

I PIELIKUMS
VETERINĀRO ZĀĻU APRAKSTS

1. VETERINĀRO ZĀĻU NOSAUKUMS

Cardalis 2,5 mg/20 mg košļājamās tabletes suņiem

Cardalis 5 mg/40 mg košļājamās tabletes suņiem

Cardalis 10 mg/80 mg košļājamās tabletes suņiem

2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

Katra košļājamā tablete satur:

Aktīvās vielas:

	Benazeprila hidrohlorīds (HCl) <i>(benazeprilum HCl)</i>	Spirolaktons <i>(spironolactonum)</i>
Cardalis 2,5 mg/20 mg košļājamās tabletes	2,5 mg	20 mg
Cardalis 5 mg/40 mg košļājamās tabletes	5 mg	40 mg
Cardalis 10 mg/80 mg košļājamās tabletes	10 mg	80 mg

Palīgvielas:

Palīgvielu un citu sastāvdaļu kvalitatīvais sastāvs
Laktozes monohidrāts
Celuloze, mikrokristāliskā
Povidons K30
Liellopu gaļas aromatizētājs, mākslīgais
Presējamais cukurs
Krospovidons
Magnija stearāts

Brūnas, iegarenas formas košļājamās tabletes ar garšu un dalījuma līniju.

Košļājamās tabletes var sadalīt vienādās daļās.

3. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

3.1. Mērķsugas

Suņi.

3.2. Lietošanas indikācijas katrai mērķsugai

Sastrēguma sirds mazspējas ārstēšanai, ko izraisa hroniska vārstuļu deģeneratīvā slimība suņiem (ja nepieciešams, var lietot papildus diurētiskos līdzekļus).

3.3. Kontrindikācijas

Nelietot grūsnības un laktācijas laikā (skatīt 3.7.apakšpunktā).

Nelietot vaislas suņiem vai suņiem, kas paredzēti vaislai.
Nelietot suņiem ar hipoadrenokorticismu, hiperkaliēmiju vai hiponatriēmiju.
Nelietot vienlaicīgi ar nesteroīdajiem pretiekaisuma līdzekļiem (NSPL) suņiem ar nieru mazspēju.
Nelietot gadījumos, ja konstatēta pastiprināta jutība pret angiotensīnu konvertējošā enzīma inhibitoriem (AKE inhibitoriem) vai pret jebkuru no palīgvielām.
Nelietot sirds asiņu atceses traucējumu gadījumā aortas vai plaušu artērijas stenozes dēļ.

3.4. Īpaši brīdinājumi

Nav.

3.5. Īpaši piesardzības pasākumi lietošanā

Īpaši piesardzības pasākumi drošai lietošanai mērksugām:

Pirms ārstēšanas uzsākšanas ar benazeprilu un spironolaktonu, jāizvērtē nieru darbība un kālija līmenis serumā, īpaši suņiem ar iespējamu hipoadrenokorticismu, hiperkaliēmiju un hiponatriēmiju. Atšķirībā no cilvēkiem, suņiem, lietojot šo veterināro zāļu kombināciju, klīnisko pētījumu laikā netika novērota hiperkaliēmija. Tomēr suņiem ar nieru darbības traucējumiem ir ieteicama regulāra nieru darbības kontrole un kālija līmeņa kontrole serumā, jo šo veterināro zāļu lietošana var palielināt hiperkaliēmijas risku.

Spironolaktona antiandrogēnās ietekmes dēļ, nav ieteicams lietot šīs veterinārās zāles augošiem suņiem.

Mērķa dzīvnieku drošuma pētījumos tika novērota atgriezeniska prostatas atrofija visiem vīriešu kārtas suņiem, kas ārstēti ar spironolaktonu ieteicamajā devā.

Suņiem ar aknu darbības traucējumiem šīs veterinārās zāles jālieto piesardzīgi, jo var tikt traucēta spironolaktona biotransformācija aknās.

Īpaši piesardzības pasākumi, kas jāievēro personai, kura ievada veterinārās zāles dzīvniekiem:

Personām ar zināmu pastiprinātu jutību pret benazeprilu vai spironolaktonu jāizvairās no saskares ar šīm veterinārajām zālēm.

Grūtniecēm jāievēro īpaši piesardzības pasākumi, lai izvairītos no nejaušas AKE inhibitoru norīšanas, jo tas var negatīvi ietekmēt vēl nedzimušo bērnu grūtniecības laikā.

Nejauša norīšana, īpaši bērniem, var izraisīt tādas blakusparādības kā miegainība, nelabums, vemšana, diareja un izsitumi uz ādas.

Ja notikusi nejauša norīšana, nekavējoties meklēt medicīnisko palīdzību, un uzrādīt lietošanas instrukciju vai iepakojuma marķējumu ārstam.

Pēc rīkošanās ar šīm veterinārajām zālēm, mazgāt rokas.

Īpaši piesardzības pasākumi vides aizsardzībai:

Nav piemērojami.

3.6. Blakusparādības

Suņi:

Ļoti reti (<1 dzīvniekam/10 000 ārstētajiem dzīvniekiem, tostarp atsevišķi ziņojumi):	Vemšana, diareja Nieze Letarģija, noguruma pazīmes, anoreksija Ataksija, koordinācijas traucējumi Paaugstināts kreatinīna līmenis plazmā ¹
---	---

¹ Var novērot terapijas sākumā suņiem ar hronisku nieru slimību, benazeprila darbības dēļ. Mērena kreatinīna līmeņa paaugstināts plazmā pēc ACE inhibitoru ievadīšanas ir atbilstoša šo vielu izraisītam glomerulārās hipertensijas samazinājumam un tādēļ tas ne vienmēr ir iemesls terapijas pārtraukšanai, ja nenovēro citas pazīmes.

Ir svarīgi ziņot par blakusparādībām. Tas ļauj pastāvīgi uzraudzīt veterināro zāļu drošumu. Ziņojumus vēlams nosūtīt ar veterinārārsta starpniecību vai nu tirdzniecības atļaujas turētājam, vai valsts kompetentajai iestādei, izmantojot nacionālo ziņošanas sistēmu. Attiecīgo kontaktinformāciju skatīt lietošanas instrukcijā.

3.7. Lietošana grūsnības, laktācijas vai dēšanas laikā

Grūsnība un laktācija:

Nelietot grūsnības un laktācijas laikā. Laboratoriskajos pētījumos žurkām tika konstatēta benazeprila embriotoksiska ietekme (augļa urīntrakta anatomiskas izmaiņas), lietojot to devās, kas nav maternotoksiskas.

3.8. Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi

Suņiem ar sirds mazspēju, lietojot benazeprila hidrohlorīda un spironolaktona kombināciju kopā ar furosemīdu, blakusparādības netika novērotas.

Vienlaicīga šo veterināro zāļu lietošana ar citiem antihipertensīviem līdzekļiem (piem., kalcija kanālu blokatoriem, β-blokatoriem vai diurētiskajiem līdzekļiem), anestēzijas vai sedatīviem līdzekļiem var radīt pastiprinātu hipotensīvu ietekmi.

Vienlaicīga šo veterināro zāļu lietošana ar citiem kāliju saistošiem līdzekļiem (kā β-blokatori, kalcija kanālu blokatori, angiotensīna receptoru blokatori) var radīt hiperkaliēmiju (skat. 3.5.apakšpunktu).

Vienlaicīga NSPL lietošana ar šīm veterinārajām zālēm var samazināt to antihipertensīvo iedarbību, to natriurētisko efektu un paaugstināt kālija līmeni serumā. Tāpēc suņi, kuri vienlaikus saņem NSPL, rūpīgi jāuzrauga, un tiem jānodrošina atbilstošs ūdens daudzums.

Deoksikortikosterona lietošana vienlaicīgi ar šīm veterinārajām zālēm var radīt nelielu spironolaktona natriurētiskās iedarbības mazināšanos (samazināta nātrija izvadīšana ar urīnu).

Spironolaktons samazina digoksīna izvadīšanu un tādejādi paaugstina digoksīna koncentrāciju plazmā. Tā kā digoksīna terapeitiskās robežas ir ļoti šauras, ir ieteicams rūpīgi uzraudzīt suņus, kas saņem digoksīnu un benazeprila hidrohlorīda un spironolaktona kombināciju.

Spironolaktons var gan pastiprināt, gan kavēt citohroma P450 enzīmus un var ietekmēt citu šajos vielmaiņas procesos iesaistīto vielu metabolismu. Tādēļ šīs veterinārās zāles jālieto uzmanīgi, ja vienlaikus tiek lietotas citas veterinārās zāles, kas inducē, inhibē vai tiek metabolizētas ar šiem enzīmiem.

3.9. Lietošanas veids un devas

Iekšķīgai lietošanai.

Šīs fiksētās kombinācijas veterinārās zāles jālieto tikai suņiem, kam nepieciešams saņemt abas aktīvās vielas vienlaicīgi un fiksētā devā.

Šīs košļājamās tabletes lietot iekšķīgi vienreiz dienā devā 0,25 mg benazeprila hidrohlorīda (HCl) uz 1 kg ķermeņa svara un 2 mg spironolaktona uz 1 kg ķermeņa svara, saskaņā ar sekojošu devu tabulu.

Košļājamās tabletes lietot kopā ar barību, vai nu pirms galvenās barošanas reizes, sajauktas kopā ar nelielu barības daudzumu, vai tieši barošanas laikā. Lai uzlabotu garšas īpašības, košļājamajām tabletēm pievienots liellopu gaļas aromatizētājs. Lauka pētījumos suņi ar hronisku vārstuļu deģeneratīvo slimību 92% gadījumu brīvprātīgi uzņēma košļājamās tabletes, kas tika dotas kopā ar barību vai bez tās.

Suņa ķermeņa svars (kg)	Nepieciešamais košļājamo tablešu daudzums un stiprums:		
	Cardalis 2,5 mg/20 mg košļājamās tabletes	Cardalis 5 mg/40 mg košļājamās tabletes	Cardalis 10 mg/80 mg košļājamās tabletes
2,5 - 5	½		
5 - 10	1		
10 - 20		1	
20 - 40			1
40 - 60			1 + ½
60 - 80			2

3.10. Pārdozēšanas simptomi (ārkārtas procedūras un antidoti, ja piemērojami)

10 reizes pārsniedzot ieteicamo devu (2,5 mg/kg ķermeņa svara benazeprila hidrohlorīda, 20 mg/kg ķermeņa svara spironolaktona) veselīgiem suņiem, netika novērotas nekādas no devas atkarīgas blakusparādības (skat. 3.6.apakšpunktā).

Veselīgiem suņiem, lietojot devu, kas 6 reizes (1,5 mg/kg ķermeņa svara benazeprila hidrohlorīda un 12 mg/kg ķermeņa svara spironolaktona) un 10 reizes (2,5 mg/kg ķermeņa svara benazeprila hidrohlorīda un 20 mg/kg spironolaktona) pārsniedza ieteicamo devu, novēroja nelielu eritrocītu masas samazināšanos. Tomēr šī nelielā samazināšanās bija pārejoša un rādītāji joprojām bija normas robežās, tādēļ šis rezultāts netiek uzskatīts par klīniski svarīgu. Lietojot devu, kas 3 reizes un vairāk pārsniedza ieteicamo devu, tika novērota ar devu saistīta virsnieru dziedzeru *zona glomerulosa* mērena, kompensatora, fizioloģiska hipertrofija. Šī hipertrofija neizskatās, ka būtu saistīta ar jebkādu patoloģiju, un, samazinot devu, tā bija atgriezeniska.

Ja suns nejauši ir apēdis lielu daudzumu šo veterināro zāļu košļājamās tabletes, nav specifiska antidota vai ārstēšanas. Ir ieteicams izsaukt vemšanu un veikt kuņģa skalošanu (atkarībā no riska pakāpes) un kontrolēt elektrolītu līmeni. Nodrošināt arī simptomātisku ārstēšanu, piemēram, šķīduma terapiju.

3.11. Īpaši lietošanas ierobežojumi un īpaši lietošanas nosacījumi, tostarp antimikrobiālo un pretparazītu veterināro zāļu lietošanas ierobežojumi, lai ierobežotu rezistences veidošanās risku

Nav piemērojami.

3.12. Ierobežojumu periods

Nav piemērojams.

4. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS

4.1. ATĶvet kods: QC09BA07.

4.2. Farmakodinamiskās īpašības

Spironolaktons un tā aktīvie metabolīti (tai skaitā 7- α -tiometil-spironolaktons un kanrenons) darbojas kā specifiska aldosterona antagonisti, konkurējoši saistoties pie mineralokortikoīdu receptoriem nierēs, sirdī un asinsvados. Nierēs spironolaktons kavē aldosterona radīto nātrija atpakaļuzsūkšanos, tādējādi paaugstinot nātrija līmeni un līdz ar to ūdens izdalīšanos un kālija aizturi. Tā rezultātā samazinātais ekstracelulārā šķīduma daudzums samazina sirdij pienākošo asiņu daudzumu un spiedienu kreisajā kambarī. Tā rezultātā uzlabojas sirds darbība. Kardiovaskulārajā sistēmā spironolaktons profilaktē aldosterona nevēlamo ietekmi. Aldosterons veicina miokarda fibrozi, miokarda un asinsvadu pārveidošanos un endotēlija darbības traucējumus, tomēr šīs ietekmes precīzs mehānisms nav skaidrs. Eksperimentālos pētījumos suņiem ir pierādīts, ka ilgstoša aldosterona antagonista lietošana profilaktē progresējošu kreisā kambara disfunkciju un samazina kreisā kambara izmaiņas suņiem ar hronisku sirds mazspēju.

Benazeprila hidrohlorīds ir priekšzāles, kas *in vivo* tiek hidrolizēts par tā aktīvo metabolītu benazeprilātu. Tas ir ļoti spēcīgs un selektīvs angiotensīna konvertējošā enzīma (AKE) inhibitors – tas kavē neaktīvā angiotensīna I pārveidošanos par aktīvo angiotensīnu II. Tāpēc tas bloķē angiotensīna II ietekmi – ieskaitot vazokonstrikciju gan vēnās, gan artērijās, nātrija un ūdens aizturi nierēs.

Šīs veterinārās zāles izraisa ilgstošu plazmas AKE inhibīciju suņiem. Vislielākās aktivitātes laikā kavējums sasniedz 95 %, un ievērojama aktivitāte (>80 %) tiek novērota vēl 24 stundas pēc šo veterināro zāļu lietošanas.

Spironolaktona un benazeprila kombinācija ir pozitīva, jo abas vielas iedarbojas uz renīna-angiotensīna-aldosterona sistēmu (RAAS), bet dažādos līmeņos.

Benazeprils, novēršot angiotensīna II veidošanos, kavē vazokonstrikciju un aldosterona atbrīvošanos. Tomēr aldosterona veidošanās nav atkarīga tikai no AKE inhibitoriem, jo angiotensīns II tiek ražots arī citādā veidā ar himāzes palīdzību (fenomens zināms kā “aldosterona izlaušanās”). Aldosterona sekrēciju veicina ne tikai angiotensīns II, bet arī K⁺ pieaugums un AKTH. Tādēļ, lai panāktu maksimālu RAAS negatīvo efektu nomākumu, kas izpaužas sirds mazspējas gadījumā, ir ieteicams vienlaicīgi ar AKE inhibitoriem lietot aldosterona antagonistus, kā spironolaktons, lai bloķētu specifiskās aldosterona aktivitātes (neatkarīgi no izcelsmes vietas) ar mineralokortikoīdu receptoru konkurējošā antagonisma palīdzību. Klīniskie pētījumi par dzīvildzi rāda, ka fiksēta zāļu kombinācija palielina sagaidāmo dzīvildzi suņiem ar sirds sastrēguma mazspēju, par 89 % samazinot relatīvo risku mirt ar sirds mazspēju, ja tika lietots spironolaktons kombinācijā ar benazeprilu (hidrohlorīda veidā) salīdzinot ar suņiem, kam tika lietots tikai benazeprils (hidrohlorīda veidā) (mirstība tika klasificēta kā nāve vai eitanāzija sirds mazspējas dēļ). Šo veterināro zāļu kombinācija nodrošināja arī ātrāku aktivitātes atjaunošanos un klepus mazināšanos, kā arī lēnāku klīnisko pazīmju (klepus, aptetītes trūkums, sirds trokšņi) pasliktināšanos.

Ārstēšanas laikā dzīvniekiem var novērot nelielu aldosterona līmeņa paaugstināšanos asinīs. To izskaidro ar atgriezeniskās saites mehānisma aktivēšanos bez negatīvām klīniskām sekām. Lietojot augstas devas, var novērot virsnieru *zona glomerulosa* hipertrofiju. Pētījumos ar suņiem, kas slimoja ar hronisku vārstuļu deģeneratīvo slimību, trīs mēnešu laikā 85,9% dzīvnieku novēroja labu ārstēšanas dinamiku (veiksmīgi ievadīts ≥ 90 % no noteiktā košļājamo tablešu skaita).

4.3. Farmakokinētiskās īpašības

Spironolaktona farmakokinētika balstās uz tā metabolītiem, jo pati viela ir nestabila.

Uzsūkšanās

Pēc iekšķīgas spironolaktona uzņemšanas suņiem trīs metabolīti sasniedz uzņemtās devas 32 – 49 % līmeni. Barība palielina biopiejamību līdz 80 – 90 %. Pēc 2 – 4 mg/kg devas uzņemšanas, lineāri paaugstinās uzsūkšanās.

Pēc vairākkārtīgas iekšķīgas spironolaktona devas 2 mg/kg un benazeprila hidrohlorīda (deva 0,25 mg/kg) uzņemšanas 7 dienu laikā netika konstatēta zāļu uzkrāšanās. Pastāvīga primāro metabolītu 7- α -tiometil-spironolaktona un kanrenona C_{max} koncentrācija 324 mcg/l un 66 mcg/l tiek sasniegta attiecīgi 2 un 4 stundas pēc devas uzņemšanas. Stabila koncentrācija tiek sasniegta līdz 2. dienai.

Pēc benazeprila hidrohlorīda iekšķīgas uzņemšanas, benazeprila augstākais līmenis tiek ātri sasniegts un ātri samazinās, jo aktīvā viela daļēji tiek metabolizēta aknās un pārveidojas par benazeprilātu. Nepārveidotais benazeprils un hidrofilie vielmaiņas produkti nodrošina atlikušo līmeni. Benazeprila sistēmiskā biopiejamība ir nepilnīga, jo nenotiek pilnīga uzsūkšanās un sadalīšanās vielmaiņas procesā. Benazeprilāta farmakokinētikai nav būtiskas atšķirības, vai tas (hidrohlorīda veidā) tiek uzņemts ar barību vai tukšā dūšā.

Pēc vairākkārtīgām benazeprila hidrohlorīda devām (0,25 mg/kg), (kopā ar spironolaktonu devā 2 mg/kg) 7 dienu laikā, tika sasniegta augstākā benazeprilāta koncentrācija (C_{max} 52,4 ng/ml) ar T_{max} pēc 1,4 stundām.

Izkliede

Vidējais izklijes tilpums 7- α -tiometil-spironolaktonam un kanrenonam ir attiecīgi aptuveni 153 un 177 l. Vidējais metabolītu uzturēšanās laiks organismā ir no 9 līdz 14 stundām un tie galvenokārt tiek izplatīti gremošanas traktā, nierēs, aknās un virsnierēs.

Benazeprils un benazeprilāts ātri izplatās, galvenokārt caur aknām un nierēm.

Biotransformācija

Spironolaktons aknās tiek ātri un pilnīgi sadalīts aktīvajos metabolītos – 7- α -tiometil-spironolaktonā un kanrenonā, kas ir primārie metabolīti suņiem. Pēc vienlaicīgas spironolaktona (2 mg/kg) un benazeprila hidrohlorīda (0,25 mg/kg) uzņemšanas, terminālie pussabrukšanas laiki ($t_{1/2}$) kanrenonam bija 7 stundas un 7- α -tiometil-spironolaktonam attiecīgi 6 stundas.

Benazeprilāta koncentrācija samazinās divās fāzēs: sākotnējā ātrajā fāzē izzūd aktīvās vielas brīvā forma, bet gala fāzē atbrīvojas benazeprilāts, kas bija saistīts ar AKE, galvenokārt audos. Pēc vienlaicīgas spironolaktona (2 mg/kg) un benazeprila hidrohlorīda (0,25 mg/kg) uzņemšanas terminālas plazmas pussabrukšanas laiks benazeprilātam bija ($t_{1/2}$) 18 stundas. Benazeprils un benazeprilāts plaši saistās ar plazmas proteīniem un audos sastopami galvenokārt aknās un nierēs.

Atkārtota benazeprila lietošana rada nelielu benazeprilāta uzkrāšanos, stabilo līmeni sasniedzot dažu dienu laikā.

Izdalīšanās

Spironolaktons galvenokārt izdalās ar metabolītu palīdzību. Kanrenona un 7- α -tiometil-spironolaktona izdalīšanās ātrums no plazmas ir attiecīgi 1,5 l/h/kg ķermeņa svara un 0,9 l/h/kg ķermeņa svara. Pēc iekšķīgas radioaktīva spironolaktona uzņemšanas suņiem, 70 % devas tika konstatēta fekālijās un 20 % urīnā.

Benazeprilāts suņiem izdalās ar žulti un urīnu. Benazeprilāta izdalīšanās nav atkarīga no nieru funkcijām, tādēļ suņiem ar nieru mazspēju nav nepieciešama devas pielāgošana.

5. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA

5.1. Būtiska nesaderība

Nav piemērojama.

5.2. Derīguma termiņš

Veterināro zāļu derīguma termiņš izplatīšanai paredzētajā iepakojumā: 2 gadi.
Derīguma termiņš pēc pirmreizējas tiešā iepakojuma atvēršanas: 6 mēneši.

5.3. Īpaši uzglabāšanas nosacījumi

Šīm veterinārajām zālēm nav nepieciešami īpaši uzglabāšanas apstākļi.

5.4. Tiešā iepakojuma veids un saturs

Balta plastmasas (ABPE) pudele ar bērniem neatveramu aizdari kartona kastē.

Iepakojuma lielumi: 30 vai 90 košļājamās tabletes pa 2,5 mg/20 mg, 5 mg/40 mg vai 10 mg/80 mg.

Ne visi iepakojuma lielumi var tikt izplatīti.

5.5. Īpaši norādījumi neizlietotu veterināro zāļu vai to atkritumu iznīcināšanai

Neizmest veterinārās zāles kanalizācijā vai kopā ar sadzīves atkritumiem.

Visu neizlietoto veterināro zāļu vai to atkritumu iznīcināšanai izmantot nevajadzīgo veterināro zāļu nodošanas shēmas saskaņā ar nacionālajām prasībām un jebkurām valsts atkritumu savākšanas sistēmām, kas piemērojamas attiecīgajām veterinārajām zālēm.

6. TIRDZNIECĪBAS ATĻAUJAS TURĒTĀJS

Ceva Santé Animale

7. TIRDZNIECĪBAS ATĻAUJAS NUMURS(-I)

EU/2/12/142/001 (1 x 30 košļājamās tabletes, 2,5 mg/20 mg)

EU/2/12/142/002 (1 x 90 košļājamās tabletes, 2,5 mg/20 mg)

EU/2/12/142/003 (1 x 30 košļājamās tabletes, 5 mg/40 mg)

EU/2/12/142/004 (1 x 90 košļājamās tabletes, 5 mg/40 mg)

EU/2/12/142/005 (1 x 30 košļājamās tabletes, 10 mg/80 mg)

EU/2/12/142/006 (1 x 90 košļājamās tabletes, 10 mg/80 mg)

8. PIRMĀS TIRDZNIECĪBAS ATĻAUJAS PIEŠĶIRŠANAS DATUMS

Pirmās tirdzniecības atļaujas piešķiršanas datums: 23/07/2012

9. VETERINĀRO ZĀĻU APRAKSTA PĒDĒJĀS PĀRSKATĪŠANAS DATUMS

{DD/MM/GGGG}

10. VETERINĀRO ZĀĻU KLASIFIKĀCIJA

Recepšu veterinārās zāles.

Sīkāka informācija par šīm veterinārajām zālēm ir pieejama Savienības zāļu datubāzē (<https://medicines.health.europa.eu/veterinary>).

II PIELIKUMS

CITI TIRDZNIECĪBAS ATĻAUJAS PIEŠĶIRŠANAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS

Nav.

III PIELIKUMS
MARKĒJUMS UN LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

A. MARĶĒJUMS

UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA NORĀDĀMĀ INFORMĀCIJA

Kartona kaste ar 1 pudeli ar 30 košļājamām tabletēm

Kartona kaste ar 1 pudeli ar 90 košļājamām tabletēm

1. VETERINĀRO ZĀĻU NOSAUKUMS

Cardalis 2,5 mg/20 mg košļājamās tabletes

Cardalis 5 mg/40 mg košļājamās tabletes

Cardalis 10 mg/80 mg košļājamās tabletes

2. INFORMĀCIJA PAR AKTĪVAJĀM VIELĀM

Katra košļājamā tablete satur:

Suņa svars no 2,5 līdz 10 kg: benazeprila HCl 2,5 mg, spironolaktons 20 mg

Suņa svars no 10 līdz 20 kg: benazeprila HCl 5 mg, spironolaktons 40 mg

Suņa svars no 20 līdz 80 kg: benazeprila HCl 10 mg, spironolaktons 80 mg

3. IEPAKOJUMA LIELUMS

30 košļājamās tabletes

90 košļājamās tabletes

4. MĒRĶSUGAS

Suņi.

5. INDIKĀCIJAS

6. LIETOŠANAS VEIDI

Iekšķīgai lietošanai.

7. IEROBEŽOJUMU PERIODS

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

Exp {mēnesis/gads}

Pēc atvēršanas izlietot 6 mēnešu laikā.

Pēc atvēršanas izlietot līdz ...

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

10. VĀRDI “PIRMS LIETOŠANAS IZLASIET LIETOŠANAS INSTRUKCIJU”

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

11. VĀRDI “LIETOŠANAI DZĪVNIEKIEM”

Lietošanai dzīvniekiem.

12. VĀRDI “UZGLABĀT BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ”

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

13. TIRDZNICĪBAS ATĻAUJAS TURĒTĀJS



Ceva Santé Animale

14. TIRDZNICĪBAS ATĻAUJAS NUMURI

EU/2/12/142/001 (1 x 30 košļājamās tabletes 2,5 mg/20 mg)
EU/2/12/142/002 (1 x 90 košļājamās tabletes 2,5 mg/20 mg)
EU/2/12/142/003 (1 x 30 košļājamās tabletes 5 mg/40 mg)
EU/2/12/142/004 (1 x 90 košļājamās tabletes 5 mg/40 mg)
EU/2/12/142/005 (1 x 30 košļājamās tabletes 10 mg/80 mg)
EU/2/12/142/006 (1 x 90 košļājamās tabletes 10 mg/80 mg)

15. SĒRIJAS NUMURS

Lot {numurs}

UZ TIEŠĀ IEPAKOJUMA NORĀDĀMĀ INFORMĀCIJA

Pudele ar 30 košļājamām tabletēm

Pudele ar 90 košļājamām tabletēm

1. VETERINĀRO ZĀĻU NOSAUKUMS

Cardalis 2,5 mg/20 mg košļājamās tabletes

Cardalis 5 mg/40 mg košļājamās tabletes

Cardalis 10 mg/80 mg košļājamās tabletes

2. INFORMĀCIJA PAR AKTĪVAJĀM VIELĀM

Katra košļājamā tablete satur:

Suņa svars no 2,5 līdz 10 kg: *benazeprili HCl* 2,5 mg, *spironolactonum* 20 mg

Suņa svars no 10 līdz 20 kg: *benazeprili HCl* 5 mg, *spironolactonum* 40 mg

Suņa svars no 20 līdz 80 kg: *benazeprili HCl* 10 mg, *spironolactonum* 80 mg

3. MĒRĶSUGAS

Suņi.

4. LIETOŠANAS VEIDI

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

5. IEROBEŽOJUMU PERIODS

6. DERĪGUMA TERMIŅŠ

Exp {mēnesis/year}

Pēc atvēršanas izlietot līdz ...

7. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

8. TIRDZNIECĪBAS ATĻAUJAS TURĒTĀJS



Ceva Santé Animale

9. SĒRIJAS NUMURS

Lot {numurs}

B. LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

1. Veterināro zāļu nosaukums

Cardalis 2,5 mg/20 mg košļājamās tabletes suņiem

Cardalis 5 mg/40 mg košļājamās tabletes suņiem

Cardalis 10 mg/80 mg košļājamās tabletes suņiem

2. Sastāvs

Katra košļājamā tablete satur:

Aktīvās vielas:

	Benazeprila hidrohlorīds (HCl) (benazeprilum HCl)	Spirolaktons (spironolactonum)
Cardalis 2,5 mg/20 mg košļājamās tabletes	2,5 mg	20 mg
Cardalis 5 mg/40 mg košļājamās tabletes	5 mg	40 mg
Cardalis 10 mg/80 mg košļājamās tabletes	10 mg	80 mg

Brūnas, iegarenas formas košļājamās tabletes ar garšu un dalījuma līniju.

Košļājamās tabletes var sadalīt vienādās daļās.

3. Mērķsugas

Suņi.

4. Lietošanas indikācijas

Sastrēguma sirds mazspējas ārstēšanai, ko izraisa hroniska vārstuļu deģeneratīvā slimība suņiem (pēc nepieciešamības, var lietot papildus diurētiskos līdzekļus).

5. Kontrindikācijas

Nelietot grūsnības un laktācijas laikā (skatīt punktu "Lietošana grūsnības, laktācijas vai dēšanas laikā").

Nelietot vaislas suņiem vai suņiem, kas paredzēti vaislai.

Nelietot suņiem ar hipoadrenokorticismu, hiperkaliēmiju vai hiponatriēmiju.

Nelietot vienlaicīgi ar nesteroīdajiem pretiekaisuma līdzekļiem (NSPL) suņiem ar nieru mazspēju.

Nelietot gadījumos, ja konstatēta pastiprināta jutība pret angiotensīnu konvertējošā enzīma inhibitoriem (AKE inhibitoriem) vai pret jebkuru no palīgvielām.

Nelietot sirds asiņu atceses traucējumu gadījumā aortas vai plaušu artērijas stenozes dēļ.

6. Īpaši brīdinājumi

Īpaši piesardzības pasākumi drošai lietošanai mērksugām:

Pirms ārstēšanas uzsākšanas ar benazeprilu un spironolaktonu, jāizvērtē nieru darbība un kālija līmenis serumā, īpaši suņiem ar iespējamu hipoadrenokorticismu, hiperkaliēmiju un hiponatriēmiju. Atšķirībā no cilvēkiem, suņiem lietojot šo veterināro zāļu kombināciju, klīnisko pētījumu laikā netika novērota hiperkaliēmija. Tomēr suņiem ar nieru darbības traucējumiem ir ieteicama regulāra nieru darbības kontrole un kālija līmeņa kontrole serumā, jo šo veterināro zāļu lietošana var palielināt hiperkaliēmijas risku.

Spironolaktona antiandrogēnās ietekmes dēļ, nav ieteicams lietot šīs veterinārās zāles augošiem suņiem.

Mērķa dzīvnieku drošuma pētījumos tika novērota atgriezeniska prostatas atrofija visiem vīriešu kārtas suņiem, kas ārstēti ar spironolaktonu ieteicamajā devā.

Suņiem ar aknu darbības traucējumiem šīs veterinārās zāles jālieto piesardzīgi, jo var tikt traucēta spironolaktona biotransformācija aknās.

Īpaši piesardzības pasākumi, kas jāievēro personai, kura ievada veterinārās zāles dzīvniekiem:

Personām ar zināmu pastiprinātu jutību pret benazeprilu vai spironolaktonu jāizvairās no saskares ar šīm veterinārajām zālēm.

Grūtniecēm jāievēro īpaši piesardzības pasākumi, lai izvairītos no nejaušas AKE inhibitoru norīšanas, jo tas var negatīvi ietekmēt vēl nedzimušo bērnu grūtniecības laikā.

Nejauša norīšana, īpaši bērniem, var izraisīt tādas blakusparādības kā miegainība, nelabums, vemšana, diareja un izsitumi uz ādas.

Ja notikusi nejauša norīšana, nekavējoties meklēt medicīnisko palīdzību, un uzrādiet lietošanas instrukciju vai iepakojuma marķējumu ārstam.

Pēc rīkošanās ar šīm veterinārajām zālēm, mazgāt rokas.

Grūsnība un laktācija:

Nelietot grūsnības un laktācijas laikā. Laboratoriskajos pētījumos žurkām tika konstatēta benazeprila embriotoksiska ietekme (augļa urīntrakta anatomiskas izmaiņas), lietojot to devās, kas nav maternotoksiskas.

Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi:

Suņiem ar sirds mazspēju, lietojot benazeprila hidrohlorīda un spironolaktona kombināciju kopā ar furosemīdu, blakusparādības netika novērotas.

Vienlaicīga šo veterināro zāļu lietošana ar citiem antihipertensīviem līdzekļiem (piem., kalcija kanālu blokatoriem, β -blokatoriem vai diurētiskajiem līdzekļiem), anestēzijas vai sedatīviem līdzekļiem var radīt pastiprinātu hipotensīvu ietekmi.

Vienlaicīga šo veterināro zāļu lietošana ar citiem kāliju saistošiem līdzekļiem (kā β -blokatori, kalcija kanālu blokatori, angiotensīna receptoru blokatori) var radīt hiperkaliēmiju (skat. punktu "Īpaši piesardzības pasākumi drošai lietošanai mērksugām").

Vienlaicīga NSPL lietošana kopā ar šīm veterinārajām zālēm var samazināt to antihipertensīvo iedarbību, tā natriurētisko efektu un paaugstināt kālija līmeni serumā. Tāpēc suņi, kuri vienlaikus saņem NSPL, rūpīgi jāuzrauga un tiem jānodrošina atbilstošs ūdens daudzums.

Deoksikorikosterona lietošana vienlaicīgi ar šīm veterinārajām zālēm var radīt nelielu spironolaktona natriurētiskās iedarbības mazināšanos (samazināta nātrija izvadīšana ar urīnu).

Spironolaktons samazina digoksīna izvadīšanu un tādejādi paaugstina digoksīna koncentrāciju plazmā. Tā kā digoksīna terapeitiskās robežas ir ļoti šauras, ir ieteicams rūpīgi uzraudzīt suņus, kas saņem digoksīnu un benazeprila hidrohlorīda un spironolaktona kombināciju.

Spironolaktone var gan pastiprināt, gan kavēt citohroma P450 enzīmus veidošanos un var ietekmēt citu, šajos vielmaiņas procesos iesaistīto, vielu metabolismu. Tādēļ šīs veterinārās zāles jālieto uzmanīgi, ja vienlaikus tiek lietotas citas veterinārās zāles, kas inducē, inhibē vai tiek metabolizētas ar šiem enzīmiem.

Pārdozēšana:

10 reizes pārsniedzot ieteicamo devu (2,5 mg/kg ķermeņa svara benazeprilhidrohlorīda, 20 mg/kg ķermeņa svara spironolaktona) veselīgiem suņiem, netika novērotas nekādas no devas atkarīgas blakusparādības (skat. punktu „Blakusparādības”).

Veselīgiem suņiem, lietojot devu, kas 6 reizes (1,5 mg/kg ķermeņa svara benazeprila hidrohlorīda un 12 mg/kg ķermeņa svara spironolaktona) un 10 reizes (2,5 mg/kg ķermeņa svara benazeprila hidrohlorīda un 20 mg/kg ķermeņa svara spironolaktona) pārsniedza ieteicamo devu, novēroja nelielu eritrocītu masas samazināšanos. Tomēr šī nelielā samazināšanās bija pārejoša un rādītāji joprojām bija normas robežās, tādēļ šis novērojums netiek uzskatīts par klīniski svarīgu. Lietojot devu, kas 3 reizes un vairāk pārsniedza ieteicamo devu, tika novērota ar devu saistīta virsnieru dziedzeru *zona glomerulosa* mētena, kompensatora, fizioloģiska hipertrofija. Šī hipertrofija neizskatās, ka būtu saistīta ar jebkādu patoloģiju un, samazinot devu, tā bija atgriezeniska.

Ja suns nejauši ir apēdis lielu daudzumu šo veterināro zāļu košļājamās tabletes, tam nav specifiska antidota vai ārstēšanas. Ir ieteicams izsaukt vemšanu un veikt kuņģa skalošanu (atkarībā no riska pakāpes) un kontrolēt elektrolītu līmeni. Nodrošināt arī simptomātisku ārstēšanu, piemēram, šķīduma terapiju.

7. Blakusparādības

Suņi:

Ļoti reti (<1 dzīvniekam/10 000 ārstētajiem dzīvniekiem, tostarp atsevišķi ziņojumi):	Vemšana, diareja Nieveze Letarģija, noguruma pazīmes, anoreksija Ataksija, koordinācijas traucējumi Paaugstināts kreatinīna līmenis plazmā ¹
---	---

¹ Var novērot terapijas sākumā suņiem, ar hronisku nieru slimību, benazeprila darbības dēļ. Mērena kreatinīna līmeņa paaugstināšanās plazmā pēc AKE inhibitoru ievadīšanas ir atbilstoša šo vielu izraisītam glomerulārās hipertensijas samazinājumam un tādēļ tas ne vienmēr ir iemesls terapijas pārtraukšanai, ja nenovēro citas pazīmes.

Ir svarīgi ziņot par blakusparādībām. Tas ļauj pastāvīgi uzraudzīt veterināro zāļu drošumu. Ja novērojat jebkuras blakusparādības, arī tās, kas nav minētas šajā lietošanas instrukcijā, vai domājat, ka zāles nav iedarbojušās, lūdzu, informējiet savu veterinārārstu. Jūs varat ziņot par jebkurām blakusparādībām arī tirdzniecības atļaujas turētājam, izmantojot kontaktinformāciju šīs instrukcijas beigās vai nacionālo ziņošanas sistēmu: <https://www.pvd.gov.lv/lv>.

8. Deva katrai dzīvnieku sugai, lietošanas veids un metode

Šīs fiksētās kombinācijas veterinārās zāles ir jālieto tikai suņiem, kam nepieciešams saņemt abas aktīvās vielas vienlaicīgi un fiksētā devā.

Iekšķīgai lietošanai.

Šīs košļājamās tabletes suņiem lietot iekšķīgi vienreiz dienā devā 0,25 mg benazeprila hidrohlorīda (HCl) uz 1 kg ķermeņa svara un 2 mg spironolaktona uz 1 kg ķermeņa svara, saskaņā ar sekojošu devu tabulu.

Suņa ķermeņa svars (kg)	Nepieciešamais košļājamo tablešu daudzums un stiprums:		
	Cardalis 2,5 mg/20 mg košļājamās tabletes	Cardalis 5 mg/40 mg košļājamās tabletes	Cardalis 10 mg/80 mg košļājamās tabletes
2,5 - 5	½		
5 - 10	1		
10 - 20		1	
20 - 40			1
40 - 60			1 + ½
60 - 80			2

9. Ieteikumi pareizai lietošanai

Košļājamās tabletes lietot kopā ar barību, vai nu pirms galvenās barošanas reizes sajauktas kopā ar nelielu barības daudzumu vai tieši barošanas laikā. Lai uzlabotu garšas īpašības, košļājamām tabletēm pievienots liellopu gaļas aromatizētājs. Lauka pētījumos suņi ar hronisku vārstuļu deģeneratīvo slimību, 92% gadījumu brīvprātīgi uzņēma košļājamās tabletes, kas tika dotas kopā ar barību vai bez tās.

10. Ierobežojumu periods

Nav piemērojams.

11. Īpaši uzglabāšanas nosacījumi

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

Šīm veterinārajām zālēm nav nepieciešami īpaši uzglabāšanas apstākļi.

Nelietot šīs veterinārās zāles, ja beidzies derīguma termiņš, kas norādīts uz kastītes vai uz pudeles pēc Exp. Derīguma termiņš attiecas uz norādītā mēneša pēdējo dienu.

Derīguma termiņš pēc pirmreizēja tiešā iepakojuma atvēršanas: 6 mēneši.

12. Īpaši norādījumi atkritumu iznīcināšanai

Neizmest veterinārās zāles kanalizācijā vai kopā ar sadzīves atkritumiem.

Visu neizlietoto veterināro zāļu vai to atkritumu iznīcināšanai izmantot nevajadzīgo veterināro zāļu nodošanas shēmas saskaņā ar nacionālajām prasībām un jebkurām valsts atkritumu savākšanas sistēmām, kas piemērojamas attiecīgajām veterinārajām zālēm. Šādi pasākumi palīdzēs aizsargāt vidi.

Jautājiet savam veterinārārstam vai farmaceitam, kā atbrīvoties no nevajadzīgām veterinārajām zālēm.

13. Veterināro zāļu klasifikācija

Recepšu veterinārās zāles.

14. Tirdzniecības atļaujas numuri un iepakojuma lielumi

EU/2/12/142/001-006

Iepakojuma lielumi: 30 vai 90 košļājamās tabletes pa 2,5 mg/20 mg, 5 mg/40 mg vai 10 mg/80 mg.

Pudele ir noslēgta ar bērniem neatveramu aizdari.

Ne visi iepakojuma lielumi var tikt izplatīti.

15. Datums, kad lietošanas instrukcija pēdējo reizi pārskatīta

02/2025

Sīkāka informācija par šīm veterinārajām zālēm ir pieejama Savienības zāļu datubāzē.

(<https://medicines.health.europa.eu/veterinary>)

16. Kontaktinformācija:

Tirdzniecības atļaujas turētājs un par sērijas izlaidi atbildīgais ražotājs un kontaktinformācija, lai ziņotu par iespējamām blakusparādībām:

Ceva Santé Animale

10, av. de La Ballastière

33500 Libourne

Francija

Tālr.: +800 35 22 11 51

E-pasts: pharmacovigilance@ceva.com

17. Cita informācija

Farmakodinamiskās īpašības

Spironolaktons un tā aktīvie metabolīti (tai skaitā 7- α -tiometil-spironolaktons un kanrenons) darbojas kā specifiska aldosterona antagonisti, konkurējot saistoties pie mineralokortikoīdu receptoriem nierēs, sirdī un asinsvados. Nierēs spironolaktons kavē aldosterona radīto nātrija atpakaļuzsūkšanos, tādējādi paaugstinot nātrija līmeni un līdz ar to ūdens izdalīšanos un kālija aizturi. Tā rezultātā samazinātais ekstracelulārā šķīduma daudzums samazina sirdij pienākošo asiņu daudzumu un spiedienu kreisajā kambarī. Tā rezultātā uzlabojas sirds darbība. Kardiovaskulārajā sistēmā spironolaktons profilaktē aldosterona nevēlamo ietekmi. Aldosterons veicina miokarda fibrozi, miokarda un asinsvadu pārveidošanos un endotēlija darbības traucējumus, tomēr šīs ietekmes precīzs mehānisms nav skaidrs. Eksperimentālos pētījumos suņiem ir pierādīts, ka ilgstoša aldosterona antagonist lietošana profilaktē progresējošu kreisā kambara disfunkciju un samazina kreisā kambara izmaiņas suņiem ar hronisku sirds mazspēju.

Benazeprila hidrohlorīds ir priekšzāles, kas *in vivo* tiek hidrolizēts par tā aktīvo metabolītu benazeprilātu. Tas ir ļoti spēcīgs un selektīvs angiotensīna konvertējošo enzīmu (AKE) inhibitors – tas kavē neaktīvā angiotensīna I pārveidošanos par aktīvo angiotensīnu II. Tāpēc tas bloķē angiotensīna II ietekmi – ieskaitot vazokonstrikciju gan vēnās, gan artērijās, nātrija un ūdens aizturi nierēs.

Šīs veterinārās zāles izraisa ilgstošu plazmas AKE inhibīciju suņiem. Vislielākās aktivitātes laikā kavējums sasniedz 95 % un ievērojama aktivitāte (>80 %) tiek novērota vēl 24 stundas pēc šo veterināro zāļu lietošanas.

Spironolaktona un benazeprila kombinācija ir pozitīva, jo abas vielas iedarbojas uz renīna-angiotensīna-aldosterona sistēmu (RAAS), bet dažādos līmeņos.

Benazeprils novēršot angiotensīna II veidošanos, kavē vazokonstrikciju un aldosterona atbrīvošanos. Tomēr aldosterona veidošanās nav atkarīga tikai no AKE inhibitoriem, jo angiotensīns II tiek ražots arī citādā veidā ar himāzes palīdzību (fenomens zināms kā “aldosterona izlaušanās”). Aldosterona sekrēciju veicina ne tikai angiotensīns II, bet arī K⁺ pieaugums un AKTH. Tādēļ, lai panāktu maksimālu RAAS negatīvo efektu nomākumu, kas izpaužas sirds mazspējas gadījumā, ir ieteicams

viellaicīgi ar AKE inhibitoriem lietot aldosterona antagonistus, kā spironolaktons, lai bloķētu specifiskās aldosterona aktivitātes (neatkarīgi no izcelsmes vietas) ar mineralokortikoīdu receptoru konkurējošā antagonisma palīdzību. Klīniskie pētījumi par dzīvildzi rāda, ka fiksēta zāļu kombinācija palielina sagaidāmo dzīvildzi suņiem ar sirds sastrēguma mazspēju, par 89 % samazinot relatīvo risku mirt ar sirds mazspēju, ja tika lietots spironolaktons kombinācijā ar benazeprilu (hidrohlorīda veidā) salīdzinot ar suņiem, kam tika lietots tikai benazeprils (hidrohlorīda veidā) (mirstība tika klasificēta kā nāve vai eitanāzija sirds mazspējas dēļ). Šo veterināro zāļu kombinācija nodrošināja arī ātrāku aktivitātes atjaunošanos un klepus mazināšanos kā arī lēnāku klīnisko pazīmju (klepus, aptetītes trūkums, sirds trokšņi) pasliktināšanos.

Ārstēšanas laikā dzīvniekiem var novērot nelielu aldosterona līmeņa paaugstināšanos asinīs. To izskaidro ar atgriezeniskās saites mehānisma aktivēšanos bez negatīvām klīniskām sekām. Lietojot augstas devas, var novērot virsnieru *zona glomerulosa* hipertrofiju. Pētījumos ar suņiem, kas slimoja ar hronisku vārstuļu deģeneratīvo slimību, trīs mēnešu laikā 85,9% dzīvnieku, novēroja labu ārstēšanas dinamiku (veiksmīgi ievadīts ≥ 90 % no noteiktā košļājamo tablešu skaita).