

ANEXA I
REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA PRODUSULUI MEDICINAL VETERINAR

Cardalis 2,5 mg/20 mg comprimate masticabile pentru câini

Cardalis 5 mg/40 mg comprimate masticabile pentru câini

Cardalis 10 mg/80 mg comprimate masticabile pentru câini

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Fiecare comprimat masticabil conține:

Substanțe active:

	Benazepril clorhidrat (HCl) (benazeprilum HCl)	Spirolactonă (spironolactonum)
Cardalis 2,5 mg/20 mg comprimate masticabile	2,5 mg	20 mg
Cardalis 5 mg/40 mg comprimate masticabile	5 mg	40 mg
Cardalis 10 mg/80 mg comprimate masticabile	10 mg	80 mg

Excipienți:

Compoziția calitativă a excipienților și a altor constituenți
Lactoză monohidrat
Celuloză microcristalină
Povidonă K30
Aromă artificială de carne de vită
Zahăr compresibil
Crospovidonă
Stearat de magneziu

Comprimate masticabile de culoare maron, palatabile, alungite cu o linie mediană.

Comprimatele masticabile pot fi divizate în două jumătăți egale.

3. INFORMAȚII CLINICE

3.1 Specii țintă

Câini.

3.2 Indicații de utilizare pentru fiecare specie țintă

Pentru tratamentul insuficienței cardiace congestive cauzată de degenerescența valvulară cronică, la câini (cu suport diuretic, atunci când este necesar).

3.3 Contraindicații

Nu se utilizează în perioada de gestație și lactație (vezi secțiunea 3.7).

Nu se utilizează la câinii destinați sau utilizați pentru reproducere .

Nu se utilizează la câinii care suferă de hipoadenocorticism, hiperpotasemie sau hiponatremie.

Nu se utilizează în combinație cu antiinflamatoare nesteroidiene (AINS) la câinii cu insuficiență renală.

Nu se utilizează în cazurile de hipersensibilitate la inhibitorii Enzimei de Conversie a Angiotensinei (inhibitorii ECA) sau la oricare din excipienți.

Nu se utilizează în cazuri de insuficiență cardiacă cauzată de stenoză aortică sau pulmonară.

3.4 Atenționări speciale

Nu există.

3.5 Precauții speciale pentru utilizare

Precauții speciale pentru utilizarea în siguranță la speciile țintă:

Înainte de inițierea tratamentului cu benazepril HCl și spironolactonă, trebuie făcută o evaluare a funcționării rinichilor și a nivelului potasiului seric, mai ales la câinii în vârstă care pot suferi de hipoadrenocorticism, hiperpotasemie sau hiponatremie. Spre deosebire de oameni, la câini nu s-a observat o creștere a incidenței hiperpotasemiei în cazul testelor clinice efectuate cu această combinație. Totuși, se recomandă o monitorizare regulată a funcției renale și a nivelului potasiului seric în cazul câinilor care prezintă afecțiuni renale, deoarece aceștia prezintă un risc crescut pentru apariția hiperpotasemiei în perioada tratamentului cu acest produs medicinal veterinar.

Spironolactonă are un efect antiandrogenic și de aceea nu se recomandă administrarea produsului medicinal veterinar la câinii în creștere.

În studiul privind siguranța la speciile țintă, a fost observată o atrofie reversibilă a prostatei la câinii masculi tratați cu spironolactonă la dozele recomandate.

Întrucât spironolactona suferă biotransformarea la nivel hepatic, produsul medicinal veterinar trebuie administrat cu atenție la câinii care prezintă disfuncții hepatice.

Precauții speciale care trebuie luate de persoana care administrează produsul medicinal veterinar la animale:

Persoanele cu hipersensibilitate cunoscută la benazepril HCl sau spironolactonă trebuie să evite contactul cu produsul medicinal veterinar.

Femeile gravide trebuie cu mare grijă să evite ingestia accidentală deoarece s-a demonstrat că inhibitorii enzimei de conversie afectează fătul în timpul sarcinii la om.

Ingestia accidentală, în special de către copii, poate conduce la reacții adverse cum ar fi somnolență, greață, vomă, diaree și iritații cutanate.

În cazul ingestiei accidentale, consultați un medic imediat și prezentați-i prospectul sau eticheta produsului.

Spălați bine mâinile după administrare.

Precauții speciale pentru protecția mediului:

Nu este cazul.

3.6 Evenimente adverse

Câini:

Foarte rare (<1 animal / 10 000 de animale tratate, inclusiv raportările izolate):	Vomă, diaree Prurit Letargie, oboseală, anorexie Ataxie, lipsa coordonării Creșterea creatininei ¹
--	---

¹Poate să apară la începutul terapiei la câinii cu boală renală cronică, datorită acțiunii benazeprilului. O creștere moderată a concentrațiilor plasmatiche ale creatininei după administrarea inhibitorilor ECA este compatibilă cu reducerea hipertensiunii glomerulare indusă de acești agenți și, prin urmare, nu este neapărat un motiv pentru a opri terapia în absența altor semne.

Raportarea evenimentelor adverse este importantă. Permite monitorizarea continuă a siguranței produsului medicinal veterinar. Rapoartele se trimit, de preferință prin medicul veterinar, fie deținătorului autorizației de comercializare, fie autorității naționale competente prin sistemul național de raportare. Consultați prospectul pentru datele de contact respective.

3.7 Utilizarea în timpul gestației, lactației sau a ouatului

Gestație și lactație:

A nu se utiliza pe perioada gestației și lactației. Pe parcursul studiilor cu benazepril la animalele de laborator (șobolani) s-au observat efecte embriotoxice (malformații ale tractului urinar fetal) la doze nontoxice maternale.

3.8 Interacțiunea cu alte produse medicinale și alte forme de interacțiune

Furosemidul a fost administrat împreună cu această combinație de benazepril clorhidrat și spironolactonă, la câini cu insuficiență cardiacă, fără a se evidenția efecte adverse asociate.

Administrarea concomitentă a acestui produs medicinal veterinar cu alți agenți anti-hipertensivi (de ex. blocante ale canalelor de calciu, beta-blocante sau diuretice), anestezice sau sedative poate duce la efecte hipotensive adiționale.

Administrarea concomitentă a acestui produs medicinal veterinar cu alte medicamente care economisesc potasiul (blocați ai receptorilor de angiotensină, β blocații, blocați ai canalelor de calciu) pot duce la hiperpotasemie (vezi secțiunea 3.5).

Administrarea concomitentă a acestui produs medicinal veterinar cu AINS poate reduce efectul anti-hipertensiv și natriuretic al acestuia precum și creșterea nivelului potasiului seric. De aceea câinii tratați concomitent cu un AINS trebuie monitorizați atent și hidratați corespunzător.

Administrarea deoxicorticosteronului cu acest produs medicinal veterinar poate duce la o reducere moderată a efectului natriuretic (reducerea excreției urinare a sodiului) a spironolactonei.

Spironolactona reduce eliminarea digoxinului și prin urmare determină creșterea concentrației plasmatiche ale acestuia. Cum indicațiile terapeutice ale digoxinului sunt foarte limitate, se recomandă monitorizarea atentă a câinilor aflați sub tratament cu digoxin și cu combinația de benazepril clorhidrat și spironolactonă.

Spironolactona poate provoca atât inducerea cât și inhibarea enzimelor citocromului P450 și poate afecta metabolismul altor substanțe care utilizează aceste căi enzimatiche. Prin urmare, produsul medicinal veterinar trebuie utilizat cu prudență împreună cu alte produse medicinale veterinare care induc, inhibă sau care sunt metabolizate de aceste enzime.

3.9 Căi de administrare și doze

Administrare orală.

Această asociere de substanțe active a produsului medicinal veterinar trebuie să fie utilizată doar la câinii care necesită administrarea concomitentă a ambelor substanțe active în această doză fixă.

Comprimatele masticabile trebuie administrate la câini o dată pe zi, într-o doză de 0,25 mg benazepril clorhidrat (HCl) / kg greutate corporală (gc) și 2 mg spironolactonă / kg greutate corporală conform tabelului de mai jos.

Comprimatele masticabile trebuie administrate cu hrană, fie amestecate cu o cantitate redusă de hrană și administrate câinelui înainte de masa principală sau la masă ca atare. Comprimatele masticabile conțin aromă de carne de vită pentru îmbunătățirea palatabilității, iar studiile clinice efectuate la câinii cu degenerescența valvulară cronică au demonstrat că în proporție de 92% comprimatele masticabile au fost consumate în totalitate și în mod voluntar, când au fost administrate cu/sau fără hrană.

Greutatea corporală (kg) a câinelui	Concentrația și numărul de comprimate masticabile de administrat		
	Cardalis 2,5 mg/20 comprimate masticabile	Cardalis 5 mg/40 comprimate masticabile	Cardalis 10 mg/80 comprimate masticabile
2,5 – 5 kg	½		
5 – 10 kg	1		
10 – 20 kg		1	
20 – 40 kg			1
40 – 60 kg			1 + ½
60 – 80 kg			2

3.10 Simptome de supradozaj (și, după caz, proceduri de urgență și antidoturi)

După administrarea unei doze de 10 ori mai mare decât doza recomandată (2,5 mg/kg g.c. benazepril clorhidrat și 20 mg/kg g.c. spironolactonă), la câinii sănătoși au fost observate evenimente adverse dependente de doză (vezi secțiunea 3.6).

Administrarea zilnică la câinii sănătoși a unei supradoze, de ex. de 6 ori mai mare (1,5 mg benazepril clorhidrat /kg greutate corporală și 12 mg spironolactonă /kg greutate corporală) și de 10 ori mai mare (2,5 mg benazepril clorhidrat /kg g.c. și 20 mg spironolactonă /kg g.c.) decât doza terapeutică, a dus la o reducere a masei celulelor roșii. Totuși această scădere este tranzitorie, masa celulelor roșii rămânând în valori normale și constatarea nu fost considerată importantă din punct de vedere clinic. A fost observată de asemenea o hipertrofie fiziologică compensatorie, moderată, a zonei glomerulare a glandelor suprarenale, la doze de 3 ori și mai mari decât doza recomandată. Această hipertrofie nu pare a avea implicații patologice deoarece este reversibilă odată cu întreruperea tratamentului.

În cazul ingestiei accidentale de către câine a unui număr mare de comprimate masticabile de produs medicinal veterinar, nu există un antidot sau tratament specific. Se recomandă inducerea vomiei, lavajul stomacal (după evaluarea riscului) și monitorizarea electroliților. Trebuie efectuat un tratament simptomatic, de ex. rehidratarea.

3.11 Restricții speciale de utilizare și condiții speciale de utilizare, inclusiv restricții privind utilizarea produselor medicinale veterinare antimicrobiene și antiparazitare, pentru a limita riscul de dezvoltare a rezistenței

Nu este cazul.

3.12 Perioade de așteptare

Nu este cazul.

4. INFORMAȚII FARMACOLOGICE

4.1 Codul ATCvet:

QC09BA07

4.2 Farmacodinamie

Spirolactona și metaboliții săi activi (incluzând 7 α -thiomethyl-spirolactona și canrenona) acționează ca antagoniști specifici ai aldosteronului și își exercită efectele prin legarea competitivă de receptorul mineralocorticoid localizat la nivelul rinichilor, inimii și vaselor de sânge. La nivelul rinichilor spironolactona inhibă retenția de sodiu indusă de aldosteron, ducând la eliminare de sodiu și ulterior la excreția apei, cu retenție de potasiu. Efectele renale ale spironolactonei și ale metaboliților săi duc la o scădere a volumului extracelular și astfel la scăderea presarcinii și a presiunii atriale stângi. Rezultatul este o îmbunătățire a activității inimii.

În cadrul sistemului cardiovascular, spironolactona contracarează efectele dăunătoare ale aldosteronului. Deși mecanismul precis de acțiune nu este pe deplin clarificat, aldosteronul contribuie la fibroza miocardică, remodelarea vasculară și disfuncțiile endoteliale. Pe parcursul administrării experimentale la câini s-a demonstrat că terapia de lungă durată cu un antagonist de aldosteron previne disfuncția progresivă de ventricul stâng și atenuează remodelarea ventriculului stâng la câinii cu insuficiență cardiacă cronică.

Benazepril clorhidrat este un precursor hidrolizat *in vivo* în metabolitul său activ, benazeprilat. Benazeprilatul este un inhibitor foarte puternic și selectiv al enzimei de conversie a angiotensinei (ECA), astfel previne conversia angiotensinei I care este inactivă în angiotensina II activă. Prin urmare blochează efectele mediate de angiotensina II, inclusiv vasoconstricția venelor și arterelor, retenția sodiului și a apei de către rinichi.

Produsul medicinal veterinar provoacă o inhibare de lungă durată a activității ECA în plasma câinilor, mai mult de 95% din efectul maxim inhibitoriu, respectiv activitatea semnificativă (> 80%) persistă timp de 24 de ore după administrare.

Asocierea spironolactonei și a benazepril HCl este benefică, amândouă acționează asupra sistemului renină-angiotensină-aldosteron (SRAA) dar la nivele diferite.

Benazepril HCl prin prevenirea formării angiotensinei II inhibă efectele negative ale vasoconstricției și stimularea eliberării de aldosteron. Însă aldosteronul eliberat nu este controlat în totalitate de inhibitorii ECA deoarece angiotensina II este de asemenea produsă pe căi non-ECA cum ar fi chimaza (fenomen cunoscut și ca „penetrarea aldosteronului”). Secreția de aldosteron poate fi stimulată și de alți factori decât angiotensina II, cum ar fi creșterea ionilor de potasiu (K⁺) sau ACTH. Prin urmare, pentru a obține o inhibare mai completă a efectelor nocive ale hiperactivității RAAS, care apare cu insuficiență cardiacă, se recomandă să utilizeze antagoniști de aldosteron, cum ar fi spironolactona, concomitent cu inhibitori ai enzimei de conversie pentru a bloca în mod special activitatea de aldosteron (indiferent de sursă), prin antagonism competitiv pe receptorii mineralocorticoizi. Studiile clinice care au investigat timpul de supraviețuire au demonstrat că o combinație fixă a crescut speranța de viață la câinii cu insuficiență cardiacă congestivă, cu o reducere de 89% a riscului relativ de mortalitate cardiacă evaluat la câinii tratați cu spironolactonă în combinație cu benazepril clorhidrat, comparativ cu câinii tratați cu benazepril clorhidrat singur (mortalitatea a fost clasificată ca moarte sau eutanasiere datorită insuficienței cardiace). Aceasta a permis, de asemenea, o îmbunătățire rapidă a tusei și a activității și o degradare mai lentă a tusei, a sunetelor cardiace și a apetitului.

La animalele aflate în tratament se pot observa niveluri ușor crescute de aldosteron în sânge. Se crede că aceasta se datorează activării mecanismelor de feed-back, fără a avea consecințe clinice adverse. Poate fi vorba de o legătură dintre hipertrofia zonei glomerulare renale și administrarea medicamentului în doze crescute. În studiile clinice efectuate la câinii cu degenerescență valvulară

cronică 85,9% din câini au prezentat o complianță bună la tratament ($\geq 90\%$ din comprimatele masticabile prescrise au fost administrate cu succes) pe o perioadă de trei luni.

4.3 Farmacocinetică

Farmacocinetica spironolactonei este bazată pe metaboliții săi, deoarece compusul parental este instabil la teste.

Absorbția

După administrarea orală a spironolactonei, s-a demonstrat că trei metaboliți ating niveluri între 32% și 49% din doza administrată. Hrana crește biodisponibilitatea până la 80 – 90 %. Ulterior administrării orale a 2 până la 4 mg/kg, absorbția crește liniar peste medie.

După multiple doze orale de 2 mg spironolactonă /kg (cu 0,25 benazepril clorhidrat /kg) timp de 7 zile consecutive, nu s-au observat acumulări. La nivelul mediu C_{max} de 324 mcg/l și 66mcg/l sunt atinse de către metaboliții primari, 7 α -thiomethyl-spironolactona (TMS) și canrenona, după 2 și respectiv 4 ore post-administrare. Nivelul stabil se realizează după 2 zile.

După administrarea orală de benazepril HCl, nivelurile maxime de bezapril HCl sunt atinse rapid și scad repede pe măsură ce substanța activă este parțial metabolizată de enzimele hepatice în benazeprilat. Benazepril HCl nemodificat și metaboliți hidrofilici contează pentru restul. Biodisponibilitatea sistemică este incompletă datorită absorbției incomplete și primului pasaj hepatic. Nu există diferențe semnificative în farmacocinetica benazeprilatului atunci când benazepril HCl este administrat la câinii hrăniți normal sau cei aflați la dietă.

După multiple doze orale de 0,25 mg benazepril HCl /kg asociat cu 2 mg spironolactonă /kg timp de 7 zile consecutive, un maxim al concentrației benazepril HCl (C_{max} de 52,4 ng/ml) este atins în T_{max} de 1,4 ore.

Distribuție

Volumele medii ale distribuției 7 α -thiomethyl-spironolactona și canrenona, sunt aproximativ 152 litri și respectiv 177 litri. Perioada medie de remanență a metaboliților variază de la 9 la 14 ore, aceștia fiind distribuți preferențial la nivelul tractului gastro-intestinal, rinichi, ficat și glandele suprarenale.

Benazepril HCl și benazeprilatul sunt distribuite rapid, în principal în ficat și rinichi.

Biotransformare

Spironolactona este metabolizată rapid și complet de ficat în metaboliții săi activi, 7 α -thiomethyl-spironolactona și canrenona, care sunt metaboliții primari din organismul câinilor. După administrarea concomitentă de spironolactonă (2 mg/kg) și benazepril hidrocloric (0,25 mg/kg) timpul plasmatic terminal de înjumătățire ($t_{1/2}$) a fost de 7 ore pentru canrenonă și respectiv 6 ore pentru 7 α -thiomethyl-spironolactona.

Concentrațiile de benazeprilat scad în două faze: inițial faza rapidă reprezintă eliminarea compusului liber, în timp ce faza terminală reflectă eliberarea benazeprilatului care a fost legat de ECA, în principal în țesuturi. După administrarea concomitentă de spironolactonă (2 mg/kg) și benazepril hidrocloric (0,25 mg/kg) timpul plasmatic terminal de înjumătățire ($t_{1/2}$) a fost de 18 ore benazeprilat. Benazepril HCl și benazeprilatul sunt legate extensiv de proteinele plasmatice, iar în țesuturi sunt întâlnite în principal în ficat și rinichi. Administrarea repetată de benazepril HCl duce la o ușoară bioacumulare de benazeprilat, starea de echilibru fiind atinsă în termen de câteva zile.

Eliminare

Spironolactona este excretată în principal prin metabolizii săi. Clearance-ul plasmatic al 7 α -thiomethyl-spironolactona 0,89 \pm 0,44 l/h/kg greutate corporală și al canrenonei este 1,45 \pm 0,39 l/h/kg greutate corporală . După administrarea orală la câini a spironolactonei radiomarcate, 70% din doză se regăsește în fecale și 20% în urină.

Benazeprilat este excretat la câini pe cale biliară și pe cale urinară. Clearance-ul pentru benazeprilat nu este afectat la câinii cu insuficiență renală și, prin urmare, nu este necesară ajustarea dozei de benazepril în caz de insuficiență renală.

5. INFORMAȚII FARMACEUTICE

5.1 Incompatibilități majore

Nu este cazul.

5.2 Termen de valabilitate

Termenul de valabilitate al produsului medicinal veterinar așa cum este ambalat pentru vânzare: 2 ani.
Termenul de valabilitate după prima deschidere a ambalajului primar: 6 luni.

5.3 Precauții speciale pentru depozitare

Acest produs medicinal veterinar nu necesită condiții speciale de depozitare.

5.4 Natura și compoziția ambalajului primar

Flacon alb din plastic (HPDE) cu sistem de închidere securizat pentru copii în cutie de carton.

Mărimile ambalajului de 30 sau 90 de comprimate masticabile de 2,5 mg/20 mg, 5 mg/40 mg sau 10 mg/80 mg.

Este posibil ca nu toate dimensiunile de ambalaj să fie comercializate.

5.5 Precauții speciale pentru eliminarea produselor medicinale veterinare neutilizate sau a deșeurilor provenite din utilizarea acestor produse

Medicamentele nu trebuie eliminate în apele uzate sau deșeurile menajere.

Utilizați sistemele de returnare a produselor medicinale veterinare neutilizate sau a deșeurilor provenite din acestea, în conformitate cu cerințele locale și cu sistemele naționale de colectare aplicabile produsului medicinal veterinar respectiv.

6. NUMELE DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE COMERCIALIZARE

Ceva Santé Animale

7. NUMĂRUL(NUMERELE) AUTORIZAȚIEI DE COMERCIALIZARE

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

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

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

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

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

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

8. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI

Data primei autorizări: 23/07/2012

9. DATA ULTIMEI REVIZUIRI A REZUMATULUI CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

{ZZ/LL/AAAA}

10. CLASIFICAREA PRODUSELOR MEDICINALE VETERINARE

Produs medicinal veterinar care se eliberează cu prescripție.

Informații detaliate privind acest produs medicinal veterinar sunt disponibile în Baza de Date a Uniunii privind produsele (<https://medicines.health.europa.eu/veterinary>).

ANEXA II

ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE COMERCIALIZARE

Nu există.

ANEXA III
ETICHETAREA ȘI PROSPECTUL

A. ETICHETAREA

INFORMAȚII CARE TREBUIE ÎNSCRISE PE AMBALAJUL SECUNDAR

Cutie de carton cu 1 flacon de 30 de comprimate masticabile
Cutie de carton cu 1 flacon de 90 de comprimate masticabile

1. DENUMIREA PRODUSULUI MEDICINAL VETERINAR

Cardalis 2.5 mg/20 mg comprimate masticabile pentru câini
Cardalis 5 mg/40 mg comprimate masticabile pentru câini
Cardalis 10 mg/80 mg comprimate masticabile pentru câini

2. DECLARAREA SUBSTANȚELOR ACTIVE

Fiecare comprimat masticabil conține:

Câini cu greutatea corporală între 2,5 și 10 kg: benazepril HCl 2,5 mg, spironolactonă 20 mg
Câini cu greutatea corporală între 10 și 20 kg: benazepril HCl 5 mg, spironolactonă 40 mg
Câini cu greutatea corporală între 20 și 80 kg: benazepril HCl 10 mg, spironolactonă 80 mg

3. DIMENSIUNEA AMBALAJULUI

30 comprimate masticabile
90 comprimate masticabile

4. SPECII ȚINTĂ

Câini

5. INDICAȚII

6. CĂI DE ADMINISTRARE

Administrare orală.

7. PERIOADE DE AȘTEPTARE

8. DATA EXPIRĂRII

Exp. {ll/aaaa}

După deschidere a se utiliza în interval de 6 luni.
După deschidere a se utiliza până la...

9. PRECAUȚII SPECIALE PENTRU DEPOZITARE

10. MENȚIUNEA „A SE CITI PROSPECTUL ÎNAINTE DE UTILIZARE”

A se citi prospectul înainte de utilizare.

11. MENȚIUNEA „NUMAI PENTRU UZ VETERINAR”

Numai pentru uz veterinar.

12. MENȚIUNEA „A NU SE LĂSA LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPILOR”

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

13. NUMELE DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE COMERCIALIZARE



Ceva Santé Animale

14. NUMERELE AUTORIZAȚIILOR DE COMERCIALIZARE

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

15. NUMĂRUL SERIEI

Lot {număr}

INFORMAȚII CARE TREBUIE ÎNSCRISE PE AMBALAJUL PRIMAR

Flacon cu 30 comprimate masticabile
Flacon cu 90 comprimate masticabile

1. DENUMIREA PRODUSULUI MEDICINAL VETERINAR

Cardalis 2,5 mg/20 mg comprimate masticabile
Cardalis 5 mg/40 mg comprimate masticabile
Cardalis 10 mg/80 mg comprimate masticabile

2. DECLARAREA SUBSTANȚELOR ACTIVE

Fiecare comprimat masticabil conține:

Câini cu greutatea corporală între 2.5 și 10 kg: benazepril HCl 2,5 mg, spironolactonă 20 mg
Câini cu greutatea corporală între 10 și 20 kg: benazepril HCl 5 mg, spironolactonă 40 mg
Câini cu greutatea corporală între 20 și 80 kg: benazepril HCl 10 mg, spironolactonă 80 mg

3. SPECII ȚINTĂ

Câini

4. CĂI DE ADMINISTRARE

A se citi prospectul înainte de utilizare.

5. PERIOADE DE AȘTEPTARE

6. DATA EXPIRĂRII

Exp. {ll/aaaa}

După deschidere a se utiliza până la...

7. PRECAUȚII SPECIALE PENTRU DEPOZITARE

8. NUMELE DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE COMERCIALIZARE



Ceva Santé Animale

9. NUMĂRUL SERIEI

Lot {număr}

B. PROSPECTUL

PROSPECTUL

1. Denumirea produsului medicinal veterinar

Cardalis 2,5 mg/20 mg comprimate masticabile pentru câini

Cardalis 5 mg/40 mg comprimate masticabile pentru câini

Cardalis 10 mg/80 mg comprimate masticabile pentru câini

2. Compoziție

Fiecare comprimat masticabil conține:

Substanțe active:

	Benazepril clorhidrat (HCl) (benazeprilum HCl)	Spirolactonă (spironolactonum)
Cardalis 2,5 mg/20 mg comprimate masticabile	2,5 mg	20 mg
Cardalis 5 mg/40 mg comprimate masticabile	5 mg	40 mg
Cardalis 10 mg/80 mg comprimate masticabile	10 mg	80 mg

Comprimate masticabile de culoare maron, palatabile, alungite cu o linie mediană.

Comprimatele masticabile pot fi divizate în două jumătăți egale.

3. Specii țintă

Câini.

4. Indicații de utilizare

Pentru tratamentul insuficienței cardiace congestive cauzată de degenerescenta valvulară cronică, la câini (cu suport diuretic, atunci când este necesar).

5. Contraindicații

Nu se utilizează în perioada de gestație și lactație (vezi secțiunea „Gestație și lactație”).

Nu se utilizează la câinii destinați sau utilizați pentru reproducere .

Nu se utilizează la câinii care suferă de hipoadenocorticism, hiperpotasemie sau hiponatremie.

Nu se utilizează în combinație cu antiinflamatoare nesteroidiene (AINS) la câinii cu insuficiență renală.

Nu se utilizează în cazurile de hipersensibilitate la inhibitorii Enzimei de Conversie a Angiotensinei (inhibitorii ECA) sau la oricare din excipienți.

Nu se utilizează în cazuri de insuficiență cardiacă cauzată de stenoză aortică sau pulmonară.

6. Atenționări speciale

Precauții speciale pentru utilizarea în siguranță la speciile țintă:

Înainte de inițierea tratamentului cu benazepril HCl și spironolactonă, trebuie făcută o evaluare a funcționării rinichilor și a nivelului potasiului seric, mai ales la câinii în vârstă care pot suferi de hipoadrenocorticism, hiperpotasemie sau hiponatremie. Spre deosebire de oameni, la câini nu s-a observat o creștere a incidenței hiperpotasemiei în cazul testelor clinice efectuate cu această combinație. Totuși, se recomandă o monitorizare regulată a funcției renale și a nivelului potasiului seric în cazul câinilor care prezintă afecțiuni renale, deoarece aceștia prezintă un risc crescut pentru apariția hiperpotasemiei în perioada tratamentului cu acest produs medicinal veterinar.

Spironolactonă are un efect antiandrogenic și de aceea nu se recomandă administrarea produsului medicinal veterinar la câinii în creștere.

În studiul privind siguranța la speciile țintă, a fost observată o atrofie reversibilă a prostatei la câinii masculi tratați cu spironolactonă la dozele recomandate.

Întrucât spironolactona suferă biotransformarea la nivel hepatic, produsul medicinal veterinar trebuie administrat cu atenție la câinii care prezintă disfuncții hepatice.

Precauții speciale care trebuie luate de persoana care administrează produsul medicinal veterinar la animale:

Persoanele cu hipersensibilitate cunoscută la benazepril HCl sau spironolactonă trebuie să evite contactul cu produsul medicinal veterinar.

Femeile gravide trebuie cu mare grijă să evite ingestia accidentală deoarece s-a demonstrat că inhibitorii enzimei de conversie afectează fătul în timpul sarcinii la om.

Ingestia accidentală, în special de către copii, poate conduce la reacții adverse cum ar fi somnolență, greață, vomă, diaree și iritații cutanate.

În cazul ingestiei accidentale, consultați un medic imediat și prezentați-i prospectul sau eticheta produsului.

Spălați bine mâinile după administrare.

Gestație și lactație:

A nu se utiliza pe perioada gestației și lactației. Pe parcursul studiilor cu benazepril (sub formă de clorhidrat) la animalele de laborator (șobolani) s-au observat efecte embriotoxice (malformații ale tractului urinar fetal) la doze nontoxice maternale.

Interacțiunea cu alte produse medicinale și alte forme de interacțiune:

Furosemidul a fost administrat împreună cu această combinație de benazepril clorhidrat și spironolactonă, la câini cu insuficiență cardiacă, fără a se evidenția efecte adverse asociate. Administrarea concomitentă a acestui produs medicinal veterinar cu alți agenți anti-hipertensivi (de ex. blocante ale canalelor de calciu, beta-blocante sau diuretice), anestezice sau sedative poate duce la efecte hipotensive adiționale.

Administrarea concomitentă a acestui produs medicinal veterinar cu alte medicamente care economisesc potasiul (blocați ai receptorilor de angiotensină, β blocații, blocați ai canalelor de calciu) pot duce la hiperpotasemie (vezi secțiunea 4.5).

Administrarea concomitentă a acestui produs medicinal veterinar cu AINS poate reduce efectul anti-hipertensiv și natriuretic al acestuia precum și creșterea nivelului potasiului seric. De aceea câinii tratați concomitent cu un AINS trebuie monitorizați atent și hidratați corespunzător.

Administrarea deoxicorticosteronului cu acest produs medicinal veterinar poate duce la o reducere moderată a efectului natriuretic (reducerea excreției urinare a sodiului) a spironolactonei.

Spironolactona reduce eliminarea digoxinului și prin urmare determină creșterea concentrației plasmatică ale acestuia. Cum indicațiile terapeutice ale digoxinului sunt foarte limitate, se recomandă

monitorizarea atentă a câinilor aflați sub tratament cu digoxin și cu combinația de benazepril clorhidrat și spironolactonă.

Spironolactona poate provoca atât inducerea cât și inhibarea enzimelor citocromului P450 și poate afecta metabolismul altor substanțe care utilizează aceste căi enzimaticice. Prin urmare, produsul medicinal veterinar trebuie utilizat cu prudență împreună cu alte produse medicinale veterinare care induc, inhibă sau care sunt metabolizate de aceste enzime.

Supradozare:

După administrarea unei doze de 10 ori mai mare decât doza recomandată (2,5 mg/kg g.c. benazepril clorhidrat și 20 mg/kg g.c. spironolactonă), la câinii sănătoși au fost semnalate evenimente adverse dependente de doză (vezi secțiunea „Evenimente adverse”).

Administrarea zilnică la câinii sănătoși a unei supradoze, de ex. de 6 ori mai mare (1,5 mg benazepril clorhidrat /kg greutate corporală și 12 mg spironolactonă /kg greutate corporală) și de 10 ori mai mare (2,5 mg benazepril clorhidrat /kg g.c. și 20 mg spironolactonă/kg g.c.) decât doza terapeutică, a dus la o reducere a masei celulelor roșii. Totuși această scădere este tranzitorie, masa celulelor roșii rămânând în valori normale și constatarea nu fost considerată importantă din punct de vedere clinic. A fost observată de asemenea o hipertrofie fiziologică compensatorie, moderată, a zonei glomerulare a glandelor suprarenale, la doze de 3 ori și mai mari decât doza recomandată. Această hipertrofie nu pare a avea implicații patologice deoarece este reversibilă odată cu întreruperea tratamentului.

În cazul ingestiei accidentale de către câine a unui număr mare de comprimate masticabile de produs medicinal veterinar, nu există un antidot sau tratament specific. Se recomandă inducerea vomiei, lavajul stomacal (după evaluarea riscului) și monitorizarea electroliților. Trebuie efectuat un tratament simptomatic, de ex. rehidratarea.

Restricții speciale de utilizare și condiții speciale de utilizare:

Nu este cazul.

7. Evenimente adverse

Câini:

Foarte rare (<1 animal / 10 000 de animale tratate, inclusiv raportările izolate):	Vomă, diaree Prurit Prurit Letargie, oboseală, anorexie Ataxie, lipsa coordonării Creșterea creatininei ¹
--	---

¹ Poate să apară la începutul terapiei la câinii cu boală renală cronică, datorită acțiunii benazeprilului. O creștere moderată a concentrațiilor plasmatice ale creatininei după administrarea inhibitorilor ECA este compatibilă cu reducerea hipertensiunii glomerulare indusă de acești agenți și, prin urmare, nu este neapărat un motiv pentru a opri terapia în absența altor semne.

Raportarea evenimentelor adverse este importantă. Permite monitorizarea continuă a siguranței unui produs. Dacă observați orice reacții adverse, chiar și cele care nu sunt deja enumerate în acest prospect, sau credeți că medicamentul nu a avut efect, vă rugăm să contactați mai întâi medicul veterinar. De asemenea, puteți raporta evenimente adverse către deținătorul autorizației de comercializare folosind datele de contact de la sfârșitul acestui prospect sau prin sistemul național de raportare: farmacovigilenta@ansvsa.ro; icbmv@icbmv.ro.

8. Doze pentru fiecare specie, căi de administrare și metode de administrare

Această asociere de substanțe active a produsului medicinal veterinar trebuie să fie utilizată doar la câinii care necesită administrarea concomitentă a ambelor substanțe active în această doză fixă.

Administrare orală.

Comprimatele masticabile trebuie administrat la câini o dată pe zi, într-o doză de 0,25 mg benazepril clorhidrat (HCl) / kg greutate corporală și 2 mg spironolactonă / kg greutate corporală (gc) conform tabelului de mai jos.

Greutatea corporală (Kg) a câinelui	Concentrația și numărul de comprimate masticabile de administrat		
	Cardalis 2,5 mg/20 comprimate masticabile	Cardalis 5 mg/40 comprimate masticabile	Cardalis 10 mg/80 comprimate masticabile
2,5 – 5 kg	½		
5 – 10 kg	1		
10 – 20 kg		1	
20 – 40 kg			1
40 – 60 kg			1 + ½
60 – 80 kg			2

9. Recomandări privind administrarea corectă

Comprimatele masticabile trebuie administrate cu hrană, fie amestecate cu o cantitate redusă de hrană și administrate câinelui înainte de masa principală sau la masă ca atare. Comprimatele masticabile conțin aromă de carne de vită pentru îmbunătățirea palatabilității, iar studiile clinice efectuate la câinii cu degenerescenta valvulară cronică au demonstrat că în proporție de 92% comprimatele masticabile au fost consumate în totalitate și în mod voluntar, când au fost administrate cu/sau fără hrană.

10. Perioade de așteptare

Nu este cazul.

11. Precauții speciale pentru depozitare

Acest produs medicinal veterinar nu necesită condiții speciale de depozitare.

Nu utilizați acest produs medicinal veterinar după data expirării marcată pe cutia de carton și flacon după Exp. Data de expirare se referă la ultima zi a lunii respective.

Termenul de valabilitate după prima deschidere a ambalajului primar: 6 luni.

12. Precauții speciale pentru eliminare

Medicamentele nu trebuie eliminate în apele uzate sau deșeurile menajere.

Utilizați sistemele de returnare a produselor medicinale veterinare neutilizate sau a deșeurilor provenite din acestea, în conformitate cu cerințele locale și cu sistemele naționale de colectare aplicabile. Aceste măsuri ar trebui să contribuie la protecția mediului.

Solicitați medicului veterinar sau farmacistului informații referitoare la modalitatea de eliminare a medicamentelor care nu mai sunt necesare.

13. Clasificarea produselor medicinale veterinare

Produs medicinal veterinar care se eliberează cu prescripție.

14. Numerele autorizațiilor de comercializare și dimensiunile ambalajelor

EU/2/12/142/001-006

Cutie de carton cu 30 sau 90 de comprimate masticabile pentru 2,5 mg/20 mg, 5 mg/40 mg sau 10 mg/80 mg.

Flacoanele sunt prevăzute cu capace de protecție pentru copii.

Este posibil ca nu toate dimensiunile de ambalaj să fie comercializate.

15. Data ultimei revizuirii a prospectului

{LL/AAAA}

Informații detaliate privind acest produs medicinal veterinar sunt disponibile în Baza de Date a Uniunii privind produsele (<https://medicines.health.europa.eu/veterinary>).

16. Date de contact

Deținătorul autorizației de comercializare, producătorul responsabil pentru eliberarea seriei și date de contact pentru raportarea evenimentelor adverse suspectate:

Ceva Santé Animale

10, av. de La Ballastière

33500 Libourne

Franța

Tel: +800 35 22 11 51

E-mail: pharmacovigilance@ceva.com

17. Alte informații

Farmacodinamie

Spirolactona și metaboliții săi activi (incluzând 7 α -thiomethyl-spirolactona și canrenona) acționează ca antagoniști specifici ai aldosteronului și își exercită efectele prin legarea competitivă de receptorul mineralocorticoid localizat la nivelul rinichilor, inimii și vaselor de sânge. La nivelul rinichilor spiro lactona inhibă retenția de sodiu indusă de aldosteron, ducând la eliminare de sodiu și ulterior la excreția apei, cu retenție de potasiu. Efectele renale ale spiro lactonei și ale metaboliților săi duc la o scădere a volumului extracelular și astfel la scăderea presarcinii și a presiunii atriale stângi. Rezultatul este o îmbunătățire a activității inimii.

În cadrul sistemului cardiovascular, spiro lactona contracarează efectele dăunătoare ale aldosteronului. Deși mecanismul precis de acțiune nu este pe deplin clarificat, aldosteronul contribuie la fibroza miocardică, remodelarea vasculară și disfuncțiile endoteliale. Pe parcursul administrării experimentale la câini s-a demonstrat că terapia de lungă durată cu un antagonist de aldosteron previne disfuncția progresivă de ventricul stâng și atenuează remodelarea ventriculului stâng la câinii cu insuficiență cardiacă cronică.

Benazepril HCl este un precursor hidrolizat *in vivo* în metabolitul său activ, benazeprilat.

Benazeprilatul este un inhibitor foarte puternic și selectiv al enzimei de conversie a angiotensinei (ECA), astfel previne conversia angiotensinei I care este inactivă în angiotensina II activă. Prin urmare blochează efectele mediate de angiotensina II, inclusiv vasoconstricția venelor și arterelor, retenția sodiului și a apei de către rinichi.

Produsul medicinal veterinar provoacă o inhibare de lungă durată a activității ECA în plasma câinilor, mai mult de 95% din efectul maxim inhibitoriu, respectiv activitatea semnificativă (> 80%) persistă timp de 24 de ore după administrare.

Asocierea spironolactonei și a benazepril HCl este benefică, amândouă acționează asupra sistemului renină-angiotensină-aldosteron (SRAA) dar la nivele diferite.

Benazepril HCl prin prevenirea formării angiotensinei II inhibă efectele negative ale vasoconstricției și stimularea eliberării de aldosteron. Însă aldosteronul eliberat nu este controlat în totalitate de inhibitorii ECA deoarece angiotensina II este de asemenea produsă pe căi non-ECA cum ar fi chimaza (fenomen cunoscut și ca „penetrarea aldosteronului”). Secreția de aldosteron poate fi stimulată și de alți factori decât angiotensina II, cum ar fi creșterea ionilor de potasiu (K^+) sau ACTH. Prin urmare, pentru a obține o inhibare mai completă a efectelor nocive ale hiperactivității RAAS, care apare cu insuficiență cardiacă, se recomandă să utilizeze antagoniști de aldosteron, cum ar fi spironolactona, concomitent cu inhibitorii ai enzimei de conversie pentru a bloca în mod special activitatea de aldosteron (indiferent de sursă), prin antagonism competitiv pe receptorii mineralocorticoizi. Studiile clinice care au investigat timpul de supraviețuire au demonstrat că o combinație fixă a crescut speranța de viață la câinii cu insuficiență cardiacă congestivă, cu o reducere de 89% a riscului relativ de mortalitate cardiacă evaluat la câinii tratați cu spironolactonă în combinație cu benazepril hidrocloric, comparativ cu câinii tratați cu benazepril hidrocloric singur (mortalitatea a fost clasificată ca moarte sau eutanasiere datorită insuficienței cardiace). Aceasta a permis, de asemenea, o îmbunătățire rapidă a tusei și a activității și o degradare mai lentă a tusei, a sunetelor cardiace și a apetitului.

La animalele aflate în tratament se pot observa niveluri ușor crescute de aldosteron în sânge. Se crede că aceasta se datorează activării mecanismelor de feed-back, fără a avea consecințe clinice adverse.

Poate fi vorba de o legătură dintre hipertrofia zonei glomerulare adrenale și administrarea medicamentului în doze crescute. În studiile clinice efectuate la câinii cu degenerescență valvulară cronică 85,9% din câini au prezentat o complianță bună la tratament ($\geq 90\%$ din comprimatele masticabile prescrise au fost administrate cu succes) pe o perioadă de trei luni.