

ПРИЛОЖЕНИЕ I
КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

1. НАИМЕНОВАНИЕ НА ВЕТЕРИНАРНИЯ ЛЕКАРСТВЕН ПРОДУКТ

Cardalis 2,5 mg/20 mg таблетки за дъвчене за кучета

Cardalis 5 mg/40 mg таблетки за дъвчене за кучета

Cardalis 10 mg/80 mg таблетки за дъвчене за кучета

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всяка таблетка за дъвчене съдържа:

Активни вещества:

| | Benazepril hydrochloride (HCl) (benazeprilum HCl) | Spirolactone (spironolactonum) |
|--|--|---|
| Cardalis 2,5 mg/20 mg таблетки за дъвчене | 2,5 mg | 20 mg |
| Cardalis 5 mg/40 mg таблетки за дъвчене | 5 mg | 40 mg |
| Cardalis 10 mg/80 mg таблетки за дъвчене | 10 mg | 80 mg |

Помощни вещества:

| Качествен състав на помощните вещества и другите съставки |
|--|
| Lactose monohydrate |
| Cellulose, microcrystalline |
| Povidone K30 |
| Artificial beef flavour |
| Compressible sugar |
| Crospovidone |
| Magnesium stearate |

Кафяви овкусени продълговати таблетки за дъвчене с делителна линия.
Таблетките за дъвчене могат да бъдат разделени на еднакви половинки.

3. КЛИНИЧНА ИНФОРМАЦИЯ

3.1 Видове животни, за които е предназначен ВЛП

Кучета.

3.2 Показания за употреба за всеки вид животни, за който е предназначен продуктът

За лечение на конгестивна сърдечна недостатъчност, причинена от хронично дегенеративно заболяване на клапите при кучета (в комбинация с диуретици, където е необходимо).

3.3 Противопоказания

Да не се използва по време на бременност или лактация (виж т. 3.7).

Да не се използва при животни, използвани или които ще бъдат използвани за развъдни цели.

Да не се използва при кучета, страдащи от хипоадренкортицизъм, хиперкалиемия или хипонатриемия.

Да не се използва съвместно с нестероидни противовъзпалителни средства (НСПВС) при кучета с бъбречна недостатъчност.

Да не се използва при свръхчувствителност към инхибитори на ангиотензин-конвертиращия ензим (АСЕ-инхибитори) или към някое(и) от помощните вещества.

Да не се използва при случаи на сърдечна недостатъчност вследствие на стеноза на аортата или пулмоналната артерия.

3.4 Специални предупреждения

Няма.

3.5 Специални предпазни мерки при употреба

Специални предпазни мерки за безопасна употреба при видовете животни, за които е предназначен ВЛП:

Преди започване на комбинирана терапия с benazepril и spironolactone трябва да бъдат преценени бъбречната функция и серумните нива на калия, особено при кучета, които могат да страдат от хипоадренкортицизъм, хиперкалемия или хипонатриемия. За разлика от хората, при кучетата, при проведените клинични опити не е наблюдавано повишаване на случаите на хиперкалиемия при тази комбинация. При кучета с увредена бъбречна функция, обаче се препоръчва редовно проследяване на бъбречната функция и серумните нива на калия, тъй като може да има повишен риск от хиперкалиемия по време на лечението с ветеринарния лекарствен продукт.

Тъй като spironolactone има антиандрогенен ефект, не се препоръчва прилагането на ветеринарния лекарствен продукт на подрастващи животни.

При проучване за безопасност е наблюдавана обратима атрофия на простатата при некастрирани мъжки кучета, лекувани с препоръчителна доза spironolactone.

Ветеринарният лекарствен продукт трябва да се прилага внимателно при пациенти с чернодробна дисфункция, тъй като spironolactone претърпява дълга чернодробна биотрансформация.

Специални предпазни мерки за лицата, прилагащи ветеринарния лекарствен продукт на животните:

Хора с установена свръхчувствителност към benazepril или spironolactone трябва да избягват контакт с ветеринарния лекарствен продукт.

Бременни жени трябва да работят с продукта много внимателно, за да избегнат случайно перорално излагане, защото е установено, че АСЕ-инхибиторите могат да влияят на плода по време на бременността при хората.

При случайно поглъщане, особено при деца, може да доведе до неблагоприятни реакции, като сънливост, гадене, повръщане и диария, и кожни обриви.

При случайно поглъщане, незабавно да се потърси медицински съвет, като на лекаря се предостави листовката или етикета на продукта.

Измийте ръцете си след употреба.

Специални предпазни мерки за защита на околната среда:

Не е приложимо.

3.6 Неблагоприятни реакции

Кучета:

| | |
|--|---|
| Много редки (по-малко от 1 на 10 000 третирани животни, включително изолирани съобщения): | Повръщане, диария Сърбеж Летаргия, умора, липса на апетит Атаксия, липса на координация Повишени нива на креатинин ¹ |
|--|---|

¹ Може да се появи в началото на лечението при кучета с хронично бъбречно заболяване, поради действието на беназеприла. Умереното повишаване на плазмените концентрации на креатинина след приложение на АСЕ инхибитори е съвместимо с намаляването на гломерулната хипертония, предизвикана от тези вещества и следователно не е непременно причина за спиране на терапията при липса на други признаци.

Съобщаването на неблагоприятни реакции е важно. Това позволява непрекъснат мониторинг на безопасността на ветеринарния лекарствен продукт. Съобщенията трябва да се изпращат, за предпочитане чрез ветеринарен лекар, или на притежателя на разрешението за търговия, или на националния компетентен орган чрез националната система за съобщаване. За съответните данни за връзка вижте също листовката.

3.7 Употреба по време на бременност, лактация или яйценосене

Бременност и лактация:

Да не се прилага по време на бременност и лактация. Опитите с benazepril и spironolactone при лабораторни животни (плъхове) са показали ембрионална токсичност (малформации на уринарния тракт на плода) при дози, които не са токсични за майката.

3.8 Взаимодействие с други ветеринарни лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Фуросемидът е бил използван заедно с тази комбинация от benazepril hydrochloride и spironolactone при кучета със сърдечна недостатъчност, без никакви клинични доказателства за неблагоприятни реакции.

Едновременното прилагане на този ветеринарен лекарствен продукт с други понижаващи кръвното налягане вещества (като блокери на калциевите канали, β-блокери или диуретици), анестетици или седативи може потенциално да доведе до засилване на хипотензивните ефекти.

Едновременното прилагане на този ветеринарен лекарствен продукт с други запазващи калия продукти (като β-блокери, блокери на калциевите канали, ангиотензин рецепторни блокери) може потенциално да доведе до хиперкалиемия (виж точка 3.5).

Едновременната употреба на НСПВС с този ветеринарен лекарствен продукт може да намали неговият антихипертензивен ефект, неговият натриуретичен ефект и да увеличи нивото на серумния калий. Затова кучета, третирани едновременно с НСПВС трябва да бъдат внимателно проследявани и правилно хидратирани.

Прилагането на деоксикортикостерон с продукта може да доведе до умерено понижаване на натриуретичния ефект (намаляване на отделянето на натрий с урината) на спиронолактона.

Spironolactone понижава елиминирането на дигоксина и така плазмената концентрация на дигоксина се покачва. Тъй като терапевтичният индекс за дигоксина е много тесен, препоръчва се внимателно следене на кучетата, приемащи заедно дигоксин и комбинацията от benazepril hydrochloride и spironolactone.

Spironolactone може да причини както индукция, така и инхибиране на цитохром Р450 ензимите и така може да повлияе метаболизма на други вещества, използващи тези метаболитни пътища. Затова ветеринарният лекарствен продукт трябва да бъде използван с повишено внимание с

други ветеринарни лекарствени продукти, които индуцират, инхибират или се метаболизират от тези ензими.

3.9 Начин на приложение и дозировка

Перорално приложение.

Този комбиниран ветеринарен лекарствен продукт трябва да бъде използван само при кучета, които се нуждаят от прилагане и на двете активни вещества в тази фиксирана доза.

Таблетките задъвчене трябва да се прилагат на кучетата веднъж на ден при доза от 0.25 mg/kg телесна маса (т.м) benazepril hydrochloride и 2 mg/kg т.м. spironolactone, според следната таблица.

Таблетките за дъвчене трябва да се прилагат с храната – поставени в малко храна, като се предлага преди основното хранене или в самата храна. Таблетките за дъвчене съдържат аромат телешко за подобряване на вкуса и при клиничните опити са били приети и консумирани от кучетата доброволно в 92% от случаите, когато са били предлагани заедно с или без храна.

| Телесна маса на кучето (kg) | Концентрация и брой на таблетките за дъвчене, които да бъдат приложени: | | |
|-----------------------------|---|---|--|
| | Cardalis 2,5 mg/20 mg таблетки за дъвчене | Cardalis 5 mg/40 mg таблетки за дъвчене | Cardalis 10 mg/80 mg таблетки за дъвчене |
| 2,5 - 5 | ½ | | |
| 5 - 10 | 1 | | |
| 10 - 20 | | 1 | |
| 20 - 40 | | | 1 |
| 40 - 60 | | | 1 + ½ |
| 60 - 80 | | | 2 |

3.10 Симптоми на предозирание (и когато е приложимо — процедури на действие при спешни случаи и антидоти)

След прилагане на до 10 пъти по-висока от препоръчаната доза (2,5 mg/kg т.м. benazepril hydrochloride, 20 mg/kg т.м. spironolactone) на здрави кучета са били наблюдавани дозо-зависими неблагоприятни реакции (виж т. 3.6).

Всекидневно предозирание при здрави кучета от 6 пъти (1.5 mg/kg т.м. benazepril hydrochloride и 12 mg/kg т.м. спиронолактон) и 10 пъти (2,5 mg/kg т.м. benazepril hydrochloride и 20 mg/kg т.м. spironolactone) над препоръчаната доза води до леко дозо-зависимо намаляване на обема на червените кръвни клетки в кръвта. Това съвсем леко намаляване, обаче е преходно и обемът им се възстановява в нормалните граници, така че находката не се счита да е от клинично значение.

Също така е наблюдавано дозо-зависима, но умерена компенсаторна физиологична хипертрофия на *zona glomerulosa* на надбъбречните жлези при дози 3 пъти и повече от препоръчаната. Тази хипертрофия не изглежда да е свързана с някаква патология и е обратима – изчезва след прекратяване на третирането.

При случайно поглъщане на голямо количество от таблетките за дъвчене от ветеринарния лекарствен продукт от кучето, няма специфичен антидот или лечение. Тогава се препоръчва предизвикване на повръщане, стомашна промивка (в зависимост от риска) и следене на електролитите. Трябва да бъде осигурено симптоматично лечение, например флуидна терапия.

3.11 Специални ограничения за употреба и специални условия за употреба, включително ограничения за употребата на антимикробни и противопаразитни ветеринарни лекарствени продукти, с цел да се ограничи рискът от развитие на резистентност

Не е приложимо.

3.12 Карентни срокове

Не е приложимо.

4. ФАРМАКОЛОГИЧНА ИНФОРМАЦИЯ

4.1 Ветеринарен лекарствен анатомо-терапевтичен код (ATCvet Code):

QC09BA07.

4.2 Фармакодинамика

Spironolactone и неговите активни метаболити (включително 7 α -тиометил-спиронолактон и канренон) действат като специфични антагонисти на алдостерона и упражняват ефектите си чрез компетативно свързване с минералкортикоидните рецептори, разположени в бъбреците, сърцето и кръвоносните съдове. В бъбреците spironolactone инхибира предизвиканото от алдостерона задържане на натрий и води до повишаване на екскрецията на натрия и последващо повишаване екскрецията на вода и задържане на калий. Това води до намаляване на екстрацелуларния обем течности и съответно до намаляване претоварването на сърцето и налягането в лявото предсърдие. Резултатът е подобряване на сърдечната функция. Spironolactone предотвратява вредните ефекти на алдостерона върху сърдечносъдовата система. Въпреки, че точният механизъм на действие все още не е добре определен, алдостеронът води до появата на миокардиална фиброза, миокардиално и съдово ремоделиране и ендотелиална дисфункция. Експериментални модели с кучета показват, че дългосрочната терапия с алдостеронов антагонист предотвратява прогресиращата дисфункция на лявата камера и отслабва ремоделирането на лявата камера при кучета с хронична сърдечна недостатъчност.

Benazepril hydrochloride е пролекарство, което се хидролизира *in vivo* в неговият активен метаболит – беназеприлат. Беназеприлатът е мощен и селективен инхибитор на ангиотензин конвертиращият ензим (АСЕ) и така предотвратява превръщането на неактивния ангиотензин I в активен ангиотензин II. Следователно той блокира ефектите на ангиотензин II, включващи вазоконстрикция и на артериите и на вените, задържане на натрий и вода от бъбреците.

Ветеринарният лекарствен продукт предизвиква дълготрайно инхибиране на плазмената АСЕ активност при кучета, с над 95% инхибиране при пикова концентрация и значителна активност (>80%), продължаваща 24 часа след дозиране.

Комбинирането на spironolactone и benazepril е полезно, тъй като и двете вещества действат на ренин-ангиотензин-алдостероновата система (RAAS), но на различни нива по каскадата.

Беназеприлатът, чрез предотвратяване формирането на Ангиотензин II, инхибира вредните ефекти от вазоконстрикцията и стимулираното освобождаване на алдостерона. Освобождаването на алдостерона, обаче, не се контролира напълно от АСЕ-инхибитори, защото Ангиотензин II се образува също така не само чрез АСЕ пътища, като например химаза (феномен, известен като „алдостеронов пробив“). Секрецията на алдостерон може да бъде стимулирана от фактори, различни от Ангиотензин II, особено увеличаване на K⁺ или АСТН. Затова, за да се постигне по-добро инхибиране на вредните последствия от свръхактивността на RAAS при сърдечна недостатъчност е препоръчително да се използват алдостероновы антагонисти като spironolactone едновременно с АСЕ инхибитори за специфично блокиране на

активността на алдостерона (независимо откъде произхожда) чрез компетативен антагонизъм на минералкортикоидните рецептори. Проведените клинични изпитвания за преживяемостта на кучета с конгестивна сърдечна недостатъчност показват че, фиксираната комбинация увеличава очакваната продължителност на живота при кучетата и намалява с 89 % риска от сърдечна смъртност при кучетата, лекувани със spironolactone в комбинация с benazepril (като hydrochloride) в сравнение с кучета, лекувани само с benazepril (“Смъртност” се определя като смърт или евтаназия вследствие на сърдечна недостатъчност). Тази комбинация също може да доведе до по-бързо намаляване на кашлицата и подобряване на активността и по-бавно влошаване на кашлицата, сърдечните тонове и апетита на животните.

Леко покачване на стойностите на алдостерона в кръвта може да бъде наблюдавано при животните по време на лечението. Смята се, че това се дължи на активирането на механизми за обратна връзка без неблагоприятни клинични последици. Може да има дозо-зависима хипертрофия на *zona glomerulosa* на надбъбречната жлеза при високи дози. При теренните опити, проведени при кучета с хронично дегенеративно заболяване на клапите, 85,9 % от кучетата са показали добро приемане на терапията ($\geq 90\%$ от предписаните таблетки за дъвчене са успешно приложени) за период от три месеца.

4.3 Фармакокинетика

Фармакокинетиката на spironolactone се основава на неговите метаболити, тъй като той е нестабилен при изследване.

Резорбция

След перорално приложение на spironolactone на кучета е демонстрирано, че три метаболита достигат нива от 32% до 49% от приложената доза. Храната повишава бионаличността от 80% до 90%. Последващото перорално приложение на 2 до 4 mg/kg увеличава резорбцията линейно над границите на вариране.

След многократни перорални дози от 2 mg spironolactone на kg (с 0.25 mg benazepril hydrochloride на kg) за 7 последователни дни не е наблюдавана акумулация. Стабилни средни C_{max} от 324 mcg/L и 66 mcg/L са достигнати за първичните метаболити - 7 α -тиометил-спиронолактон и канренон, след съответно 2 и 4 часа. Стабилни нива се достигат на втория ден.

Пикови нива на benazepril hydrochloride се достигат бързо след перорално приложение и намаляват също бързо, тъй като активното вещество се преобразува от чернодробните ензими до беназеприлат. Останалата част е от непроменен benazepril и хидрофилни метаболити. Системната бионаличност на benazepril е непълна поради непълна резорбция и изхвърляне чрез метаболизъм. Няма значителна разлика във фармакокинетиката на беназеприлата когато беназеприлът е бил даден на гладно или след храна.

След многократно перорално прилагане на 0.25 mg benazepril hydrochloride на kg (с 2 mg spironolactone на kg) за 7 последователни дни, пикова концентрация (C_{max} от 52.4 ng/ml) е постигната за T_{max} от 1.4 часа.

Разпределение

Средния обем на разпределение на 7 α -тиометил-спиронолактона и канренона са приблизително съответно 153 L и 177 L.

Средното време на оставане (MRT) на метаболитите варира от 9 до 14 часа и те се разпределят предимно в стомашно-чревния тракт, бъбреците, черния дроб и надбъбречните жлези.

Benazepril и беназеприлатът се разпределят бързо, главно в черния дроб и бъбреците.

Биотрансформация

Spironolactone се метаболизира бързо и цялостно в черния дроб до неговите активни метоболити, 7 α -тиометил-спиронолактон и канренон, които са първичните метаболити при кучето. След едновременно прилагане на spironolactone (2 mg/kg т.м) и benazepril hydrochloride (0.25 mg/kg т.м) терминалните плазмени полуживоти са 7 часа и 6 часа съответно за канренона и 7 α -тиометил-спиронолактона.

Концентрациите на беназеприлата намаляват двуфазно: първоначалната бърза фаза представя елиминирането на свободното активно вещество, докато терминалната фаза отразява освобождаването на беназеприлата, който е бил свързан с АСЕ, главно в тъканите. След едновременно прилагане на spironolactone (2 mg/kg т.м) и benazepril hydrochloride (0.25 mg/kg т.м) терминалният плазмен полу-живот на беназеприлата ($t_{1/2}$) е 18 часа. Benazepril и беназеприлатът са екстензивно свързани с плазмените протеини и в тъканите се намират главно в черния дроб и в бъбреците.

Повтарящото се прилагане на benazepril води до лека биоаккумуляция на беназеприлатът, като стабилно ниво се постига за няколко дни.

Елиминиране

Spironolactone се екскретира главно чрез неговите метаболити. Плазмените клиръниси на канренона и на 7 α -тиометил-спиронолактона са съответно 1.5 L/час/kg т.м. и 0.9 L/час/kg т.м. След перорално прилагане на радиомаркиран spironolactone на кучета, 70 % от дозата е открита във фекалиите и 20 % в урината.

Беназеприлатът се екскретира чрез жлъчката и урината при кучетата. Клирънсът на беназеприлата при кучетата не се влияе от нарушена бъбречна функция и затова не се налага коригиране на дозата на беназеприлатът в случаи на бъбречна недостатъчност.

5. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

5.1 Основни несъвместимости

Не е приложимо.

5.2 Срок на годност

Срок на годност на крайния ветеринарен лекарствен продукт: 2 години.

Срок на годност след първо отваряне на първичната опаковка: 6 месеца.

5.3 Специални условия за съхранение

Този ветеринарен лекарствен продукт не изисква никакви специални условия за съхранение.

5.4 Вид и състав на първичната опаковка

Бяла пластмасова (HDPE) бутилка с трудна за отваряне от деца капачка в картонена кутия.

Размер на опаковката: 30 или 90 таблетки за дъвчене от 2.5 mg/20 mg, 5 mg/40 mg или 10 mg/80 mg.

Не всички размери на опаковката могат да бъдат предлагани на пазара.

5.5 Специални мерки за унищожаване на неизползвани продукти или остатъци от тях

Ветеринарните лекарствени продукти не трябва да бъдат изхвърляни чрез отпадни води или битови отпадъци.

Използвайте програми за връщане при унищожаването на неизползвани ветеринарни лекарствени продукти или остатъци от тях в съответствие с изискванията на местното законодателство и с всички национални системи за събиране, приложими за съответния ветеринарен лекарствен продукт.

6. ИМЕ НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА ТЪРГОВИЯ

Ceva Santé Animale

7. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА ТЪРГОВИЯ

EU/2/12/142/001 (1 x 30 таблетки за дъвчене, 2.5 mg/20 mg)

EU/2/12/142/002 (1 x 90 таблетки за дъвчене, 2.5 mg/20 mg)

EU/2/12/142/003 (1 x 30 таблетки за дъвчене, 5 mg/40 mg)

EU/2/12/142/004 (1 x 90 таблетки за дъвчене, 5 mg/40 mg)

EU/2/12/142/005 (1 x 30 таблетки за дъвчене, 10 mg/80 mg)

EU/2/12/142/006 (1 x 90 таблетки за дъвчене, 10 mg/80 mg)

8. ДАТА НА ПЪРВОТО ИЗДАВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА ТЪРГОВИЯ

Дата на първото издаване на разрешението за търговия: 23/07/2012

9. ДАТА НА ПОСЛЕДНАТА РЕДАКЦИЯ НА КРАТКАТА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

ДД/ММ/ГГГГ

10. КЛАСИФИКАЦИЯ НА ВЕТЕРИНАРНИТЕ ЛЕКАРСТВЕНИ ПРОДУКТИ

Да се отпуска само по лекарско предписание.

Подробна информация за този ветеринарен лекарствен продукт може да намерите в базата данни на Съюза относно продуктите (<https://medicines.health.europa.eu/veterinary>).

ПРИЛОЖЕНИЕ II

ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ КЪМ РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА ТЪРГОВИЯ

Няма.

ПРИЛОЖЕНИЕ III
ЕТИКЕТ И ЛИСТОВКА

А. ЕТИКЕТИ

ИНФОРМАЦИЯ, КОЯТО СЕ ИЗПИСВА ВЪРХУ ВЪНШНАТА ОПАКОВКА

Картонена кутия с 1 бутилка от 30 таблетки за дъвчене
Картонена кутия с 1 бутилка от 90 таблетки за дъвчене

1. НАИМЕНОВАНИЕ НА ВЕТЕРИНАРНИЯ ЛЕКАРСТВЕН ПРОДУКТ

Cardalis 2,5 mg/20 mg таблетки за дъвчене
Cardalis 5 mg/40 mg таблетки за дъвчене
Cardalis 10 mg/80 mg таблетки за дъвчене

2. КОЛИЧЕСТВО НА АКТИВНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Всяка таблетка за дъвчене съдържа:

Кучета с тегло 2.5 до 10 kg: benazepril HCl 2,5 mg, spironolactone 20 mg
Кучета с тегло 10 до 20 kg: benazepril HCl 5 mg, spironolactone 40 mg
Кучета с тегло 20 до 80 kg: benazepril HCl 10 mg, spironolactone 80 mg

3. РАЗМЕР НА ОПАКОВКАТА

30 таблетки за дъвчене
90 таблетки за дъвчене

4. ВИДОВЕ ЖИВОТНИ, ЗА КОИТО Е ПРЕДНАЗНАЧЕН ВЛП

Кучета.

5. ТЕРАПЕВТИЧНИ ПОКАЗАНИЯ

6. НАЧИНИ НА ПРИЛОЖЕНИЕ

Перорално приложение.

7. КАРЕНТНИ СРОКОВЕ

8. СРОК НА ГОДНОСТ

Ехр. {мм/гггг}
След отваряне използвай в рамките на 6 месеца.
След отваряне, използвай до ...

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ ЗА СЪХРАНЕНИЕ

10. НАДПИСЪТ „ПРЕДИ УПОТРЕБА ПРОЧЕТЕТЕ ЛИСТОВКАТА“

Преди употреба прочетете листовката.

11. НАДПИСЪТ “САМО ЗА ВЕТЕРИНАРНОМЕДИЦИНСКА УПОТРЕБА”

Само за ветеринарномедицинска употреба.

12. НАДПИСЪТ ”ДА СЕ СЪХРАНЯВА ДАЛЕЧ ОТ ПОГЛЕДА И НА НЕДОСТЪПНИ ЗА ДЕЦА МЕСТА”

Да се съхранява далеч от погледа и на недостъпни за деца места.

13. ИМЕ НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕ ЗА ТЪРГОВИЯ



Ceva Santé Animale

14. НОМЕРА НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА ТЪРГОВИЯ НА ВЛП

EU/2/12/142/001 (1 x 30 таблетки за дъвчене 2.5 mg/20 mg)
EU/2/12/142/002 (1 x 90 таблетки за дъвчене 2.5 mg/20 mg)
EU/2/12/142/003 (1 x 30 таблетки за дъвчене 5 mg/40 mg)
EU/2/12/142/004 (1 x 90 таблетки за дъвчене 5 mg/40 mg)
EU/2/12/142/005 (1 x 30 таблетки за дъвчене 10 mg/80 mg)
EU/2/12/142/006 (1 x 90 таблетки за дъвчене 10 mg/80 mg)

15. ПАРТИДЕН НОМЕР

Lot {номер}

**ИНФОРМАЦИЯ, КОЯТО ТРЯБВА ДА БЪДЕ ИЗПИСАНА ВЪРХУ ПЪРВИЧНАТА
ОПАКОВКА**

Бутилка с 30 таблетки за дъвчене
Бутилка с 90 таблетки за дъвчене

1. НАИМЕНОВАНИЕ НА ВЕТЕРИНАРНИЯ ЛЕКАРСТВЕН ПРОДУКТ

Cardalis 2,5 mg/20 mg таблетки за дъвчене
Cardalis 5 mg/40 mg таблетки за дъвчене
Cardalis 10 mg/80 mg таблетки за дъвчене

2. КОЛИЧЕСТВО НА АКТИВНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Всяка таблетка за дъвчене съдържа:

Кучета с тегло 2.5 до 10 kg: benazepril HCl 2,5 mg, spironolactone 20 mg
Кучета с тегло 10 до 20 kg: benazepril HCl 5 mg, spironolactone 40 mg
Кучета с тегло 20 до 80 kg: benazepril HCl 10 mg, spironolactone 80 mg

3. ВИДОВЕ ЖИВОТНИ, ЗА КОИТО Е ПРЕДНАЗНАЧЕН ВЛП

Кучета.

4. НАЧИНИ НА ПРИЛОЖЕНИЕ

Преди употреба прочетете листовката.

5. КАРЕНТНИ СРОКОВЕ

6. СРОК НА ГОДНОСТ

Ехр. {мм/гггг}
След отваряне, използвай до ...

7. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ ЗА СЪХРАНЕНИЕ

8. ИМЕ НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА ТЪРГОВИЯ



Ceva Santé Animale

9. ПАРТИДЕН НОМЕР

Lot {номер}

В. ЛИСТОВКА

ЛИСТОВКА

1. Наименование на ветеринарния лекарствен продукт

Cardalis 2,5 mg/20 mg таблетки за дъвчене за кучета

Cardalis 5 mg/40 mg таблетки за дъвчене за кучета

Cardalis 10 mg/80 mg таблетки за дъвчене за кучета

2. Състав

Всяка таблетка за дъвчене съдържа:

Активни вещества:

| | Benazepril hydrochloride (HCl) (benazeprilum HCl) | Spirolactone (spironolactonum) |
|---|---|--|
| Cardalis 2,5 mg/20 mg таблетки за дъвчене | 2,5 mg | 20 mg |
| Cardalis 5 mg/40 mg таблетки за дъвчене | 5 mg | 40 mg |
| Cardalis 10 mg/80 mg таблетки за дъвчене | 10 mg | 80 mg |

Таблетките са кафяви, овкусени, продълговати, с делителна линия и са за дъвчене. Таблетките за дъвчене могат да бъдат разделени на еднакви половинки.

3. Видове животни, за които е предназначен ВЛП

Кучета.

4. Показания за употреба

За лечение на конгестивна сърдечна недостатъчност, причинена от хронично дегенеративно заболяване на клапите при кучета (в комбинация с диуретици, където е необходимо).

5. Противопоказания

Да не се използва по време на бременност или лактация (виж т. „Бременност и лактация”).

Да не се използва при животни, използвани или които ще бъдат използвани за развъдни цели.

Да не се използва при кучета, страдащи от хипоадренортицизъм, хиперкалиемия или хипонатриемия.

Да не се използва съвместно с Нестероидни противовъзпалителни средства (НСПВС) при кучета с бъбречна недостатъчност.

Да не се използва при свръхчувствителност към инхибитори на ангиотензин-конвертиращия ензим (АСЕ-инхибитори) или към някое(и) от помощните вещества.

Да не се използва при случаи на сърдечна недостатъчност вследствие на стеноза на аортата или пулмоналната артерия.

6. Специални предупреждения

Специални предпазни мерки за безопасна употреба при видовете животни, за които е предназначен ВЛП:

Преди започване на комбинирана терапия с benazepril (hydrochloride) и spironolactone трябва да бъдат преценени бъбречната функция и серумните нива на калия, особено при кучета, които могат да страдат от хипоадренортицизъм, хиперкалемия или хипонатриемия. За разлика от хората, при кучетата, при проведените клинични опити не е наблюдавано повишаване на случаите на хиперкалиемия при тази комбинация. При кучета с увредена бъбречна функция, обаче се препоръчва редовно проследяване на бъбречната функция и серумните нива на калия, тъй като може да има повишен риск от хиперкалиемия по време на лечението с ветеринарния лекарствен продукт.

Тъй като spironolactone има антиандрогенен ефект, не се препоръчва прилагането на ветеринарния лекарствен продукт на подрастващи животни.

При проучване за безопасност е наблюдавана обратима атрофия на простатата при некастрирани мъжки кучета, лекувани с препоръчителна доза spironolactone.

Ветеринарният лекарствен продукт трябва да се прилага внимателно при пациенти с чернодробна дисфункция, тъй като spironolactone претърпява дълга чернодробна биотрансформация.

Специални предпазни мерки, които трябва да вземе лицето, прилагащо ветеринарния лекарствен продукт на животните:

Хора с установена свръхчувствителност към benazepril или spironolactone трябва да избягват контакт с ветеринарния лекарствен продукт.

Бременните жени трябва да работят с продукта много внимателно, за да избегнат случайно перорално излагане, защото е установено, че АСЕ-инхибиторите могат да влияят на плода по време на бременността при хората.

При случайно поглъщане, особено при деца, може да доведе до неблагоприятни реакции, като сънливост, гадене, повръщане и диария, и кожни обриви.

При случайно поглъщане, незабавно да се потърси медицински съвет, като на лекаря се предостави листовката или етикета на продукта.

Измийте ръцете си след употреба.

Бременност и лактация:

Да не се прилага по време на бременност и лактация. Опитите с benazepril (като hydrochloride) и spironolactone при лабораторни животни (плъхове) са показали ембрионална токсичност (малформации на уринарния тракт на плода) при дози, които не са токсични за майката.

Взаимодействие с други ветеринарни лекарствени продукти и други форми на взаимодействие:
Фуросемидът е бил използван заедно с тази комбинация от benazepril (hydrochloride) и spironolactone при кучета със сърдечна недостатъчност, без никакви клинични доказателства за неблагоприятни реакции.

Едновременното прилагане на този ветеринарен лекарствен продукт с други понижавачи кръвното налягане вещества (като блокери на калциевите канали, β-блокери или диуретици), анестетици или седативи може потенциално да доведе до засилване на хипотензивните ефекти. Едновременното прилагане на този ветеринарен лекарствен продукт с други запазващи калия продукти (като β-блокери, блокери на калциевите канали, ангиотензин рецепторни блокери) може потенциално да доведе до хиперкалиемия (виж точка „Специални предпазни мерки за безопасна употреба при видовете животни, за които е предназначен ВЛП“).

Едновременната употреба на НСПВС с този ветеринарен лекарствен продукт може да намали неговият антихипертензивен ефект, неговият натриуретичен ефект и да увеличи нивото на серумния калий. Затова кучета, третирани едновременно с НСПВС трябва да бъдат внимателно проследявани и правилно хидратирани.

Прилагането на деоксикортикостерон с ветеринарния лекарствен продукт може да доведе до умерено понижаване на натриуретичния ефект (намаляване на отделянето на натрий с урината) на спиронолактона.

Spironolactone понижава елиминирането на дигоксина и така плазмената концентрация на дигоксина се покачва. Тъй като терапевтичният индекс за дигоксина е много тесен, препоръчва

се внимателно следене на кучетата, приемащи заедно дигоксин и комбинацията от benazepril (hydrochloride) и spironolactone.

Spironolactone може да причини както индукция, така и инхибиране на цитохром P450 ензимите и така може да повлияе метаболизма на други вещества, използващи тези метаболитни пътища. Затова ветеринарният лекарствен продукт трябва да бъде използван с повишено внимание с други ветеринарни лекарствени продукти, които индуцират, инхибират или се метаболизират от тези ензими.

Предозиране:

След прилагане на до 10 пъти по-висока от препоръчаната доза (2,5 mg/kg т.м. benazepril hydrochloride, 20 mg/kg т.м. spironolactone) на здрави кучета са били наблюдавани дозо-зависими неблагоприятни реакции (виж точка „Неблагоприятни реакции“).

Всекидневен предозирание при здрави кучета от 6 пъти (1.5 mg/kg т.м. benazepril hydrochloride и 12 mg/kg т.м. spironolactone) и 10 пъти (2,5 mg/kg т.м. benazepril hydrochloride и 20 mg/kg т.м. spironolactone) над препоръчаната доза води до леко дозозависимо намаляване на обема на червените кръвни клетки в кръвта. Това съвсем леко намаляване, обаче е преходно и обемът им се възстановява в нормалните граници, така че находката не се счита да е от клинично значение.

Също така е наблюдавано дозо-зависима, но умерена компенсаторна физиологична хипертрофия на *zona glomerulosa* на надбъбречните жлези при дози 3 пъти и повече от препоръчаната. Тази хипертрофия не изглежда да е свързана с някаква патология и е обратима – изчезва след прекратяване на третирането.

При случайно поглъщане на голямо количество на таблетките за дъвчене от ветеринарния лекарствен продукт от кучето, няма специфичен антидот или лечение. Тогава се препоръчва предизвикване на повръщане, стомашна промивка (в зависимост от риска) и следене на електролитите. Трябва да бъде осигурено симптоматично лечение, например флуидна терапия.

7. Неблагоприятни реакции

Кучета:

| | |
|---|---|
| Много редки (по-малко от 1 на 10 000 третирани животни, включително изолирани съобщения): | Повръщане, диария Сърбеж Летаргия, умора, липса на апетит Атаксия, липса на координация Повишени нива на креатинин ¹ |
|---|---|

¹ Може да се появи в началото на лечението при кучета с хронично бъбречно заболяване, поради действието на беназеприла. Умереното повишаване на плазмените концентрации на креатинина след приложение на АСЕ инхибитори е съвместимо с намаляването на гломерулната хипертония, предизвикана от тези вещества и следователно не е непременно причина за спиране на терапията при липса на други признаци.

Съобщаването на неблагоприятни реакции е важно. Това позволява непрекъснат мониторинг на безопасността на продукта. Ако забележите някакви неблагоприятни реакции, включително и такива, които не са описани в тази листовка или мислите, че ветеринарния лекарствен продукт не действа, свържете се първо с Вашия ветеринарен лекар. Можете също да съобщавате неблагоприятни реакции на притежателя на разрешението за търговия, като използвате данните за контакт в края на тази листовка или чрез Вашата национална система за съобщаване: <https://kvmp.bfsa.bg/phv>.

8. Дозировка за всеки вид животно, начини и метод на приложение

Този комбиниран ветеринарен лекарствен продукт трябва да бъде използван само при кучета, които се нуждаят от прилагане и на двете активни вещества в тази фиксирана доза.

Перорално приложение.

Таблетките за дъвчене трябва да се прилагат на кучетата веднъж на ден при доза от 0.25 mg/kg телесна маса (т.м) benazepril hydrochloride (HCL) и 2 mg/kg телесна маса (т.м.) spironolactone, според следната таблица.

| Телесна маса на кучето (kg) | Концентрация и брой на таблетките за дъвчене, които да бъдат приложени: | | |
|-----------------------------|---|---|--|
| | Cardalis 2,5 mg/20 mg дъвчащи таблетки за дъвчене | Cardalis 5 mg/40 mg дъвчащи таблетки за дъвчене | Cardalis 10 mg/80 mg дъвчащи таблетки за дъвчене |
| 2,5 – 5 | ½ | | |
| 5 – 10 | 1 | | |
| 10 – 20 | | 1 | |
| 20 – 40 | | | 1 |
| 40 – 60 | | | 1 + ½ |
| 60 – 80 | | | 2 |

9. Съвети за правилното прилагане на продукта

Таблетките за дъвчене трябва да се прилагат с храната – поставени в малко храна, като се предлага преди основното хранене или в самата храна. Таблетките за дъвчене съдържат аромат телешко за подобряване на вкуса и при клиничните опити са били приети и консумирани от кучетата доброволно в 92% от случаите когато са били предлагани заедно с или без храна.

10. Карентни срокове

Не е приложимо.

11. Специални условия за съхранение

Да се съхранява далеч от погледа и на недостъпни за деца места.

Този ветеринарен лекарствен продукт не изисква никакви специални условия за съхранение. Да не се използва този ветеринарен лекарствен продукт след изтичане срока на годност, посочен върху картонената опаковка и бутилката след „Ехр.“. Срокът на годност отговаря на последния ден от този месец.

Срок на годност след първото отваряне на първичната опаковка: 6 месеца.

12. Специални предпазни мерки при унищожаване

Ветеринарните лекарствени продукти не трябва да бъдат изхвърляни чрез отпадни води или битови отпадъци.

Използвайте програми за връщане при унищожаването на неизползвани ветеринарни лекарствени продукти или остатъци от тях в съответствие с изискванията на местното

законодателство и с всички приложими национални системи за събиране. Тези мерки ще помогнат за опазване на околната среда.

Попитайте Вашия ветеринарен лекар или фармацевт как да унищожите ненужни ветеринарни лекарствени продукти.

13. Класификация на ветеринарните лекарствени продукти

Да се отпуска само по лекарско предписание.

14. Номера на разрешението за търговия и размери опаковки

EU/2/12/142/001-006

Картонена кутия, съдържаща бутилка с 30 или 90 таблетки за дъвчене от 2.5 mg/20 mg, 5 mg/40 mg или 10 mg/80 mg.

Бутилките са затворени с обезопасени за деца капачки.

Не всички размери на опаковката могат да бъдат предлагани на пазара.

15. Дата на последната редакция на текста

{ММ/ГГГГ}

Подробна информация за този ветеринарен лекарствен продукт може да намерите в базата данни на Съюза относно продуктите (<https://medicines.health.europa.eu/veterinary>).

16. Данни за връзка

Притежател на разрешението за търговия и производител, отговарящ за освобождаването на партиди и данни за връзка за съобщаване на предполагаеми неблагоприятни реакции:

Ceva Santé Animale
10, av. de La Ballastière
33500 Libourne
France
Тел.: +800 35 22 11 51
E-mail: pharmacovigilance@ceva.com

17. Допълнителна информация

Фармакодинамика

Spironolactone и неговите активни метаболити (включително 7 α -тиометил-спиронолактон и канренон) действат като специфични антагонисти на алдостерона и упражняват ефектите си чрез компетативно свързване с минералкортикоидните рецептори, разположени в бъбреците, сърцето и кръвоносните съдове. В бъбреците spironolactone инхибира предизвиканото от алдостерона задържане на натрий и води до повишаване на екскрецията на натрия и последващо повишаване екскрецията на вода и задържане на калий. Това води до намаляване на екстрацелуларния обем течности и съответно до намаляване претоварването на сърцето и налягането в лявото предсърдие. Резултатът е подобряване на сърдечната функция.

Spironolactone предотвратява вредните ефекти на алдостерона върху сърдечносъдовата система. Въпреки, че точният механизъм на действие все още не е добре определен, алдостеронът води до появата на миокардиална фиброза, миокардиално и съдово ремоделиране, и ендотелиална дисфункция. Експериментални модели с кучета показват, че дългосрочната терапия с алдостеронов антагонист предотвратява прогресиращата дисфункция на лявата камера и отслабва ремоделирането на лявата камера при кучета с хронична сърдечна недостатъчност. Benazepril hydrochloride е пролекарство, което се хидролизира *in vivo* в неговият активен метаболит – беназеприлат. Беназеприлатът е мощен и селективен инхибитор на ангиотензин конвертиращият ензим (ACE) и така предотвратява превръщането на неактивния ангиотензин I в активен ангиотензин II. Следователно той блокира ефектите на ангиотензин II, включващи вазоконстрикция и на артериите и на вените, задържане на натрий и вода от бъбреците. Ветеринарният лекарствен продукт предизвиква дълготрайно инхибиране на плазмената ACE активност при кучета, с над 95% инхибиране при пикова концентрация и значителна активност (>80%), продължаваща 24 часа след дозиране. Комбинирането на spironolactone и benazepril е полезно, тъй като и двете вещества действат на ренин-ангиотензин-алдостероновата система (RAAS), но на различни нива по каскадата. Benazepril, чрез предотвратяване формирането на Ангиотензин II, инхибира вредните ефекти от вазоконстрикцията и стимулираното освобождаване на алдостерона. Освобождаването на алдостерона, обаче, не се контролира напълно от ACE-инхибитори, защото Ангиотензин II се образува също така не само чрез ACE пътища, като например химаза (феномен, известен като „алдостеронов пробив“). Секрецията на алдостерон може да бъде стимулирана от фактори, различни от Ангиотензин II, особено увеличаване на K⁺ или АСТН. Затова, за да се постигне по-добро инхибиране на вредните последствия от свръхактивността на RAAS при сърдечната недостатъчност, е препоръчително да се използват алдостеронов антагонисти като spironolactone едновременно с ACE инхибитори за специфично блокиране на активността на алдостерона (независимо откъде произхожда) чрез компетативен антагонизъм на минералкортикоидните рецептори. Проведените клинични изпитвания за преживяемостта на кучета с конгестивна сърдечна недостатъчност показват че, фиксираната комбинация увеличава очакваната продължителност на живота при кучетата и намалява с 89% риска от сърдечна смъртност при кучетата, лекувани със spironolactone в комбинация с benazepril (като hydrochloride) в сравнение с кучета, лекувани само с benazepril (“Смъртност” се определя като смърт или евтаназия вследствие на сърдечна недостатъчност). Тази комбинация също може да доведе до по-бързо намаляване на кашлицата и подобряване на активността и по-бавно влошаване на кашлицата, сърдечните тонове и апетита на животните.

Леко покачване на стойностите на алдостерона в кръвта може да бъде наблюдавано при животните по време на лечението. Смята се, че това се дължи на активирането на механизми за обратна връзка без неблагоприятни клинични последствия. Може да има дозо-зависима хипертрофия на *zona glomerulosa* на надбъбречната жлеза при високи дози. При теренните опити, проведени при кучета с хронично дегенеративно заболяване на клапите, 85,9 % от кучетата са показали добро приемане на терапията (≥ 90% от предписаните таблетки за дъвчене са успешно приложени) за период от три месеца.