

PIELIKUMS I
VETERINĀRO ZĀĻU APRAKSTS

1. VETERINĀRO ZĀĻU NOSAUKUMS

Cardalis 2,5 mg/20 mg košļājamās tabletes suņiem

Cardalis 5 mg/40 mg košļājamās tabletes suņiem

Cardalis 10 mg/80 mg košļājamās tabletes suņiem

2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

Katra košļājamā tablete satur:

Aktīvās vielas:

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

Palīgvielas:

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt 6.1. apakšpunktā.

3. ZĀĻU FORMA

Košļājamā tablete.

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

Tabletes var sadalīt vienādās daļās.

4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

4.1 Mērķa sugas

Suņi.

4.2 Lietošanas indikācijas, norādot mērķa sugas

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

4.3 Kontrindikācijas

Nelietot grūsnības un laktācijas laikā (skatīt 4.7.apakšpunktā).

Nelietot vaislas suņiem vai suņiem, kas paredzēti vaislai.

Nelietot suņiem ar hipoadrenokorticismu, hiperkaliēmiju vai hiponatriēmiju.

Nelietot vienlaicīgi ar nesteroīdajiem pretiekaisuma līdzekļiem suņiem ar nieru mazspēju.

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

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

4.4 Īpaši brīdinājumi katrai mērķa sugai

Nav.

4.5 Īpaši piesardzības pasākumi lietošanā

Īpaši piesardzības pasākumi lietojot dzīvniekiem

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

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

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

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

Īpaši piesardzības pasākumi, kas jāievēro personai, kura lieto veterinārās zāles dzīvnieku ārstēšanai

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

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

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

Mazgāt rokas pēc šo zāļu lietošanas.

4.6 Iespējamās blakusparādības (biežums un bīstamība)

Ļoti reti tiek ziņots par vemšanu, diareju, niezi, letarģiju, anoreksiju, ataksiju, koordinācijas traucējumiem vai noguruma pazīmēm.

Ļoti reti suņiem ar hronisku nieru slimību terapijas sākumā benazeprils var palielināt kreatinīna līmeni plazmā. Mērena kreatinīna līmeņa palielināšanās plazmā pēc AKE inhibitoru ievadīšanas ir atbilstoša šo vielu izraisītam glomerulārās hipertensijas samazinājumam un tādēļ tas ne vienmēr ir iemesls terapijas pārtraukšanai, ja nenovēro citas pazīmes.

Veterināro zāļu blakusparādību sastopamības biežums norādīts sekojošā secībā:

- ļoti bieži (vairāk nekā 1 no 10 ārstētajiem dzīvniekiem novērota(-s) nevēlama(-s) blakusparādība(-s));
- bieži (vairāk nekā 1, bet mazāk nekā 10 ārstētajiem dzīvniekiem no 100 dzīvniekiem);
- retāk (vairāk nekā 1, bet mazāk nekā 10 ārstētajiem dzīvniekiem no 1000 dzīvniekiem);
- reti (vairāk nekā 1, bet mazāk nekā 10 ārstētajiem dzīvniekiem no 10000 dzīvniekiem);
- ļoti reti (mazāk nekā 1 dzīvniekam no 10000 ārstētajiem dzīvniekiem, ieskaitot atsevišķus ziņojumus).

4.7 Lietošana grūsnības, laktācijas vai dēšanas laikā

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

4.8 Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi

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

Vienlaicīga šo zāļu lietošana ar citiem antihipertensīviem līdzekļiem (kā kalcija kanālu blokatori, β -blokatori vai diurētiskie līdzekļi), anestēzijas vai sedatīviem līdzekļiem var radīt pastiprinātu hipotensīvu ietekmi.

Vienlaicīga šo zāļu lietošana ar citiem kāliju saistošiem līdzekļiem (kā β -blokatori, kalcija kanālu blokatori, angiotensīna receptoru blokatori) var radīt hiperkaliēmiju (skat. 4.5.apakšpunktu).

Vienlaicīga nesteroido pretiekaisuma līdzekļu lietošana kopā ar šīm zālēm var samazināt to antihipertensīvo iedarbību, to natriurētisko efektu un palielināt kālija līmeni serumā. Tāpēc suņi, kuri vienlaikus saņem nesteroidos pretiekaisuma līdzekļus, rūpīgi jāuzrauga, un tiem jānodrošina atbilstošs ūdens daudzums.

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

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

Spironolaktons var gan pastiprināt, gan kavēt citohroma P450 fermentu veidošanos un var ietekmēt citu šajos vielmaiņas procesos iesaistīto vielu metabolismu. Tādēļ šīs zāles jālieto uzmanīgi, ja vienlaikus tiek lietotas citas zāles, kas ietekmē šo fermentu vielmaiņu.

4.9 Devas un lietošanas veids

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

Iekšķīgai lietošanai.

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

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

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

4.10 Pārdozēšana (simptomi, rīcība ārkārtas situācijā, antidoti), ja nepieciešams

10 reizes pārsniedzot ieteicamo devu (2,5 mg/kg ķermeņa svara benazeprila hidrohlorīda, 20 mg/kg ķermeņa svara spironolaktona) veseliem suņiem, netika novērotas nekādas no devas atkarīgas blakusparādības (skat. 4.6.apakšpunktā).

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

Ja suns nejauši ir apēdis lielu daudzumu Cardalis košļājamo tablešu, nav speciāla antidota vai ārstēšanas. Ir ieteicams izsaukt vemšanu un veikt kuņģa skalošanu (atkarībā no riska pakāpes) un kontrolēt elektrolītu līmeni. Jānodrošina arī simptomātiska ārstēšana, piemēram, šķīduma terapija.

4.11 Ierobežojumu periods dzīvnieku produkcijas izmantošanā

Nav piemērojams.

5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS

Farmakoterapeitiskā grupa: renīna angiotensīna sistēmas AKE inhibitori, kombinācijas.
ATĶvet kods: QC09BA07.

5.1 Farmakodinamiskās īpašības

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

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

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

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

Benazeprils novēršot angiotensīna II veidošanos, kavē vazokonstrikciju un aldosterona atbrīvošanos. Tomēr aldosterona veidošanās nav atkarīga tikai no AKE inhibitoriem, jo angiotensīns II tiek ražots arī citādā veidā ar himāzes palīdzību (fenomens zināms kā “aldosterona izlaušanās”). Aldosterona sekrēciju veicina ne tikai angiotensīns II, bet arī K⁺ pieaugums un AKTH. Tādēļ, lai panāktu maksimālu RAAS negatīvo efektu nomākumu, kas izpaužas sirds mazspējas gadījumā, ir ieteicams lietot aldosterona antagonistus, kā spironolaktons, paralēli ar AKE inhibitoriem, lai bloķētu specifiskās aldosterona aktivitātes (neatkarīgi no izcelsmes vietas) ar mineralokortikoīdu receptoru konkurējošā antagonisma palīdzību. Klīniskie pētījumi par dzīvildzi rāda, ka fiksēta zāļu kombinācija palielina sagaidāmo dzīvildzi suņiem ar sirds sastrēguma mazspēju, par 89% samazinot relatīvo risku mirt ar

sirds mazspēju, ja tika lietots spironolaktons kombinācijā ar benazeprilu (hidrohlorīda veidā) salīdzinot ar suņiem, kam tika lietots tikai benazeprils (hidrohlorīda veidā) (mirstība tika klasificēta kā nāve vai eitanāzija sirds mazspējas dēļ). Zāļu kombinācija nodrošināja arī ātrāku aktivitātes atjaunošanos un klepus mazināšanos, kā arī lēnāku klīnisko pazīmju (klepus, aptetītes trūkums, sirds trokšņi) pasliktināšanos.

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

5.2 Farmakokinētiskie dati

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

Uzsūkšanās

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

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

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

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

Izplatīšanās

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

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

Biotransformācija

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

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

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

Izdalīšanās

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

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

6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA

6.1 Palīgvielu saraksts

Laktozes monohidrāts
Celuloze, mikrokristāliskā
Povidons K30
Mākslīgā liellopu gaļas aromātviela
Saspiests cukurs
Krospovidons
Magnija stearāts

6.2 Būtiska nesaderība

Nav piemērojama.

6.3 Derīguma termiņš

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

6.4 Īpaši uzglabāšanas nosacījumi

Šīm veterinārajām zālēm nav nepieciešami īpaši uzglabāšanas apstākļi.

6.5 Tiešā iepakojuma veids un saturs

Balts plastmasas (ABPE) flakons ar bērniem neatveramu aizdari kartona kastē.
Iepakojuma lielums: 30 vai 90 tabletes.
Ne visi iepakojuma izmēri var tikt izplatīti.

6.6 Īpaši norādījumi neizlietotu veterināro zāļu vai to atkritumu iznīcināšanai

Jebkuras neizlietotas veterinārās zāles vai to atkritumi jāiznīcina saskaņā ar nacionālajiem tiesību aktiem.

7. REGISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS

CevaSantéAnimale
10, av. de la Ballastière
33500 Libourne
Francija

8. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

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

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

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

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

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

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

9. REĢISTRĀCIJAS/PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS

Pirmās reģistrācijas datums: 23/07/2012

Pēdējās pārreģistrācijas datums: 08/06/2017

10. TEKSTA PĒDĒJĀS PĀRSKATĪŠANAS DATUMS

Sīkākas ziņas par šīm veterinārajām zālēm ir atrodamas Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē
<http://www.ema.europa.eu>

RAŽOŠANAS, IEVEŠANAS, IZPLATĪŠANAS, TIRDZNIECĪBAS, PIEGĀDES UN/ VAI LIETOŠANAS AIZLIEGUMS

Recepšu veterinārās zāles.

PIELIKUMS II

A. RAŽOTĀJS(-I), KAS ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI

B. IZPLATĪŠANAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI

C. MAKSIMĀLI PIEĻAUJAMO ATLIEKVIELU DAUDZUMS (MRL)

A. RAŽOTĀJS(-I), KAS ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI

Ražotāja, kas atbild par sērijas izlaidi, nosaukums un adrese

Ceva Santé Animale
Z.I. Tres le Bois
22600 Loudeac
Francija

Catalent Germany Schorndorf GmbH
Steinbeisstrasse 2
D-73614 Schorndorf
Vācija

Zāļu lietošanas instrukcijā jānorāda ražotāja, kas atbild par attiecīgās sērijas izlaidi, nosaukums un adrese

B. IZPLATĪŠANAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI

Recepšu veterinārās zāles.

C. MAKSIMĀLI PIEĻAUJAMO ATLIEKVIELU DAUDZUMS (MRL)

Nav piemērojams.

PIELIKUMS III
MARKĒJUMS UN LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

A. MARKĒJUMS

INFORMĀCIJA, KURAI JĀBŪT UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

Kartona kaste ar 1 flakonu ar 30 tabletēm

Kartona kaste ar 1 flakonu ar 90 tabletēm

1. VETERINĀRO ZĀĻU NOSAUKUMS

Cardalis 2,5 mg/20 mg košļājamās tabletes suņiem

Cardalis 5 mg/40 mg košļājamās tabletes suņiem

Cardalis 10 mg/80 mg košļājamās tabletes suņiem

benazepril HCl/spironolactone

2. AKTĪVO VIELU NOSAUKUMS

benazeprila HCl 2,5 mg, spironolaktons 20 mg

benazeprila HCl 5 mg, spironolaktons 40 mg

benazeprila HCl 10 mg, spironolaktons 80 mg

3. ZĀĻU FORMA

Košļājamā tablete.

4. IEPAKOJUMA IZMĒRS

30 tabletes

90 tabletes

5. MĒRĶA SUGAS

Suņi.

6. INDIKĀCIJA(-S)

7. LIETOŠANAS METODE UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Pirms lietošanas izlasiet iepakojumam pievienotolietošanas instrukciju.

8. IEROBEŽOJUMU PERIODS(-I) DZĪVNIEKU PRODUKCIJAS IZMANTOŠANĀ

9. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

Pirms lietošanas izlasiet iepakojumam pievienoto lietošanas instrukciju.

10. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP {mēnesis/gads}

Pēc atvēršanas izlietot 6 mēnešu laikā.

11. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI**12. ĪPAŠI NORĀDĪJUMI NEIZLIETOTU VETERINĀRO ZĀĻU VAI TO ATKRITUMU IZNĪCINĀŠANAI**

Pirms lietošanas izlasiet iepakojumam pievienoto lietošanas instrukciju.

13. VĀRDI "LIETOŠANAI DZĪVNIEKIEM" UN NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ PIEGĀDI UN LIETOŠANU, JA PIEMĒROJAMI

Lietošanai dzīvniekiem. Recepšu veterinārās zāles.

14. VĀRDI "UZGLABĀT BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ"

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

15. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

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

16. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS (I)

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

17. RAŽOŠANAS SĒRIJAS NUMURS

Lot {numurs}

DATI, KAS OBLIGĀTI JĀNORĀDA UZ MAZA IZMĒRATIEŠĀ IEPAKOJUMA

Flakons ar 30 tabletēm

Flakons ar 90 tabletēm

1. VETERINĀRO ZĀĻU NOSAUKUMS

Cardalis 2,5 mg/20 mg košļājamās tabletes suņiem

Cardalis 5 mg/40 mg košļājamās tabletes suņiem

Cardalis 10 mg/80 mg košļājamās tabletes suņiem

benazepril HCl/spironolactone

2. AKTĪVĀS VIELAS DAUDZUMS

benazeprili HCl 2,5 mg, spironolactonum 20 mg

benazeprili HCl 5 mg, spironolactonum 40 mg

benazeprili HCl 10 mg, spironolactonum 80 mg

3. SATURA SVARS, TILPUMS VAI DEVU SKAITS

30 tabletes

90 tabletes

4. LIETOŠANAS VEIDS (-I)

5. IEROBEŽOJUMU PERIODS (-I) DZĪVNIEKU PRODUKCIJAS IZMANTOŠANĀ

6. SĒRIJAS NUMURS

Lot {numurs}

7. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP {mēnesis/year}

8. VĀRDI "LIETOŠANAI DZĪVNIEKIEM"

Lietošanai dzīvniekiem.

B. LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

LIETOŠANAS INSTRUKCIJA
Cardalis 2,5 mg/20 mg košļājamās tabletes suņiem
Cardalis 5 mg/40 mg košļājamās tabletes suņiem
Cardalis 10 mg/80 mg košļājamās tabletes suņiem

1. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA UN RAŽOŠANAS LICENCES TURĒTĀJA, KURŠ ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI, NOSAUKUMS UN ADRESE, JA DAŽĀDI

Reģistrācijas apliecības īpašnieks:

Ceva Santé Animale
10, av. de La Ballastière
33500 Libourne
Francija

Par sērijas izlaidi atbildīgais ražotājs:

Ceva Santé Animale
Z.I. Très le Bois
22600 Loudéac
Francija

Catalent Germany Schorndorf GmbH
Steinbeisstrasse 2
73614 Schorndorf
Vācija

2. VETERINĀRO ZĀĻU NOSAUKUMS

Cardalis 2,5 mg/20 mg košļājamās tabletes suņiem
Benazeprilahidrohlors 2,5 mg, spironolaktons 20 mg

Cardalis 5 mg/40 mg košļājamās tabletes suņiem
Benazeprila hidrohlors 5 mg, spironolaktons 40 mg

Cardalis 10 mg/80 mg košļājamās tabletes suņiem
Benazeprila hidrohlors 10 mg, spironolaktons 80 mg

3. AKTĪVO VIELU UN CITU VIELU NOSAUKUMS

Katra košļājamā tablete satur:

	Benazeprila hidrohlors (HCl) (benazeprilum HCl)	Spironolaktons (spironolactonum)
Cardalis 2,5 mg/20 mg tabletes	2,5 mg	20 mg
Cardalis 5 mg/40 mg tabletes	5 mg	40 mg
Cardalis 10 mg/80 mg tabletes	10 mg	80 mg

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

4. INDIKĀCIJA (-S)

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

5. KONTRINDIKĀCIJAS

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

Nelietot vaislas suņiem vai suņiem, kas paredzēti vaislai.

Nelietot suņiem ar hipoadrenokorticismu, hiperkaliēmiju vai hiponatriēmiju.

Nelietot vienlaicīgi ar nesteroīdajiem pretiekaisuma līdzekļiem suņiem ar nieru mazspēju.

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

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

6. IESPĒJAMĀS BLAKUSPARĀDĪBAS

Ļoti reti tiek ziņots par vemšanu, diareju, niezi, letarģiju, anoreksiju, ataksiju, koordinācijas traucējumiem vai noguruma pazīmēm.

Ļoti reti suņiem ar hronisku nieru slimību terapijas sākumā benazeprils var palielināt kreatinīna līmeni plazmā. Mērena kreatinīna līmeņa palielināšanās plazmā pēc AKE inhibitoru ievadīšanas ir atbilstoša šo vielu izraisītam glomerulārās hipertensijas samazinājumam un tādēļ tas ne vienmēr ir iemesls terapijas pārtraukšanai, ja nenovēro citas pazīmes.

Veterināro zāļu blakusparādību sastopamības biežums norādīts sekojošā secībā:

- ļoti bieži (vairāk nekā 1 no 10 ārstētajiem dzīvniekiem novērota(-s) nevēlama(-s) blakusparādība(s);
- bieži (vairāk nekā 1, bet mazāk nekā 10 dzīvniekiem no 100 ārstētajiem dzīvniekiem);
- retāk (vairāk nekā 1, bet mazāk nekā 10 dzīvniekiem no 1000 ārstētajiem dzīvniekiem);
- reti (vairāk nekā 1, bet mazāk nekā 10 dzīvniekiem no 10000 ārstētajiem dzīvniekiem);
- ļoti reti (mazāk nekā 1 dzīvniekam no 10000 ārstētajiem dzīvniekiem, ieskaitot atsevišķus ziņojumus).

Ja novērojat jebkuras būtiskas blakusparādības vai citu iedarbību, kas nav minētas šajā lietošanas instrukcijā, lūdzu, informējiet par tām savu veterinārārstu.

7. MĒRĶA SUGAS

Suņi.

8. DEVAS ATKARĪBĀ NO DZĪVNIEKU SUGAS, LIETOŠANAS VEIDA UN METODES

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

Iekšķīgai lietošanai.

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

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

9. IETEIKUMI PAREIZAI LIETOŠANAI

Tabletes jālieto kopā ar barību – vai nu pirms galvenās ēdienreizes sajauktas kopā ar nelielu barības daudzumu vai tieši ēšanas laikā. Lai uzlabotu garšas īpašības, tabletēm pievienots liellopu gaļas aromatizētājs. Lauka pētījumos suņi ar hronisku vārstuļu deģeneratīvo slimību, 92% gadījumu brīvprātīgi uzņēma tabletes, kas tika dotas kopā ar barību vai bez tās.

10. IEROBEŽOJUMU PERIODS(-I) DZĪVNIEKU PRODUKCIJAS IZMANTOŠANĀ

Nav piemērojams.

11. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NORĀDĪJUMI

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

Šīm veterinārajām zālēm nav nepieciešami īpaši uzglabāšanas apstākļi.

Nelietot šīs veterinārās zāles, ja beidzies derīguma termiņš, kas norādīts uz flakona.

Derīguma termiņš pēc flakona atvēršanas: 6 mēneši.

12. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI

Īpaši piesardzības pasākumi lietojot dzīvniekiem:

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

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

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

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

Īpaši piesardzības pasākumi, kas jāievēro personai, kura lieto veterinārās zāles dzīvnieku ārstēšanai:

Personām ar zināmu pastiprinātu jutību pret benazeprilu vai spironolaktoru vajadzētu izvairīties no saskares ar šīm veterinārajām zālēm.

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

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

Mazgāt rokas pēc šo zāļu lietošanas.

Grūsnība un laktācija:

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

Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi:

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

Vienlaicīga šo zāļu lietošana ar citiem antihipertensīviem līdzekļiem (kā kalcija kanālu blokatori, β -blokatori vai diurētiskie līdzekļi), anestēzijas vai sedatīviem līdzekļiem var radīt pastiprinātu hipotensīvu ietekmi.

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

Vienlaicīga nesteroido pretiekaisuma līdzekļu lietošana kopā ar šīm zālēm var samazināt to antihipertensīvo iedarbību, tā natriurētisko efektu un palielināt kālija līmeni serumā. Tāpēc suņi, kuri vienlaikus saņem nesteroidos pretiekaisuma līdzekļus, rūpīgi jāuzrauga un tiem jānodrošina atbilstošs ūdens daudzums.

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

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

Spironolaktons var gan pastiprināt, gan kavēt citohroma P450 fermentu veidošanos un var ietekmēt citu, šajos vielmaiņas procesos iesaistīto, vielu metabolismu. Tādēļ šīs zāles jālieto uzmanīgi, ja vienlaikus tiek lietotas citas zāles, kas ietekmē šo fermentu vielmaiņu.

Pārdozēšana (simptomi, rīcība ārkārtas situācijā, antidoti), ja nepieciešams:

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

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

Ja suns nejauši ir apēdis lielu daudzumu Cardalis košļājamo tablešu, tam nav speciāla antidota vai ārstēšanas. Ir ieteicams izsaukt vemšanu un veikt kuņģa skalošanu (atkarībā no riska pakāpes) un kontrolēt elektrolītu līmeni. Jānodrošina arī simptomātiska ārstēšana, piemēram, šķīdumterapija.

13. ĪPAŠI NORĀDĪJUMI NEIZLIETOTU VETERINĀRO ZĀĻU VAI TO ATKRITUMU IZNĪCINĀŠANAI

Jautājiet savam veterinārārstam, kā atbrīvoties no nevajadzīgām veterinārajām zālēm. Šādi pasākumi palīdzēs aizsargāt apkārtējo vidi.

14. DATUMS, KAD LIETOŠANAS INSTRUKCIJA PĒDĒJO REIZI TIKA APSTIPRINĀTA

Sīkāka ziņa par šīm veterinārajām zālēm ir atrodamas Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē <http://www.ema.europa.eu>

15. CITA INFORMĀCIJA

Recepšu veterinārās zāles.

Iepakojuma izmēri

Tabletes ir iepakotas flakonos pa 30 vai 90 tabletēm, un katrs flakons ir iepakots kartona kastē. Flakonam ir bērniem neatverama aizdare.

Ne visi iepakojuma izmēri var tikt izplatīti.

Farmakodinamiskās īpašības

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

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

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

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

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

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