

ANEKS I

CHARAKTERYSTYKA WETERYNARYJNEGO PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA WETERYNARYJNEGO PRODUKTU LECZNICZEGO

Cardalis 2,5 mg/20 mg tabletki do rozgryzania i żucia dla psów

Cardalis 5 mg/40 mg tabletki do rozgryzania i żucia dla psów

Cardalis 10 mg/80 mg tabletki do rozgryzania i żucia dla psów

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda tabletki do rozgryzania i żucia zawiera:

Substancje czynne:

	Benazeprylu chlorowodorek (HCl) (benazepryl HCl)	Spironolakton (spironolactone)
Cardalis 2,5 mg/20 mg tabletki do rozgryzania i żucia	2,5 mg	20 mg
Cardalis 5 mg/40 mg tabletki do rozgryzania i żucia	5 mg	40 mg
Cardalis 10 mg/80 mg tabletki do rozgryzania i żucia	10 mg	80 mg

Substancje pomocnicze:

Skład jakościowy substancji pomocniczych i pozostałych składników
Laktozy jednowodzian
Celuloza mikrokrystaliczna
Powidon K30
Sztuczny aromat mięsa wołowego
Ściśliwy cukier
Krospowidon
Magnezu stearynian

Brązowa, smakowita, podłużna tabletki do rozgryzania i żucia z linią podziału

Tabletki do rozgryzania i żucia można podzielić na dwie równe części.

3. DANE KLINICZNE

3.1 Docelowe gatunki zwierząt

Psy.

3.2 Wskazania lecznicze każdego z docelowych gatunków zwierząt

Leczenie zastoinowej niewydolności serca u psów, spowodowanej przewlekłą chorobą zwyrodnieniową zastawek (w połączeniu ze środkami moczopędnymi, jeśli konieczne).

3.3 Przeciwwskazania

Nie stosować w czasie ciąży i laktacji (patrz punkt 3.7).

Nie stosować u psów używanych lub przeznaczonych do hodowli.

Nie stosować u psów z hipoadrenokortycyzmem, hiperkaliemią lub hiponatremią.

Nie stosować w połączeniu z niesterydowymi lekami przeciwzapalnymi (NLPZ) u psów z niewydolnością nerek.

Nie stosować w przypadkach nadwrażliwości na inhibitory konwertazy angiotensyny (inhibitory ACE) lub na dowolną substancję pomocniczą.

Nie stosować w przypadku zaburzeń pojemności minutowej serca, powodowanych zwężeniem aorty lub płuc.

3.4 Specjalne ostrzeżenia

Brak.

4.5 Specjalne środki ostrożności dotyczące stosowania

Specjalne środki ostrożności dotyczące bezpiecznego stosowania u docelowych gatunków zwierząt:

Przed rozpoczęciem leczenia za pomocą benazeprylu i spironolaktonu należy sprawdzić funkcję nerek oraz poziom potasu w surowicy krwi, szczególnie u psów mogących cierpieć na hipoadrenokortycyzm, hiperkaliemię lub hiponatremię. Jak wynika z badań klinicznych, u psów, odwrotnie niż u ludzi, podanie powyższej kombinacji leków, nie powoduje zwiększenia częstotliwości występowania hiperkaliemii. Jednakże u psów z niewydolnością nerek należy regularnie monitorować funkcję nerek oraz poziom potasu w surowicy krwi, ponieważ może zaistnieć podwyższone ryzyko wystąpienia hiperkaliemii w trakcie leczenia tym weterynaryjnym produktem leczniczym.

Nie zaleca się stosowania produktu u rosnących psów, z uwagi na działanie antyandrogenne spironolaktonu.

Podczas badań bezpieczeństwa zwierząt docelowych u psów samców leczonych spironolaktonem obserwowano odwracalną atrofię prostaty po podaniu zalecanej dawki.

Należy zachować ostrożność stosując weterynaryjny produkt leczniczy u psów z zaburzeniami czynności wątroby, ponieważ może być zaburzona ekstensywna biotransformacja spironolaktonu w tym narządzie.

Specjalne środki ostrożności dla osób podających weterynaryjny produkt leczniczy zwierzętom:

Osoby o znanej nadwrażliwości na benazepryl lub spironolakton powinny unikać kontaktu z weterynaryjnym produktem leczniczym.

Kobiety w ciąży powinny stosować produkt z zachowaniem szczególnej ostrożności w celu uniknięcia przypadkowego połknięcia, ponieważ inhibitory ACE wywierają wpływ na nienarodzone dziecko u ludzi.

Przypadkowe połknięcie, zwłaszcza przez dzieci, może prowadzić do zdarzeń niepożądanych, takich jak senność, nudności, wymioty i biegunka oraz wysypka skórna.

Po przypadkowym połknięciu należy niezwłocznie zwrócić się o pomoc lekarską oraz przedstawić lekarzowi ulotkę informacyjną lub opakowanie.

Po użyciu umyć ręce.

Specjalne środki ostrożności dotyczące ochrony środowiska:

Nie dotyczy.

3.6 Zdarzenia niepożądane

Psy:

Bardzo rzadko (< 1 zwierzę/10 000 leczonych zwierząt, włączając pojedyncze raporty):	Wymioty, biegunka Świąd Letarg, zmęczenie, anoreksja Ataksja, brak koordynacji
--	---

¹Może wystąpić na początku leczenia u psów z przewlekłą chorobą nerek w związku z działaniem benazeprylu. Umiarkowany wzrost stężenia kreatyniny w osoczu po podaniu inhibitorów ACE jest zgodny ze zmniejszeniem nadciśnienia kłębuszkowego wywołanym ich podaniem, zatem, przy braku innych objawów, jego wystąpienie niekoniecznie jest przesłanką do wstrzymania leczenia.

Zgłaszanie zdarzeń niepożądanych jest istotne, ponieważ umożliwia ciągłe 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 punkcie ulotce informacyjnej.

3.7 Stosowanie w ciąży, podczas laktacji lub w okresie nieśności

Ciąża i laktacja:

Nie stosować w czasie ciąży i laktacji. Badania benazeprylu na zwierzętach laboratoryjnych (szczury), podanego w dawkach nietoksycznych dla matki, wykazały działanie embriotoksyczne (wady rozwojowe dróg moczowych płodu).

3.8 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Furosemid stosowany był łącznie z kombinacją chlorowodoru benazeprylu i spironolaktonu u psów z niewydolnością serca bez jakichkolwiek klinicznych objawów działań niepożądanych.

Jednoczesne podawanie niniejszego produktu leczniczego weterynaryjnego z innymi środkami przeciw nadciśnieniowymi (np. blokery kanałów wapniowych, β -blokery czy diuretyki), lekami znieczulającymi lub uspokajającymi, może potencjalnie prowadzić do sumowania efektu hipotensyjnego.

Jednoczesne podawanie niniejszego produktu leczniczego weterynaryjnego z innymi lekami oszczędzającymi potas (takimi jak: β -blokery, blokery kanałów wapniowych, blokery receptorów angiotensyny), może potencjalnie prowadzić do hiperkaliemii (patrz punkt 3.5).

Jednoczesne podawanie NLPZ z niniejszym produktem leczniczym weterynaryjnym może osłabiać jego działanie przeciw nadciśnieniowe i natriuretyczne oraz zwiększać poziom potasu w surowicy krwi. Z tego względu psy leczone równocześnie NLPZ powinny być ściśle monitorowane i prawidłowo nawadniane.

Podawanie dezoksykortykosteronu łącznie z weterynaryjnym produktem leczniczym może prowadzić do umiarkowanej redukcji właściwości natriuretycznych (redukcja wydalania sodu z moczem) spironolaktonu.

Spironolakton zmniejsza wydalanie digoksyn, przez co zwiększa ich stężenie w osoczu. Ponieważ indeks terapeutyczny digoksyn jest bardzo wąski, zaleca się dokładne kontrolowanie psów otrzymujących zarówno digoksynę jak i kombinację chlorowodoru benazeprylu ze spironolaktonem.

Spironolakton może powodować zarówno indukcję, jak i inhibicję enzymów cytochromu P450, a przez to wpływać na metabolizm innych leków, wykorzystujących te drogi przemian metabolicznych. Z tego względu produkt należy stosować ostrożnie z innymi weterynaryjnymi produktami leczniczymi indukującymi, hamującymi lub metabolizowanymi przez te enzymy.

3.9 Droga podania i dawkowanie

Podanie doustne.

Weterynaryjny produkt leczniczy o ustalonym połączeniu powinien być stosowany tylko u psów wymagających jednoczesnego podania obu substancji czynnych w ustalonych dawkach.

Tabletki do rozgryzania i żucia należy podawać psu raz dziennie w dawce 0,25 mg/kg m.c. chlorowodoru benazeprylu (HCl) i 2 mg/kg m.c. spironolaktonu, zgodnie z poniższą tabelą.

Tabletki do rozgryzania i żucia należy podawać albo zmieszane z niewielką ilością jedzenia i podane przed głównym posiłkiem albo podane razem z jedzeniem. Do tabletek do rozgryzania i żucia dodano aromat mięsa wołowego zwiększający smakowitość. Badania terenowe prowadzone na psach z przewlekłą chorobą zwyrodnieniową zastawek wykazały, że tabletki do rozgryzania i żucia były dobrowolnie i całkowicie zjadane w 92% przypadków podań (podanie z jedzeniem jak i bez).

Masa ciała (kg) psa	Moc i ilość tabletek do rozgryzania i żucia do podania:		
	Cardalis 2,5 mg/20 mg tabletki do rozgryzania i żucia	Cardalis 5 mg/40 mg tabletki do rozgryzania i żucia	Cardalis 10 mg/80 mg tabletki do rozgryzania i żucia
2,5 - 5	½		
5 - 10	1		
10 - 20		1	
20 - 40			1
40 - 60			1 + ½
60 - 80			2

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

Po podaniu 10-krotnie większej dawki (2,5 mg/kg m.c. chlorowodoru benazeprylu, 20 mg/kg m.c. spironolaktonu) zdrowym psom obserwowano zdarzenia niepożądane zależne od wielkości dawki (patrz punkt 3.6).

Dzienne przedawkowanie u zdrowych psów, poprzez podanie 6-krotności (1,5 mg/kg m.c. chlorowodoru benazeprylu i 12 mg/kg m.c. spironolaktonu) oraz 10-krotności (2,5 mg/kg m.c. chlorowodoru benazeprylu i 20 mg/kg m.c. spironolaktonu) zalecanej dawki, prowadziło do niewielkiego, zależnego od dawki, spadku masy czerwonych krwinek. Jednakże z uwagi na fakt, iż ten niewielki spadek był przejściowy, a masa krwinki czerwonej pozostawała w granicach normy, wynik ten nie został uznany za istotny klinicznie.

Po podaniu produktu w dawce 3-krotnie większej od zalecanej i większej, obserwowano zależny od dawki, umiarkowany, fizjologiczny, wyrównawczy przerost warstwy kłębkowatej nadnerczy. Przerost ten nie wiąże się z żadną patologią i zgodnie z obserwacjami jest odwracalny po zaprzestaniu podawania leku.

W razie przypadkowego spożycia dużej ilości tabletek do rozgryzania i żucia weterynaryjnego produktu leczniczego przez psa brak jest specyficznego antidotum czy sposobu leczenia. Z tego względu zaleca się prowokowanie wymiotów, płukanie żołądka (zależnie od oceny ryzyka) oraz monitorowanie poziomu elektrolitów. Należy także stosować leczenie objawowe, np. nawadnianie.

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:

QC09BA07.

4.2 Dane farmakodynamiczne

Spironolakton i jego aktywne metabolity (włączając 7 α -tiometyl-spironolakton i kanrenon) działają jako specyficzni antagoniści aldosteronu, poprzez wiązanie konkurencyjne z receptorami mineralokortykoidu zlokalizowanymi w nerkach, sercu i naczyniach krwionośnych. W nerkach spironolakton hamuje retencję sodu indukowaną przez aldosteron, co prowadzi do wzrostu wydalania sodu, a przez to także wody oraz zatrzymywania potasu. Efektem tego jest redukcja ilości płynu zewnątrzkomórkowego, co zmniejsza obciążenie wstępne serca i ciśnienie w lewym przedsionku. Prowadzi to do polepszenia akcji serca. W układzie sercowo-naczyniowym, spironolakton zapobiega szkodliwemu działaniu aldosteronu. Pomimo, iż mechanizm działania nie został jeszcze precyzyjnie określony, aldosteron wpływa na zwłóknienie mięśnia sercowego, przebudowę mięśnia sercowego i naczyń oraz dysfunkcję śródbłonna. W doświadczeniach prowadzonych na psach wykazano, że długotrwała terapia antagonistami aldosteronu zapobiega postępującej dysfunkcji lewej komory i osłabia jej przebudowę u zwierząt z przewlekłą niewydolnością serca.

Chlorowodorek benazeprylu jest prolekiem, hydrolizowanym *in vivo* do aktywnego metabolitu – benazeprylatu.

Benazeprylat jest bardzo silnym i selektywnym inhibitorem konwertazy angiotensyny (ACE), zapobiegającym przejściu nieaktywnej angiotensyny I do aktywnej angiotensyny II. Przez to blokuje on efekty działania angiotensyny II, włączając zwężenie naczyń, zarówno tętniczych jak i żylnych, retencję sodu i wody przez nerki.

Weterynaryjny produkt leczniczy powoduje długotrwałe zahamowanie aktywności ACE w osoczu u psów, wynoszące ponad 95% inhibicji w szczycie działania i znaczną aktywność (> 80%) utrzymującą się 24 godziny po podaniu.

Połączenie spironolaktonu i benazeprylu jest korzystne, ponieważ obie substancje wywierają wpływ na układ renina-angiotensyna-aldosteron (RAAS), lecz na różnych poziomach kaskady.

Benazepryl, zapobiegając powstaniu angiotensyny II, hamuje szkodliwe skutki zwężenia naczyń i pobudzenia uwalniania aldosteronu. Jednakże wydzielanie aldosteronu nie jest całkowicie kontrolowane przez inhibitory ACE, ponieważ angiotensyna II jest także wytwarzana przez szlaki nie związane z ACE, jak chymaza (fenomen znany jako „przełom aldosteronu“). Wydzielanie aldosteronu może być także stymulowane przez czynniki inne niż angiotensyna II, szczególnie wzrost K⁺ lub ACTH. Dlatego w celu osiągnięcia bardziej kompletnego hamowania szkodliwego działania nadaktywności RAAS, objawiającej się przy niewydolności serca, zaleca się stosowanie antagonistów aldosteronu, np. spironolaktonu łącznie z inhibitorami ACE, w celu zablokowania aktywności aldosteronu (niezależnie od pochodzenia), poprzez antagonizm kompetycyjny z receptorami mineralokortykoidu.

Badania kliniczne, mające na celu sprawdzenie czasu przeżywalności wykazały, iż podanie ustalonej kombinacji zwiększało długość życia psów z zastoinową niewydolnością serca, z 89% redukcją relatywnego ryzyka śmierci z powodu chorób serca u psów leczonych spironolaktonem w połączeniu z benazeprylem (w postaci chlorowodorku) w porównaniu do psów leczonych tylko benazeprylem (w postaci chlorowodorku) (upadki oraz eutanazja z powodu niewydolności serca klasyfikowane były jako śmiertelność).

Pozwoliło to także na szybszą poprawę objawów związanych z kaszlem i aktywnością oraz spowolniło pogorszenie kaszlu, tonów serca oraz apetytu.

U leczonych zwierząt może wystąpić niewielki wzrost poziomu aldosteronu we krwi. Uważa się, iż jest to powodowane aktywacją mechanizmu sprzężenia zwrotnego, bez niepożądanych konsekwencji klinicznych. Podczas stosowania wysokich dawek produktu może dojść do, zależnej od wielkości dawki, hipertrofii warstwy kłębkowatej kory nadnerczy. W ciągu trzech miesięcy badań terenowych prowadzonych na psach z przewlekłą chorobą zwyrodnieniową zastawek wykazano, iż u 85,9% zwierząt nie było problemu z podaniem produktu ($\geq 90\%$ przepisanych tabletek podano zgodnie z zaleceniami).

4.2 Dane farmakokinetyczne

Z powodu niestabilności spironolaktonu podczas analiz, farmakokinetyczne właściwości są oparte na jego metabolitach.

Wchłanianie

Po podaniu doustnym spironolaktonu psom wykazano, iż 3 metabolity osiągnęły poziom 32 do 49 % podanej dawki. Pokarm zwiększał biodostępność do 80 – 90%. Po podaniu doustnym 2 do 4 mg/kg, obserwowano liniowy wzrost absorpcji.

Nie obserwowano akumulacji po wielokrotnym podaniu doustnym spironolaktonu w dawce 2 mg na kg m. c. (z 0,25 mg chlorowodoru benazeprylu na kg) przez 7 kolejnych dni. W stanie równowagi dynamicznej średnie C_{max} wynoszące 324 $\mu\text{g/l}$ i 66 $\mu\text{g/l}$, osiągnięto dla podstawowych metabolitów spironolaktonu, 7 α -tiometyl-spironolaktonu i kanrenonu, odpowiednio 2 i 4 godziny po podaniu. Warunki stanu równowagi dynamicznej osiągnięte zostały drugiego dnia.

Po podaniu doustnym chlorowodoru benazeprylu maksymalny poziom benazeprylu osiągniany był szybko i szybko opadał, gdyż substancja czynna jest częściowo metabolizowana przez enzymy wątrobowe do benazeprylatu. Niezmieniony benazepryl i hydrofilne metabolity stanowią resztę. Biodostępność układowa benazeprylu jest niepełna z powodu niepełnego wchłaniania i metabolizmu pierwszego przejścia. Brak istotnych różnic w farmakokinetyce benazeprylatu, gdy benazepryl (w postaci chlorowodoru) podawany jest psom karmionym czy na czczo.

Po wielokrotnym podaniu doustnym chlorowodoru benazeprylu w dawce 0,25 mg na kg m. c. (z 2 mg spironolaktonu na kg) przez 7 kolejnych dni, maksymalne stężenie benazeprylatu (C_{max} wynoszące 52,4 ng/ml) osiągnięte było w T_{max} 1,4 godz.

Dystrybucja

Średnie wielkości dystrybucji 7 α -tiometyl-spironolaktonu i kanrenonu to w przybliżeniu odpowiednio 153 litry i 177 litrów.

Średni czas obecności metabolitów leku mieści się w zakresie od 9 do 14 godzin i są one głównie rozprowadzone w układzie pokarmowym, nerkach, wątrobie i nadnerczach.

Benazepryl i benazeprylat są szybko rozprowadzane, głównie w wątrobie i nerkach.

Biotransformacja

Spironolakton ulega szybkiemu i całkowitemu metabolizmowi w wątrobie do aktywnych metabolitów: 7 α -tiometyl-spironolaktonu i kanrenonu, które u psów są metabolitami podstawowymi. Po jednoczesnym podaniu spironolaktonu (2 mg/ kg m.c) i chlorowodoru benazeprylu (0,25 mg/kg m.c.), końcowy okres półtrwania w osoczu ($t_{1/2}$) wynosił odpowiednio 7 godzin i 6 godzin dla kanrenonu i 7 α -tiometyl-spironolaktonu.

Stężenie benazeprylatu spada dwufazowo: pierwsza szybka faza odpowiada eliminacji wolnej substancji czynnej, zaś faza końcowa odzwierciedla uwolnienie benazeprylatu, który był związany z ACE, głównie w tkankach. Po jednoczesnym podaniu spironolaktonu (2 mg/ kg m.c) i chlorowodoru benazeprylu (0,25 mg/kg m.c.), końcowy okres półtrwania benazeprylatu w osoczu ($t_{1/2}$) wynosił 18

godzin. Benazepryl i benazeprylat są silnie wiązane z białkami osocza, a w tkankach znajdują się głównie w wątrobie i nerkach.

Wielokrotne podanie benazeprylu prowadzi do niewielkiej bioakumulacji benazeprylatu. Warunki stanu równowagi dynamicznej osiągnane były w ciągu kilku dni.

Wydalenie

Spironolakton jest głównie wydalany w postaci metabolitów. Klirens osocza kanrenonu wynosi 1,5 l/h/kg m.c., a 7 α -tiometyl-spironolaktonu wynosi 0,9 l/h/kg m.c.. Po podaniu doustnym znakowanego radiologicznie spironolaktonu psom 70 % dawki znajdowano w kale, a 20% w moczu.

Benazeprylat jest wydalany u psów z żółcią oraz drogą moczową. Klirens benazeprylatu nie ulega zaburzeniu u psów z upośledzoną funkcją nerek i dlatego nie ma konieczności dostosowania dawki benazeprylu dla psów z niewydolnością nerek.

5. DANE FARMACEUTYCZNE

5.1 Główne niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

5.2 Okres ważności

Okres ważności weterynaryjnego produktu leczniczego zapakowanego do sprzedaży: 2 lata.
Okres ważności po pierwszym otwarciu opakowania bezpośredniego: 6 miesięcy.

5.3 Specjalne środki ostrożności przy przechowywaniu

Brak specjalnych środków ostrożności dotyczących przechowywania.

5.4 Rodzaj i skład opakowania bezpośredniego

Biała plastikowa (HDPE) butelka, z zamknięciem zabezpieczającym przed dziećmi, w pudełku tekturowym.

Wielkości opakowań: 30 lub 90 tabletek do rozgryzania i żucia 2,5 mg/20 mg, 5 mg/40 mg lub 10 mg/80 mg.

Niektóre wielkości opakowań mogą nie być dostępne w obrocie.

5.5 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania niezużytych 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 Santé Animale

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

EU/2/12/142/001 (1 x 30 tabletek do rozgryzania i żucia, 2,5 mg/20 mg)
EU/2/12/142/002 (1 x 90 tabletek do rozgryzania i żucia, 2,5 mg/20 mg)
EU/2/12/142/003 (1 x 30 tabletek do rozgryzania i żucia, 5 mg/40 mg)
EU/2/12/142/004 (1 x 90 tabletek do rozgryzania i żucia, 5 mg/40 mg)
EU/2/12/142/005 (1 x 30 tabletek do rozgryzania i żucia, 10 mg/80 mg)
EU/2/12/142/006 (1 x 90 tabletek do rozgryzania i żucia, 10 mg/80 mg)

8. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 23/07/2012

9. DATA OSTATNIEJ AKTUALIZACJI CHARAKTERYSTYKI WETERYNARYJNEGO PRODUKTU LECZNICZEGO

{DD/MM/RRRR}

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>).

ANEKS II

INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOPUSZCZENIA DO OBROTU

Brak.

ANEKS III

OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ I ULOTKA INFORMACYJNA

A. OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIU ZEWNĘTRZNYM

Tekturowe pudełko z 1 butelką zawierającą 30 tabletek do rozgryzania i żucia
Tekturowe pudełko z 1 butelką zawierającą 90 tabletek do rozgryzania i żucia

1. NAZWA WETERYNARYJNEGO PRODUKTU LECZNICZEGO

Cardalis 2,5 mg/20 mg tabletki do rozgryzania i żucia
Cardalis 5 mg/40 mg tabletki do rozgryzania i żucia
Cardalis 10 mg/80 mg tabletki do rozgryzania i żucia

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNYCH

Każda tabletki do rozgryzania i żucia zawiera:

Masa ciała psa 2,5 do 10 kg: benazeprylu HCl 2,5 mg, spironolakton 20 mg
Masa ciała psa 10 do 20 kg: benazeprylu HCl 5 mg, spironolakton 40 mg
Masa ciała psa 20 do 80 kg: benazeprylu HCl 10 mg, spironolakton 80 mg

3. WIELKOŚĆ OPAKOWANIA

30 tabletek do rozgryzania i żucia
90 tabletek do rozgryzania i żucia

4. DOCELOWE GATUNKI ZWIERZĄT

Psy.

5. WSKAZANIA LECZNICZE

6. DROGA PODANIA

Podanie doustne.

7. OKRESY KARENCJI

8. TERMIN WAŻNOŚCI SERII

Exp. {mm/rrrr}
Zawartość otwartego opakowania należy zużyć w ciągu 6 miesięcy.
Zawartość otwartego opakowania należy zużyć do

9. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI PODCZAS PRZECHOWYWANIA

10. NAPIS „PRZED UŻYCIEM NALEŻY PRZECZYTAĆ ULOTKĘ.”

Przed użyciem należy przeczytać ulotkę.

11. NAPIS " WYŁĄCZNIE DLA ZWIERZĄT"

Wyłącznie dla zwierząt

12. NAPIS „PRZECHOWYWAĆ W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI”

Przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

13. NAZWA ODPOWIEDZIALNEGO



Ceva Santé Animale

14. NUMERY POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/2/12/142/001 (1 x 30 tabletek do rozgryzania i żucia, 2,5 mg/20 mg)
EU/2/12/142/002 (1 x 90 tabletek do rozgryzania i żucia, 2,5 mg/20 mg)
EU/2/12/142/003 (1 x 30 tabletek do rozgryzania i żucia, 5 mg/40 mg)
EU/2/12/142/004 (1 x 90 tabletek do rozgryzania i żucia, 5 mg/40 mg)
EU/2/12/142/005 (1 x 30 tabletek do rozgryzania i żucia, 10 mg/80 mg)
EU/2/12/142/006 (1 x 90 tabletek do rozgryzania i żucia, 10 mg/80 mg)

15. NUMER SERII

Lot {numer}

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIU BEZPOŚREDNIM

Butelka zawierająca 30 tabletek do rozgryzania i żucia

Butelka zawierająca 90 tabletek do rozgryzania i żucia

1. NAZWA WETERYNARYJNEGO PRODUKTU LECZNICZEGO

Cardalis 2,5 mg/20 mg tabletki do rozgryzania i żucia

Cardalis 5 mg/40 mg tabletki do rozgryzania i żucia

Cardalis 10 mg/80 mg tabletki do rozgryzania i żucia

benazepril HCl/spironolactone

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNYCH

Każda tabletki do rozgryzania i żucia zawiera:

Masa ciała psa 2,5 do 10 kg: benazeprylu HCl 2,5 mg, spironolakton 20 mg

Masa ciała psa 10 do 20 kg: benazeprylu HCl 5 mg, spironolakton 40 mg

Masa ciała psa 20 do 80 kg: benazeprylu HCl 10 mg, spironolakton 80 mg

3. DOCELOWE GATUNKI ZWIERZĄT

Psy.

4. DROGI PODANIA

Przed użyciem należy przeczytać ulotkę.

5. OKRESY KARENCJI

6. TERMIN WAŻNOŚCI SERII

Exp. {mm/rrrr}

Zawartość otwartego opakowania należy zużyć do

7. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI PODCZAS PRZECHOWYWANIA

8. NAZWA PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO



Ceva Santé Animale

9. NUMER SERII

Lot {numer}

B. ULOTKA INFORMACYJNA

ULOTKA INFORMACYJNA

1. Nazwa weterynaryjnego produktu leczniczego

Cardalis 2,5 mg/20 mg tabletki do rozgryzania i żucia dla psów

Cardalis 5 mg/40 mg tabletki do rozgryzania i żucia dla psów

Cardalis 10 mg/80 mg tabletki do rozgryzania i żucia dla psów

2. Skład

Każda tabletki do rozgryzania i żucia zawiera:

Substancje czynne:

	Benazeprylu chlorowodorek (HCl) (benazepryl HCl)	Spirolakton (spironolactone)
Cardalis 2,5 mg/20 mg tabletki do rozgryzania i żucia	2,5 mg	20 mg
Cardalis 5 mg/40 mg tabletki do rozgryzania i żucia	5 mg	40 mg
Cardalis 10 mg/80 mg tabletki do rozgryzania i żucia	10 mg	80 mg

Tabletki do rozgryzania i żucia są koloru brązowego, smakowite, o podłużnym kształcie i z linią podziału.

3. Docelowe gatunki zwierząt

Psy.

4. Wskazania lecznicze

Leczenie zastoinowej niewydolności serca u psów, spowodowanej przewlekłą chorobą zwyrodnieniową zastawek (w połączeniu ze środkami moczopędnymi, jeśli konieczne).

5. Przeciwwskazania

Nie stosować w czasie ciąży i laktacji (patrz punkt „Ciąża i laktacja”).

Nie stosować u psów używanych lub przeznaczonych do hodowli.

Nie stosować u psów z hipoadrenokortycyzmem, hiperkaliemią lub hiponatremią.

Nie stosować w połączeniu z niesterydowymi lekami przeciwzapalnymi (NLPZ) u psów z niewydolnością nerek.

Nie stosować w przypadkach nadwrażliwości na inhibitory konwertazy angiotensyny (inhibitory ACE) lub na dowolną substancję pomocniczą.

Nie stosować w przypadku zaburzeń pojemności minutowej serca, powodowanych zwężeniem aorty lub płuc.

6. Specjalne ostrzeżenia

Specjalne środki ostrożności dotyczące bezpiecznego stosowania u docelowych gatunków zwierząt:

Przed rozpoczęciem leczenia za pomocą benazeprylu i spironolaktonu należy sprawdzić funkcję nerek oraz poziom potasu w surowicy krwi, szczególnie u psów mogących cierpieć na hipoadrenokortycyzm, hiperkaliemię lub hiponatremię. Jak wynika z badań klinicznych, u psów,

odwrotnie niż u ludzi, podanie powyższej kombinacji leków, nie powoduje zwiększenia częstotliwości występowania hiperkaliemii. Jednakże u psów z niewydolnością nerek należy regularnie monitorować funkcję nerek oraz poziom potasu w surowicy krwi, ponieważ może zaistnieć podwyższone ryzyko wystąpienia hiperkaliemii w trakcie leczenia tym weterynaryjnym produktem leczniczym.

Nie zaleca się stosowania produktu u rosnących psów, z uwagi na działanie antyandrogenne spironolaktonu.

Podczas badań bezpieczeństwa zwierząt docelowych u psów samców leczonych spironolaktonem obserwowano odwracalną atrofię prostaty po podaniu zalecanej dawki.

Należy zachować ostrożność stosując weterynaryjny produkt leczniczy u psów z zaburzeniami czynności wątroby, ponieważ może być zaburzona ekstensywna biotransformacja spironolaktonu w tym narządzie.

Specjalne środki ostrożności dla osób podających weterynaryjny produkt leczniczy zwierzętom:

Osoby o znanej nadwrażliwości na benazepryl lub spironolakton powinny unikać kontaktu z weterynaryjnym produktem leczniczym.

Kobiety w ciąży powinny stosować produkt z zachowaniem szczególnej ostrożności w celu uniknięcia przypadkowego połknięcia, ponieważ inhibitory ACE wywierają wpływ na nienarodzone dziecko u ludzi.

Przypadkowe połknięcie, zwłaszcza przez dzieci, może prowadzić do zdarzeń niepożądanych, takich jak senność, nudności, wymioty i biegunka oraz wysypka skórna.

Po przypadkowym połknięciu należy niezwłocznie zwrócić się o pomoc lekarską oraz przedstawić lekarzowi ulotkę informacyjną lub opakowanie.

Po użyciu umyć ręce.

Ciąża i laktacja:

Nie stosować w czasie ciąży i laktacji. Badania benazeprylu na zwierzętach laboratoryjnych (szczury), podanego w dawkach nietoksycznych dla matki, wykazały działanie embriotoksyczne (wady rozwojowe dróg moczowych płodu).

Przedawkowanie:

Po podaniu 10-krotnie większej dawki (2,5 mg/kg m.c. chlorowodoru benazeprylu, 20 mg/kg m.c. spironolaktonu) zdrowym psom obserwowano zdarzenia niepożądane zależne od wielkości dawki (patrz punkt „Zdarzenia niepożądane”).

Dzienne przedawkowanie u zdrowych psów, poprzez podanie 6-krotności (1,5 mg/kg m.c. chlorowodoru benazeprylu i 12 mg/kg m.c. spironolaktonu) oraz 10-krotności (2,5 mg/kg m.c. chlorowodoru benazeprylu i 20 mg/kg m.c. spironolaktonu) zalecanej dawki, prowadziło do niewielkiego, zależnego od dawki, spadku masy czerwonych krwinek. Jednakże z uwagi na fakt, iż ten niewielki spadek był przejściowy, a masa krwinki czerwonej pozostawała w granicach normy, wynik ten nie został uznany za istotny klinicznie.

Po podaniu produktu w dawce 3-krotnie większej od zalecanej i większej, obserwowano zależny od dawki, umiarkowany, fizjologiczny, wyrównawczy przerost warstwy kłębkowej nadnerczy. Przerost ten nie wiąże się z żadną patologią i zgodnie z obserwacjami jest odwracalny po zaprzestaniu podawania leku.

W razie przypadkowego spożycia dużej ilości tabletek do rozgryzania i żucia weterynaryjnego produktu leczniczego przez psa brak jest specyficznego antidotum czy sposobu leczenia. Z tego względu zaleca się prowokowanie wymiotów, płukanie żołądka (zależnie od oceny ryzyka) oraz monitorowanie poziomu elektrolitów. Należy także stosować leczenie objawowe, np. nawadnianie.

7. Zdarzenia niepożądane

Psy:

Bardzo rzadko (< 1 zwierzę/10 000 leczonych zwierząt, włączając pojedyncze raporty):
Wymioty, biegunka Świąd Letarg, zmęczenie, anoreksja Ataksja, brak koordynacji Zwiększenie stężenia kreatyniny ¹

¹Może wystąpić na początku leczenia u psów z przewlekłą chorobą nerek w związku z działaniem benazeprylu. Umiarkowany wzrost stężenia kreatyniny w osoczu po podaniu inhibitorów ACE jest zgodny ze zmniejszeniem nadciśnienia kłębuszkowego wywołanym ich podaniem, zatem, przy braku innych objawów, jego wystąpienie niekoniecznie jest przesłanką do wstrzymania leczenia.

Zgłaszanie zdarzeń niepożądanych jest istotne, ponieważ umożliwia ciągle monitorowanie bezpieczeństwa stosowania weterynaryjnego produktu leczniczego. W razie zaobserwowania zdarzeń niepożądanych, również niewymienionych w ulotce informacyjnej, lub w przypadku podejrzenia braku działania produktu, w pierwszej kolejności poinformuj o tym lekarza weterynarii. Można również zgłosić zdarzenia niepożądane do podmiotu odpowiedzialnego przy użyciu danych kontaktowych zamieszczonych w końcowej części tej ulotki lub poprzez krajowy system zgłaszania: {dane systemu krajowego}

8. Dawkowanie dla każdego gatunku, drogi i sposób podania

Weterynaryjny produkt leczniczy o ustalonym połączeniu powinien być stosowany tylko u psów wymagających jednoczesnego podania obu substancji czynnych w ustalonych dawkach.

Podanie doustne.

Tabletki do rozgryzania i żucia należy podawać psu raz dziennie w dawce 0,25 mg/kg m.c. chlorowodoru benazeprylu (HCl) i 2 mg/kg m.c. spironolaktonu, zgodnie z poniższą tabelą.

Masa ciała (kg) psa	Moc i ilość tabletek do rozgryzania i żucia do podania:		
	Cardalis 2,5 mg/20 mg tabletki do rozgryzania i żucia	Cardalis 5 mg/40 mg tabletki do rozgryzania i żucia	Cardalis 10 mg/80 mg tabletki do rozgryzania i żucia
2,5 - 5	½		
5 - 10	1		
10 - 20		1	
20 - 40			1
40 - 60			1 + ½
60 - 80			2

9. Zalecenia dla prawidłowego podania

Tabletki do rozgryzania i żucia należy podawać razem z jedzeniem, albo zmieszane z niewielką ilością jedzenia i podane przed głównym posiłkiem albo podane razem z jedzeniem. Do tabletek do rozgryzania i żucia dodano aromat mięsa wołowego zwiększający smakowitość. Badania terenowe

przebadane na psach z przewlekłą chorobą zwyrodnieniową stawów wykazały, że tabletki do rozgryzania i żucia były dobrowolnie i całkowicie zjadane w 92% przypadków podań (podanie z jedzeniem jak i bez).

10. Okresy karencji

Nie dotyczy.

11. Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.
Brak specjalnych środków ostrożności dotyczących przechowywania.
Nie używać tego weterynaryjnego produktu leczniczego po upływie terminu ważności podanego na pudełku i butelce po oznaczeniu „Exp”. Termin ważności oznacza ostatni dzień danego miesiąca.

Okres ważności po pierwszym otwarciu opakowania bezpośredniego: 6 miesięcy.

12. Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania

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 właściwymi krajowymi systemami odbioru odpadów. Pomoże to chronić środowisko.

O sposoby usunięcia niepotrzebnych leków zapytaj lekarza weterynarii.

13. Klasyfikacja weterynaryjnych produktów leczniczych

Wydawany na receptę weterynaryjną.

14. Numery pozwolenia na dopuszczenie do obrotu i wielkości opakowań

EU/2/12/142/001-006

Wielkości opakowań: 30 lub 90 tabletek do rozgryzania i żucia 2,5 mg/20 mg, 5 mg/40 mg lub 10 mg/80 mg.

Niektóre wielkości opakowań mogą nie być dostępne w obrocie.

15. Data ostatniej aktualizacji ulotki informacyjnej

{MM/RRRR}

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

16. Dane kontaktowe

Podmiot odpowiedzialny, wytwórca odpowiedzialny za zwolnienie serii oraz dane kontaktowe do zgłaszania podejrzeń zdarzeń niepożądanych:

Ceva Santé Animale

10, av. de La Ballastière
33500 Libourne
Francja
Tel: +800 35 22 11 51
Email: pharmacovigilance@ceva.com

17. Inne informacje

Dane farmakodynamiczne

Spironolakton i jego aktywne metabolity (włączając 7 α -tiometyl-spironolakton i kanrenon) działają jako specyficzni antagoniści aldosteronu, poprzez wiązanie konkurencyjne z receptorami mineralokortykoidu zlokalizowanymi w nerkach, sercu i naczyniach krwionośnych. W nerkach spironolakton hamuje retencję sodu indukowaną przez aldosteron, co prowadzi do wzrostu wydalania sodu, a przez to także wody oraz zatrzymywania potasu. Efektem tego jest redukcja ilości płynu zewnątrzkomórkowego, co zmniejsza obciążenie wstępne serca i ciśnienie w lewym przedsionku. Prowadzi to do polepszenia akcji serca. W układzie sercowo-naczyniowym, spironolakton zapobiega szkodliwemu działaniu aldosteronu. Pomimo, iż mechanizm działania nie został jeszcze precyzyjnie określony, aldosteron wpływa na zwłóknienie mięśnia sercowego, przebudowę mięśnia sercowego i naczyń oraz dysfunkcję śródbłonna. W doświadczeniach prowadzonych na psach wykazano, że długotrwała terapia antagonistami aldosteronu zapobiega postępującej dysfunkcji lewej komory i osłabia jej przebudowę u zwierząt z przewlekłą niewydolnością serca.

Chlorowoderek benazeprylu jest prolekiem, hydrolizowanym *in vivo* do aktywnego metabolitu – benazeprylatu.

Benazeprylat jest bardzo silnym i selektywnym inhibitorem konwertazy angiotensyny (ACE), zapobiegającym przejściu nieaktywnej angiotensyny I do aktywnej angiotensyny II. Przez to blokuje on efekty działania angiotensyny II, włączając zwężenie naczyń, zarówno tętniczych jak i żylnych, retencję sodu i wody przez nerki.

Weterynaryjny produkt leczniczy powoduje długotrwałe zahamowanie aktywności ACE w osoczu u psów, wynoszące ponad 95% inhibicji w szczycie działania i znaczną aktywność (> 80%) utrzymującą się 24 godziny po podaniu.

Połączenie spironolaktonu i benazeprylu jest korzystne, ponieważ obie substancje wywierają wpływ na układ renina-angiotensyna-aldosteron (RAAS), lecz na różnych poziomach kaskady.

Benazepryl, zapobiegając powstaniu angiotensyny II, hamuje szkodliwe skutki zwężenia naczyń i pobudzenia uwalniania aldosteronu. Jednakże wydzielanie aldosteronu nie jest całkowicie kontrolowane przez inhibitory ACE, ponieważ angiotensyna II jest także wytwarzana przez szlaki nie związane z ACE, jak chymaza (fenomen znany jako „przełom aldosteronu“). Wydzielanie aldosteronu może być także stymulowane przez czynniki inne niż angiotensyna II, szczególnie wzrost K⁺ lub ACTH. Dlatego w celu osiągnięcia bardziej kompletnego hamowania szkodliwego działania nadaktywności RAAS, objawiającej się przy niewydolności serca, zaleca się stosowanie antagonistów aldosteronu, np. spironolaktonu łącznie z inhibitorami ACE, w celu zablokowania aktywności aldosteronu (niezależnie od pochodzenia), poprzez antagonizm kompetycyjny z receptorami mineralokortykoidu.

Badania kliniczne, mające na celu sprawdzenie czasu przeżywalności wykazały, iż podanie ustalonej kombinacji zwiększało długość życia psów z zastoinową niewydolnością serca, z 89% redukcją relatywnego ryzyka śmierci z powodu chorób serca u psów leczonych spironolaktonem w połączeniu z benazeprylem (w postaci chlorowodoru) w porównaniu do psów leczonych tylko benazeprylem (w postaci chlorowodoru) (upadki oraz eutanazja z powodu niewydolności serca klasyfikowane były jako śmiertelność). Pozwoliło to także na szybszą poprawę objawów związanych z kaszlem i aktywnością oraz spowolniło pogorszenie kaszlu, tonów serca oraz apetytu.

U leczonych zwierząt może wystąpić niewielki wzrost poziomu aldosteronu we krwi. Uważa się, iż jest to powodowane aktywacją mechanizmu sprzężenia zwrotnego, bez niepożądanych konsekwencji klinicznych. Podczas stosowania wysokich dawek produktu może dojść do, zależnej od wielkości dawki, hipertrofii warstwy kłębkowatej kory nadnerczy. W ciągu trzech miesięcy badań terenowych prowadzonych na psach z przewlekłą chorobą zwyrodnieniową zastawek wykazano, iż u 85,9% zwierząt nie było problemu z podaniem produktu (\geq 90% przepisanych tabletek do rozgryzania i żucia podano zgodnie z zaleceniami).