Додаток 1

до реєстраційного посвідчення

**Коротка характеристика препарату**

**1. Назва**

Амодіп

**2. Склад**

1 таблетка (200 мг) містить діючу речовину:

амлодипін – 1,25 мг (що еквівалентно 1,73 мг амлодипіну бесилату).

Допоміжні речовини: штучний ароматизатор курятини, солодові дріжджі, мікрокристалічна целюлоза, маннітол, кроскармелоза натрію, магнію стеарат, кремнію діоксид колоїдний безводний.

**3. Фармацевтична форма**

Жувальні таблетки.

**4. Фармакологічні властивості**

***ATC-vet класифікаційній код: QC08C – Селективні блокатори кальцієвих каналів з переважним впливом на судини. QC08CA01 – Амлодипін.***

Амлодипін є блокатором потенціалзалежних кальцієвих каналів, похідним дигідропіридину, який селективно зв'язується з L-типом каналів, що містяться в гладкій судинній мускулатурі, серцевому м'язі та тканині провідної системи серця.

Амлодипін діє переважно на кальцієві канали L-типу, що містяться в гладких м’язах судин, тому діє переважно шляхом зниження судинного опору. Основний ефект зниження артеріального тиску амлодипіну пов'язаний з його розширювальною дією на артерії та артеріоли, тоді як амлодипін майже не впливає на венозний кровообіг. Тривалість і зниження гіпотензивного ефекту залежать від дози.

Хоча амлодипін має більшу активність у судинних кальцієвих каналів L-типу, він також може впливати на ті, що знаходяться в серцевому м'язі та кардіальній вузловій тканині. В дослідженнях *in vitro* на ізольованих серцях морських свинок спостерігали зниження частоти серцевих скорочень і негативний інотропний ефект на серце. У 26-тижневому дослідженні нешкідливості на цільових тваринах, проведеному на котах, амлодипін у дозі 0,25-1,25 мг/кг, який вводили перорально, не впливав на частоту серцевих скорочень і не викликав порушень електрокардіограми (ЕКГ).

Зв'язування амлодипіну з кальцієвими каналами L-типу відбувається повільно, що запобігає різкому зниженню артеріального тиску, яке призводить до рефлекторної тахікардії внаслідок активації барорецепторів. У котів з гіпертонією одноразовий щоденний прийом таблеток амлодипіну забезпечує клінічно значуще зниження артеріального тиску, і через повільний початок дії амлодипіну гостра гіпотензія та рефлекторна тахікардія, як правило, не виникають.
Дані *in vitro* показали, що амлодипін покращує функцію ендотеліальних клітин шляхом збільшення утворення оксиду азоту, а також через антиоксидантні та протизапальні дії. У людей це є важливим ефектом, оскільки дисфункція ендотелію супроводжує гіпертонію, ішемічну хворобу серця та діабет — усі ці стани, при яких амлодипін використовується як частина схеми лікування. У котів важливість цих додаткових ефектів ще належить визначити, оскільки роль ендотеліальної дисфункції в патофізіології гіпертонії котів на сьогоднішній день не вивчена.

Нирки, як і серце, очі та центральна нервова система, є основними органами-мішенями гіпертонії, отримуючи 20-25% серцевого викиду та маючи високий тиск у першій капілярній сітці (гломерулярній капілярній сітці) для сприяння утворенню гломерулярного фільтрату. Блокатори кальцієвих каналів, а саме, амлодипін, як вважають, переважно розширюють аферентну артеріолу порівняно з еферентною артеріолою. Оскільки інгібітори АПФ (ІАПФ) переважно розширюють еферентну артеріолу, вони знижують внутрішньогломерулярний тиск і часто зменшують величину протеїнурії.

З цієї причини комбінація ІАПФ і блокаторів кальцієвих каналів може бути особливо корисною у гіпертонічних котів з протеїнурією.

У клінічному дослідженні за участю домашніх котів репрезентативну вибірку котів із стійкою гіпертонією (систолічний артеріальний тиск (САТ) >165 мм рт. ст.) було рандомізовано на дві

Продовження додатку 1

до реєстраційного посвідчення

групи, які отримували амлодипін (початкова доза 0,125-0,25 мг/кг, підвищення до 0,25-0,50 мг/кг, якщо через 14 днів відповідь не була задовільною) або плацебо, одноразово щодня. САТ вимірювали через 28 днів, і лікування вважалося успішним, якщо САТ знижувався на 15% або більше від початкового рівня або до значень нижче 150 мм рт. ст. 25 із 40 котів (62,5%), які отримували амлодипін, були успішно проліковані порівняно з 6 із 34 (17,6%), яким давали плацебо. Було оцінено, що в тварин, яких лікували амлодипіном, ймовірність успіху лікування у 8 разів вища, ніж у котів, яких лікували плацебо (ВШ 7,94, 95% довірчий інтервал 2,62-24,09).

Після перорального введення терапевтичних доз амлодипін добре всмоктується, і максимальні рівні в плазмі досягаються через 3-6 годин після застосування. Після одноразової дози 0,25 мг/кг абсолютна біодоступність становить приблизно 74%, а максимальний рівень у плазмі – 25 нг/мл у стані натще. Одночасний прийом корму не впливає на абсорбцію амлодипіну. На практиці таблетки амлодипіну можна давати котам з кормом або без нього.

pKa амлодипіну становить 8,6. Амлодипін сильно зв'язується з білками плазми. Зв'язування з білками в плазмі котів *in vitro* становить 97%. Об'єм розподілу становить приблизно 10 л/кг.

Амлодипін інтенсивно метаболізується печінкою в лабораторних тварин і людей. Усі відомі метаболіти не мають фармакологічної активності. Всі метаболіти амлодипіну, виявлені *in vitro* в гепатоцитах котів, були раніше ідентифіковані в інкубаціях гепатоцитів щурів, собак і людей. Таким чином, жоден з них не є унікальним для котів.

Середній період напіввиведення амлодипіну з плазми становить 53 години в здорових котів. При дозі 0,125 мг/кг маси тіла на добу рівень амлодипіну в плазмі наближався до стабільного стану через 2 тижні в здорових котів. Загальний плазмовий кліренс у здорових котів оцінюється в 2,3 мл/хв/кг маси тіла.

Баланс екскреції був охарактеризований у людей та декількох видів тварин, але не в котів. У собак рівномірний розподіл радіоактивності було виявлено в сечі та фекаліях.

**5. Клінічні особливості**

**5.1 Вид тварин**

Коти.

**5.2 Показання до застосування**

Лікування котів за системної гіпертензії.

**5.3 Протипоказання**

Не застосовувати у випадках кардіогенного шоку та важкого аортального стенозу.

Не застосовувати у випадках важкої печінкової недостатності.

Не застосовувати у випадках відомої підвищеної чутливості до діючої або допоміжних речовин.

**5.4 Побічна дія**

Після застосування препарату в рекомендованих дозах під час клінічних випробувань (13%) дуже часто (˃1 тварина / 10 пролікованих тварин) спостерігалась легка та тимчасова блювота. Поширеними (˃1 але ˂10 тварин / 100 пролікованих тварин) побічними явищами були легкі та тимчасові розлади травного каналу (наприклад, анорексія або діарея), летаргія та зневоднення.

Після застосування препарату в дозі 0,25 мг амлодипіну/кг маси тіла тварини дуже часто (˃1 тварина / 10 пролікованих тварин) під час клінічних випробувань у здорових молодих дорослих котів та дуже рідко (˂1 тварини / 10 000 пролікованих тварин) під час пост-реєстраційних випробувань у котів похилого віку спостерігався легкий гіперпластичний гінгівіт із деяким збільшенням підщелепних лімфатичних вузлів. Зазвичай ці ознаки не вимагають припинення лікування.

**5.5 Особливі застереження при використанні**

Особливу обережність слід проявляти в котів із захворюваннями печінки, оскільки амлодипін активно метаболізується печінкою. Оскільки дослідження на тваринах із захворюваннями печінки не проводилися, застосування цього препарату в таких тварин має ґрунтуватися на оцінці співвідношення користь-ризик, проведеній лікарем ветеринарної медицини.

Продовження додатку 1

до реєстраційного посвідчення

Прийом амлодипіну іноді може призводити до зниження рівня калію та хлоридів у сироватці крові. Під час лікування рекомендується контролювати ці рівні. У старих котів з гіпертонією та хронічною хворобою нирок (ХХН) також може виникати гіпокаліємія внаслідок основного захворювання.

Безпека застосування амлодипіну в котів масою тіла менше, ніж 2,5 кг не встановлена.

Безпека застосування амлодипіну в котів із серцевою недостатністю не встановлена. Застосування в таких випадках має ґрунтуватися на оцінці співвідношення користь-ризик, проведеній лікарем ветеринарної медицини.

Жувальні таблетки мають смакові добавки. Щоб уникнути випадкового споживання твариною, зберігайте таблетки в недоступному для тварин місці.

**5.6 Застосування під час вагітності, лактації**

Лабораторні дослідження на гризунах не виявили доказів тератогенності або репродуктивної токсичності. Нешкідливість застосування амлодипіну під час вагітності та лактації в котів не встановлена, тому використання препарату таким тваринам рекомендовано тільки відповідно до оцінки співвідношення користь-ризик, проведеної відповідальним лікарем ветеринарної медицини.

**5.7 Взаємодія з іншими засобами та інші форми взаємодії**

Одночасне застосування амлодипіну з іншими засобами, які можуть знижувати артеріальний тиск, може призвести до гіпотонії. До цих засобів належать: діуретики, бета-блокатори, інші блокатори кальцієвих каналів, інгібітори ренін-ангіотензин-альдостеронової системи (інгібітори реніну, блокатори рецепторів ангіотензину II, інгібітори ангіотензинперетворювального ферменту (АПФ) та антагоністи альдостерону), інші вазодилататори та агоністи альфа-2. Рекомендується вимірювати артеріальний тиск перед введенням амлодипіну разом з цими засобами та забезпечити належну гідратацію котів.

Однак, у клінічних випадках гіпертонії в котів не було виявлено доказів виникнення гіпотонії внаслідок поєднання амлодипіну з інгібітором АПФ беназеприлом.

Одночасне застосування амлодипіну з негативними хронотропами та інотропами (а саме, бета-блокатори, кардіоселективні блокатори кальцієвих каналів і азольні протигрибкові засоби (наприклад, ітраконазол)) може зменшити силу і частоту скорочень серцевого м'яза. Особливу увагу слід приділяти перед введенням амлодипіну разом із цими препаратами в котів із порушеннями функції шлуночків.

Нешкідливість одночасного застосування амлодипіну та протиблювотних засобів доласетрону та ондансетрону в котів не була оцінена.

**5.8 Дози і способи введення тваринам різного віку**

Препарат застосовують перорально, безпосередньо у ротову порожнину або з невеликою кількість корму у рекомендованій початковій дозі 0,125 - 0,25 мг амлодипіну на 1 кг маси тіла на добу.

Через 14 діб лікування дозу можна подвоїти або збільшити до 0,5 мг амлодипіну на 1 кг маси тіла один раз на добу, якщо не досягнуто адекватної клінічної відповіді (наприклад, систолічний артеріальний тиск залишається понад 150 мм рт. ст. або зниження менш ніж на 15 % від початкового вимірювання до лікування).

|  |  |
| --- | --- |
| Маса тіла кота (кг) | Початкова доза (кількість таблеток) |
| 2,5 – 5,0 | ½ |
| 5,1 – 10,0 | 1 |
| >10,1  | 2 |

**5.9 Передозування (симптоми, невідкладні заходи, антидоти)**

У випадках випадкового передозування може виникнути оборотна гіпотонія, що може потребувати симптоматичного лікування.

Після введення препарату в дозі 0,75 мг амлодипіну/кг маси тіла та 1,25 мг амлодипіну/кг маси тіла один раз на добу протягом 6 місяців здоровим молодим дорослим котам спостерігався гіперпластичний гінгівіт,

Продовження додатку 1

до реєстраційного посвідчення

реактивна лімфоїдна гіперплазія в підщелепних лімфатичних вузлах, а також підвищена вакуолізація та гіперплазія клітин Лейдіга. При цих дозах знижувався рівень калію та хлоридів у плазмі, а також збільшувався об'єм сечі, пов'язаний зі зниженням питомої ваги сечі. Ці ефекти навряд чи спостерігатимуться в клінічних умовах при короткочасному випадковому передозуванні.

У невеликому двотижневому дослідженні толерантності в здорових котів (n=4) були введені дози від 1,75 до 2,5 мг/кг маси тіла, що призвело до летального випадку (n=1) і важкої хворобливості (n=1).

**5.10 Спеціальні застереження**

Основні причини артеріальної гіпертензії та/або супутні захворювання, а саме, гіпертиреоз, хронічна хвороба нирок і діабет, повинні бути виявлені та проліковані.

У котів ситуаційна гіпертонія (також відома як "гіпертонія білого халата") виникає як наслідок процесу вимірювання в клініці в тварини, яка в іншому випадку має нормальний артеріальний тиск. У випадку високих рівнів стресу вимірювання систолічного артеріального тиску може призвести до неправильного діагнозу гіпертонії. Рекомендується підтвердити стабільну гіпертонію шляхом повторного вимірювання систолічного артеріального тиску в різні дні перед початком терапії.

Продовження прийому препарату протягом тривалого часу повинно здійснюватися відповідно до постійної оцінки співвідношення користь/ризик, проведеної лікарем ветеринарної медицини, яка включає рутинне вимірювання систолічного артеріального тиску під час лікування (наприклад, кожні 6-8 тижнів).

**5.11 Період виведення (каренції)**

Не застосовується.

**5.12 Спеціальні застереження для осіб і обслуговуючого персоналу**

Цей препарат може знижувати артеріальний тиск. Щоб зменшити ризик випадкового споживання дітьми, не слід виймати таблетки з блістерів до моменту готовності дати їх тварині. Невикористані частини таблеток слід повернути в блістер та упаковку.

У випадку випадкового прийому всередину слід негайно звернутися до лікаря та показати лікарю листівку-вкладку або етикетку на препарат. Після роботи з препаратом слід ретельно вимити руки з милом.

Людям із відомою гіперчутливістю до амлодипіну слід уникати контакту з ветеринарним лікарським засобом. Після використання вимити руки.

**6. Фармацевтичні особливості**

**6.1 Форми несумісності**

Не встановлені.

**6.2 Термін придатності**

3 роки.

Після розділення частини таблетки слід використати протягом 24 год.

**6.3 Особливі заходи зберігання**

Зберігати окремо від продуктів харчування та кормів, у недоступному для дітей і тварин місці за температури, що не перевищує 30◦С.

**6.4 Природа і склад контейнера первинного упакування**

Поліамід/Алюміній/ПВХ-Алюмінієвий блістер, запаяний термічним способом, що містить 10 таблеток.

Картонна коробка, що містить 30, 100 та 200 таблеток.

**6.5 Особливі заходи безпеки при поводженні з препаратом або із його залишками**

Упаковку, залишки препарату потрібно утилізувати згідно з чинним законодавством.

**7. Назва та місцезнаходження власника реєстраційного посвідчення**

|  |  |
| --- | --- |
| Сева Санте Анімаль,10 авеню де ла балластіере, 33500 Лібурн, Франція. | Сeva Sante Animale10 avenue de la ballastière 33500 Libourne, France |

Продовження додатку 1

до реєстраційного посвідчення

8. Назва та місцезнаходження виробника готового продукту

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
|

|  |  |
| --- | --- |
| Сева Санте Анімаль,Боулевард де ла Коммунікатіон Зоне Авторутьєре, 53950 Луверне, Франція. | Ceva Sante AnimaleBoulevard de la CommunicationZone Autoroutiere, 53950 Louverne, France |

 |

|  |
| --- |
| Ceva Sante AnimaleBoulevard de la CommunicationZone Autoroutiere, 53950 Louverne, France |

 |

**9. Додаткова інформація**

Рекомендовано відпуск препарату за рецептом лікаря ветеринарної медицини.