

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ Ι
ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΚΤΗΝΙΑΤΡΙΚΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Cardalis 2,5 mg/20 mg μασώμενα δισκία για σκύλους
Cardalis 5 mg/40 mg μασώμενα δισκία για σκύλους
Cardalis 10 mg/80 mg μασώμενα δισκία για σκύλους

2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Κάθε μασώμενο δισκίο περιέχει:

Δραστικά συστατικά:

	Βεναζεπρίλη υδροχλωρική (benazepril HCl)	Σπειρονολακτόνη (spironolactone)
Cardalis 2,5 mg/20 mg μασώμενα δισκία	2,5 mg	20 mg
Cardalis 5 mg/40 mg μασώμενα δισκία	5 mg	40 mg
Cardalis 10 mg/80 mg μασώμενα δισκία	10 mg	80 mg

Έκδοχα:

Ποιοτική σύνθεση εκδόχων και άλλων συστατικών
Lactose monohydrate
Cellulose, microcrystalline
Povidone K30
Artificial beef flavour
Compressible sugar
Crospovidone
Magnesium stearate

Επιμήκη εύγευστα καστανόχρωμα μασώμενα δισκία με γραμμή κοπής.
Τα μασώμενα δισκία μπορούν να διαιρεθούν σε δύο ίσα μέρη.

3. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

3.1 Είδη ζώων

Σκύλοι.

3.2 Θεραπευτικές ενδείξεις για κάθε είδος ζώου

Για τη θεραπεία της συμφορητικής καρδιακής ανεπάρκειας των σκύλων που οφείλεται σε χρόνια εκφυλιστική βαλβιδοπάθεια (με την κατάλληλη υποστηρικτική θεραπεία με διουρητικά).

3.3 Αντενδείξεις

Να μη χορηγείται κατά την κύηση και τη γαλουχία (βλέπετε κεφάλαιο 3.7).

Να μη χορηγείται σε σκύλους που χρησιμοποιούνται ή πρόκειται να χρησιμοποιηθούν για αναπαραγωγή.

Να μη χορηγείται σε σκύλους με υποφλοιοεπινεφριδισμό, υπερκαλιαιμία ή υπονατρίαμια.

Να μη χορηγείται σε συνδυασμό με Μη Στεροειδή Αντιφλεγμονώδη Φάρμακα (ΜΣΑΦ) σε σκύλους με νεφρική ανεπάρκεια.

Να μη χρησιμοποιείται σε περίπτωση υπερευαισθησίας στους αναστολείς του Μετατρεπτικού Ενζύμου της Αγγειοτενσίνης (αναστολείς ΜΕΑ) ή σε κάποιο έκδοχο.

Να μη χορηγείται σε περιπτώσεις καρδιακής ανεπάρκειας που οφείλεται σε αορτική ή πνευμονική στένωση.

3.4 Ειδικές προειδοποιήσεις

Καμία.

3.5 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη χρήση

Ιδιαίτερες προφυλάξεις για την ασφαλή χρήση στα είδη ζώων:

Πριν την εφαρμογή της θεραπείας με βεναζεπρίλη και σπειρονολακτόνη θα πρέπει να ελέγχονται η νεφρική λειτουργία και το κάλιο στον ορό του αίματος, ειδικά σε σκύλους με υποφλοιοεπινεφριδισμό, υπερκαλιαιμία ή υπονατρίαemia. Σε αντίθεση με τους ανθρώπους, στις κλινικές μελέτες που διεξήχθησαν σε σκύλους με το συνδυασμό αυτό δεν παρατηρήθηκαν αυξημένα περιστατικά υπερκαλιαιμίας. Ωστόσο, σε σκύλους με νεφρική βλάβη συνιστάται τακτική παρακολούθηση της νεφρικής λειτουργίας και του καλίου στον ορό του αίματος, καθώς παρουσιάζουν αυξημένο κίνδυνο υπερκαλιαιμίας κατά τη διάρκεια της θεραπείας με αυτό το κτηνιατρικό φαρμακευτικό προϊόν.

Καθώς η σπειρονολακτόνη έχει αντιανδρογόνο δράση, δεν συνιστάται η χορήγηση του κτηνιατρικού φαρμακευτικού προϊόντος σε αναπτυσσόμενους σκύλους.

Σε μελέτη ασφαλείας στο είδος στόχο με τη συνιστώμενη δόση σπειρονολακτόνης, παρατηρήθηκε αναστρέψιμη ατροφία του προστάτη σε μη ευνουχισμένους αρσενικούς σκύλους.

Επειδή η σπειρονολακτόνη υφίσταται εκτεταμένη ηπατική βιομετατροπή, να χορηγείται το κτηνιατρικό φαρμακευτικό προϊόν με προσοχή σε σκύλους με ηπατική βλάβη.

Ιδιαίτερες προφυλάξεις που πρέπει να λαμβάνονται από το άτομο που χορηγεί το κτηνιατρικό φαρμακευτικό προϊόν σε ζώα:

Άτομα με γνωστή υπερευαισθησία στη σπειρονολακτόνη ή τη βεναζεπρίλη πρέπει να αποφεύγουν την επαφή με το κτηνιατρικό φαρμακευτικό προϊόν.

Οι έγκυες γυναίκες θα πρέπει να προσέχουν ιδιαίτερα μη λάβουν από το στόμα κατά λάθος το προϊόν, διότι οι αναστολείς ΜΕΑ έχει βρεθεί ότι επηρεάζουν το έμβρυο κατά τη διάρκεια της κυοφορίας στον άνθρωπο.

Η κατά λάθος κατάποση, ειδικά από παιδιά, μπορεί να οδηγήσει σε ανεπιθύμητες ενέργειες, όπως υπνηλία, ναυτία, έμετο και διάρροια και εξάνθημα.

Σε περίπτωση που κατά λάθος υπάρξει κατάποση των δισκίων, να αναζητήσετε αμέσως ιατρική βοήθεια και να επιδείξετε στον ιατρό το εσώκλειστο φύλλο οδηγιών χρήσης ή την ετικέτα του φαρμακευτικού προϊόντος.

Πλύνετε τα χέρια μετά το χειρισμό του προϊόντος.

Ιδιαίτερες προφυλάξεις για την προστασία του περιβάλλοντος:

Δεν ισχύει.

3.6 Ανεπιθύμητα συμβάντα

Σκύλοι:

Πολύ σπάνια (<1 ζώο / 10.000 υπό θεραπεία ζώα, συμπεριλαμβανομένων μεμονωμένων αναφορών):	Έμετος, διάρροια Κνησμός Λήθαργος, σημεία κούρασης, ανορεξία Αταξία, ασυντόνιστες κινήσεις Αυξημένη κρεατινίνη ¹
--	---

¹ Μπορεί να συμβεί στην αρχή της θεραπείας σε σκύλους με χρόνια νεφρική νόσο και οφείλεται στη δράση της βεναζεπρίλης. Μετά από χορήγηση αναστολέων ΜΕΑ, μέτρια αύξηση των συγκεντρώσεων της κρεατινίνης στο πλάσμα είναι συμβατή με μείωση της σπειραματικής υπέρτασης που προκαλείται από αυτούς τους παράγοντες και επομένως δεν αποτελεί απαραίτητα λόγο διακοπής της θεραπείας σε απουσία άλλων συμπτωμάτων.

Η αναφορά ανεπιθύμητων συμβάντων είναι σημαντική. Επιτρέπει τη συνεχή παρακολούθηση της ασφάλειας ενός κτηνιατρικού φαρμακευτικού προϊόντος. Οι αναφορές πρέπει να αποστέλλονται, κατά προτίμηση μέσω κτηνιάτρου, είτε στον κάτοχο της άδειας κυκλοφορίας είτε στην εθνική αρμόδια αρχή μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς. Ανατρέξτε επίσης στο φύλλο οδηγιών χρήσης για τα αντίστοιχα στοιχεία επικοινωνίας.

3.7 Χρήση κατά την κύηση, τη γαλουχία ή την ωοτοκία

Κύηση και γαλουχία:

Να μη χορηγείται σε ζώα που κυοφορούν ή γαλουχούν. Μελέτες σε ζώα εργαστηρίου (επίμυες) έδειξαν εμβρυοτοξική δράση (εμβρυϊκή διαμαρτία διάπλασης του ουροποιητικού) της βεναζεπρίλης σε δόσεις μη τοξικές για το έγκυο ζώο.

3.8 Αλληλεπίδραση με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης

Φουροσεμίδη χορηγήθηκε με το συνδυασμό βεναζεπρίλη υδροχλωρική και σπειρονολακτόνη σε σκύλους με καρδιακή ανεπάρκεια χωρίς κλινική ένδειξη εμφάνισης ανεπιθύμητων ενεργειών.

Η ταυτόχρονη χορήγηση του κτηνιατρικού φαρμακευτικού προϊόντος με άλλους αντι-υπερτασικούς παράγοντες (π.χ. αναστολείς των διαύλων ασβεστίου, β-αναστολείς ή διουρητικά), αναισθητικά ή ηρεμιστικά μπορεί δυνητικά να οδηγήσει σε επιπλέον υποτασικά αποτελέσματα.

Η ταυτόχρονη χορήγηση του κτηνιατρικού φαρμακευτικού προϊόντος με άλλες θεραπείες που εκλύουν κάλιο (όπως β-αναστολείς, αναστολείς των διαύλων ασβεστίου, αναστολείς των υποδοχέων της αγγειοτενσίνης) μπορεί δυνητικά να οδηγήσει σε υπερκαλιαιμία (βλέπετε κεφάλαιο 3.5).

Η ταυτόχρονη χορήγηση ΜΣΑΦ με το κτηνιατρικό φαρμακευτικό προϊόν μπορεί να μειώσει την αντι-υπερτασική του δράση, τη νατριουρητική του δράση και να αυξήσει το επίπεδο καλίου στον ορό του αίματος. Γι' αυτό, σκύλοι που θεραπεύονται ταυτόχρονα με κάποιο ΜΣΑΦ θα πρέπει να παρακολουθούνται προσεκτικά και να ενυδατώνονται σωστά.

Η χορήγηση δεσοξυκορτικοστερόνης με το κτηνιατρικό φαρμακευτικό προϊόν μπορεί να οδηγήσει σε μέτρια μείωση της νατριουρητικής δράσης (μείωση της αποβολής του νατρίου με το ούρο) της σπειρονολακτόνης.

Η σπειρονολακτόνη μειώνει την αποβολή της διγοξίνης και συνεπώς αυξάνει τη συγκέντρωσή της στο πλάσμα του αίματος. Καθώς ο θεραπευτικός δείκτης της διγοξίνης είναι πολύ περιορισμένος, συνιστάται οι σκύλοι που λαμβάνουν ταυτόχρονα διγοξίνη και το συνδυασμό βεναζεπρίλη υδροχλωρική και σπειρονολακτόνη να παρακολουθούνται προσεκτικά.

Η σπειρονολακτόνη μπορεί να προκαλέσει τόσο έναρξη όσο και αναστολή της δράσης των ενζύμων του κυτοχρώματος P450 και για το λόγο αυτό θα μπορούσε να επηρεάσει το μεταβολισμό άλλων ουσιών που χρησιμοποιούν τις ίδιες μεταβολικές οδούς. Γι' αυτό, το κτηνιατρικό φαρμακευτικό

προϊόν θα πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή με άλλα κτηνιατρικά φαρμακευτικά προϊόντα που προκαλούν έναρξη, ή αναστολή της δράσης αυτών των ενζύμων, ή μεταβολίζονται με αυτά τα ένζυμα.

3.9 Οδοί χορήγησης και δοσολογία

Από του στόματος χρήση.

Το κτηνιατρικό φαρμακευτικό προϊόν θα πρέπει να χρησιμοποιείται μόνο σε σκύλους στους οποίους απαιτείται ταυτόχρονη χορήγηση και των δύο δραστικών ουσιών σε αυτή τη σταθερή δόση.

Τα μασώμενα δισκία θα πρέπει να χορηγούνται στο σκύλο μια φορά την ημέρα στη δόση των 0,25 mg/kg σωματικού βάρους βεναζεπρίλη υδροχλωρική και 2 mg/kg σωματικού βάρους σπειρονολακτόνη, σύμφωνα με το δοσολογικό πίνακα.

Τα μασώμενα δισκία θα πρέπει να χορηγούνται με την τροφή, ή να αναμειγνύονται με μικρή ποσότητα τροφής και να δίνονται στο σκύλο αμέσως πριν το κύριο γεύμα, ή να δίνονται με το ίδιο το γεύμα. Τα μασώμενα δισκία περιέχουν άρωμα βοδινού για τη βελτίωση της γεύσης και σε μια κλινική μελέτη που διεξήχθη σε σκύλους με χρόνια εκφυλιστική βαλβιδοπάθεια καταναλώθηκαν οικειοθελώς και πλήρως στο 92% των περιπτώσεων όταν χορηγήθηκαν με ή χωρίς τροφή.

Σωματικό βάρος (kg) σκύλου	Περιεκτικότητα και αριθμός μασώμενων δισκίων		
	Cardalis 2,5 mg/20 mg μασώμενα δισκία	Cardalis 5 mg/40 mg μασώμενα δισκία	Cardalis 10 mg/80 mg μασώμενα δισκία
2,5 - 5	½		
5 - 10	1		
10 - 20		1	
20 - 40			1
40 - 60			1 + ½
60 - 80			2

3.10 Συμπτώματα υπερδοσολογίας (και κατά περίπτωση, μέτρα αντιμετώπισης και αντίδοτα)

Μετά από χορήγηση σε υγιείς σκύλους δόσης 10πλάσιας της συνιστώμενης (2,5 mg/kg σ.β. βεναζεπρίλη υδροχλωρική, 20 mg/kg σ.β. σπειρονολακτόνη), παρατηρήθηκαν δοσοεξαρτώμενα ανεπιθύμητα συμβάντα (βλέπετε κεφάλαιο 3.6).

Ημερήσια χορήγηση σε υγιείς σκύλους δόσεων 6πλάσιων (1,5 mg/kg σ.β. βεναζεπρίλη υδροχλωρική και 12 mg/kg σ.β. σπειρονολακτόνη) και 10πλάσιων (2,5 mg/kg σ.β. βεναζεπρίλη υδροχλωρική και 20 mg/kg σ.β. σπειρονολακτόνη) της συνιστώμενης, οδήγησαν σε ελαφρά δοσοεξαρτώμενη μείωση της μάζας των ερυθροκυττάρων. Αυτή η πολύ ελαφρά μείωση ήταν παροδική, η μάζα των ερυθροκυττάρων παρέμεινε μέσα στα φυσιολογικά όρια και το εύρημα αυτό δε θεωρήθηκε ιδιαίτερου κλινικού ενδιαφέροντος. Επίσης παρατηρήθηκε δοσοεξαρτώμενη αλλά μέτρια αντισταθμιστική φυσιολογική υπερτροφία της *μυελώδους μοίρας* των επινεφριδίων σε δόσεις 3πλάσιες και υψηλότερες της συνιστώμενης. Αυτή η υπερτροφία δεν φαίνεται να συνδέεται με οποιαδήποτε παθολογική εκδήλωση και είναι αναστρέψιμη όταν διακοπεί η θεραπεία.

Σε περίπτωση κατά λάθος κατάποσης μεγάλης ποσότητας μασώμενων δισκίων του κτηνιατρικού φαρμακευτικού προϊόντος από ένα σκύλο, δεν υπάρχει ειδικό αντίδοτο ή θεραπεία. Για το λόγο αυτό συνιστάται να προκληθεί έμετος και στη συνέχεια πλύση στομάχου (εξαρτάται από την εκτίμηση του κινδύνου) και έλεγχος των ηλεκτρολυτών. Θα πρέπει, επίσης, να εφαρμόζεται συμπτωματική θεραπεία, π.χ., χορήγηση υγρών.

3.11 Ειδικοί περιορισμοί χρήσης και ειδικές συνθήκες χρήσης, συμπεριλαμβανομένων περιορισμών στη χρήση αντιμικροβιακών και αντιπαρασιτικών κτηνιατρικών φαρμακευτικών προϊόντων προκειμένου να περιοριστεί ο κίνδυνος ανάπτυξης ανοχής

Δεν ισχύει.

3.12 Χρόνοι αναμονής

Δεν ισχύει.

4. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

4.1 Κωδικός ATCvet: QC09BA07

4.2 Φαρμακοδυναμική

Η σπειρονολακτόνη και οι δραστικοί μεταβολίτες της (συμπεριλαμβάνονται οι 7-α-θειομέθυλο-σπειρονολακτόνη και κανρενόνη) δρουν ως ειδικοί ανταγωνιστές της αλδοστερόνης συνδεδεμένοι ανταγωνιστικά στους υποδοχείς αλατοκορτικοειδών που βρίσκονται στους νεφρούς, καρδιά και αιμοφόρα αγγεία. Στους νεφρούς, η σπειρονολακτόνη αναστέλλει την κατακράτηση νατρίου που προκαλείται από την αλδοστερόνη με αποτέλεσμα αύξηση της αποβολής νατρίου και επομένως νερού και κατακράτηση καλίου. Η απορρέουσα ελάττωση του εξωκυττάριου όγκου μειώνει το καρδιακό προφορτίο και την πίεση στον αριστερό κόλπο. Το αποτέλεσμα είναι βελτίωση της καρδιακής λειτουργίας. Στο καρδιαγγειακό σύστημα, η σπειρονολακτόνη προλαμβάνει τις επιβλαβείς δράσεις της αλδοστερόνης. Αν και ο ακριβής μηχανισμός δράσης της αλδοστερόνης δεν έχει ακόμη προσδιοριστεί επακριβώς, προκαλεί η αλδοστερόνη ίνωση του μυοκαρδίου, ιστικές μεταβολές του μυοκαρδίου και των αγγείων και δυσλειτουργία του ενδοθηλίου. Σε πειραματικά πρότυπα σε σκύλους, καταδείχθηκε ότι μακροχρόνια θεραπεία με έναν ανταγωνιστή της αλδοστερόνης προλαμβάνει την προοδευτική δυσλειτουργία της αριστερής κοιλίας και μετριάξει τις ιστικές μεταβολές της σε σκύλους με χρόνια καρδιακή ανεπάρκεια.

Η βεναζεπρίλη υδροχλωρική είναι προ-φάρμακο που υδρολύεται *in vivo* στο δραστικό μεταβολίτη της, βεναζεπριλάτη. Η βεναζεπριλάτη είναι ιδιαίτερα ισχυρός και εκλεκτικός αναστολέας του μετατρεπτικού ενζύμου της αγγειοτενσίνης (ΜΕΑ), εμποδίζοντας έτσι τη μετατροπή της μη δραστικής αγγειοτενσίνης Ι στη δραστική αγγειοτενσίνη ΙΙ. Με αυτό τον τρόπο, αναστέλλει τα αποτελέσματα της δράσης της αγγειοτενσίνης ΙΙ, συμπεριλαμβανομένης της αγγειοσύσπασης των αρτηριών και φλεβών, της κατακράτησης νατρίου και νερού από τους νεφρούς.

Το κτηνιατρικό φαρμακευτικό προϊόν προκαλεί στους σκύλους μακράς διάρκειας αναστολή της δράσης στο πλάσμα του ΜΕΑ, με περισσότερο από 95% αναστολή ως μέγιστο αποτέλεσμα και σημαντική δράση (>80%) παραμένουσα 24 ώρες μετά τη χορήγηση.

Ο συνδυασμός σπειρονολακτόνη-βεναζεπρίλη είναι επωφελής καθώς και οι δύο ουσίες δρουν στο σύστημα ρενίνη-αγγειοτενσίνη-αλδοστερόνη (RAAS) αλλά σε διαφορετικά επίπεδα κατά μήκος της αλληλουχίας.

Η βεναζεπρίλη, εμποδίζοντας το σχηματισμό της αγγειοτενσίνης-ΙΙ, αναστέλλει τα επιβλαβή αποτελέσματα της αγγειοσύσπασης και της ενεργοποίησης της απελευθέρωσης αλδοστερόνης. Εν τούτοις, η απελευθέρωση αλδοστερόνης δεν ελέγχεται πλήρως από τους αναστολείς ΜΕΑ, διότι η αγγειοτενσίνη-ΙΙ παράγεται επίσης από οδούς εκτός ΜΕΑ, όπως της χυμάσης (φαινόμενο γνωστό ως «aldosterone breakthrough»). Η έκκριση της αλδοστερόνης μπορεί επίσης να ενεργοποιηθεί από παράγοντες άλλους εκτός της αγγειοτενσίνης-ΙΙ, ιδίως από την αύξηση του καλίου στο αίμα (K⁺) ή από την αδρενοκορτικοτρόπο ορμόνη (ΑCΤΗ). Επομένως, για την επίτευξη μια πιο πλήρους αναστολής των επιβλαβών συνεπειών από την υπερδραστηριότητα του συστήματος ρενίνη-αγγειοτενσίνη-αλδοστερόνη κατά την καρδιακή ανεπάρκεια, συνιστάται να χορηγούνται ανταγωνιστές της αλδοστερόνης, όπως η σπειρονολακτόνη, ταυτόχρονα με αναστολείς ΜΕΑ για να

ανακόπτεται ειδικά η δράση της αλδοστερόνης (ανεξαρτήτως πηγής παραγωγής της), διαμέσου συναγωνιστικού ανταγωνισμού στους υποδοχείς αλατοκορτικοειδών.

Σε κλινικές μελέτες όπου μελετήθηκε ο χρόνος επιβίωσης σκύλων με συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια, βρέθηκε ότι ο σταθερός συνδυασμός των δύο ουσιών αύξησε το προσδόκιμο επιβίωσης με 89% μείωση του σχετικού κινδύνου θνησιμότητας εκτιμούμενης σε σκύλους που θεραπεύτηκαν με σπειρονολακτόνη σε συνδυασμό με βεναζεπρίλη (ως υδροχλωρική) σε σύγκριση με σκύλους που θεραπεύτηκαν με βεναζεπρίλη (ως υδροχλωρική) μόνο (η θνησιμότητα ορίστηκε ως ο θάνατος ή η ευθανασία του ζώου λόγω καρδιακής ανεπάρκειας).

Επίσης παρατηρήθηκε ταχύτερη βελτίωση του βήχα και της δραστηριότητας του ζώου και βραδύτερη αποδόμηση του βήχα, των καρδιακών τόνων και της όρεξης.

Μπορεί να παρατηρηθεί ελαφρά αύξηση της αλδοστερόνης στο αίμα ζώων που βρίσκονται υπό θεραπεία. Αυτό πιστεύεται ότι οφείλεται στη δραστηριοποίηση των μηχανισμών ανάδρασης χωρίς την εκδήλωση κλινικά ανεπιθύμητων ενεργειών. Σε υψηλές δόσεις μπορεί να παρατηρηθεί μια δοσοεξαρτώμενη υπερτροφία της *μυελώδους μοίρας* των επινεφριδίων. Σε μια κλινική μελέτη που διεξήχθη σε σκύλους με χρόνια εκφυλιστική βαλβιδοπάθεια, το 85,9% των σκύλων έδειξαν καλή συμμόρφωση στη θεραπεία (= επιτυχής χορήγηση του 90% των συνταγογραφούμενων μασώμενων δισκίων) για περίοδο τριών μηνών.

4.3 Φαρμακοκινητική

Η φαρμακοκινητική της σπειρονολακτόνης βασίζεται στους μεταβολίτες της, καθώς η μητρική ένωση είναι ασταθής στις δοκιμές.

Απορρόφηση

Μετά από χορήγηση σπειρονολακτόνης σε σκύλους από το στόμα, καταδείχθηκε ότι οι τρεις μεταβολίτες έφθασαν σε επίπεδα από 32 έως 49% της χορηγηθείσας δόσης. Η τροφή αυξάνει τη βιοδιαθεσιμότητα σε 80 έως 90%. Μετά από χορήγηση από το στόμα 2 έως 4 mg/kg σ.β., η απορρόφηση αυξάνει γραμμικά πάνω από το εύρος τιμών.

Δεν παρατηρείται συσσώρευση μετά από χορήγηση από το στόμα πολλαπλών δόσεων 2 mg σπειρονολακτόνη ανά kg (με 0,25 mg βεναζεπρίλη υδροχλωρική ανά kg σ.β.) για 7 συνεχόμενες ημέρες. Σε σταθερή συγκέντρωση, οι μέσες τιμές C_{max} των 324 mcg/l και 66 mcg/l των κύριων μεταβολιτών, 7-α-θειομέθυλο-σπειρονολακτόνη και κανρενόνη, επιτυγχάνονται 2 και 4 ώρες μετά τη χορήγηση, αντιστοίχως. Η συγκέντρωση παραμένει σταθερή από τη 2^η ημέρα.

Μετά από χορήγηση από το στόμα βεναζεπρίλης υδροχλωρικής, επιτυγχάνεται ταχέως το μέγιστο επίπεδο συγκέντρωσης της βεναζεπρίλης και ταχέως μειώνεται καθώς το δραστικό συστατικό μεταβολίζεται μερικώς από ηπατικά ένζυμα σε βεναζεπριλάτη. Ως υπόλοιπο υπολογίζεται η αμετάβλητη βεναζεπρίλη και υδρόφιλοι μεταβολίτες. Η διασυστημική βιοδιαθεσιμότητα της βεναζεπρίλης είναι ελλιπής λόγω της ελλιπούς απορρόφησης και της πρώτης οδού μεταβολισμού. Δεν υπάρχει σημαντική διαφορά στη φαρμακοκινητική της βεναζεπριλάτης όταν η βεναζεπρίλη (ως υδροχλωρική) χορηγείται σε σκύλους με την τροφή ή νηστικούς.

Μετά από χορήγηση από το στόμα πολλαπλών δόσεων 0,25 mg βεναζεπρίλη υδροχλωρική ανά kg σ.β. (με 2 mg σπειρονολακτόνη ανά kg σ.β.) για 7 συνεχόμενες ημέρες, η μέγιστη συγκέντρωση βεναζεπριλάτης (C_{max} 52,4 ng/ml) επιτυγχάνεται σε μέγιστο χρόνο (T_{max}) 1,4 ώρες.

Κατανομή

Οι μέσοι όγκοι κατανομής (V_{ss}) των 7-α-θειομέθυλο-σπειρονολακτόνης και κανρενόνης είναι περίπου 153 λίτρα και 177 λίτρα, αντιστοίχως. Ο μέσος χρόνος παραμονής των μεταβολιτών κυμαίνεται από 9 έως 14 ώρες και κατανέμονται επιλεκτικά στο γαστρεντερικό σωλήνα, τους νεφρούς, το ήπαρ και τα επινεφρίδια.

Η βεναζεπρίλη και η βεναζεπριλάτη κατανέμονται ταχέως, κυρίως στο ήπαρ και τους νεφρούς.

Μεταβολισμός

Η σπειρονολακτόνη μεταβολίζεται ταχέως και πλήρως στο ήπαρ στους δραστικούς της μεταβολίτες, 7-α-θειομέθυλο-σπειρονολακτόνη και κανρενόνη, που είναι οι πρωτεύοντες μεταβολίτες στο σκύλο. Μετά από ταυτόχρονη χορήγηση σπειρονολακτόνης (2 mg/kg σ.β.) και βεναζεπρίλης υδροχλωρικής (0,25 mg/kg σ.β.) οι τελικοί χρόνοι ημίσειας ζωής στο πλάσμα ($t_{1/2}$) ήταν 7 ώρες και 6 ώρες για την κανρενόνη και την 7-α-θειομέθυλο-σπειρονολακτόνη, αντιστοίχως.

Οι συγκεντρώσεις της βεναζεπριλάτης μειώνονται σε δύο φάσεις: την αρχική ταχεία φάση που αντιπροσωπεύει την αποβολή του ελεύθερου δραστικού συστατικού και την τελική φάση που αντανακλά την απελευθέρωση της βεναζεπριλάτης της συνδεδεμένης με ΜΕΑ, κυρίως στους ιστούς. Μετά από ταυτόχρονη χορήγηση σπειρονολακτόνης (2 mg/kg σ.β.) και βεναζεπρίλης υδροχλωρικής (0,25 mg/kg σ.β.) ο τελικός χρόνος ημίσειας ζωής στο πλάσμα της βεναζεπριλάτης ($t_{1/2}$) ήταν 18 ώρες. Η βεναζεπρίλη και η βεναζεπριλάτη συνδέονται με τις πρωτεΐνες του πλάσματος σε μεγάλο βαθμό και στους ιστούς βρίσκονται κυρίως στο ήπαρ και τους νεφρούς.

Επαναλαμβανόμενη χορήγηση βεναζεπρίλης οδηγεί σε ελαφρά συσσώρευση βεναζεπριλάτης, με τη σταθερή συγκέντρωση να επιτυγχάνεται σε μερικές ημέρες.

Αποβολή

Η σπειρονολακτόνη αποβάλλεται κυρίως με τη μορφή των μεταβολιτών της. Η κάθαρση από το πλάσμα του αίματος της κανρενόνης και της 7-α-θειομέθυλο-σπειρονολακτόνης είναι 1,5 l/h/kg σ.β. και 0,9 l/h/kg σ.β., αντιστοίχως. Μετά από χορήγηση από το στόμα στο σκύλο ραδιοσημασμένης σπειρονολακτόνης, 70% της δόσης βρίσκεται στα κόπρανα και 20% στο ούρο.

Η βεναζεπριλάτη αποβάλλεται στους σκύλους με τη χολική απέκκριση και με το ούρο. Η κάθαρση της βεναζεπριλάτης στους σκύλους δεν επηρεάζεται από βλάβη της νεφρικής λειτουργίας και ως εκ τούτου δεν απαιτείται ρύθμιση της δόσης της βεναζεπρίλης σε περιπτώσεις νεφρικής ανεπάρκειας.

5. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

5.1 Κύριες ασυμβατότητες

Δεν ισχύει.

5.2 Διάρκεια ζωής

Διάρκεια ζωής του κτηνιατρικού φαρμακευτικού προϊόντος σύμφωνα με τη συσκευασία πώλησης: 2 έτη.

Διάρκεια ζωής μετά το πρώτο άνοιγμα της στοιχειώδους συσκευασίας: 6 μήνες.

5.3 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη φύλαξη του προϊόντος

Δεν υπάρχουν ειδικές οδηγίες διατήρησης για αυτό το κτηνιατρικό φαρμακευτικό προϊόν.

5.4 Φύση και σύνθεση της στοιχειώδους συσκευασίας

Λευκή πλαστική (HDPE) φιάλη με πάμα ασφαλείας για παιδιά σε χάρτινο κουτί.

Συσκευασία των 30 ή 90 μασώμενων δισκίων των 2,5 mg/20 mg, 5 mg/40 mg ή 10 mg/80 mg.

Μπορεί να μην κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

5.5 Ειδικές προφυλάξεις απόρριψης ενός μη χρησιμοποιηθέντος κτηνιατρικού φαρμακευτικού προϊόντος ή άλλων υλικών που προέρχονται από τη χρήση του προϊόντος, αν υπάρχουν

Τα φάρμακα δεν πρέπει να απορρίπτονται μέσω των λυμάτων ή των οικιακών αποβλήτων.

Χρησιμοποιήστε προγράμματα επιστροφής φαρμάκων για την απόρριψη μη χρησιμοποιηθέντων κτηνιατρικών φαρμακευτικών προϊόντων ή άλλων υλικών που προέρχονται από τη χρήση τους σύμφωνα με τις τοπικές απαιτήσεις και με τυχόν εθνικά συστήματα συλλογής που ισχύουν για τα σχετικά κτηνιατρικά φαρμακευτικά προϊόντα.

6. ΟΝΟΜΑ ΤΟΥ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Ceva Santé Animale

7. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

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

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

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

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

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

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

8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ

Ημερομηνία 1^{ης} έγκρισης: 23/07/2012

9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΤΕΛΕΥΤΑΙΑΣ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΗΣ ΠΕΡΙΛΗΨΗΣ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

{HH/MM/EEEE}

10. ΤΑΞΙΝΟΜΗΣΗ ΤΩΝ ΚΤΗΝΙΑΤΡΙΚΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ

Να χορηγείται μόνον με κτηνιατρική συνταγή.

Λεπτομερείς πληροφορίες για το εν λόγω κτηνιατρικό φαρμακευτικό προϊόν είναι διαθέσιμες στη βάση δεδομένων της ΕΕ για τα κτηνιατρικά προϊόντα (<https://medicines.health.europa.eu/veterinary>).

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΙΙ

ΆΛΛΟΙ ΟΡΟΙ ΚΑΙ ΑΠΑΙΤΗΣΕΙΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Κανένας.

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΙΙΙ
ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ ΚΑΙ ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ

A. ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ

ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ

Κουτί χάρτινο με 1 φιάλη 30 μασώμενων δισκίων

Κουτί χάρτινο με 1 φιάλη 90 μασώμενων δισκίων

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΚΤΗΝΙΑΤΡΙΚΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Cardalis 2,5 mg/20 mg μασώμενα δισκία

Cardalis 5 mg/40 mg μασώμενα δισκία

Cardalis 10 mg/80 mg μασώμενα δισκία

2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)

Κάθε μασώμενο δισκίο περιέχει:

Βάρος σκύλου 2,5 έως 10 kg: βεναζεπρίλη υδροχλωρική 2,5 mg, σπειρονολακτόνη 20 mg

Βάρος σκύλου 10 έως 20 kg: βεναζεπρίλη υδροχλωρική 5 mg, σπειρονολακτόνη 40 mg

Βάρος σκύλου 20 έως 80 kg: βεναζεπρίλη υδροχλωρική 10 mg, σπειρονολακτόνη 80 mg

3. ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ

30 μασώμενα δισκία

90 μασώμενα δισκία

4. ΕΙΔΟΣ(Η) ΖΩΟΥ(ΩΝ)

Σκύλοι.

5. ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ

6. ΟΔΟΙ ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Από του στόματος χρήση.

7. ΧΡΟΝΟΙ ΑΝΑΜΟΝΗΣ

8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

Exp. {μμ/εεεε}

Μετά το πρώτο άνοιγμα, χρήση εντός 6 μηνών.

Μετά το πρώτο άνοιγμα, χρήση έως...

9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΔΙΑΤΗΡΗΣΗΣ

10. ΟΙ ΛΕΞΕΙΣ «ΔΙΑΒΑΣΤΕ ΤΟ ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ ΠΡΙΝ ΑΠΟ ΤΗ ΧΡΗΣΗ»

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης, πριν από τη χρήση.

11. ΟΙ ΛΕΞΕΙΣ «ΑΠΟΚΛΕΙΣΤΙΚΑ ΓΙΑ ΚΤΗΝΙΑΤΡΙΚΗ ΧΡΗΣΗ»

Αποκλειστικά για κτηνιατρική χρήση.

12. ΟΙ ΛΕΞΕΙΣ «ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ»

Να φυλάσσεται σε θέση την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

13. ΟΝΟΜΑ ΤΟΥ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ



Ceva Santé Animale

14. ΑΡΙΘΜΟΙ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/2/12/142/01 (1 x 30 μασώμενα δισκία 2,5 mg/20mg)
EU/2/12/142/02 (1 x 90 μασώμενα δισκία 2,5 mg/20mg)
EU/2/12/142/03 (1 x 30 μασώμενα δισκία 5 mg/40mg)
EU/2/12/142/04 (1 x 90 μασώμενα δισκία 5 mg/40mg)
EU/2/12/142/05 (1 x 30 μασώμενα δισκία 10 mg/80mg)
EU/2/12/142/06 (1 x 90 μασώμενα δισκία 10 mg/80mg)

15. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Lot {αριθμός}

ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗ ΣΤΟΙΧΕΙΩΔΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ

Φιάλη 30 μασώμενων δισκίων

Φιάλη 90 μασώμενων δισκίων

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΚΤΗΝΙΑΤΡΙΚΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Cardalis 2,5 mg/20 mg μασώμενα δισκία

Cardalis 5 mg/40 mg μασώμενα δισκία

Cardalis 10 mg/80 mg μασώμενα δισκία

2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)

Κάθε μασώμενο δισκίο περιέχει:

Βάρος σκύλου 2,5 έως 10 kg: benazepril HCl 2,5 mg, spironolactone 20 mg

Βάρος σκύλου 10 έως 20 kg: benazepril HCl 5 mg, spironolactone 40 mg

Βάρος σκύλου 20 έως 80 kg: benazepril HCl 10 mg, spironolactone 80 mg

3. ΕΙΔΟΣ(Η) ΖΩΟΥ(ΩΝ)

Σκύλοι.

4. ΟΔΟΙ ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χρήση.

5. ΧΡΟΝΟΙ ΑΝΑΜΟΝΗΣ

6. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

Exp. {μμ/εεεε}

Μετά το πρώτο άνοιγμα, χρήση έως...

7. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΔΙΑΤΗΡΗΣΗΣ

8. ΟΝΟΜΑ ΤΟΥ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ



Ceva Santé Animale

9. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Lot {αριθμός}

B. ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ

ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ

1. Ονομασία του κτηνιατρικού φαρμακευτικού προϊόντος

Cardalis 2,5 mg/20 mg μασώμενα δισκία για σκύλους

Cardalis 5 mg/40 mg μασώμενα δισκία για σκύλους

Cardalis 10 mg/80 mg μασώμενα δισκία για σκύλους

2. Σύνθεση

Κάθε μασώμενο δισκίο περιέχει:

Δραστικά συστατικά:

	Βεναζεπρίλη υδροχλωρική (benazepril HCl)	Σπειρονολακτόνη (spironolactone)
Cardalis 2,5 mg/20 mg μασώμενα δισκία	2,5 mg	20 mg
Cardalis 5 mg/40 mg μασώμενα δισκία	5 mg	40 mg
Cardalis 10 mg/80 mg μασώμενα δισκία	10 mg	80 mg

Τα δισκία είναι καστανόχρωμα, εύγευστα, επιμήκη με γραμμή κοπής και μασώμενα.

Τα μασώμενα δισκία μπορούν να διαιρεθούν σε δύο ίσα μέρη.

3. Είδη ζώων

Σκύλοι.

4. Θεραπευτικές ενδείξεις

Για τη θεραπεία της συμφορητικής καρδιακής ανεπάρκειας των σκύλων που οφείλεται σε χρόνια εκφυλιστική βαλβιδοπάθεια (με την κατάλληλη υποστηρικτική θεραπεία με διουρητικά).

5. Αντενδείξεις

Να μη χορηγείται κατά την κύηση και τη γαλουχία (βλέπετε κεφάλαιο «Κύηση και γαλουχία»).

Να μη χορηγείται σε σκύλους που χρησιμοποιούνται ή πρόκειται να χρησιμοποιηθούν για αναπαραγωγή.

Να μη χορηγείται σε σκύλους με υποφλοιοεπινεφριδισμό, υπερκαλιαιμία ή υπονατριάιμία.

Να μη χορηγείται σε συνδυασμό με Μη Στεροειδή Αντιφλεγμονώδη Φάρμακα (ΜΣΑΦ) σε σκύλους με νεφρική ανεπάρκεια.

Να μη χρησιμοποιείται σε περίπτωση υπερευαισθησίας στους αναστολείς του Μετατρεπτικού Ενζύμου της Αγγειοτενσίνης (αναστολείς ΜΕΑ) ή σε κάποιο έκδοχο.

Να μη χορηγείται σε περιπτώσεις καρδιακής ανεπάρκειας που οφείλεται σε αορτική ή πνευμονική στένωση.

6. Ειδικές προειδοποιήσεις

Ιδιαίτερες προφυλάξεις για την ασφαλή χρήση στα είδη ζώων:

Πριν την εφαρμογή της θεραπείας με βεναζεπρίλη και σπειρονολακτόνη θα πρέπει να ελέγχονται η νεφρική λειτουργία και το κάλιο στον ορό του αίματος, ειδικά σε σκύλους με υποφλοιοεπινεφριδισμό, υπερκαλιαιμία ή υπονατρίαemia. Σε αντίθεση με τους ανθρώπους, στις κλινικές μελέτες που διεξήχθησαν σε σκύλους με το συνδυασμό αυτό δεν παρατηρήθηκαν αυξημένα περιστατικά υπερκαλιαιμίας. Ωστόσο, σε σκύλους με νεφρική βλάβη συνιστάται τακτική παρακολούθηση της νεφρικής λειτουργίας και του καλίου στον ορό του αίματος, καθώς παρουσιάζουν αυξημένο κίνδυνο υπερκαλιαιμίας κατά τη διάρκεια της θεραπείας με αυτό το κτηνιατρικό φαρμακευτικό προϊόν. Καθώς η σπειρονολακτόνη έχει αντιανδρογόνο δράση, δεν συνιστάται η χορήγηση του κτηνιατρικού φαρμακευτικού προϊόντος σε αναπτυσσόμενους σκύλους.

Σε μελέτη ασφαλείας στο είδος στόχο με τη συνιστώμενη δόση σπειρονολακτόνης, παρατηρήθηκε αναστρέψιμη ατροφία του προστάτη σε μη ευνουχισμένους αρσενικούς σκύλους.

Επειδή η σπειρονολακτόνη υφίσταται εκτεταμένη ηπατική βιομετατροπή, να χορηγείται το κτηνιατρικό φαρμακευτικό προϊόν με προσοχή σε σκύλους με ηπατική βλάβη.

Ιδιαίτερες προφυλάξεις που πρέπει να λαμβάνονται από το άτομο που χορηγεί το κτηνιατρικό φαρμακευτικό προϊόν σε ζώα:

Άτομα με γνωστή υπερευαισθησία στη σπειρονολακτόνη ή τη βεναζεπρίλη πρέπει να αποφεύγουν την επαφή με το κτηνιατρικό φαρμακευτικό προϊόν.

Οι έγκυες γυναίκες θα πρέπει να προσέχουν ιδιαίτερα μη λάβουν από το στόμα κατά λάθος το προϊόν, διότι οι αναστολείς ΜΕΑ έχει βρεθεί ότι επηρεάζουν το έμβρυο κατά τη διάρκεια της κυοφορίας στον άνθρωπο.

Η κατά λάθος κατάποση, ειδικά από παιδιά, μπορεί να οδηγήσει σε ανεπιθύμητες ενέργειες, όπως υπνηλία, ναυτία, έμετο και διάρροια και εξάνθημα.

Σε περίπτωση που κατά λάθος υπάρξει κατάποση των δισκίων, να αναζητήσετε αμέσως ιατρική βοήθεια και να επιδείξετε στον ιατρό το εσώκλειστο φύλλο οδηγιών χρήσης ή την ετικέτα του φαρμακευτικού προϊόντος.

Πλύνετε τα χέρια μετά το χειρισμό του προϊόντος.

Εγκυμοσύνη και γαλουχία:

Να μη χορηγείται σε ζώα που κυοφορούν ή γαλουχούν. Μελέτες σε ζώα εργαστηρίου (επίμυες) έδειξαν εμβρυοτοξική δράση (εμβρυϊκή διαμαρτία διάπλασης του ουροποιητικού) της βεναζεπρίλης σε δόσεις μη τοξικές για το έγκυο ζώο.

Αλληλεπίδραση με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης:

Φουροσεμίδη χορηγήθηκε με το συνδυασμό βεναζεπρίλη υδροχλωρική και σπειρονολακτόνη σε σκύλους με καρδιακή ανεπάρκεια χωρίς κλινική ένδειξη εμφάνισης ανεπιθύμητων ενεργειών.

Η ταυτόχρονη χορήγηση του κτηνιατρικού φαρμακευτικού προϊόντος με άλλους αντι-υπερτασικούς παράγοντες (π.χ. αναστολείς των διαύλων ασβεστίου, β-αναστολείς ή διουρητικά), αναισθητικά ή ηρεμιστικά μπορεί δυνητικά να οδηγήσει σε επιπλέον υποτασικά αποτελέσματα.

Η ταυτόχρονη χορήγηση του κτηνιατρικού φαρμακευτικού προϊόντος με άλλες θεραπείες που εκλύουν κάλιο (όπως β-αναστολείς, αναστολείς των διαύλων ασβεστίου, αναστολείς των υποδοχέων της αγγειοτενσίνης) μπορεί δυνητικά να οδηγήσει σε υπερκαλιαιμία (βλέπετε κεφάλαιο «Ιδιαίτερες προφυλάξεις για την ασφαλή χρήση στα είδη ζώων»).

Η ταυτόχρονη χορήγηση ΜΣΑΦ με το κτηνιατρικό φαρμακευτικό προϊόν μπορεί να μειώσει την αντι-υπερτασική του δράση, τη νατριουρητική του δράση και να αυξήσει το επίπεδο καλίου στον ορό του αίματος. Γι' αυτό, σκύλοι που θεραπεύονται ταυτόχρονα με κάποιο ΜΣΑΦ θα πρέπει να παρακολουθούνται προσεκτικά και να ενυδατώνονται σωστά.

Η χορήγηση δεσοξυκορτικοστερόνης με το κτηνιατρικό φαρμακευτικό προϊόν μπορεί να οδηγήσει σε μέτρια μείωση της νατριουρητικής δράσης (μείωση της αποβολής του νατρίου με το ούρο) της σπειρονολακτόνης.

Η σπειρονολακτόνη μειώνει την αποβολή της διγοξίνης και συνεπώς αυξάνει τη συγκέντρωσή της στο πλάσμα του αίματος. Καθώς ο θεραπευτικός δείκτης της διγοξίνης είναι πολύ περιορισμένος, συνιστάται οι σκύλοι που λαμβάνουν ταυτόχρονα διγοξίνη και το συνδυασμό βεναζεπρίλη υδροχλωρική και σπειρονολακτόνη να παρακολουθούνται προσεκτικά.

Η σπειρονολακτόνη μπορεί να προκαλέσει τόσο έναρξη όσο και αναστολή της δράσης των ενζύμων του κυτοχρώματος P450 και για το λόγο αυτό θα μπορούσε να επηρεάσει το μεταβολισμό άλλων ουσιών που χρησιμοποιούν τις ίδιες μεταβολικές οδούς. Γι' αυτό, το κτηνιατρικό φαρμακευτικό προϊόν θα πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή με άλλα κτηνιατρικά φαρμακευτικά προϊόντα που προκαλούν έναρξη, ή αναστολή της δράσης αυτών των ενζύμων, ή μεταβολίζονται με αυτά τα ένζυμα.

Υπερδοσολογία:

Μετά από χορήγηση σε υγιείς σκύλους δόσης 10πλάσιας της συνιστώμενης (2,5 mg/kg σ.β. βεναζεπρίλη υδροχλωρική, 20 mg/kg σ.β. σπειρονολακτόνη), παρατηρήθηκαν δόσοεξαρτώμενα ανεπιθύμητα συμβάντα (βλέπετε κεφάλαιο «Ανεπιθύμητα συμβάντα»).

Ημερήσια χορήγηση σε υγιείς σκύλους δόσεων 6πλάσιων (1,5 mg/kg σ.β. βεναζεπρίλη υδροχλωρική και 12 mg/kg σ.β. σπειρονολακτόνη) και 10πλάσιων (2,5 mg/kg σ.β. βεναζεπρίλη υδροχλωρική και 20 mg/kg σ.β. σπειρονολακτόνη) της συνιστώμενης, οδήγησαν σε ελαφρά δόσοεξαρτώμενη μείωση της μάζας των ερυθροκυττάρων. Αυτή η πολύ ελαφρά μείωση ήταν παροδική, η μάζα των ερυθροκυττάρων παρέμεινε μέσα στα φυσιολογικά όρια και το εύρημα αυτό δε θεωρήθηκε ιδιαίτερου κλινικού ενδιαφέροντος. Επίσης παρατηρήθηκε δόσοεξαρτώμενη αλλά μέτρια αντισταθμιστική φυσιολογική υπερτροφία της *μυελώδους μοίρας* των επινεφριδίων σε δόσεις 3πλάσιες και υψηλότερες της συνιστώμενης. Αυτή η υπερτροφία δεν φαίνεται να συνδέεται με οποιαδήποτε παθολογική εκδήλωση και είναι αναστρέψιμη όταν διακοπεί η θεραπεία.

Σε περίπτωση κατά λάθος κατάποσης μεγάλης ποσότητας μασώμενων δισκίων του κτηνιατρικού φαρμακευτικού προϊόντος από ένα σκύλο, δεν υπάρχει ειδικό αντίδοτο ή θεραπεία. Για το λόγο αυτό συνιστάται να προκληθεί έμετος και στη συνέχεια πλύση στομάχου (εξαρτάται από την εκτίμηση του κινδύνου) και έλεγχος των ηλεκτρολυτών. Θα πρέπει, επίσης, να εφαρμόζεται συμπτωματική θεραπεία, π.χ., χορήγηση υγρών.

7. Ανεπιθύμητα συμβάντα

Σκύλοι:

Πολύ σπάνια (<1 ζώο / 10.000 υπό θεραπεία ζώα, συμπεριλαμβανομένων μεμονωμένων αναφορών):	Έμετος, διάρροια Κνησμός Λήθαργος, σημεία κούρασης, ανορεξία Αταξία, ασυντόνιστες κινήσεις Αυξημένη κρεατινίνη ¹
---	---

¹ Μπορεί να συμβεί στην αρχή της θεραπείας σε σκύλους με χρόνια νεφρική νόσο και οφείλεται στη δράση της βεναζεπρίλης. Μετά από χορήγηση αναστολέων ΜΕΑ, μέτρια αύξηση των συγκεντρώσεων της κρεατινίνης στο πλάσμα είναι συμβατή με μείωση της σπειραματικής υπέρτασης που προκαλείται από αυτούς τους παράγοντες και επομένως δεν αποτελεί απαραίτητα λόγο διακοπής της θεραπείας σε απουσία άλλων συμπτωμάτων.

Η αναφορά ανεπιθύμητων συμβάντων είναι σημαντική. Επιτρέπει τη συνεχή παρακολούθηση της ασφάλειας ενός προϊόντος. Εάν παρατηρήσετε οποιαδήποτε ανεπιθύμητη ενέργεια, ακόμα και αν δεν αναφέρεται στο εσώκλειστο φύλλο οδηγιών χρήσης ή αμφιβάλλετε για την αποτελεσματικότητα του φαρμάκου, παρακαλείσθε να επικοινωνήσετε, καταρχάς, με τον κτηνίατρό σας. Μπορείτε επίσης να αναφέρετε οποιαδήποτε ανεπιθύμητα συμβάντα στον κάτοχο της άδειας κυκλοφορίας <ή στον τοπικό αντιπρόσωπο του κατόχου της άδειας κυκλοφορίας> χρησιμοποιώντας τα στοιχεία επικοινωνίας στο τέλος αυτού του φύλλου οδηγιών χρήσης, ή μέσω του εθνικού σας συστήματος αναφοράς: Εθνικός Οργανισμός Φαρμάκων: Μεσογείων 284, GR-15562 Χολαργός, Αθήνα, Τηλ.: +30 213 2040213, e-mail: vetpharmacovigilance@eof.gr, Ιστότοπος: <http://www.eof.gr>

8. Δοσολογία για κάθε είδος, τρόπος και οδοί χορήγησης

Το κτηνιατρικό φαρμακευτικό προϊόν θα πρέπει να χρησιμοποιείται μόνο σε σκύλους στους οποίους απαιτείται ταυτόχρονη χορήγηση και των δύο δραστικών ουσιών σε αυτή τη σταθερή δόση.

Από του στόματος χρήση.

Τα μασώμενα δισκία θα πρέπει να χορηγούνται στο σκύλο μια φορά την ημέρα στη δόση των 0,25 mg/kg σωματικού βάρους βεναζεπρίλη υδροχλωρική και 2 mg/kg σωματικού βάρους σπειρονολακτόνη, σύμφωνα με το δοσολογικό πίνακα.

Σωματικό βάρος (kg) σκύλου	Περιεκτικότητα και αριθμός μασώμενων δισκίων		
	Cardalis 2,5 mg/20 mg μασώμενα δισκία	Cardalis 5 mg/40 mg μασώμενα δισκία	Cardalis 10 mg/80 mg μασώμενα δισκία
2,5 - 5	½		
5 - 10	1		
10 - 20		1	
20 - 40			1
40 - 60			1 + ½
60 - 80			2

9. Οδηγίες για τη σωστή χορήγηση

Τα μασώμενα δισκία θα πρέπει να χορηγούνται με την τροφή, ή να αναμειγνύονται με μικρή ποσότητα τροφής και να δίνονται στο σκύλο αμέσως πριν το κύριο γεύμα, ή να δίνονται με το ίδιο το γεύμα. Τα μασώμενα δισκία περιέχουν άρωμα βοδινού για τη βελτίωση της γεύσης και σε μια κλινική μελέτη που διεξήχθη σε σκύλους με χρόνια εκφυλιστική βαλβιδοπάθεια καταναλώθηκαν οικειοθελώς και πλήρως στο 92% των περιπτώσεων όταν χορηγήθηκαν με ή χωρίς τροφή.

10. Χρόνοι αναμονής

Δεν ισχύει.

11. Ειδικές συνθήκες διατήρησης

Να φυλάσσεται σε θέση την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

Δεν υπάρχουν ειδικές οδηγίες διατήρησης για αυτό το κτηνιατρικό φαρμακευτικό προϊόν.

Να μη χρησιμοποιείται αυτό το κτηνιατρικό φαρμακευτικό προϊόν μετά την ημερομηνία λήξης που αναγράφεται στο κουτί και στη φιάλη μετά το Exp. Η ημερομηνία λήξης συμπίπτει με την τελευταία ημέρα του συγκεκριμένου μήνα.

Διάρκεια ζωής μετά το πρώτο άνοιγμα του άμεσου περιέκτη: 6 μήνες.

12. Ειδικές προφυλάξεις απόρριψης

Τα φάρμακα δεν πρέπει να απορρίπτονται μέσω των λυμάτων ή των οικιακών αποβλήτων.

Χρησιμοποιήστε προγράμματα επιστροφής φαρμάκων για την απόρριψη μη χρησιμοποιηθέντων κτηνιατρικών φαρμακευτικών προϊόντων ή άλλων υλικών που προέρχονται από τη χρήση τους σύμφωνα με τις τοπικές απαιτήσεις και με τυχόν ισχύοντα εθνικά συστήματα συλλογής. Τα μέτρα αυτά αποσκοπούν στην προστασία του περιβάλλοντος.

Συμβουλευθείτε τον κτηνίατρο ή τον φαρμακοποιό σας για τον τρόπο απόρριψης των χρησιμοποιηθέντων φαρμάκων.

13. Ταξινόμηση των κτηνιατρικών φαρμακευτικών προϊόντων

Να χορηγείται μόνον με κτηνιατρική συνταγή.

14. Αριθμοί άδειας κυκλοφορίας και συσκευασίες

EU/2/12/142/001-006

Χάρτινο κουτί των 30 ή 90 μασώμενων δισκίων των 2,5 mg/20 mg, 5 mg/40 mg ή 10 mg/80 mg.

Οι φιάλες είναι εφοδιασμένες με πάμα ασφαλείας για παιδιά.

Μπορεί να μην κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

15. Ημερομηνία τελευταίας αναθεώρησης του φύλλου οδηγιών χρήσης

{MM/EEEE}

Λεπτομερείς πληροφορίες για το εν λόγω κτηνιατρικό φαρμακευτικό προϊόν είναι διαθέσιμες στη βάση δεδομένων της ΕΕ για τα κτηνιατρικά προϊόντα (<https://medicines.health.europa.eu/veterinary>).

16. Στοιχεία επικοινωνίας

Κάτοχος της άδειας κυκλοφορίας, παρασκευαστής υπεύθυνος για την αποδέσμευση των παρτίδων και στοιχεία επικοινωνίας για την αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών:

Ceva Santé Animale

10, av. de La Ballastière

33500 Libourne

Γαλλία

Tel: +800 35 22 11 51

E-mail: pharmacovigilance@ceva.com

17. Άλλες πληροφορίες

Φαρμακοδυναμική

Η σπειρονολακτόνη και οι δραστικοί μεταβολίτες της (συμπεριλαμβάνονται οι 7-α-θειομέθυλο-σπειρονολακτόνη και κανρενόνη) δρουν ως ειδικοί ανταγωνιστές της αλδοστερόνης συνδεδεμένοι ανταγωνιστικά στους υποδοχείς αλατοκορτικοειδών που βρίσκονται στους νεφρούς, καρδιά και αιμοφόρα αγγεία. Στους νεφρούς, η σπειρονολακτόνη αναστέλλει την κατακράτηση νατρίου που προκαλείται από την αλδοστερόνη με αποτέλεσμα αύξηση της αποβολής νατρίου και επομένως νερού και κατακράτηση καλίου. Η απορρέουσα ελάττωση του εξωκυττάριου όγκου μειώνει το καρδιακό προφορτίο και την πίεση στον αριστερό κόλπο. Το αποτέλεσμα είναι βελτίωση της καρδιακής λειτουργίας. Στο καρδιαγγειακό σύστημα, η σπειρονολακτόνη προλαμβάνει τις επιβλαβείς δράσεις της αλδοστερόνης. Αν και ο ακριβής μηχανισμός δράσης της αλδοστερόνης δεν έχει ακόμη προσδιοριστεί επακριβώς, προκαλεί η αλδοστερόνη ίνωση του μυοκαρδίου, ιστικές μεταβολές του μυοκαρδίου και των αγγείων και δυσλειτουργία του ενδοθηλίου. Σε πειραματικά πρότυπα σε σκύλους, καταδείχθηκε ότι μακροχρόνια θεραπεία με έναν ανταγωνιστή της αλδοστερόνης προλαμβάνει την προοδευτική δυσλειτουργία της αριστερής κοιλίας και μετριάξει τις ιστικές μεταβολές της σε σκύλους με χρόνια καρδιακή ανεπάρκεια.

Η βεναζεπρίλη υδροχλωρική είναι προ-φάρμακο που υδρολύεται *in vivo* στο δραστικό μεταβολίτη της, βεναζεπριλάτη. Η βεναζεπριλάτη είναι ιδιαίτερα ισχυρός και εκλεκτικός αναστολέας του μετατρεπτικού ενζύμου της αγγειοτενσίνης (ΜΕΑ), εμποδίζοντας έτσι τη μετατροπή της μη δραστικής

αγγειοτενσίνης I στη δραστική αγγειοτενσίνη II. Με αυτό τον τρόπο, αναστέλλει τα αποτελέσματα της δράσης της αγγειοτενσίνης II, συμπεριλαμβανομένης της αγγειοσύσπασης των αρτηριών και φλεβών, της κατακράτησης νατρίου και νερού από τους νεφρούς.

Το κτηνιατρικό φαρμακευτικό προϊόν προκαλεί στους σκύλους μακράς διάρκειας αναστολή της δράσης στο πλάσμα του ΜΕΑ, με περισσότερο από 95% αναστολή ως μέγιστο αποτέλεσμα και σημαντική δράση (>80%) παραμένουσα 24 ώρες μετά τη χορήγηση.

Ο συνδυασμός σπειρονολακτόνη-βεναζεπρίλη είναι επωφελής καθώς και οι δύο ουσίες δρουν στο σύστημα ρενίνη-αγγειοτενσίνη-αλδοστερόνη (RAAS) αλλά σε διαφορετικά επίπεδα κατά μήκος της αλληλουχίας.

Η βεναζεπρίλη, εμποδίζοντας το σχηματισμό της αγγειοτενσίνης-II, αναστέλλει τα επιβλαβή αποτελέσματα της αγγειοσύσπασης και της ενεργοποίησης της απελευθέρωσης αλδοστερόνης. Εν τούτοις, η απελευθέρωση αλδοστερόνης δεν ελέγχεται πλήρως από τους αναστολείς ΜΕΑ, διότι η αγγειοτενσίνη-II παράγεται επίσης από οδούς εκτός ΜΕΑ, όπως της χυμάσης (φαινόμενο γνωστό ως «aldosterone breakthrough»). Η έκκριση της αλδοστερόνης μπορεί επίσης να ενεργοποιηθεί από παράγοντες άλλους εκτός της αγγειοτενσίνης-II, ιδίως από την αύξηση του καλίου στο αίμα (K+) ή από την αδρενοκορτικοτρόπο ορμόνη (ACTH). Επομένως, για την επίτευξη μια πιο πλήρους αναστολής των επιβλαβών συνεπειών από την υπερδραστηριότητα του συστήματος ρενίνη-αγγειοτενσίνη-αλδοστερόνη κατά την καρδιακή ανεπάρκεια, συνιστάται να χορηγούνται ανταγωνιστές της αλδοστερόνης, όπως η σπειρονολακτόνη, ταυτόχρονα με αναστολείς ΜΕΑ για να ανακόπτεται ειδικά η δράση της αλδοστερόνης (ανεξαρτήτως πηγής παραγωγής της), διαμέσου συναγωνιστικού ανταγωνισμού στους υποδοχείς αλατοκορτικοειδών.

Σε κλινικές μελέτες όπου μελετήθηκε ο χρόνος επιβίωσης σκύλων με συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια, βρέθηκε ότι ο σταθερός συνδυασμός των δύο ουσιών αύξησε το προσδόκιμο επιβίωσης με 89% μείωση του σχετικού κινδύνου θνησιμότητας εκτιμούμενης σε σκύλους που θεραπεύτηκαν με σπειρονολακτόνη σε συνδυασμό με βεναζεπρίλη (υδροχλωρική) σε σύγκριση με σκύλους που θεραπεύτηκαν με βεναζεπρίλη (υδροχλωρική) μόνο (η θνησιμότητα ορίστηκε ως ο θάνατος ή η ευθανασία του ζώου λόγω καρδιακής ανεπάρκειας). Επίσης παρατηρήθηκε ταχύτερη βελτίωση του βήχα και της δραστηριότητας του ζώου και βραδύτερη αποδόμηση του βήχα, των καρδιακών τόνων και της όρεξης.

Μπορεί να παρατηρηθεί ελαφρά αύξηση της αλδοστερόνης στο αίμα ζώων που βρίσκονται υπό θεραπεία. Αυτό πιστεύεται ότι οφείλεται στη δραστηριοποίηση των μηχανισμών ανάδρασης χωρίς την εκδήλωση κλινικά ανεπιθύμητων ενεργειών. Σε υψηλές δόσεις μπορεί να παρατηρηθεί μια δοσοεξαρτώμενη υπερτροφία της *μυελώδους μοίρας* των επινεφριδίων. Σε μια κλινική μελέτη που διεξήχθη σε σκύλους με χρόνια εκφυλιστική βαλβιδοπάθεια, το 85,9% των σκύλων έδειξαν καλή συμμόρφωση στη θεραπεία (= επιτυχής χορήγηση του 90% των συνταγογραφούμενων μασώμενων δισκίων) για περίοδο τριών μηνών.