

VIÐAUKI I
SAMANTEKT Á EIGINLEIKUM LYFS

1. HEITI DÝRALYFS

Cardalis 2,5 mg/20 mg tuggutöflur fyrir hunda

Cardalis 5 mg/40 mg tuggutöflur fyrir hunda

Cardalis 10 mg/80 mg tuggutöflur fyrir hunda

2. INNIHALDSLÝSING

Hver tuggutafla inniheldur:

Virk innihaldsefni:

	Benazepríl hýdróklóríð (HCl) (benazepril HCl)	Spírónólaktón (spironolactone)
Cardalis 2,5 mg/20 mg tuggutöflur	2,5 mg	20 mg
Cardalis 5 mg/40 mg tuggutöflur	5 mg	40 mg
Cardalis 10 mg/80 mg tuggutöflur	10 mg	80 mg

Hjálpæfni:

Hjálpæfni og önnur innihaldsefni
Laktósaeinhýdrat
Örkristallaður sellulósi
Póvídón K30
Nautakjötsbragðefni
Samþjappanlegur sykur
Krospóvídón
Magnesíumsterat

Brúnar, bragðbættar, aflangar tuggutöflur með deiliskoru.

Tuggutöflunum má skipta í tvo jafnstóra hluta.

3. KLÍNÍSKAR UPPLÝSINGAR

3.1 Markdýrategundir

Hundar.

3.2 Ábendingar fyrir notkun hjá markdýrategundum

Til meðferðar við hjartabilun af völdum langvinnis hjartalokuhrönnunarsjúkdóms hjá hundum (með þvagræsingu eftir því sem við á).

3.3 Frábendingar

Gefið ekki hvolpafullum eða mjólkandi tíkum (sjá kafla 3.7).

Gefið ekki hundum sem notaðir eru til undaneldis eða eru ætlaðir til undaneldis.

Gefið ekki hundum sem eru með vanstarfsemi nýrnahettubarkar (hypoadrenocorticism), blóðkalíumhækkun eða blóðnatríumlækkun.

Gefið ekki hundum með skerta nýrnastarfsemi, samhliða bólgueyðandi gigtarlyfjum (NSAID).

Gefið ekki dýrum sem hafa ofnæmi fyrir ACE-hemlum eða einhverju hjálpæfnanna.

Gefið ekki við hjartaútfallsbilun af völdum ósæðarlokuþrengsla eða lungnaslagæðaþrengsla.

3.4 Sérstök varnaðarorð

Engin.

3.5 Sérstakar varúðarreglur við notkun

Sérstakar varúðarreglur til öruggrar notkunar hjá markdýrategundunum:

Leggja skal mat á nýrnastarfsemi og sermispéttni kalíums áður en meðferð hefst með benazepríli og spírónólaktóni, sérstaklega hjá hundum sem gætu verið með vanstarfsemi nýrnahettubarkar, blóðkalíumhækkun eða blóðnatríumlækkun. Ólíkt því sem gerist hjá mönnum, varð ekki vart við aukna tíðni blóðkalíumhækkunar í klínískum rannsóknum á þessari lyfjasamsetningu hjá hundum. Samt sem áður er mælt með reglulegu eftirliti með nýrnastarfsemi og sermispéttni kalíums hjá hundum með skerta nýrnastarfsemi, vegna þess að þeir gætu verið í aukinni hættu á blóðkalíumhækkun meðan á meðferð með þessu dýrallyfi stendur.

Vegna and-andrógenáhrifa spírónólaktóns, er ekki mælt með því að dýrallyfið sé gefið hundum sem ekki hafa tekið út fullan vöxt.

Afturkræf rýrnun blóðruhálskirtils hjá ógeltum hundum sem fengu spírónólaktón í ráðlögðum skömmtum í rannsókn á öryggi lyfsins hjá hundum.

Nota skal dýrallyfið með varúð hjá hundum með skerta lifrarstarfsemi vegna þess hve mjög spírónólaktón umbrotnar í lifur.

Sérstakar varúðarreglur fyrir þann sem gefur dýrinu lyfið:

Þeir sem hafa ofnæmi fyrir benazepríli eða spírónólaktóni skulu forðast snertingu við dýrallyfið.

Þungaðar konur skulu gera sérstakar ráðstafanir til að koma í veg fyrir inntöku lyfsins fyrir slysn vegna þess að ACE-hemlar geta haft áhrif á fóstrið.

Inntaka fyrir slysn, einkum hjá börnum, getur leitt til aukaverkana svo sem syfju, ógleði og uppkasta og niðurgangs, og húðútbrot.

Ef sá sem annast lyfjagjöf tekur dýrallyfið inn fyrir slysn, skal tafarlaust leita til læknis og hafa meðferðis fylgiseðil eða umbúðir dýrallyfsins.

Þvoið hendur eftir notkun.

Sérstakar varúðarreglur til þess að vernda umhverfið:

Á ekki við.

3.6 Aukaverkanir

Hundar:

Koma örsjaldan fyrir (<1 dýr / 10.000 dýrum sem fá meðferð, þ.m.t. einstök tilvik):	Uppköst, niðurgangur Kláði Svefnhöfgi, þreyta, lystarstol Hreyfiglöp, ósamhæfðar hreyfingar Hækkað gildi kreatíníns ¹
---	--

¹ Getur komið fram við upphaf meðferðar hjá hundum með langvinnan nýrnasjúkdóm, vegna verkunar benazepríls. Miðlungi mikil hækkun á plasmapéttni kreatíníns eftir gjöf ACE-hemla er í samræmi við lækkun á háþrýstingi í gaulum af völdum þessara lyfja og því er það ekki nauðsynlega ástæða til þess að stöðva meðferð ef engin önnur merki eru til staðar.

Mikilvægt er að tilkynna aukaverkanir. Þannig er hægt að fylgjast stöðugt með öryggi dýrallyfsins. Senda skal tilkynningar, helst gegnum dýralækni, til markaðsleyfishafans eða gegnum tilkynningakerfi lyfjafyrivalda. Finna má upplýsingar um viðeigandi tengiliði í fylgiseðlinum.

3.7 Notkun á meðgöngu, við mjólkurgjöf og varp

Meðganga og mjólkurgjöf:

Notið hvorki á meðgöngu né handa mjólkandi dýrum. Við rannsóknir á benazepríli komu fram eiturverkanir á fóstur (vansköpun á þvagrás fósturs) hjá tilraunadýrum (rottum) sem fengu skammta sem höfðu ekki eiturverkanir á móður.

3.8 Milliverkanir við önnurlyf og aðrar milliverkanir

Fúrösemið hefur verið notað samtímis þessari samsetningu af benazepríl hýdróklóríði og spírónólaktóni handa hundum með hjartabilun, án nokkurra klínískra vísbendinga um milliverkanir.

Samhliðanotkun dýrallyfsins með öðrum blóðþrýstingslækkandi efnum (t.d. kalsíumgangalokum, β-blokkum eða þvagræsilyfjum), svæfingarlyfjum eða slævandi lyfjum getur mögulega valdið blóðþrýstingslækkandi samlegðaráhrifum.

Samhliðanotkun dýrallyfsins með öðrum kalíumsparandi lyfjum (t.d. β-blokkum, kalsíumgangalokum, angíótensínviðtakablokkum) getur mögulega leitt til blóðkalíumhækkunar (sjá kafla 3.5).

Samhliðanotkun bólgueyðandi gigtarlyfja (NSAID), með þessu dýrallyfi, getur dregið úr blóðþrýstingslækkandi áhrifum, natríumræsandi áhrifum og aukið sermisþétni kalíums. Þess vegna ætti að fylgjast náið með hundum sem fá slík lyf samhliða þessu dýrallyfi og tryggja næga vökvagjöf.

Ef deoxýkortikósterón er gefið með þessu dýrallyfi getur dregið nokkuð úr natríumræsingum (minnkaður útskilnaður natríums í þvagi) af völdum spírónólaktóns.

Spírónólaktón dregur úr brotthvarfi dígoxíns og eykur þar með plasmabétni dígoxíns. Vegna þess að lækningalegur stuðull dígoxíns er mjög þröngur, er ráðlegt að fylgjast náið með hundum sem fá bæði dígoxín og blöndu af benazepríl hýdróklóríði og spírónólaktóni.

Spírónólaktón getur valdið bæði örvun og hömlun á cýtókróm P450 ensínum og gæti haft áhrif á umbrot annarra lyfja sem nýta þessar umbrotaleiðir. Því skal nota dýrallyfið með varúð samhliða öðrum dýrallyfjum sem örva, hamla eða umbrotna fyrir tilstilli þessara ensíma.

3.9 Íkomuleiðir og skammtar

Til inntöku.

Þetta samsetta dýrallyf á eingöngu að nota handa hundum sem þurfa að fá bæði virku efnin í lyfinu samtímis og í þessum staðlaða skammti.

Gefa á hundinum tuggutöflurnar einu sinni á dag í skammtinum benazepríl hýdróklóríð 0,25 mg/kg líkamsþyngdar og spírónólaktón 2 mg/kg líkamsþyngdar, í samræmi við skammtatöfluna hér fyrir neðan.

Tuggutöflurnar skal gefa með fóðri, annaðhvort blandað í litlu magni af fóðri fyrir stærstu fóðurgjöf dagsins eða með fóðrinu sjálfu. Tuggutöflurnar innihalda nautabragðefni til að auka bragðgæði og í vettvangsrannsókn sem gerð var hjá hundum með langvinnan hjartalokuhrönnunarsjúkdóm átu þeir tuggutöflurnar sjálfviljugir og að fullu í 92% tilvika við gjöf með eða án fóðurs.

Líkamsþyngd hunds (kg)	Styrkleiki og fjöldi tuggutaflna sem gefinn er:		
	Cardalis 2,5 mg/20 mg tuggutöflur	Cardalis 5 mg/40 mg tuggutöflur	Cardalis 10 mg/80 mg tuggutöflur
2,5 - 5	½		
5 - 10	1		
10 - 20		1	
20 - 40			1
40 - 60			1 + ½
60 - 80			2

3.10 Einkenni ofskömmunar (bráðameðferð og móteitur þar sem það á við)

Skammtaháðar aukaverkanir (sjá kafla 3.6) komu fram eftir að heilbrigðum hundum var gefinn allt að tífaldur ráðlagður skammtur (benazepríl hýdróklóríð 2,5 mg/kg líkamsþyngdar og spírónólaktón 2 mg/kg líkamsþyngdar).

Dagleg ofskömmun hjá heilbrigðum hundum, það er 6 sinnum (benazepríl hýdróklóríð 1,5 mg/kg líkamsþyngdar og spírónólaktón 12 mg/kg líkamsþyngdar) og 10 sinnum (benazepríl hýdróklóríð 2,5 mg/kg líkamsþyngdar og spírónólaktón 20 mg/kg líkamsþyngdar) ráðlagður skammtur, leiddi til lítils háttar skammtaháðrar lækkunar á rúmmáli rauðra blóðfruma. Hins vegar var lækkunin tímabundin, rúmmál rauðra blóðkorna var enn innan eðlilegra marka og niðurstöðurnar voru ekki taldar hafa klíníska þýðingu. Skammtaháð en hófleg lífeðlisfræðileg ofstækkun hnoðrabeltis (*zona glomerulosa*) í nýrnahettum var líka merkjanleg í skömmum sem voru a.m.k. 3 sinnum stærri en ráðlagður skammtur. Þessi ofstækkun virðist ekki tengjast neinni meingerð og mátti merkja að hún gekk til baka þegar meðferð var hætt.

Ekkert sértækt mótefni er til og engin sértæk meðferð ef hundi eru fyrir slysi gefnar of margar tuggutöflur af dýrallyfinu. Þess vegna er ráðlagt að framkalla uppköst og framkvæma svo magaskolon (í samræmi við áhættumat) og fylgjast svo með blóðsöltum. Meðferð í samræmi við einkenni, t.d. vökvagjöf skyldi einnig veitt.

3.11 Sérstakar takmarkanir á notkun eða sérstakar forsendur fyrir notkun, þ.m.t. takmarkanir á notkun dýrallyfja gegn örverum og sníkjudýrum til þess að draga úr hættu á ónæmismyndun

Á ekki við.

3.12 Biðtími fyrir afurðanýtingu

Á ekki við.

4. LYFJAFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

4.1 ATCvet kóði:

QC09BA07.

4.2 Lyfhrif

Spírónólaktón og virk umbrotsefni þess (þ.m.t. 7- α -tiometyl-spírónólaktón og canrenon) virka sem sértækir aldósterón-blokkar með samkeppnisbindingu við saltsteraviðtaka í nýrum, hjarta og blóðæðum. Í nýrum hamla spírónólaktón minnkuðum útskilnaði natríums af völdum aldósteróns, sem leiðir til aukins útskilnaðar natríums og þar með aukins útskilnaðar vatns og minni útskilnaðar kalíums. Þessu fylgir minnkað utanfrumurúmmál sem dregur úr hjartafylliþrýstingi og þrýstingi í

vinstri gátt. Niðurstaðan er bætt hjartastarfsemi. Í hjarta og æðakerfinu kemur spírónólaktón í veg fyrir skaðleg áhrif aldósteróns. Aldósterón veldur trefjun í hjartavöðva, vefjabreytingum (remodelling) í hjartavöðva og æðakerfi og vanstarfsemi innanþekju, en verkunarmátinn er ekki nákvæmlega þekktur. Með rannsóknum á hundum var sýnt fram á að langtímameðferð með aldósterón-blokka kemur í veg fyrir að bilun í vinstri slegli ágerist og hægir á vefjabreytingum í vinstri slegli hjá hundum með langvarandi hjartabilun.

Benazepríl hýdróklóríð er forlyf sem umbrotnar fyrir tilstilli vatnsrofs *in vivo* í virka umbrotsefnið benazeprílat. Benazeprílat er mjög öflugur og sértækur ACE-hemill sem kemur í veg fyrir umbreytingu óvirks angíótensíns I í virkt angíótensín II. Þar með hamlar það áhrifum angíótensíns II, þ.m.t. þrengingu bæði slagæða og bláæða og minnkuðum útskilnaði natríums og vatns um nýru.

Dýralyfið veldur langvarandi hömlun á ACE virkni í plasma hjá hundum, með meira en 95% hömlun við hámarksáhrif og umtalsverða virkni (>80%) sem varir í 24 klst. eftir lyfjagjöf.

Samsetning spírónólaktóns og benazepríls er gagnleg vegna þess að bæði efnin hafa áhrif á renín-angíótensín-aldósterónkerfið (RAAS) en á mismunandi stigum í ferlinu.

Með því að koma í veg fyrir myndun angíótensíns-II, hamlar benazepríl skaðlegum áhrifum æðþrengingar og örvun aldósterónseytingar. Hins vegar er aldósterónseytingu ekki að öllu leyti stýrt af ACE-hemlum vegna þess að angíótensín-II nýmyndast einnig eftir ACE-ótengdum leiðum, t.d. fyrir tilstilli chymasa (fyrirbæri sem kallast „aldósteróngegnubrot“). Seyting aldósteróns getur einnig örvast fyrir tilstilli annarra þátta en angíótensíns-II, t.d. K^+ aukningar eða ACTH. Til að ná fram frekari hömlun á skaðlegum áhrifum RAAS ofvirkni sem kemur fram við hjartabilun, er þess vegna ráðlagt að nota aldósterón-blokka, t.d. spírónólaktón, samhliða ACE-hemlum til að koma sérstaklega í veg fyrir verkun aldósteróns (óháð uppruna þess), með samkeppnisandverkun á saltsteraviðtaka. Klínískar rannsóknir á lifunartíma sýndu fram á að þetta samsetta lyf bætti lífslíkur hunda með hjartabilun og var 89% minnkun á hlutfallslegri áhættu á dauða af völdum hjartasjúkdóms hjá hundum sem voru meðhöndlaðir með spírónólaktóni ásamt benazepríli (sem hýdróklóríð) samanborið við hunda sem voru meðhöndlaðir með benazepríli (sem hýdróklóríð) einu og sér (dánartíðni var skilgreind sem dauði eða aflífun vegna hjartabilunar).Einnig dró hraðar úr hósta og geta jókst hraðar, ásamt því að hósti, hjartahljóð og matarlyst versnaði hægar.

Lítið eitt aukin blóðþéttni spírónólaktóns getur mælst í dýrum í meðferð. Þetta er talið vera vegna ræsingar á endurgjafarkerfi án klínískra afleiðinga. Fram getur komið skammtaháð ofstækkun hnoðrabeltis(*zona glomerulosa*) í nýrnahettum við stóra skammta. Í vettvangsrannsókn sem var gerð hjá hundum með langvinna hjartalokuhrörnunarjúkdóma reyndist meðferðarheldni góð hjá 85,9% hundanna ($\geq 90\%$ af tuggutöflum sem var ávísað voru gefnar með góðum árangri) á þriggja mánaða tímabili.

4.3 Lyfjahvörf

Upplýsingar um lyfjahvörf spírónólaktóns byggjast á umbrotsefnum þess, vegna þess að móðurefnið er óstöðugt við efnagreiningar.

Frásög

Eftir að spírónólaktón var gefið hundum með inntöku var sýnt fram á að umbrotsefnin þrjú náðu gildi frá 32% upp í 49% af gefnum skammti. Fóður eykur aðgengi upp í 80 til 90%. Eftir inntöku 2 til 4 mg/kg, eykst frásög línulega yfir skammtabilið.

Eftir endurtekna skammta til inntöku, þar sem gefin voru 2 mg af spírónólaktón fyrir hvert kg líkamspunga (með 0,25 mg af benazepríl hýdróklóríði fyrir hvert kg líkamspunga) 7 daga í röð, sést engin uppsöfnun. Við jafnvægi var meðaltal C_{max} 324 mcg/l og 66 mcg/l fyrir aðalumbrotsefnin, 7- α -tiometyl-spírónólaktón og canrenon, 2 og 4 klst. eftir skömmtun, í þeirri röð. Jafnvægi næst á degi 2.

Eftir að benazepríl hýdróklóríð er gefið með inntöku, næst hámarksgildi benazepríls hratt og lækkar aftur hratt vegna þess að virka efnið umbrotnar að hluta til í benazeprílat fyrir tilstilli lifrarendisíma. Afgangurinn samanstendur af óbreyttu benazepríli og vatnssæknum umbrotsefnum. Altækt aðgengi benazepríls er ófullkomið vegna ófullkomins frásogs og umbrota í fyrstu umferð um lifur. Enginn umtalsverður munur er á lyfjahvörfum benazepríls þegar benazepríl (sem hýdróklóríð) er gefið fastandi hundum eða eftir fóðurgjöf.

Eftir endurtekna skammta til inntöku, þar sem gefin voru 0,25 mg benazepríl hýdróklóríði fyrir hvert kg líkamsþyngdar (með 2 mg spírónólaktón fyrir hvert kg líkamsþyngdar) 7 daga í röð, náðist hámarksþéttni benazepríls (C_{max} sem var 52,4 ng/ml) þegar T_{max} var 1,4 klst.

Dreifing

Dreifingarrúmmál 7- α -tiometyl-s-spírónólaktóni og canrenons er að meðaltali u.þ.b. 153 lítrar og 177 lítrar, í þeirri röð. Meðaldvalartími umbrotsefnanna er á bilinu 9 til 14 klst. og þau dreifast helst í meltingarveginn, nýru, lifur og nýrnahettur.

Benazepríl og benazeprílat dreifast hratt, sérstaklega til lifrar og nýrna.

Umbrot

Spírónólaktón umbrotnar hratt og að fullu í lifrinni í virku umbrotsefnin, 7- α -tioómetyl-spírónólaktón og canrenon, sem eru aðalumbrotsefnin hjá hundum. Eftir að spírónólaktón (2 mg/kg líkamsþyngdar) og benazepríl hýdróklóríð (0,25 mg/kg líkamsþyngdar) voru gefin samtímis, var endanlegur helmingunartími ($t_{1/2}$) í plasma 7 klst. og 6 klst. fyrir canrenon og 7- α -tiometyl-spírónólaktón, í þeirri röð.

Þéttni benazepríls minnkar í tveimur fösum: í fyrri og hraðari fasanum verður brotthvarf óbundins virks efnis, en í síðari fasanum losnar benazeprílat sem var bundið ACE, fyrst og fremst í vefjum. Eftir samtímis gjöf spírónólaktóns (2 mg/kg líkamsþyngdar) og benazepríl hýdróklóríðs (0,25 mg/kg líkamsþyngdar) var endanlegur helmingunartími benazepríls ($t_{1/2}$) í plasma 18 klst. Benazepríl og benazeprílat eru mikið bundin plasmapróteinum og í vefjum finnast þau helst í lifur og nýra.

Endurtekin gjöf benazepríls leiðir til smávæglegrar uppsöfnunar benazepríls og jafnvægi næst innan fárra daga.

Brotthvarf

Spírónólaktón skilst fyrst og fremst út sem umbrotsefni. Plasmahreinsun canrenons og 7- α -tiometyl-spírónólaktóns er 1,5 l/klst./kg líkamsþyngdar og 0,9 l/klst./kg líkamsþyngdar í þeirri röð. Eftir að hundinum er gefið með inntöku geislamerkt spírónólaktón, skila 70% skammtsins sér í saur og 20% í þvagi.

Benazeprílat skilst út í galli og þvagi hjá hundum. Skert nýrnastarfsemi hefur ekki áhrif á úthreinsun benazepríls hjá hundum og því þarf ekki að breyta skömmtum hjá hundum með skerta nýrnastarfsemi.

5. LYFJAGERÐARFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

5.1 Ósamrýmanleiki sem skiptir máli

Á ekki við.

5.2 Geymsluþol

Geymsluþol dýralýfsins í söluumbúðum: 2 ár.

Geymsluþol eftir að innri umbúðir hafa verið rofnar: 6 mánuðir.

5.3 Sérstakar varúðarreglur við geymslu

Engin sérstök fyrirmæli eru um geymsluaðstæður dýralyfsins.

5.4 Gerð og samsetning innri umbúða

Hvítt plastglas (HDPE), með barnaöryggisloki, í pappaöskju.

Pakkningastærðir eru 30 og 90 tuggutöflur, 2,5 mg/20 mg, 5 mg/40 mg eða 10 mg/80 mg.

Ekki er víst að allar pakkningastærðir séu markaðssettar.

5.5 Sérstakar varúðarreglur vegna förgunar ónotaðra dýralyfja eða úrgangs sem til fellur við notkun þeirra

Ekki má skola lyfjum niður í frárennislagnir eða fleygja þeim með heimilissorpi.

Ónotuðum dýralyfjum og úrgangi sem fellur til við notkun þeirra skal farga í gegnum lyfjaskilakerfi samkvæmt reglum á hverjum stað og því kerfi sem við á um viðkomandi dýralyf í hverju landi.

6. HEITI MARKAÐSLEYFISHAFA

Ceva Santé Animale

7. MARKAÐSLEYFISNÚMÉR

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

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

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

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

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

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

8. DAGSETNING FYRSTU ÚTGÁFU MARKAÐSLEYFIS

Dagsetning fyrstu útgáfu markaðsleyfis: 23/07/2012

9. DAGSETNING SÍÐUSTU ENDURSKOÐUNAR Á SAMANTEKTinni Á EIGINLEIKUM LYFS

{DD/MM/ÁÁÁÁ}

10. FLOKKUN DÝRALYFSINS

Dýralyfið er ávísunarskylt.

Ítarlegar upplýsingar um dýralyfið eru birtar í [gagnagrunni Evrópusambandsins yfir dýralyf](https://medicines.health.europa.eu/veterinary) (<https://medicines.health.europa.eu/veterinary>).

VIÐAUKI II

AÐRAR FORSENDUR OG SKILYRÐI MARKAÐSLEYFIS

Engin.

VIÐAUKI III
ÁLETRANIR OG FYLGISEÐILL

A. ÁLETRANIR

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM

Pappaaskja með 1 glasi með 30 tuggutöflum

Pappaaskja með 1 glasi með 90 tuggutöflum

1. HEITI DÝRALYFS

Cardalis 2,5 mg/20 mg tuggutöflur

Cardalis 5 mg/40 mg tuggutöflur

Cardalis 10 mg/80 mg tuggutöflur

2. VIRK INNIHALDSEFNI

Hver tuggutafla inniheldur:

Hundar sem vega 2,5 til 10 kg: benazepríl hýdróklóríð 2,5 mg, spírónólaktón 20 mg

Hundar sem vega 10 til 20 kg: benazepríl hýdróklóríð 5 mg, spírónólaktón 40 mg

Hundar sem vega 20 til 80 kg: benazepríl hýdróklóríð 10 mg, spírónólaktón 80 mg

3. PAKKNINGASTÆRÐ

30 tuggutöflur

90 tuggutöflur

4. MARKDÝRATEGUND(IR)

Hundar

5. ÁBENDINGAR

6. ÍKOMULEIÐIR

Til inntöku.

7. BIÐTÍMI FYRIR AFURÐANÝTINGU

8. FYRNINGARDAGSETNING

Exp. { MM/ÁÁÁÁ }

Rofna pakkningu skal nota innan 6 mánaða.

Rofna pakkningu skal nota fyrir ...

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

10. VARNADARORÐIN „LESID FYLGISEÐILINN FYRIR NOTKUN“

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.

11. VARNADARORÐIN „DÝRALYF“

Dýralyf.

12. VARNADARORÐIN „GEYMIÐ ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ“

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

13. HEITI MARKAÐSLEYFISHAFA



Ceva Santé Animale

14. MARKAÐSLEYFISNÚMER

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

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

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

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

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

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

15. LOTUNÚMER

Lot {númer}

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á INNRI UMBÚÐUM

Glas með 30 tuggutöflum

Glas með 90 tuggutöflum

1. HEITI DÝRALYFS

Cardalis 2,5 mg/20 mg tuggutöflur

Cardalis 5 mg/40 mg tuggutöflur

Cardalis 10 mg/80 mg tuggutöflur

2. VIRK INNIHALDSEFNI

Hver tuggutafla inniheldur:

Hundar sem vege 2,5 til 10 kg: benazepril HCl 2,5 mg, spironolactone 20 mg

Hundar sem vege 10 til 20 kg: benazepril HCl 5 mg, spironolactone 40 mg

Hundar sem vege 20 til 80 kg: benazepril HCl 10 mg, spironolactone 80 mg

3. MARKDÝRATEGUNDIR

Hundar.

4. ÍKOMULEIÐIR

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.

5. BIÐTÍMI FYRIR AFURÐANÝTINGU

6. FYRNINGARDAGSETNING

Exp. { MM/ÁÁÁÁ }

Rofna pakkningu skal nota fyrir

7. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

8. HEITI MARKAÐSLEYFISHAFA



Ceva Santé Animale

9. LOTUNÚMER

Lot. {númer}

B. FYLGISEÐILL

FYLGISEDILL

1. Heiti dýrallyfs

Cardalis 2,5 mg/20 mg tuggutöflur fyrir hunda

Cardalis 5 mg/40 mg tuggutöflur fyrir hunda

Cardalis 10 mg/80 mg tuggutöflur fyrir hunda

2. Innihaldslýsing

Hver tuggutafla inniheldur:

Virk innihaldsefni:

	Benazepríl hýdróklóríð (HCl) (benazepril HCl)	Spírónólaktón (spironolactone)
Cardalis 2,5 mg/20 mg tuggutöflur	2,5 mg	20 mg
Cardalis 5 mg/40 mg tuggutöflur	5 mg	40 mg
Cardalis 10 mg/80 mg tuggutöflur	10 mg	80 mg

Töflurnar eru brúnar, bragðbættar, aflangar með deiliskoru og þær er hægt að tyggja.

Tuggutöflunum má skipta í tvo jafnstóra hluta.

3. Markdýrategundir

Hundar.

4. Ábendingar fyrir notkun

Til meðferðar við hjartabilun af völdum langvinnis hjartalokuhrönnunarsjúkdóms hjá hundum (með þvagræsingu eftir því sem við á).

5. Frábendingar

Gefið ekki hvolpafullum eða mjólkandi tíkum (sjá kaflann „Meðganga ogmjólkurgjöf“).

Gefið ekki hundum sem notaðir eru til undaneldis eða eru ætlaðir til undaneldis.

Gefið ekki hundum sem eru með vanstarfsemi nýrnahettubarkar(hypoadrenocorticism), blóðkalíumhækkun eða blóðnatríumlækkun.

Gefið ekki hundum með skerta nýrnastarfsemi, samhliða bólgueyðandi gigtarlyfjum (NSAID).

Gefið ekki dýrum sem hafa ofnæmi fyrir ACE-hemlum eða einhverju hjálparefnanna.

Gefið ekki við hjartaútfallsbilun af völdum ósæðarlokuprengsla eða lungnaslagæðaprengsla.

6. Sérstök varnaðarorð

Sérstakar varúðarreglur til öruggrar notkunar hjá markdýrategundunum:

Leggja skal mat á nýrnastarfsemi og sermisþéttni kalíums áður en meðferð hefst með benazepríli og spírónólaktóni, sérstaklega hjá hundum sem gætu verið með vanstarfsemi nýrnahettubarkar, blóðkalíumhækkun eða blóðnatríumlækkun. Ólíkt því sem gerist hjá mönnum, varð ekki vart við

aukna tíðni blóðkalíumhækkunar í klínískum rannsóknum á þessari lyfjasamsetningu hjá hundum. Samt sem áður er mælt með reglulegu eftirliti með nýrnastarfsemi og sermispéttni kalíums hjá hundum með skerta nýrnastarfsemi, vegna þess að þeir gætu verið í aukinni hættu á blóðkalíumhækkun meðan á meðferð með þessu dýrallyfi stendur.

Vegna and-andrógenáhrifa spírónólaktóns, er ekki mælt með því að dýrallyfið sé gefið hundum sem ekki hafa tekið út fullan vöxt.

Afturkræf rýrnun blöðruhálskirtils hjá ógeltum hundum sem fengu spírónólaktón í ráðlögðum skömmtum í rannsókn á öryggi lyfsins hjá hundum.

Nota skal dýrallyfið með varúð hjá hundum með skerta lifrarstarfsemi vegna þess hve mjög spírónólaktón umbrotnar í lifur.

Sérstakar varúðarreglur fyrir þann sem gefur dýrinu lyfið:

Þeir sem hafa ofnæmi fyrir benazepríli eða spírónólaktóni skulu forðast snertingu við dýrallyfið.

Pungaðar konur skulu gera sérstakar ráðstafanir til að koma í veg fyrir inntöku lyfsins fyrir slyzni vegna þess að ACE-hemlar geta haft áhrif á fóstrið.

Inntaka fyrir slyzni, einkum hjá börnum, getur leitt til aukaverkana svo sem syfju, ógleði og uppkasta og niðurgangs, og húðútbrot.

Ef sá sem annast lyfjagjöf tekur dýrallyfið inn fyrir slyzni, skal tafarlaust leita til læknis og hafa meðferðis fylgiseðil eða umbúðir dýrallyfsins.

Þvoið hendur eftir notkun.

Meðganga og mjólkurgjöf:

Notið hvorki á meðgöngu né handa mjólkandi dýrum. Við rannsóknir á benazepríli komu fram eiturverkanir á fóstur (vansköpun á þvagrás fósturs) hjá tilraunadýrum (rottum) sem fengu skammta sem höfðu ekki eiturverkanir á móður.

Milliverkanir við önnur lyf og aðrar milliverkanir:

Fúrósemíð hefur verið notað samtímis þessari samsetningu af benazepríl hýdróklóríði og spírónólaktóni handa hundum með hjartabilun, án nokkurra klínískra vísbendinga um milliverkanir.

Samhliðanotkun dýrallyfsins með öðrum blóðþrýstingslækkandi efnum (t.d. kalsíumgangalokum, β-blokkum eða þvagræsilyfjum), svæfingarlyfjum eða slævandi lyfjum getur mögulega valdið blóðþrýstingslækkandi samlegðaráhrifum.

Samhliðanotkun dýrallyfsins með öðrum kalíumsparandi lyfjum (t.d. β-blokkum, kalsíumgangalokum, angíótensínviðtakablokkum) getur mögulega leitt til blóðkalíumhækkunar (sjá kafla 3.5).

Samhliðanotkun bólgueyðandi gigtarlyfja (NSAID), með þessu dýrallyfi, getur dregið úr blóðþrýstingslækkandi áhrifum, natríumræsandi áhrifum og aukið sermispéttni kalíums. Þess vegna ætti að fylgjast náið með hundum sem fá slík lyf samhliða þessu dýrallyfi og tryggja næga vökvagjöf.

Ef deoxýkortikósterón er gefið með þessu dýrallyfi getur dregið nokkuð úr natríumræsingum (minnkaður útskilnaður natríums í þvagi) af völdum spírónólaktóns.

Spírónólaktón dregur úr brotthvarfi dígoxíns og eykur þar með plasmabéttni dígoxíns. Vegna þess að lækningalegur stuðull dígoxíns er mjög þröngur, er ráðlegt að fylgjast náið með hundum sem fá bæði dígoxín og blöndu af benazepríl hýdróklóríði og spírónólaktóni.

Spírónólaktón getur valdið bæði örvun og hömlun á cýtókróm P450 ensímum og gæti haft áhrif á umbrot annarra lyfja sem nýta þessar umbrotaleiðir. Því skal nota dýrallyfið með varúð samhliða öðrum dýrallyfjum sem örva, hamla eða umbrotna fyrir tilstilli þessara ensíma.

Ofskömmtn:

Skammtaháðar aukaverkanir (sjá kafla 3.6) komu fram eftir að heilbrigðum hundum var gefinn allt að tífoldur ráðlagður skammtur (benazepríl hýdróklóríð 2,5 mg/kg líkamsþyngdar og spírónólaktón 2 mg/kg líkamsþyngdar).

Dagleg ofskömmtn hjá heilbrigðum hundum, það er 6 sinnum (benazepríl hýdróklóríð 1,5 mg/kg líkamsþyngdar og spírónólaktón 12 mg/kg líkamsþyngdar) og 10 sinnum (benazepríl hýdróklóríð 2,5 mg/kg líkamsþyngdar og spírónólaktón 20 mg/kg líkamsþyngdar) ráðlagður skammtur, leiddi til lítils háttar skammtaháðrar lækkunar á rúmmáli rauðra blóðfruma. Hins vegar var lækkunin tímabundin, rúmmál rauðra blóðkorna var enn innan eðlilegra marka og niðurstöðurnar voru ekki taldar hafa klíníská þýðingu. Skammtaháð en hófleg lífeðlisfræðileg ofstækkun hnoðrabeltis (*zona glomerulosa*) í nýrnahettum var líka merkjanleg í skömmtnum sem voru a.m.k. 3 sinnum stærri en ráðlagður skammtur. Þessi ofstækkun virðist ekki tengjast neinni meingerð og mátti merkja að hún gekk til baka þegar meðferð var hætt.

Ekkert sértækt mótefni er til og engin sértæk meðferð ef hundir eru fyrir slysnif gefnar of margar tuggutöflur af dýrallyfinu. Þess vegna er ráðlagt að framkalla uppköst og framkvæma svo magaskolonun (í samræmi við áhættumat) og fylgjast svo með blóðsöltum. Meðferð í samræmi við einkenni, t.d. vökvagjöf skyldi einnig veitt.

7. Aukaverkanir

Hundar:

Koma örsjaldan fyrir (<1 dýr / 10.000 dýrum sem fá meðferð, þ.m.t. einstök tilvik):	Uppköst, niðurgangur Kláiði Svefnhöfgi, þreyta, lystarstol Hreyfiglöp, ósamhæfðar hreyfingar Hækkað gildi kreatíníns ¹
---	---

¹ Getur komið fram við upphaf meðferðar hjá hundum með langvinnan nýrnasjúkdóm, vegna verkunar benazepríls. Miðlungi mikil hækun á plasmabéttni kreatíníns eftir gjöf ACE-hemla er í samræmi við lækkun á háþrýstingi í gauklum af völdum þessara lyfja og því er það ekki nauðsynlega ástæða til þess að stöðva meðferð ef engin önnur merki eru til staðar.

Mikilvægt er að tilkynna aukaverkanir. Þannig er hægt að fylgjast stöðugt með öryggi dýrallyfsins. Byrja skal á að gera dýralækni viðvart ef vart verður einhverra aukaverkana, jafnvel aukaverkana sem eru ekki tilgreindar í fylgiseðlinum, eða ef svo virðist sem lyfið hafi ekki tilætluð áhrif. Það er líka hægt að tilkynna aukaverkanir til markaðsleyfishafans með því að nota upplýsingar um tengiliði sem eru aftast í fylgiseðlinum eða gegnum tilkynningakerfi lyfjafirvalda.

8. Skammtar fyrir hverja dýrategund, íkomuleiðir og aðferð við lyfjagjöf

Þetta samsetta dýrallyf á eingöngu að nota handa hundum sem þurfa að fá bæði virku efnin í lyfinu samtímis og í þessum staðlaða skammti.

Til inntöku.

Gefa á hundinum tuggutöflurnar einu sinni á dag í skammtinum benazepríl hýdróklóríð 0,25 mg/kg líkamsþyngdar og spírónólaktón 2 mg/kg líkamsþyngdar, í samræmi við skammtatöfluna hér fyrir neðan.

Líkamsþyngd hunds (kg)	Styrkleiki og fjöldi tuggutaflna sem gefinn er:		
	Cardalis 2,5 mg/20 mg tuggutöflur	Cardalis 5 mg/40 mg tuggutöflur	Cardalis 10 mg/80 mg tuggutöflur
2,5 - 5	½		
5 - 10	1		
10 - 20		1	
20 - 40			1
40 - 60			1 + ½
60 - 80			2

9. Leiðbeiningar um rétta lyfjagjöf

Tuggutöflurnar skal gefa með fóðri, annaðhvort blandað í litlu magni af fóðri fyrir stærstu fóðurgjöf dagsins eða með fóðrinu sjálfu. Tuggutöflurnar innihalda nautabragðefni til að auka bragðgæði og í vettvangsrannsókn sem gerð var hjá hundum með langvinnan hjartalokuhrönnunarsjúkdóm átu þeir tuggutöflurnar sjálfviljugir og að fullu í 92% tilvika við gjöf með eða án fóðurs.

10. Biðtími fyrir afurðanýtingu

Á ekki við.

11. Sérstakar varúðarreglur við geymslu

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

Engin sérstök fyrirmæli eru um geymsluaðstæður dýralyfsins.

Ekki skal nota dýralyfið eftir fyrningardagsetningu sem tilgreind er á öskjunni og glasinu á eftir Exp. Fyrningardagsetning er síðasti dagur mánaðarins sem þar kemur fram.

Geymsluþol eftir að innri umbúðir hafa verið rofnar: 6 mánuðir.

12. Sérstakar varúðarreglur vegna förgunar

Ekki má skola lyfjum niður í frárennslislagnir eða fleygja þeim með heimilissorpi.

Ónotuðum dýralyfjum og úrgangi sem fellur til við notkun þeirra skal farga í gegnum lyfjaskilakerfi samkvæmt reglum á hverjum stað og því kerfi sem við á í hverju landi. Markmiðið er að vernda umhverfið.

Leitið ráða hjá dýralækni eða í apóteki um hvernig heppilegast er að farga lyfjum sem hætt er að nota.

13. Flokkun dýralyfsins

Dýralyfið er ávísunarskylt.

14. Markaðsleyfisnúmer og pakkningastærðir

EU/2/12/142/001-006

Pappaaskja með 30 eða 90 tuggutöflum, 2,5 mg/20 mg, 5 mg/40 mg eða 10 mg/80 mg.

Glösin eru með barnaöryggisloki.

Ekki er víst að allar pakkningastærðir séu markaðssettar.

15. Dagsetning síðustu endurskoðunar fylgiseðilsins

{MM/ÁÁÁÁ}

Ítarlegar upplýsingar um dýralyfið eru birtar í [gagnagrunni Evrópusambandsins yfir dýralyf](https://medicines.health.europa.eu/veterinary) (<https://medicines.health.europa.eu/veterinary>).

16. Tengiliðaupplýsingar

Markaðsleyfishafi, framleiðandi sem er ábyrgur fyrir lokasamþykkt og tengiliðaupplýsingar til þess að tilkynna grun um aukaverkanir:

Ceva Santé Animale
10, av. de La Ballastière
33500 Libourne
Frakkland
Sími: +800 35 22 11 51
Netfang: pharmacovigilance@ceva.com

17. Aðrar upplýsingar

Lyfhrif

Spírónólaktón og virk umbrotsefni þess (þ.m.t. 7- α -tiometyl-spírónólaktón og canrenon) virka sem sértækir aldósterón-blokkar með samkeppnisbindingu við saltsteraviðtaka í nýrum, hjarta og blóðæðum. Í nýrum hamlar spírónólaktón minnkuðum útskilnaði natríums af völdum aldósteróns, sem leiðir til aukins útskilnaðar natríums og þar með aukins útskilnaðar vatns og minni útskilnaðar kalíums. Þessu fylgir minnkað utanfrumurúmmál sem dregur úr hjartafylliþrýstingi og þrýstingi í vinstri gátt. Niðurstaðan er bætt hjartastarfsemi. Í hjarta og æðakerfinu kemur spírónólaktón í veg fyrir skaðleg áhrif aldósteróns. Aldósterón veldur trefjun í hjartavöðva, vefjabreytingum (remodelling) í hjartavöðva og æðakerfi og vanstarfsemi innanþekju, en verkunarmátinn er ekki nákvæmlega þekktur. Með rannsóknum á hundum var sýnt fram á að langtímameðferð með aldósterón-blokka kemur í veg fyrir að bilun í vinstri slegli ágerist og hægir á vefjabreytingum í vinstri slegli hjá hundum með langvarandi hjartabilun.

Benazepríl hýdróklóríð er forlyf sem umbrotnar fyrir tilstilli vatnsrofs *in vivo* í virka umbrotsefnið benazeprílat. Benazeprílat er mjög öflugur og sértækur ACE-hemill sem kemur í veg fyrir umbreytingu óvirks angíótensíns I í virkt angíótensín II. Þar með hamlar það áhrifum angíótensíns II, þ.m.t. þrengingu bæði slagæða og bláæða og minnkuðum útskilnaði natríums og vatns um nýru.

Dýralyfið veldur langvarandi hömlun á ACE virkni í plasma hjá hundum, með meira en 95% hömlun við hámarksáhrif og umtalsverða virkni (>80%) sem varir í 24 klst. eftir lyfjagjöf.

Samsetning spírónólaktóns og benazepríls er gagnleg vegna þess að bæði efnin hafa áhrif á renín-angíótensín-aldósterónkerfið (RAAS) en á mismunandi stigum í ferlinu.

Með því að koma í veg fyrir myndun angíótensíns-II, hamlar benazepríl skaðlegum áhrifum æðþrengingar og örvin aldósterónseytingar. Hins vegar er aldósterónseytingu ekki að öllu leyti stýrt af ACE-hemlum vegna þess að angíótensín-II nýmyndast einnig eftir ACE-ótengdum leiðum, t.d. fyrir tilstilli chymasa (fyrirbæri sem kallast „aldósteróngegnubrot“). Seyting aldósteróns getur einnig örvast fyrir tilstilli annarra þátta en angíótensíns-II, t.d. K^+ aukningar eða ACTH. Til að ná fram frekari hömlun á skaðlegum áhrifum RAAS ofvirkni sem kemur fram við hjartabilun, er þess vegna ráðlagt að nota aldósterón-blokka, t.d. spírónólaktón, samhliða ACE-hemlum til að koma sérstaklega í veg fyrir verkun aldósteróns (óháð uppruna þess), með samkeppnisandverkun á saltsteraviðtaka. Klínískar rannsóknir á lifunartíma sýndu fram á að þetta samsetta lyf bætti lífslíkur hunda með hjartabilun og var 89% minnkun á hlutfallslegri áhættu á dauða af völdum hjartasjúkdóms hjá hundum sem voru meðhöndlaðir með spírónólaktóni ásamt benazepríli (sem hýdróklóríð) samanborið við hunda sem voru meðhöndlaðir með benazepríli (sem hýdróklóríð) einu og sér (dánartíðni var skilgreind sem dauði eða aflífun vegna hjartabilunar).

Einnig dró hraðar úr hósta og geta jókst hraðar, ásamt því að hósti, hjartahljóð og matarlyst versnaði hægar.

Lítið eitt aukin blóðþéttni spírónólaktóns getur mælst í dýrum í meðferð. Þetta er talið vera vegna ræsingar á endurgjafarkerfi án klínískra afleiðinga. Fram getur komið skammtaháð ofstækkun hnoðrabeltis(zona glomerulosa) í nýrnahettum við stóra skammta. Í vettvangsrannsókn sem var gerð hjá hundum með langvinna hjartalokuhrörnunarsjúkdóma reyndist meðferðarheldni góð hjá 85,9% hundanna ($\geq 90\%$ af tuggutöflum sem var ávísað voru gefnar með góðum árangri) á þriggja mánaða tímabili.