

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 töflur	2,5 mg	20 mg
Cardalis 5 mg/40 mg töflur	5 mg	40 mg
Cardalis 10 mg/80 mg töflur	10 mg	80 mg

Hjálparefni:

Sjá lista yfir öll hjálparefni í kafla 6.1.

3. LYFJAFORM

Tuggutafla.

Brúnar, bragðbættar, aflangar tuggutöflur með deiliskoru.

Töflunum má skipta í tvo jafnstóra hluta.

4. KLÍNÍSKAR UPPLÝSINGAR

4.1 Dýrategundir

Hundar.

4.2 Ábendingar fyrir tilgreindar dýrategundir

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

4.3 Frábendingar

Gefið ekki hvolpafullum eða mjólkandi tíkum (sjá kafla 4.7).

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 hjálparefnanna.

Gefið ekki við hjartaútfallsbilun af völdum ósæðarlokuþrengsla eða lungnaslagæðaþrengsla.

4.4 Sérstök varnaðarorð fyrir hverja dýrategund

Engin.

4.5 Sérstakar varúðarreglur við notkun

Sérstakar varúðarreglur við notkun hjá dýrum

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 sermisþéttni kalíums hjá hundum með skerta nýrnastarfsemi, vegna þess að þeir gætu verið í aukinni hættu á blóðkalíumhækkun meðan á meðferð með þessu lyfi stendur.

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

Afturkræf rýmnun blöðruhálskirtilshjá ógeltum hundum sem fengu spírónólaktón í ráðlögðum skömmtum í rannsókn á öryggi lyfsins hjá hundum.

Nota skal lyfið 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 lyfið.

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

Inntaka fyrir slynsni, 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 slynsni, skal tafarlaust leita til læknis og hafa meðferðis fylgiseðil eða umbúðir dýrallyfsins.

Þvoið hendur eftir notkun.

4.6 Aukaverkanir (tíðni og alvarleiki)

Örsjaldan hefur verið greint frá uppköstum, niðurgangi, kláða, svefnhöfða, lystarstoli, hreyfiglöpum, vanhnutun eða merki um þreytu.

Í hundum með langvinnan nýrnasjúkdóm getur benazepríl örsjaldan hækkað plasmabéttni kreatíníns í upphafi meðferðar. Í meðallagi hækkun 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.

Tíðni aukaverkana er skilgreind samkvæmt eftirfarandi:

- Mjög algengar (aukaverkanir koma fyrir hjá fleiri en 1 af hverjum 10 dýrum sem fá meðferð)
- Algengar (koma fyrir hjá fleiri en 1 en færri en 10 af hverjum 100 dýrum sem fá meðferð)
- Sjaldgæfar (koma fyrir hjá fleiri en 1 en færri en 10 af hverjum 1.000 dýrum sem fá meðferð)
- Mjög sjaldgæfar (koma fyrir hjá fleiri en 1 en færri en 10 af hverjum 10.000 dýrum sem fá meðferð)
- Koma örsjaldan fyrir (koma fyrir hjá færri en 1 af hverjum 10.000 dýrum sem fá meðferð, þ.m.t. einstök tilvik)

4.7 Notkun á meðgöngu, við mjólkurgjöf og varp

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

4.8 Milliverkanir við önnurlyf ogaðrarmilliverkanir

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 blóðþrýstingslækkandisamlegðaráhrifum.

Samhliðanotkun dýrallyfsins með öðrum kalíumsparandi lyfjum (t.d. β-blokkum, kalsíumgangalokum, angíótensínviðtakablokkum) getur mögulega leitt til blóðkalíumhækkunar (sjá kafla 4.5).

Samhliðanotkun bólgueyðandi gigtarlyfja (NSAID), með þessu dýrallyfi, getur dregið úr blóðþrýstingslækkandi áhrifum, natríumræsandi áhrifum og aukið sermisþéttni 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 natríumræsingunni (minnkaður útskilnaður natríums í þvagi) af völdum spírónólaktóns.

Spírónólaktón dregur úr brotthvarfi dígoxíns og eykur þar með plasmáþéttni 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 lyfið með varúð samhliða öðrum dýrallyfjum sem örva, hamla eða umbrotna fyrir tilstilli þessara ensíma.

4.9 Skammtar og íkomuleið

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

Til inntöku.

Cardalis tuggutöflur á að gefa hundinum einu sinni á dag í skammtinum benazepríl hýdróklóríð 0,25 mg/kg líkamspyngdar og spírónólaktón 2 mg/kg líkamspyngdar, í samræmi við skammtatöfluna hér fyrir neðan.

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

Líkamspyngd hunds (kg)	Styrkleiki og fjöldi taflna 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

4.10 Ofskömmun (einkenni, bráðameðferð, móteitur), ef þörf krefur

Skammtaháðar aukaverkanir (sjá kafla 4.6) 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 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 lítills 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 klínísku 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 Cardalis tuggutöflur. Þess vegna er ráðlagt að framkalla uppköst og framkvæma svo magaskolun (í samræmi við áhættumat) og fylgjast svo með blóðsöltum. Meðferð í samræmi við einkenni, t.d. vökvagjöf skyldi einnig veitt.

4.11 Biðtímifyrirafurðanýtingu

Á ekki við.

5. LYFJAFRÆÐILEGARUPPLÝSINGAR

Flokkun eftir verkun: Lyf með verkun á renín-angiótensínkerfið, ACE-hemlar, í blöndum.
ATCvet flokkur: QC09BA07.

5.1 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 hjartafylliprýstingi 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 langtíameðferð 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 hamla það áhrifum angíótensíns II, þ.m.t. þrengingu bæði slagæða og bláæða og minnkuðum útskilnaði natríums og vatns um nýru.

Lyfið 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 angiotensíns-II, hamlar benazepríl skaðlegum áhrifum æðaprengingar og örvun aldósterónseytingar. Hins vegar er aldósterónseytingu ekki að öllu leyti stýrt af ACE-hemlum vegna þess að angiotensín-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 angiotensíns-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. spíronólaktón, 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 spíronólaktóni 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 spíronólaktóns 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 meðferðarhældni góð hjá 85,9% hundanna ($\geq 90\%$ af töflum sem var ávísað voru gefnar með góðum árangri) á þriggja mánaða tímabili.

5.2 Lyfjahvörf

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

Frásog

Eftir að spíronólaktón 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 frásog línulega yfir skammtabilið.

Eftir endurtekna skammta til inntöku, þar sem gefin voru 2 mg af spíronólaktón 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 $\mu\text{g/l}$ og 66 $\mu\text{g/l}$ fyrir aðalumbrotsefnin, 7- α -tiometyl-spíronólaktón 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 lyfið umbrotnar að hluta til í benazeprílat fyrir tilstilli lifrarensíma. 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 líkamspýngdar (með 2 mg spíronólaktón fyrir hvert kg líkamspýngdar) 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-spíronólaktóni 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 lyfs, 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 smávægilegrar 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.

6. LYFJAGERÐARFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

6.1 Hjálparefni

Laktósamónóhýdrat
Örkristallaður sellulósi
Póvídón K30
Gervinautakjötsbragðefni
Samþjappanlegur sykur
Crospovidon
Magnesíumsterat

6.2 Ósamrýmanleiki sem skiptir máli

Á ekki við.

6.3 Geymsluþol

Geymsluþol dýralyfsins í söluumbúðum: 2 ár.
Geymsluþol eftir að innri umbúðir hafa verið rofnar: 6 mánuðir.

6.4 Sérstakar varúðarreglur við geymslu

Engin sérstök fyrirmæli eru um geymsluaðstæður dýralyfsins.

6.5 Gerð og samsetning innri umbúða

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

Pakkningastærðir eru 30 og 90 töflur.

Ekki er víst að allar pakkningastærðir séu markaðssettar.

6.6 Sérstakar varúðarreglur vegna förgunar ónotaðra dýrallyfja eða úrgangs sem til fellur við notkun þeirra

Farga skal ónotuðu dýrallyfi eða úrgangi vegna dýrallyfs í samræmi við gildandi reglur.

7. MARKAÐSLEYFISHAFI

Ceva Santé Animale
10, av. de la Ballastière
33500 Libourne
Frakkland

8. MARKAÐSLEYFISNÚMER

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

9. DAGSETNING FYRSTU ÚTGÁFU MARKAÐSLEYFIS/ENDURNÝJUNAR MARKAÐSLEYFIS

Dagsetning fyrstu útgáfu markaðsleyfis: 23/07/2012
Nýjasta dagsetning endurnýjunar markaðsleyfis: 08/06/2017

10. DAGSETNING ENDURSKOÐUNAR TEXTANS

Ítarlegar upplýsingar um dýrallyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <http://www.ema.europa.eu/>.

TAKMARKANIR Á SÖLU, DREIFINGU OG/EDA NOTKUN

Á ekki við.

VIÐAUKI II

- A. FRAMLEIÐENDUR SEM ERU ÁBYRGIR FYRIR
LOKASAMÞYKKT**
- B. FORSENDUR FYRIR, EÐA TAKMARKANIR Á, AFGREIÐSLU OG
NOTKUN**
- C. UPPLÝSINGAR UM HÁMARK DÝRALYFJALEIFA**

A. FRAMLEIÐENDUR SEM ERU ÁBYRGIR FYRIR LOKASAMÞYKKT

Heiti og heimilisfang framleiðenda sem eru ábyrgir fyrir lokasamþykkt

Ceva Santé Animale
Z.I. Tres le Bois
22600 Loudéac
Frakkland

Catalent Germany Schorndorf GmbH
Steinbeisstrasse 2
73614 Schorndorf
Þýskaland

Heiti og heimilisfang framleiðanda sem er ábyrgur fyrir lokasamþykkt viðkomandi lotu skal koma fram í prentuðum fylgiseðli.

B. FORSENDUR FYRIR, EÐA TAKMARKANIR Á, AFGREIÐSLU OG NOTKUN

Dýralyfið er lyfseðilsskylt.

C. UPPLÝSINGAR UM HÁMARK DÝRALYFJALEIFA

Á ekki við.

VIÐAUKI III
ÁLETRANIR OG FYLGISEÐILL

A. ÁLETRANIR

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM

Pappaaskja með 1 glasi með 30 töflum

Pappaaskja með 1 glasi með 90 töflum

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.

benazepríl hýdróklóríð/spírónólaktón

2. VIRK(T) INNIHALDSEFNI

benazepríl hýdróklóríð 2,5 mg, spírónólaktón 20 mg

benazepríl hýdróklóríð 5 mg, spírónólaktón 40 mg

benazepríl hýdróklóríð 10 mg, spírónólaktón 80 mg

3. LYFJAFORM

Tuggutafla

4. PAKKNINGASTÆRÐ

30 töflur

90 töflur

5. DÝRATEGUND(IR)

Hundar

6. ÁBENDING(AR)

7. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.

8. BIÐTÍMI FYRIR AFURÐANÝTINGU

9. SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF ÞÖRF KREFUR

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.

10. FYRNINGARDAGSETNING

Exp {mánuður/ár}

Rofna pakkningu skal nota innan 6 mánaða.

11. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI**12. SÉRSTAKAR VARÚÐARREGLUR VEGNA FÖRGUNAR Á ÓNOTUÐUM LYFJUM EÐA ÚRGANGI, EF VIÐ Á**

Förgun: Lesið fylgiseðil

13. VARNADARORÐIN „DÝRALYF“ OG SKILYRÐI EÐA TAKMARKANIR Á AFGREIÐSLU OG NOTKUN

Dýralyf - Lyfseðilsskylt.

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

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

15. HEITI OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

Ceva Santé Animale
10 av. de La Ballastière
33500 Libourne
Frakkland

16. MARKAÐSLEYFISNÚMER

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

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

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

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

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

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

17. LOTUNÚMER FRAMLEIÐANDA

Lot {númer}

LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á LITLUM INNRI UMBÚÐUM**Glas með 30 töflum****Glas með 90 töflum****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.

benazepril HCl/spironolactone

2. MAGN VIRKS INNIHALDSEFNIS/VIRKRA INNIHALDSEFNA

benazepril HCl 2,5 mg, spironolactone 20 mg

benazepril HCl 5 mg, spironolactone 40 mg

benazepril HCl 10 mg, spironolactone 80 mg

3. INNIHALD TILGREINT SEM ÞYNGD, RÚMMÁL EÐA FJÖLDI SKAMMTA

30 töflur

90 töflur

4. ÍKOMULEIÐ(IR)**5. BIÐTÍMI FYRIR AFURÐANÝTINGU****6. LOTUNÚMER**

Lot. {númer}

7. FYRNINGARDAGSETNING

Exp {mánuður/ár}

Rofna pakkningu skal nota innan 6 mánaða.

8. VARNADARORÐIN „DÝRALYF“

Dýralyf.

B. FYLGISEÐILL

FYLGISEÐILL

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.

1. HEITI OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA OG ÞESS FRAMLEIÐANDA SEM BER ÁBYRGÐ Á LOKASAMÞYKKT, EF ANNAR

Markaðsleyfishafi:

Ceva Santé Animale

10, av. de La Ballastière

33500 Libourne

Frakkland

Framleiðandi sem ber ábyrgð á lokasamþykkt:

Ceva Santé Animale

Z.I. Très le Bois

22600 Loudéac

Frakkland

Catalent Germany Schorndorf GmbH

Steinbeisstrasse 2

73614 Schorndorf

Þýskaland

2. HEITI DÝRALYFS

Cardalis 2,5 mg/20 mg tuggutöflur fyrir hunda

Benazepril hýdróklóríð 2,5 mg, spírónólaktón 20 mg
(benazepril HCl/spironolactone)

Cardalis 5 mg/40 mg tuggutöflur fyrir hunda

Benazepril hýdróklóríð 5 mg, spírónólaktón 40 mg
(benazepril HCl/spironolactone)

Cardalis 10 mg/80 mg tuggutöflur fyrir hunda

Benazepril hýdróklóríð 10 mg, spírónólaktón 80 mg
(benazepril HCl/spironolactone)

3. VIRK(T) INNIHALDSEFNI OG ÖNNUR INNIHALDSEFNI

Hver tuggutafla inniheldur:

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

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

4. ÁBENDING(AR)

Til meðferðar við hjartabilun af völdum langvinns hjartalokuhrörnunarjúkdóms 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 ósæðarlokuþrengsla eða lungnaslagæðaðþrengsla.

6. AUKAVERKANIR

Örsjaldan hefur verið greint frá uppköstum, niðurgangi, kláða, svefnhöfða, lystarstoli, hreyfiglöpum, vanhnitun eða merki um þreytu.

Í hundum með langvinnan nýrnasjúkdóm getur benazepríl örsjaldan hækkað plasmabéttni kreatíníns í upphafi meðferðar. Í meðallagi hækkun 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.

Tíðni aukaverkana er skilgreind samkvæmt eftirfarandi:

- Mjög algengar (aukaverkanir koma fyrir hjá fleiri en 1 af hverjum 10 dýrum sem fá meðferð)
- Algengar (koma fyrir hjá fleiri en 1 en færri en 10 af hverjum 100 dýrumsem fá meðferð)
- Sjaldgæfar (koma fyrir hjá fleiri en 1 en færri en 10 af hverjum 1.000 dýrumsem fá meðferð)
- Mjög sjaldgæfar (koma fyrir hjá fleiri en 1 en færri en 10 af hverjum 10.000 dýrumsem fá meðferð)
- Koma örsjaldan fyrir (koma fyrir hjá færri en 1 af hverjum 10.000 dýrumsem fá meðferð, þ.m.t. einstök tilvik)

Gerið dýralækni viðvart ef vart verður einhverra aukaverkana, jafnvel aukaverkana sem ekki eru tilgreindar í fylgiseðlinum eða ef svo virðist sem lyfið hafi ekki tilætluð áhrif.

7. DÝRATEGUND(IR)

Hundar

8. SKAMMTAR FYRIR HVERJA DÝRATEGUND, ÍKOMULEIÐ(IR) OG AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF

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

Til inntöku.

Cardalis tuggutöflur á að gefa hundinum einu sinni á dag í skammtinum benazepríl hýdróklóríð 0,25 mg/kg líkamsþyngdar og spírónlaktón 2 mg/kg líkamsþyngdar, í samræmi við skammtatöfluna hér fyrir neðan.

Líkamsþyngd hunds (kg)	Styrkleiki og fjöldi taflna 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

Töflurnar skal gefa með fóðri, annaðhvort blandað í litlu magni af fóðri fyrir stærstu fódurgjöf dagsins eða með fóðrinu sjálfu. Töflurnar innihalda nautabragðefni til að auka bragðgæði og í vettvangsrannsókn sem gerð var hjá hundum með langvinnan hjartalokuhrörnunarsjúkdóm áttu þeir töflurnar 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 dýrallyfsins.
Ekki skal nota dýrallyfið eftir fyrningardagsetningu sem tilgreind er á glasinu.
Geymsluþol eftir að umbúðir hafa verið rofnar: 6 mánuðir.

12. SÉRSTÖK VARNADARORÐ

Sérstakar varúðarreglur við notkun hjá dýrum

Leggja skal mat á nýrnastarfsemi og sermisþéttni kalíums áður en meðferð hefst með benazepríli og spírónlaktóni, 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 sermisþéttni kalíums hjá hundum með skerta nýrnastarfsemi, vegna þess að þeir gætu verið í aukinni hættu á blóðkalíumhækkun meðan á meðferð með þessu lyfi stendur.

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

Afturkræf rýrnun blöðruhálskirtilshjá ógeltumhundum sem fengu spírónlaktón í ráðlögðum skömmtum í rannsókn á öryggi lyfsins hjá hundum.

Nota skal lyfið með varúð hjá hundum með skerta lifrarstarfsemi vegna þess hve mjög spírónlaktón umbrotar í lifur.

Sérstakar varúðarreglur fyrir þann sem gefur dýrinu lyfið

Þeir sem hafa ofnæmi fyrir benazepríli eða spírónlaktóni skulu forðast snertingu við lyfið.

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

Inntaka fyrir slysi, 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 slysi, 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 benazepríl komu fram eiturvekanir á fóstur (vansköpun á þvagrás fósturs) hjá tilraunadýrum (rottum) sem fengu skammta sem höfðu ekki eiturvekanir á móður.

Milliverkanir við önnur lyf ogaðrarmilliverkanir

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 blóðþrýstingslækkandisamlegðaráhrifum.

Samhliðanotkun dýrallyfsins með öðrum kalíumsparandi lyfjum (t.d. β-blokkum, kalsíumgangalokum, angíótensínviðtakablokkum) getur mögulega leitt til blóðkalíumhækkunar (sjá kaflann „Sérstakar varúðarreglur við notkun hjá dýrum“).

Samhliðanotkun bólgueyðandi gígtarlyfja (NSAID), með þessu dýrallyfi, getur dregið úr blóðþrýstingslækkandi áhrifum, natríumræsandi áhrifum og aukið sermisþéttni 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 natríumræsingunni (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 cytókróm P450 ensímum og gæti haft áhrif á umbrot annarra lyfja sem nýta þessar umbrotaleiðir. Því skal nota lyfið með varúð samhliða öðrum dýrallyfjum sem örva, hamla eða umbrotna fyrir tilstilli þessara ensíma.

Ofskömmtnun (einkenni, bráðameðferð, móteitur)

Skammtaháðar aukaverkanir (sjá kaflann Aukaverkanir) 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 ofskömmtnun 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 lítills 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 nýrnaðettum 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 hundi eru fyrir slysi gefnar of margar Cardalis tuggutöflur. Þess vegna er ráðlagt að framkalla uppköst og framkvæma svo magaskolun (í samræmi við áhættumat) og fylgjast svo með blóðsöltum. Meðferð í samræmi við einkenni, t.d. vökvagjöf skyldi einnig veitt.

13. SÉRSTAKAR VARÚÐARREGLUR VEGNA FÖRGUNAR ÓNOTAÐRA LYFJA EÐA ÚRGANGS, EF VIÐ Á

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

14. DAGSETNING SÍÐUSTU SAMÞYKKTAR FYLGISEÐILSINS

Ítarlegar upplýsingar um dýrallyfið eru birtar á vefLyfjastofnunar Evrópu <http://www.ema.europa.eu/>.

15. AÐRAR UPPLÝSINGAR

Pakkningastærðir

Töflunum er pakkað í glös með 30 eða 90 töflum, og ytri umbúðir um hvert glas er pappaaskja. Glösin eru með með barnaöryggisloki.

Ekki er víst að allar pakkningastærðir séu markaðssettar.

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 hamla það áhrifum angíótensíns II, þ.m.t. þrengingu bæði slagæða og bláæða og minnkuðum útskilnaði natríums og vatns um nýru. Lyfið 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, hamla benazepríl skaðlegum áhrifum æðaprengingar 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 matarlýst 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 nýrnahekkum við stóra skammta. Í vettvangsrannsókn sem var gerð hjá hundum með langvinna hjartalokuhrörnunar sjúkdóma reyndist meðferðarheldni góð hjá 85,9% hundanna ($\geq 90\%$ af töflum sem var ávísað voru gefnar með góðum árangri) á þriggja mánaða tímabili.