

1 DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT VÉTÉRINAIRE

Amodip 1.25 mg ad us. vet., comprimés à croquer sécables pour chats

2 COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Un comprimé contient :

Substance active:

Amlodipine.....1.25 mg

(soit 1,73 mg de bésilate d'amlodipine)

Excipient:

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3 FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimé à croquer.

Comprimé oblong beige à brun clair avec une barre de sécabilité sur une face.

Les comprimés peuvent être fractionnés en deux parts égales.

4 INFORMATIONS CLINIQUES

4.1 Espèces cibles

Chats

4.2 Indications d'utilisation, en spécifiant les espèces cibles

Traitement de l'hypertension systémique chez les chats.

4.3 Contre-indications

Ne pas utiliser en cas de choc cardiogénique ou de sténose aortique grave.

Ne pas utiliser en cas d'insuffisance hépatique grave.

Ne pas utiliser en cas d'hypersensibilité au principe actif ou à l'un des excipients.

4.4 Mises en garde particulières à chaque espèce cible

La cause primaire de l'hypertension et/ou les pathologies concomitantes telles que l'hyperthyroïdie, la maladie rénale chronique et le diabète doivent être identifiées et traitées. L'administration continue du produit sur une longue période doit se faire en accord avec une évaluation du bénéfice /risque par le vétérinaire traitant incluant une mesure régulière de la pression artérielle pendant le traitement (par exemple toutes les 6 à 8 semaines).

4.5 Précautions particulières d'emploi

Précautions particulières d'emploi chez l'animal

L'amlodipine étant fortement métabolisée par le foie, il convient d'être particulièrement attentif lors de l'utilisation du produit chez les chats présentant un trouble hépatique. Aucune étude n'ayant été réalisée chez ces animaux, l'utilisation du produit doit être basée sur une évaluation du rapport bénéfice/risque par le vétérinaire.

L'administration d'amlodipine peut parfois entraîner une diminution des concentrations plasmatiques de potassium ou de chlorures. Ces concentrations doivent être suivies lors du traitement. Les chats âgés souffrant d'hypertension et d'insuffisance rénale chronique (IRC) peuvent également présenter une hypokaliémie liée à cette insuffisance rénale.

L'innocuité de l'amlodipine n'a pas été évaluée chez les chats de moins de 2,5 kg et chez les chats insuffisants cardiaques. Dans ces cas, l'utilisation du produit doit être basée sur une évaluation du rapport bénéfice /risque par le vétérinaire.

Comme les comprimés sont aromatisés, il y a un risque que les chiens et les chats les cherchent et les absorbent accidentellement. Pour cette raison, conserver les comprimés hors de portée des animaux.

Précautions particulières à prendre par la personne qui administre le médicament vétérinaire aux animaux

Ce produit diminue la pression sanguine. Afin de limiter le risque d'ingestion accidentelle par un enfant, laisser les comprimés dans leur plaquette jusqu'au moment de l'administration à l'animal.

Remettre les demi-comprimés non utilisées dans la plaquette et l'étui.

En cas d'ingestion accidentelle, demandez immédiatement conseil à un médecin et montrez-lui la notice ou l'étiquette.

Les personnes présentant une hypersensibilité connue à l'amlodipine devraient éviter tout contact avec le médicament vétérinaire.

Se laver les mains après manipulation du produit.

4.6 Effets indésirables (fréquence et gravité)

Des vomissements modérés et transitoires ont été rapportés très fréquemment durant l'essai clinique (13%). Des effets indésirables légers et transitoires tels que des troubles digestifs (ex anorexie ou diarrhée), une léthargie ou une déshydratation ont été rapportés.

A la dose de 0.25 mg/kg, une hyperplasie gingivale modérée avec augmentation de volume des nœuds lymphatiques sous-mandibulaires a été fréquemment observée chez les jeunes chats sains adultes mais pas au cours de l'essai clinique chez les chats âgés hypertendus.

La fréquence des effets indésirables est définie comme suit:

- très fréquent (effets indésirables chez plus d'1 animal sur 10 animaux traités).
- fréquent (entre 1 et 10 animaux sur 100 animaux traités).

- peu fréquent (entre 1 et 10 animaux sur 1 000 animaux traités)
- rare (entre 1 et 10 animaux sur 10 000 animaux traités)
- très rare (moins d'un animal sur 10 000 animaux traités, y compris les cas isolés)

4.7 Utilisation en cas de gestation, de lactation ou de ponte

Les études de toxicité chez les rongeurs n'ont pas mis en évidence d'effets tératogènes ou reprotoxiques.

L'innocuité du médicament vétérinaire n'a pas été établie en cas de gestation ou de lactation.

L'utilisation du produit doit être basée sur une évaluation du rapport bénéfice /risque par le vétérinaire traitant.

4.8 Interactions médicamenteuses et autres formes d'interactions

L'utilisation concomitante de l'amlodipine et d'autres agents réduisant la pression sanguine peut entraîner une hypotension. Ces agents incluent : les diurétiques, les bêtabloquants, les autres inhibiteurs calciques, les inhibiteurs du système rénine - angiotensine - aldostérone (inhibiteurs de la rénine, antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II, inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (IECA) et antagonistes de l'aldostérone), autres vasodilatateurs et alpha-2 agonistes.

Cependant, aucun cas d'hypotension résultant de l'association de l'amlodipine avec l'IECA bénazépril n'a été mise en évidence lors de l'essai clinique réalisé sur des chats souffrant d'hypertension.

L'administration concomitante d'amlodipine et de chronotropes et inotropes négatifs (tels que les bêtabloquants, les inhibiteurs calciques cardioselectifs et les antifongiques azolés (ex. itraconazole)) est susceptible de réduire le rythme et la force de contraction du muscle cardiaque.

Avant d'associer l'amlodipine avec ces produits, une attention particulière doit être accordée aux chats souffrant d'une dysfonction ventriculaire.

L'administration concomitante de l'amlodipine et des agents antiémétiques dolasétron et ondansétron n'a pas été évaluée chez le chat.

4.9 Posologie et voie d'administration

Voie orale.

Les comprimés d'amlodipine doivent être administrés oralement avec ou sans nourriture à la dose de départ recommandée de 0,125 -0,25 mg d'amlodipine/kg/jour.

Après 14 jours de traitement, la dose peut être doublée ou augmentée jusqu'à 0,5 mg/kg une fois par jour si une réponse clinique adéquate n'a pas été obtenue (ex: pression systolique

restant supérieure à 150 mm Hg ou une diminution inférieure à 15 % de la valeur initiale avant traitement.)

Poids du chat (kg)	Dose de départ (nombre de comprimés)
2,5 – 5,0	0,5
5,1 – 10,0	1
10,1 et plus	2

Les comprimés sont aromatisés. Ils peuvent être administrés directement à l'animal ou avec une petite quantité de nourriture.

Le traitement doit être instauré immédiatement lorsque l'hypertension a été diagnostiquée à la suite d'une lésion d'un organe cible chez le chat.

Si une hypertension systémique est constatée lors d'une mesure de la pression artérielle de routine réalisée soit à l'occasion d'un examen gériatrique soit chez des animaux avec p.ex. une maladie rénale chronique, une hyperthyroïdie, ou une tumeur des surrénales, le chat devrait être examiné quant à la présence de lésions des organes cibles. En l'absence de lésions des organes cibles, la mesure de la pression artérielle doit être idéalement effectuée à deux reprises au moins à moins de deux semaines d'intervalle et le traitement ne doit être instauré que si le diagnostic d'hypertension est confirmé.

4.10 Surdosage (symptômes, conduite d'urgence, antidotes), si nécessaire

Une hypotension réversible peut se produire lors de surdosage accidentel. Le traitement est symptomatique. Après une administration de 0,75 mg d'amlodipine/kg et 1,25 mg d'amlodipine /kg une fois par jour pendant 6 mois à des chats jeunes adultes et sains, des signes tels que gingivite hyperplasique, hyperplasie lymphoïde réactive au niveau des nœuds lymphatiques mandibulaires et une augmentation de la vacuolisation des cellules de Leydig avec hyperplasie ont été observés.

A la même dose, une baisse des concentrations plasmatiques de potassium et de chlorure et une augmentation du volume urinaire associée à une baisse de la densité urinaire ont été observées. La survenue de ces effets est peu probable dans des conditions cliniques lors d'un surdosage accidentel de courte durée.

Dans une étude de tolérance de deux semaines, des doses entre 1, 75 mg/kg et 2,5 mg/kg ont été administrées à des chats sains (n=4), une mortalité (n=1) et une sévère morbidité (n=1) ont été constatées.

4.11 Temps d'attente

Sans objet.

5 PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

Groupe pharmacothérapeutique: Inhibiteurs calciques à effet principalement vasculaire

Code ATCvet: QC08CA01

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

L'amlodipine est un inhibiteur des canaux calciques voltage dépendants appartenant à la classe des dérivés de la dihydropyridine, qui se lie de façon sélective aux canaux de type L que l'on trouve au niveau des muscles lisses vasculaires, du muscle cardiaque et du tissu nodal.

L'amlodipine se fixe surtout sur les canaux calciques de la musculature lisse vasculaire, et agit donc préférentiellement en diminuant la résistance vasculaire. L'effet hypotenseur de l'amlodipine est lié principalement à son effet dilatateur de la paroi des artères et des artérioles, alors qu'elle a peu d'effet sur la circulation veineuse. La durée et le déclin de l'effet hypotenseur sont dose-dépendants.

Bien que l'amlodipine ait une plus grande affinité pour les canaux calciques de type L, elle peut également agir sur les canaux du muscle cardiaque et du tissu nodal. Une diminution de la fréquence cardiaque et un effet inotrope négatif ont été observés *in vitro* sur le cœur isolé de cobaye. Au cours d'une étude de tolérance de 26 semaines conduite chez le chat, l'administration orale d'amlodipine, à la dose de 0.25 à 1.25 mg/kg n'a pas influencé le rythme cardiaque et aucune anomalie n'a été observée à l'électrocardiogramme (ECG).

La liaison de l'amlodipine aux canaux calciques de type L est lente, ce qui permet d'éviter une chute rapide de la pression artérielle susceptible d'induire une tachycardie réflexe par stimulation des barorécepteurs. Chez le chat hypertendu, une administration unique quotidienne d'amlodipine, permet une réduction cliniquement significative de la pression artérielle et, en raison de son action lente, une hypotension aiguë et une tachycardie réflexe sont peu susceptibles de se produire.

Des données *in vitro* ont révélé une amélioration de la dysfonction endothéliale par augmentation de la production d'oxyde nitrique et par le biais d'actions anti-oxydantes et anti-inflammatoires. Chez l'homme, c'est un effet important car une dysfonction endothéliale est associée à l'hypertension artérielle, la maladie coronarienne et le diabète qui sont des pathologies dans lesquelles l'amlodipine peut faire partie du traitement. Chez le chat, l'importance de ces effets additionnels n'est pas encore démontrée car le rôle de la dysfonction endothéliale dans la physio-pathologie de l'hypertension artérielle n'a pas encore été étudié.

Les reins constituent, tout comme le cœur, les yeux et le système nerveux central, des organes cibles majeurs de l'hypertension de par le fait qu'ils reçoivent 20 à 25 % du débit sanguin et que la pression du lit vasculaire rénal (le lit capillaire glomérulaire) qui facilite la formation du filtrat glomérulaire est élevée. On considère que les inhibiteurs des canaux calciques tels que l'amlodipine dilatent préférentiellement l'artériole afférente par rapport à l'artériole efférente. Cela augmente la pression intra-glomérulaire, ce qui augmente la filtration glomérulaire mais est aussi potentiellement nocif pour les reins. Etant donné que les IECA dilatent préférentiellement l'artériole efférente, ils diminuent la pression intraglomérulaire et diminuent fréquemment l'intensité de la protéinurie. C'est pourquoi l'association d'IECA et d'inhibiteurs des canaux calciques pourrait être bénéfique essentiellement aux chats hypertendus présentant une protéinurie.

Dans une étude clinique sur des chats de propriétaires, un échantillon représentatif de chats souffrant d'hypertension persistante (pression artérielle systolique (PAS) > 165 mmHg) a été randomisé en deux groupes recevant une fois par jour soit de l'amlodipine (dose initiale de 0,125-0,25 mg/kg pouvant aller jusqu'à 0,25 - 0,50 mg/kg si une réponse satisfaisante n'était pas obtenue au bout de 14 jours de traitement) soit un placebo. La PAS a été mesurée au bout de 28 jours, le traitement était considéré comme efficace si la PAS était réduite de 15 % ou plus par rapport à la valeur initiale avant traitement, ou si la PAS était inférieure à 150 mmHg. 25 chats sur 40 (62,5%) ayant reçu de l'amlodipine ont été traités avec succès versus 6 chats sur 34 (17,6%) ayant reçu le placebo. Il a été établi que les animaux traités avec l'amlodipine avaient 8 fois plus de chances de réussite du traitement que ceux ayant reçu le placebo (Odd Ratio : 7,94, 95 % intervalle de confiance 2,62 - 24,09).

5.2 Caractéristiques pharmacocinétiques

Absorption

Après administration orale à la dose thérapeutique, l'amlodipine est bien absorbée. Un pic plasmatique est obtenu 3 à 6 heures après administration.

Après administration d'une dose unique de 0,25 mg/kg à des sujets à jeun, la biodisponibilité absolue est estimée à 74 % et le pic plasmatique est de 25 ng/ml. L'absorption de l'amlodipine n'est pas influencée par la prise simultanée de nourriture chez l'homme. En pratique, les comprimés d'amlodipine peuvent être administrés avec ou sans nourriture chez le chat.

Distribution

Le pKa de l'amlodipine est de 8,6. L'amlodipine est fortement liée aux protéines plasmatiques. *In vitro*, la liaison de l'amlodipine aux protéines plasmatiques chez le chat est de 97 %. Le volume de distribution est d'environ 10 L/kg.

Biotransformation

L'amlodipine est principalement métabolisée par le foie chez les animaux de laboratoire et chez l'homme. Aucun métabolite connu n'a d'activité pharmacologique. Les métabolites de l'amlodipine retrouvés *in vitro* dans des hépatocytes de chat ont tous été identifiés au préalable dans des hépatocytes humains, de rat et de chien en incubation. Ainsi, aucun d'entre eux n'est spécifique au chat.

Élimination

La demi-vie d'élimination plasmatique moyenne de l'amlodipine est de 53 heures chez le chat sain. A 0.125 mg/kg/jour, les concentrations plasmatiques d'amlodipine atteignent l'équilibre en deux semaines chez les chats sains. La clairance plasmatique totale chez le chat sain est estimée à 2,3 ml/min/kg.

La balance d'excrétion a été caractérisée chez l'homme et chez plusieurs espèces animales mais pas chez le chat. Chez le chien, une distribution égale de la radioactivité a été retrouvée dans l'urine et dans les fèces.

6 INFORMATIONS PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Arôme artificiel poulet à base de levure
Levure sèche de *Saccharomyces cerevisiae*
Malt d'orge, extrait sec avec de l'eau
Cellulose microcristalline
Mannitol
Croscarmellose de sodium
Stéarate de magnésium
Silice colloïdale anhydre

6.2 Incompatibilités majeures

Sans objet.

6.3 Durée de conservation

Durée de conservation du médicament vétérinaire tel que conditionné pour la vente : 3 ans
Durée de conservation des demi-comprimés : 24 heures

6.4 Précautions particulières de conservation

À conserver à une température ne dépassant pas 30°C.
Les demi-comprimés non utilisés doivent être conservés dans la plaquette thermoformée.

6.5 Nature et composition du conditionnement primaire

Boîte de 3 plaquettes thermoformées polyamide/aluminium/PVC - aluminium de 10 comprimés sécables

Boîte de 10 plaquettes thermoformées polyamide/aluminium/PVC - aluminium de 10 comprimés sécables

Boîte de 20 plaquettes thermoformées polyamide/aluminium/PVC - aluminium de 10 comprimés sécables.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6 Précautions particulières à prendre lors de l'élimination de médicaments vétérinaires non utilisés ou de déchets dérivés de l'utilisation de ces médicaments

Tous médicaments vétérinaires non utilisés ou déchets dérivés de ces médicaments doivent être éliminés conformément aux exigences locales.

7 TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Biokema SA

Ch. de la Chatanerie 2

1023 Crissier

021 633 31 31

hotline@biokema.ch

8 NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Swissmedic 67'207 001 Boîte de 3x10 comprimés

Swissmedic 67'207 002 Boîte de 10x10 comprimés

Swissmedic 67'207 003 Boîte de 20x10 comprimés

Catégorie de remise B : remise sur ordonnance vétérinaire

9 DATE DE PREMIÈRE AUTORISATION/RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION

Date de première autorisation: 05.09.2019

10 DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE

25.01.2019

INTERDICTION DE VENTE, DÉLIVRANCE ET/OU D'UTILISATION

Sans objet.