire, gladde spierweefsel, in het hartspierweefsel en in het cardiale knoop weefsel.

Amlodipine is vooral actief op de L-type calciumkanalen die voorkomen in het vasculaire gladde spierweefsel en werkt zodoende hoofdzakelijk door het verlagen van de vasculaire weerstand. Het belangrijkste bloeddrukdalende effect van amlodipine is te wijten aan het dilaterende effect op de arteriën en arteriolen, terwijl het slechts weinig effect heeft op de veneuze circulatie. De duur en afname van anti-hypertensieve effecten zijn dosis-afhankelijk.

Hoewel amlodipine een grotere affiniteit vertoont voor de vasculaire L-type calciumkanalen, kan het ook werken op calciumkanalen die gevonden worden in het hartspierweefsel en het cardiale knoop weefsel. Een daling van de hartslag en een negatief inotrop effect werd *in vitro* gezien bij herten geïsoleerd uit cavia's. Er werd geen effect op de hartslag waargenomen en er werden geen afwijkingen vastgesteld op het electrocardiogram (ECG) in een veiligheidsstudie van 26 weken uitgevoerd bij het doeldier, de kat, waarbij amlodipine in een dosis van 0,25 tot 1,25 mg/kg oraal werd toegediend.

Het binden van amlodipine aan de L-type calciumkanalen gebeurt langzaam. Hierdoor wordt een snelle bloeddrukdaling, die als gevolg van de activatie van baroreceptoren kan leiden tot reflex tachycardie, vermeden. Bij katten met hypertensie die éénmaal daags tabletten amlodipine toegediend kregen, werd een klinisch significante daling van de bloeddruk gezien en door de trage latentietijd van amlodipine zijn het ontstaan van acute hypotensie en reflex tachycardie onwaarschijnlijk.

*In vitro* gegevens lieten zien dat amlodipine de functie van endotheelcellen verbetert doordat het de productie van stikstofmonoxide bevordert en door een anti-oxidante en anti-inflammatoire werking. Bij mensen is dit een belangrijke eigenschap aangezien een endotheliale disfunctie gepaard gaat met hypertensie, coronaire hartziekte en diabetes, allemaal aandoeningen waarvoor amlodipine gebruikt wordt als onderdeel van het behandelplan. Het belang van deze bijkomende effecten bij katten dient nog onderzocht te worden aangezien de rol van endotheliale disfunctie in de pathofysiologie van hypertensie bij de kat tot dusver nog niet is onderzocht.

De nieren zijn, samen met het hart, ogen en het centraal zenuwstelsel een belangrijk doelorgaan van hypertensie en ontvangen 20 tot 25% van de cardiac output. Bovendien bevatten ze een hoge-druk capillair bed (het glomerulaire capillair bed) om de vorming van glomerulair filtraat te bevorderen. Van calciumkanaalblokkers zoals amlodipine wordt aangenomen dat ze eerder de afferente arteriolen dilateren dan de efferente. Aangezien ACE-remmers eerder de efferente arteriolen dilateren, verlagen ze de intraglomerulaire druk en zorgen vaak voor een afname van de proteïnurie. Daarom kan de combinatie van ACE-remmers en calciumkanaalblokkers zoals amlodipine met name gunstig zijn voor katten met hypertensie in combinatie met proteïnurie.

In een klinisch onderzoek bestaande uit een representatieve steekproef van huiskatten met aanhoudende hypertensie (systolische bloeddruk (SBP) >165 mmHg), kregen deze gerandomiseerd amlodipine toegediend (startdosis van 0,125-0,25 mg/kg eenmaal daags, verhoogd tot 0,25 – 0,50 mg/kg indien de respons niet voldoende was na 14 dagen) of een placebo. De SBP werd gemeten na 28 dagen en de behandeling werd beschouwd als succesvol indien de SBP 15% of meer gedaald was vergeleken met de SBP vóór de behandeling of indien deze onder de 150 mmHg lag. Bij 25 van de 40 katten (62,5%) die amlodipine toegediend kregen, was de behandeling succesvol. Dit in vergelijking met 6 van de 34 katten (17,6%) uit de placebogroep. Geschat werd dat katten behandeld met amlodipine 8 keer meer kans hebben op een succesvolle behandeling dan katten behandeld met de placebo (Odds Ratio 7,94, 95% betrouwbaarheidsinterval [2,62 – 24,09]).

## 5.2 Farmacokinetische eigenschappen

### *Absorptie*

Na orale toediening van de therapeutische dosis wordt amlodipine goed geabsorbeerd met piek plasmaconcentraties tussen 3 en 6 uur na dosering. Na een enkelvoudige orale dosis van 0,25 mg/kg wordt de absolute biologische beschikbaarheid geschat op 74% en is de piek plasmaconcentratie 25 ng/ml bij gevaste dieren. De absorptie van amlodipine wordt bij de mens niet beïnvloed door de gelijktijdige inname van voedsel. De amlodipine tabletten kunnen met of zonder voedsel toegediend worden aan katten voor klinisch gebruik.

### *Distributie*

De pKa van amlodipine is 8,6. Amlodipine wordt in hoge mate gebonden aan plasmaproteïnen. De *in vitro* proteïnebinding bij katten is 97%. Het distributievolume bedraagt ongeveer 10 l/kg.

### *Biotransformatie*

Amlodipine wordt uitgebreid gemetaboliseerd door de lever bij laboratoriumdieren en mensen. Alle bekende metabolieten zijn farmacologisch inactief. Alle metabolieten die *in vitro* teruggevonden worden in de hepatocyten van de kat, werden eerder reeds geïdentificeerd na incubatie in hepatocyten van ratten, honden en mensen. Geen van deze metabolieten is dus uniek voor de kat.

### *Eliminatie*

De gemiddelde plasma eliminatiehalfwaardetijd van amlodipine bedraagt 53 uur bij gezonde katten. Bij een dosis van 0,125 mg/kg/dag bereikte de plasmaconcentratie de steady-state binnen 2 weken bij gezonde katten. De volledige plasmaklaring wordt geschat op 2,3 ml/min/kg.

De excretiebalans werd gekarakteriseerd bij mensen en verschillende diersoorten, maar niet bij de kat. Bij honden werd een gelijkmatige distributie van radioactiviteit teruggevonden in urine en feces.

## 6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

### 6.1 Lijst van hulpstoffen

Artificieel kiparoma  
Gemoute gist  
Microkristallijne cellulose  
Mannitol  
Natriumcroscarmellose  
Magnesiumstearaat  
Colloïdaal siliciumdioxide anhydraat

### 6.2 Belangrijke onverenigbaarheden

Niet van toepassing.

### 6.3 Houdbaarheidstermijn

Houdbaarheid van het diergeneesmiddel in de verkoopverpakking: 3 jaar.  
Houdbaarheid van de gehalveerde tabletten: 24 uur.

### 6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Niet bewaren boven 30 °C.  
Ongebruikte delen van de tabletten dienen teruggeplaatst te worden in de blister.

**6.5 Aard en samenstelling van de primaire verpakking**

Polyamide/Aluminium/PVC-Aluminium hitte-verzegelde blister met 10 tabletten per blister.  
Kartonnen doos met 30, 100 en 200 tabletten.

Het kan voorkomen dat niet alle verpakkingsgrootten in de handel worden gebracht.

**6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen van niet gebruikte diergeneesmiddelen of afvalmateriaal voortkomend uit het gebruik van het diergeneesmiddel**

Ongebruikte diergeneesmiddelen of restanten hiervan dienen in overeenstemming met de lokale vereisten te worden verwijderd.

**7. NAAM VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

Ceva Santé Animale NV – Metrologielaan 6 – 1130 Brussel - België

**8. NUMMER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

BE-V505760

**9. DATUM EERSTE VERGUNNINGVERLENING / VERLENGING VAN DE VERGUNNING**

Datum van eerste vergunningverlening: 13/02/2017

Datum van laatste verlenging: 06/12/2019

**10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST**

06/03/2020

**KANALISATIE**

Op diergeneeskundig voorschrift.