

I LISA
RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

1. VETERINAARRAVIMI NIMETUS

Cardalis 2,5 mg / 20 mg närimistabletid koertele

Cardalis 5 mg / 40 mg närimistabletid koertele

Cardalis 10 mg / 80 mg närimistabletid koertele

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Üks närimistablett sisaldab:

Toimeaine:

	Benasepriilvesinikkloriid (<i>benazeprilum</i> HCl)	Spirolaktoon (<i>spironolactonum</i>)
Cardalis 2,5 mg / 20 mg närimistabletid	2,5 mg	20 mg
Cardalis 5 mg / 40 mg närimistabletid	5 mg	40 mg
Cardalis 10 mg / 80 mg närimistabletid	10 mg	80 mg

Abiaine:

Abiainete ja muude koostisosade kvalitatiivne koostis
Laktoosmonohüdraat
Mikrokristalliline tselluloos
Povidoon K30
Kunstlik veiseliha lõhna -ja maitseaine
Kokkupressitud suhkur
Krospovidoon
Magneesiumstearaat

Pruunid piklikud maitsestatud närimistabletid, millel on poolitusjoon.

Närimistableti saab jagada võrdseteks osadeks.

3. KLIINILISED ANDMED

3.1 Loomaliigid

Koer.

3.2 Näidustused loomaliigiti

Kroonilisest degeneratiivsest südameklapirikkest tingitud südame paispuudulikkuse ravi koertel (vajadusel koos diureetikumidega).

3.3 Vastunäidustused

Mitte kasutada tiinuse ja imetamise ajal (vt lõik 3.7).

Mitte kasutada koertel, keda kasutatakse või plaanitakse kasutada aretamiseks.

Mitte kasutada hüpoadrenokortitsismi, hüperkaleemia või hüponatreemiaga koertel.

Mitte kasutada koos mittesteroidsete põletikuvastaste ainetega (MSPVA-dega) koertel, kellel on neerupuudulikkus.

Mitte kasutada, kui esineb ülitundlikkus angiotensiini konverteeriva ensüümi inhibiitorite (AKE inhibiitorite) või ravimi ükskõik milliste abiainetega suhtes.

Mitte kasutada, kui esineb aordi- või kopsustenoosist tingitud südame väljutusmahu vähenemine.

3.4 Erihoiatused

Ei ole.

3.5 Ettevaatusabinõud

Ettevaatusabinõud ohutuks kasutamiseks loomaliikidel

Enne ravi alustamist benasepriili ja spironolaktooniga tuleb hinnata neerufunktsiooni ning seerumi kaaliumisisaldust, eriti nendel koertel, kellel võib esineda hüpoadrenokortitsism, hüperkaleemia või hüponatreemia. Erinevalt inimestest ei täheldatud selle kombinatsiooni kasutamisel koertel kliinilistes katsetes hüperkaleemia sagenenud esinemist. Siiski on soovitatav regulaarselt kontrollida neerukahjustusega koertel neerufunktsiooni ja seerumi kaaliumisisaldust, sest neil võib esineda selle veterinaarravimiga ravi ajal suurenenud risk hüperkaleemia tekkeks.

Tänu spironolaktooni antiandrogensele toimele ei ole veterinaarravimi manustamine kasvavatele koertele soovitatav.

Sihtloomadel läbiviidud uuringus täheldati soovitatava annuse korral spironolaktooniga ravitud kastreerimata isastel koertel pöörduvat esnäärme atroofiat.

Veterinaarravimit soovitatakse kasutada ettevaatlikult maksafunktsiooni häirega koertel, sest see võib ulatuslikult mõjutada spironolaktooni biotransformatsiooni maksas.

Ettevaatusabinõud veterinaarravimit loomale manustavale isikule

Inimesed, kes on teadaolevalt benasepriili või spironolaktooni suhtes ülitundlikud, peaksid kokkupuudet veterinaarravimiga vältima.

Rasedad peavad olema eriti ettevaatlikud, et vältida juhuslikku suukaudset kokkupuudet, sest on leitud, et AKE inhibiitorid mõjutavad sündimata last raseduse ajal.

Juhuslikul ravimi allaneelamisel pöörduda viivitamatult arsti poole ja näidata arstile pakendi infolehte või pakendi etiketti.

Pärast kasutamist pesta käed.

Ettevaatusabinõud keskkonna kaitseks

Ei rakendata.

3.6 Kõrvaltoimed

Koer:

Väga harv (vähem kui 1 loomal 10 000-st ravitud loomast, kaasa arvatud üksikjuhud):	Oksendamine, diarröa Sügelus Loidus, väsimus, isutus Ataksia, koordineerimishäired Kreatiniinisalduse suurenemine ¹
---	--

¹ Kroonilise neeruhaigusega koertel ravi alguses, seotud benasepriili toimega. AKE inhibiitorite manustamise järgne plasma kreatiniinisalduse mõõdukas suurenemine on seotud nende ainete poolt

põhjustatud glomerulaarhüpertensiooni vähenemisega ning ei ole seega muude nähtude puudumisel tingimata põhjus ravi katkestamiseks.

Kõrvaltoimetest teatamine on oluline. See võimaldab veterinaarravimi ohutuse pidevat jälgimist. Teatised tuleb eelistatavalt veterinaararsti kaudu saata müügiloa hoidjale või riikliku teavitussüsteemi kaudu riigi pädevale asutusele. Vastavad kontaktandmed on pakendi infolehes.

3.7 Kasutamine tiinuse, laktatsiooni või munemise perioodil

Tiinus ja laktatsioon

Mitte kasutada tiinuse ja laktatsiooni ajal. Katsetes benasepriiliga täheldati laboriloomadel (rottidel) embrüotoksilisi toimeid (loote kuseteede väärareng) emasloomale mittetoksilistes annustes.

3.8 Koostoime teiste ravimitega ja muud koostoimed

Furosemiidi on südamepuudulikkusega koertel kasutatud koos benasepriilvesinikkloriidi ja spironolaktooni kombinatsiooniga kliiniliste viideteta kõrvaltoimetele.

Selle veterinaarravimi koosmanustamine teiste antihüpertensiivsete ravimite (nt kaltsiumikanali blokaatorid, beetablokaatorid või diureetikumid), anesteetikumide või uinutitega võib põhjustada veel enam vererõhu langust.

Selle veterinaarravimi koosmanustamine teiste kaaliumit säästvate ravimitega (nt beetablokaatorid, kaltsiumikanali blokaatorid, angiotensiini retseptori blokaatorid) võib põhjustada hüperkaleemiat (vt lõik 3.5).

Selle veterinaarravimi koosmanustamine MSPVA-dega võib põhjustada antihüpertensiivse ja natriureetilise toime nõrgenemist ning suurendada seerumi kaaliumisisaldust. Seega peab samal ajal MSPVA-dega ravitavaid koeri hoolikalt jälgima ja nõuetekohaselt hüdreerima.

Deoksükortikosterooni koosmanustamine selle veterinaarravimiga võib tuua kaasa spironolaktooni natriureetilise toime mõõduka nõrgenemise (naatriumi eritumise vähenemine uriiniga).

Spironolaktoon vähendab digoksiini eritumist ja suurendab seetõttu digoksiini plasmakontsentratsiooni. Kuivõrd digoksiini terapeutiline indeks on väga kitsas, siis on soovitatav jälgida neid koeri hoolikalt, kes saavad digoksiini ja benasepriilihüdrokloriidi ning spironolaktooni kombinatsiooni.

Spironolaktoon võib nii indutseerida kui ka inhibeerida tsütokroom P450 ensüüme ja võib mõjutada teiste seda metabolismirada kasutavate ainete biotransformatsiooni. Seetõttu tuleb seda veterinaarravimit kasutada ettevaatlikult koos teiste veterinaarravimitega, mis indutseerivad ja inhibeerivad neid ensüüme või mis metaboliseeruvad nende ensüümide toimel.

3.9 Manustamisviis ja annustamine

Suukaudne manustamine.

Fikseeritud annusega kombinatsiooni tuleb kasutada ainult nendel koertel, kes vajavad mõlemat toimeainet koosmanustatuna selles fikseeritud annuses.

Närimistablette tuleb manustada koertele üks kord päevas, benasepriilvesinikkloriidi (HCl) annuses 0,25 mg/kg kehamassi kohta ja spironolaktooni annuses 2 mg/kg kehamassi kohta alloleva annustamistabeli järgi.

Närimistabletid tuleb manustada väikese koguse toiduga segatuna vahetult enne koera põhitoidukorda või koos põhitoidukorraga. Närimistabletid sisaldavad maitse parandamiseks veiseliha lõhna- ja maitseainet. Kroonilise degeneratiivse südameklapihaigusega koertega läbiviidud kliinilises uuringus

sõid koerad närimistabletid vabatahtlikult ja täielikult ära 92%-l juhtudest, pakutuna nii koos toiduga kui ilma.

Koera kehamass (kg)	Manustatavate närimistablettide tugevus ja arv:		
	Cardalis 2,5 mg / 20 mg närimistabletid	Cardalis 5 mg / 40 mg närimistabletid	Cardalis 10 mg / 80 mg närimistabletid
2,5...5	½		
5...10	1		
10...20		1	
20...40			1
40...60			1 + ½
60...80			2

3.10 Üleannustamise sümptomid (esmaabi ja antidoodid, vajadusel)

Pärast kümnekordse soovitatava annuse (benasepriilvesinikkloriidi 2,5 mg/kg kehamassi kohta, spironolaktooni 20 mg/kg kehamassi kohta) manustamist tervetele koertele tuvastati annusest sõltuvad kõrvaltoimed (vt lõik 3.6).

Igapäevased üleannused tervetel koertel, st kuuekordne (benasepriilvesinikkloriidi 1,5 mg/kg kehamassi kohta ja spironolaktooni 12 mg/kg kehamassi kohta) ja kümnekordne (benasepriilvesinikkloriidi 2,5 mg/kg kehamassi kohta ja spironolaktooni 20 mg/kg kehamassi kohta) soovitatav annus, tõid kaasa kerge erütrotsüütide massi vähenemise. See kerge vähenemine oli mööduv, erütrotsüütide mass jäi normi piiridesse ja seda leidu ei loeta kliiniliselt oluliseks. Täheledatai ka annusest sõltuvat möödukat kompensatoorset neerupealiste *zona glomerulosa* hüpertroofiat soovitatavast kolm korda suuremate annuste juures. See hüpertroofia ei ole tõenäoliselt seotud ühegi patoloogiaga ja täheledatai, et see on ravi katkestamisel pöörduv.

Kui koer neelab juhuslikult alla mitu närimistabletti veterinaarravimit, ei ole sellele spetsiifilist antidooti või ravi. Seetõttu on soovitatav kutsuda esile oksendamine, seejärel teha maoloputus (sõltuvalt hinnatud riskist) ja jälgida elektrolüütide sisaldust. Tuleb tagada sümptomaatiline ravi, nt vedelikteraapia.

3.11 Kasutamise eripiirangud ja kasutamise eritingimused, sealhulgas mikroobi- ja parasiidivastaste veterinaarravimite kasutamise piirangud, et vähendada resistentsuse tekke riski

Ei rakendata.

3.12 Keeluajad

Ei rakendata.

4. FARMAKOLOOGILINE TEAVE

4.1 ATCvet kood: QC09BA07.

4.2 Farmakodünaamika

Spironolaktoon ja tema aktiivsed metaboliidid (sealhulgas 7- α -tiometüülspironolaktoon ja kanrenoon) toimivad kui spetsiifilised aldosterooni antagonistid, seondudes konkureerivalt neerudes, südames ja veresoontes asuvate mineralokortikoidretseptoritega. Neerudes inhibeerib spironolaktoon aldosteroonist tingitud naatriumipeetust, tuues kaasa naatriumi ja seejärel vee eritumise ning kaaliumipeetuse. Kaasnev ekstratsellulaarse mahu vähenemine vähendab südame eelkoormust ja

vasaku vatsakese rõhku. Tulemuseks on südamefunktsiooni paranemine. Spironolaktoon ennetab kardiovaskulaarsüsteemis aldosterooni kahjulikke toimeid. Aldosteroon soodustab südamelihase fibroosi, müokardi ja veresoonte remodelleerumist ning endoteeli talitlushäireid, kuigi täpne toimemehhanism ei ole selgelt määratletud. Eksperimentaalsetes mudelites koertega näidati, et pikaajaline ravi aldosterooni antagonistidega ennetab progresseeruvat vasaku vatsakese talitlushäiret ja pidurdab vasaku vatsakese remodelleerumist kroonilise südamepuudulikkusega koertel.

Benasepriilvesinikkloriid on eelravim, mis *in vivo* hüdrolüüsitakse aktiivseks metaboliidiks benasepriilaadiks. Benasepriilaat on tugev ja selektiivne angiotensiini konverteeriva ensüümi (AKE) inhibiitor, takistades mitteaktiivse angiotensiin I konverteerimist aktiivseks angiotensiin II-ks. Seetõttu blokeeritakse angiotensiin II vahendatud toimed, sealhulgas nii arterite kui ka veenide vasokonstriktisoon ning naatriumi- ja veepeetus neerude poolt.

Veterinaarravim põhjustab koertel plasma AKE aktiivsuse pikaajalise inhibeerimise, pärssides rohkem kui 95% maksimaalse toime juures ning märkimisväärne aktiivsus (> 80%) püsib 24 tundi pärast manustamist.

Spironolaktooni ja benasepriili kooslus on kasulik, sest mõlemad toimivad reniini-angiotensiini-aldosterooni süsteemile (RAAS), kuid kaskaadi erineval tasemel.

Benasepriil takistab angiotensiin II moodustumist ning inhibeerib vasokonstriktisiooni kahjulikku toimet ja aldosterooni vabanemise stimulatsiooni. Kuid aldosterooni vabanemine ei ole AKE inhibiitorite täieliku kontrolli all, sest angiotensiin II toodavad ka mitte-AKE-rajad, nagu kümaasid (nähtus, mida teatakse kui „aldosterooni läbimurre“). Aldosterooni vabanemist võivad stimuleerida ka teised tegurid peale angiotensiin II, eriti K⁺ sisalduse suurenemine või AKTH. Seega on südamepuudulikkuse korral ilmnevate RAAS-i üleaktiivsuse kahjustavate toimete inhibeerimiseks soovitatav kasutada samal ajal AKE inhibiitoritega aldosterooni antagonistide, näiteks spironolaktooni, et spetsiifiliselt blokeerida aldosterooni aktiivsus (sõltumata allikast) mineralokortikoidretseptorite konkureeriva antagonismi teel.

Kliinilised katsed, milles uuriti südamepuudulikkusega koerte elumust, näitasid, et fikseeritud kombinatsiooni kasutamine pikendab oodatavat eluiga ning südamepuudulikkusesse suremuse risk vähenes 89% neljal koertel, keda raviti spironolaktooni ja benasepriili (hüdrokloriidina) kombinatsiooniga, võrreldes nende koertega, keda raviti ainult benasepriiliga (hüdrokloriidina) (suremus liigitati kui surm või eutanaasia seoses südamepuudulikkusega). Samuti võimaldas see kõha ja aktiivsuse kiiremat paranemist ning kõha, südamehelide ja isu aeglasemat halvenemist. Ravi saavatel koertel võib täheldada kergelt aldosteroonisisalduse suurenemist veres. See on tingitud tagasiside mehhanismide aktivatsioonist kahjulike kliiniliste tagajärgedeta. Suurte annuste juures võib esineda annusest sõltuv neerupealiste *zona glomerulosa* hüpertroofia. Kliinilises uuringus kroonilise degeneratiivse südameklapirikkega koertega täheldati 3 kuu jooksul head ravisoostumust 85,9% koertest ($\geq 90\%$ väljakirjutatud närimistablettidest manustati edukalt).

4.3 Farmakokineetika

Spironolaktooni farmakokineetika põhineb tema metaboliitidel, sest lähteaine on katsetes ebastabiilne.

Imendumine

Pärast spironolaktooni suukaudset manustamist koertele näidati, et kolm metaboliiti moodustasid 32...49% manustatud annusest. Toit suurendab biosaadavust 80...90%-ni. Suukaudse manustamise järel annuses 2...4 mg/kg suureneb imendumine lineaarses vahemikus.

Pärast spironolaktooni mitmekordset suukaudset manustamist annuses 2 mg/kg (koos 0,25 mg/kg benasepriilvesinikkloriidiga) 7 järjestikusel päeval kumulatsiooni ei täheldatud.

Tasakaalukontsentratsioonil saabub peamiste metaboliitide, 7- α -tiometüülspronolaktooni ja kanrenooni, keskmine C_{max} 324 mcg/l ning 66 mcg/l vastavalt 2 ja 4 tundi pärast manustamist. Tasakaalukontsentratsioon saavutatakse teiseks päevaks.

Pärast benasepriilvesinikkloriidi suukaudset manustamist saabub benasepriili maksimaalne sisaldus kiiresti ja see ka väheneb kiiresti, sest toimeaine metaboliseeritakse maksaensüümide poolt osaliselt benasepriilaadiks. Muutumatu kujul benasepriil ja hüdrofiilsed metaboliidid moodustavad ülejäänud osa. Benasepriili süsteemne biosaadavus on puudulik mittetäieliku imendumise ja esmase passaaži tõttu. Benasepriilaadi farmakokineetikas ei ole märkimisväärset erinevust, kui benasepriili (vesinikkloriidina) manustatakse täis või tühja kõhuga koertele.

0,25 mg/kg benasepriilvesinikkloriidi (koos 2 mg/kg spironolaktooniga) mitme suukaudse annuse manustamise järel 7 järjestikusel päeval saabub benasepriilaadi maksimaalne kontsentratsioon (C_{max} 52,4 ng/ml) T_{max} 1,4 tunniga.

Jaotumine

7- α -tiometüülspironolaktooni ja kanrenooni keskmine jaotusruumala on vastavalt umbes 153 ja 177 liitrit. Metaboliitide keskmine residentsusaeg on vahemikus 9...14 tundi ning need jaotuvad eelistatult seedetrakti, neerudesse, maksa ja neerupealistesse.

Benasepriil ja benasepriilaat jaotuvad kiiresti, peamiselt maksa ja neerudesse.

Biotransformatsioon

Spironolaktoon metaboliseeritakse maksas kiiresti ja täielikult aktiivseteks metaboliitideks 7- α -tiometüülspironolaktooniks ning kanrenooniks, mis on peamised metaboliidid koeral. Pärast spironolaktooni (2 mg/kg kehmassi kohta) ja benasepriilvesinikkloriidi 1 (0,25 mg/kg kehmassi kohta) koosmanustamist on lõplik plasma poolväärtusaeg ($t_{1/2}$) kanrenoonil 7 tundi ja 7- α -tiometüülspironolaktoonil 6 tundi.

Benasepriilaadi kontsentratsioon väheneb kahefaasiliselt: esialgne kiire faas kujutab vaba toimeaine eritumist, samas kui terminaalne faas peegeldab AKE-ga seotud benasepriilaadi vabanemist peamiselt kudedes. Pärast spironolaktooni (2 mg/kg kehmassi kohta) ja benasepriilvesinikkloriidi (0,25 mg/kg kehmassi kohta) koosmanustamist on benasepriilaadi lõplik plasma poolväärtusaeg ($t_{1/2}$) 18 tundi. Benasepriil ja benasepriilaat on ulatuslikult seondunud plasmavalkudega ning kudedes leidub neid peamiselt maksas ja neerudes.

Benasepriili korduv manustamine toob kaasa benasepriilaadi kerge bioakumulatsiooni, tasakaalukontsentratsioon saabub mõne päevaga.

Eritumine

Spironolaktoon eritub peamiselt metaboliitidena. Kanrenooni ja 7- α -tiometüülspironolaktooni plasmakliirens on vastavalt 1,5 l/h/kg kehmassi kohta ja 0,9 l/h/kg kehmassi kohta. Pärast radioaktiivselt märgistatud spironolaktooni suukaudset manustamist koertele on täheldatud 70% annusest roojas ja 20% uriinis.

Koertel eritub benasepriilaat sapi ja uriiniga. Benasepriilaadi kliirens ei mõjuta neerufunktsiooni häirega koertel neerufunktsiooni ja seega ei ole neerupuudulikkuse korral benasepriili annuse kohandamine vajalik.

5. FARMATSEUTILISED ANDMED

5.1 Kokkusobimatus

Ei rakendata.

5.2 Kõlblikkusaeg

Müügipakendis veterinaarravimi kõlblikkusaeg: 2 aastat

Kõlblikkusaeg pärast vahetu pakendi esmast avamist: 6 kuud.

5.3 Säilitamise eritingimused

See veterinaarravimipreparaat ei vaja säilitamisel eritingimusi.

5.4 Vahetu pakendi iseloomustus ja koostis

Valgest plastist (HDPE) lapsekindla korgiga pudel pappkarbis.

Pakendis on 30 või 90 närimistabletti toimeaine sisaldusega 2,5 mg / 20 mg, 5 mg / 40 mg või 10 mg / 80 mg.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

5.5 Erinõuded kasutamata jäänud veterinaarravimite või nende kasutamisest tekkinud jäätmete hävitamisel

Kasutamata jäänud ravimeid ega jäätmematerjali ei tohi ära visata kanalisatsiooni kaudu ega koos majapidamisprügiga.

Kasutamata jäänud veterinaarravimi või selle jäätmete hävitamiseks kasutada kohalikele nõuetele vastavaid ravimite ringlusest kõrvaldamise skeeme ja veterinaarravimile kehtivaid kogumissüsteeme.

6. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI

Ceva Santé Animale

7. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/2/12/142/001 (1 × 30 närimistabletti, 2,5 mg / 20 mg)

EU/2/12/142/002 (1 × 90 närimistabletti, 2,5 mg / 20 mg)

EU/2/12/142/003 (1 × 30 närimistabletti, 5 mg / 40 mg)

EU/2/12/142/004 (1 × 90 närimistabletti, 5 mg / 40 mg)

EU/2/12/142/005 (1 × 30 närimistabletti, 10 mg / 80 mg)

EU/2/12/142/006 (1 × 90 närimistabletti, 10 mg / 80 mg)

8. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE KUUPÄEV

Esmase müügi loa väljastamise kuupäev: 23.07.2012

9. RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÖTTE VIIMASE LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

{pp.kk.aaaa}

10. VETERINAARRAVIMITE KLASSIFIKATSIOON

Retseptiravim.

Üksikasjalik teave selle veterinaarravimi kohta on liidu ravimite andmebaasis (<https://medicines.health.europa.eu/veterinary>).

II LISA
MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED MÜÜGILOALE

Puudub.

III LISA
PAKENDI MÄRGISTUS JA PAKENDI INFOLEHT

A. PAKENDI MÄRGISTUS

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

30 närimistabletiga pudel pappkarbis
90 närimistabletiga pudel pappkarbis

1. VETERINAARRAVIMI NIMETUS

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

2. TOIMEAINETE SISALDUS

Iga närimistablett sisaldab:

Koertele kehamassiga 2,5...10 kg: benasepriilvesinikkloriid 2,5 mg, spironolaktoon 20 mg
Koertele kehamassiga 10...20 kg: benasepriilvesinikkloriid 5 mg, spironolaktoon 40 mg
Koertele kehamassiga 20...80 kg: benasepriilvesinikkloriid 10 mg, spironolaktoon 80 mg

3. PAKENDI SUURUSED

30 närimistabletti
90 närimistabletti

4. LOOMALIIGID

Koer

5. NÄIDUSTUSED

6. MANUSTAMISVIISID

Suukaudne manustamine.

7. KEELUAJAD

8. KÕLBLIKKUSAEG

Exp. {kk/aaaa}
Pärast pakendi avamist kasutada kuni 6 kuud.
Pärast pakendi avamist kasutada kuni...

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

10. MÄRGE „ENNE RAVIMI KASUTAMIST LUGEGE PAKENDI INFOLEHTE“

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

11. MÄRGE „AINULT VETERINAARSEKS KASUTAMISEKS“

Ainult veterinaarseks kasutamiseks.

12. MÄRGE „HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS“

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

13. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI



Ceva Santé Animale

14. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/2/12/142/001 (1 × 30 närimistabletti, 2,5 mg / 20 mg)

EU/2/12/142/002 (1 × 90 närimistabletti, 2,5 mg / 20 mg)

EU/2/12/142/003 (1 × 30 närimistabletti, 5 mg / 40 mg)

EU/2/12/142/004 (1 × 90 närimistabletti, 5 mg / 40 mg)

EU/2/12/142/005 (1 × 30 närimistabletti, 10 mg / 80 mg)

EU/2/12/142/006 (1 × 90 närimistabletti, 10 mg / 80 mg)

15. PARTII NUMBER

Lot

SISEPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

Pudel 30 närimistabletiga

Pudel 90 närimistabletiga

1. VETERINAARRAVIMI NIMETUS

Cardalis 2,5 mg / 20 mg närimistabletid

Cardalis 5 mg / 40 mg närimistabletid

Cardalis 10 mg / 80 mg närimistabletid

2. TOIMEAINETE KVANTITATIIVSED ANDMED

Iga närimistablett sisaldab:

Koortele kehamassiga 2,5...10 kg: benasepriilvesinikkloriid 2,5 mg, spironolaktoon 20 mg

Koortele kehamassiga 10...20 kg: benasepriilvesinikkloriid 5 mg, spironolaktoon 40 mg

Koortele kehamassiga 20...80 kg: benasepriilvesinikkloriid 10 mg, spironolaktoon 80 mg

3. LOOMALIIGID

Koer.

4. MANUSTAMISVIISID

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

5. KEELUAJAD

6. KÕLBLIKKUSAEG

Exp. {kk/aaaa}

Pärast pakendi avamist kasutada kuni...

7. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

8. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI



Ceva Santé Animale

9. PARTII NUMBER

Lot

B. PAKENDI INFOLEHT

PAKENDI INFOLEHT

1. Veterinaarravimi nimetus

Cardalis 2,5 mg / 20 mg närimistabletid koertele
Cardalis 5 mg / 40 mg närimistabletid koertele
Cardalis 10 mg / 80 mg närimistabletid koertele

2. Koostis

Üks närimistablett sisaldab:

Toimeained:

	Benasepriilvesinikkloriid (<i>benazeprilum</i> HCl)	Spironolaktoon (<i>spironolactonum</i>)
Cardalis 2,5 mg / 20 mg närimistabletid	2,5 mg	20 mg
Cardalis 5 mg / 40 mg närimistabletid	5 mg	40 mg
Cardalis 10 mg / 80 mg närimistabletid	10 mg	80 mg

Tabletid on pruunid piklikud maitsestatud närimistabletid, millel on poolitusjoon.
Närimistableti saab jagada võrdseteks osadeks.

3. Loomaliigid

Koer.

4. Näidustused

Kroonilisest degeneratiivsest südameklapirikkest tingitud südame paispuudulikkuse ravi koertel (vajadusel koos diureetikumidega).

5. Vastunäidustused

Mitte kasutada tiinuse ja imetamise ajal (vt lõik „Tiinus ja laktatsioon“).

Mitte kasutada koertel, kes kasutatakse või plaanitakse kasutada aretamiseks.

Mitte kasutada hüpoadrenokortitsismi, hüperkaleemia või hüponatreemiaga koertel.

Mitte kasutada koos mittesteroidsete põletikuvastaste ainetega (MSPVA-dega) koertel, kellel on neerupuudulikkus.

Mitte kasutada, kui esineb ülitundlikkus angiotensiini konverteeriva ensüümi inhibiitorite (AKE inhibiitorite) või ravimi ükskõik milliste abiainete suhtes.

Mitte kasutada, kui esineb aordi- või kopsustenoosist tingitud südame väljutusmahu vähenemine.

6. Erihoiatused

Ettevaatusabinõud ravimi ohutuks kasutamiseks loomaliikidel

Enne ravi alustamist benesepriilvesinikkloriidi ja spironolaktooni tuleb hinnata neerufunktsiooni ning seerumi kaaliumisisaldust, eriti nendel koertel, kellel võib esineda hüpoadrenokortitsism, hüperkaleemia või hüponatreemia. Erinevalt inimestest ei täheldatud selle kombinatsiooni kasutamisel

koortel kliinilistes katsetes hüperkaleemia sagenenud esinemist. Siiski on soovitatav regulaarselt kontrollida neerukahjustusega koortel neerufunktsiooni ja seerumi kaaliumisisaldust, sest neil võib esineda selle veterinaarravimiga ravi ajal suurenenud risk hüperkaleemia tekkeks.

Spironolaktooni antiandrogeense toime tõttu ei ole veterinaarravimi manustamine kasvavatele koortele soovitatav.

Sihtloomadel läbiviidud uuringus täheldati soovitatava annuse korral spironolaktooniga ravitud kastreerimata isastel koortel pöörduvat eesnäärme atroofiat.

Veterinaarravimit soovitatakse kasutada ettevaatlikult maksafunktsiooni häirega koortel, sest see võib ulatuslikult mõjutada spironolaktooni biotransformatsiooni maksas.

Ettevaatusabinõud veterinaarravimit loomale manustavale isikule

Inimesed, kes on teadaolevalt benasepriili või spironolaktooni suhtes ülitundlikud, peaksid kokkupuudet veterinaarravimiga vältima.

Rasedad peavad olema eriti ettevaatlikud, et vältida juhuslikku suukaudset kokkupuudet, sest on leitud, et AKE inhibiitorid mõjutavad sündimata last raseduse ajal.

Juhuslikul ravimi allaneelamisel pöörduda viivitamatult arsti poole ja näidata pakendi infolehte või pakendi etiketti.

Pärast kasutamist pesta käed.

Tiinus ja laktatsioon

Mitte kasutada tiinuse ja laktatsiooni ajal. Katsetes benasepriiliga (vesinikkloriidina) täheldati laboriloomadel (rottidel) embrüotoksilisi toimeid (loote kuseteede väärareng) emasloomale mittetoksilistes annustes.

Koostoime teiste ravimitega ja muud koostoimed

Furosemiidi on südamepuudulikkusega koortel kasutatud koos benasepriili (vesinikkloriidina) ja spironolaktooni kombinatsiooniga kliiniliste viideteta kõrvaltoimetele.

Selle veterinaarravimi koosmanustamine teiste antihüpertensiivsete ravimite (nt kaltsiumikanali blokaatorid, beetablokaatorid või diureetikumid), anesteetikumide või uinutitega võib potentsiaalselt põhjustada veel enam vererõhu langust.

Selle veterinaarravimi koosmanustamine teiste kaaliumit säästvate ravimitega (nt beetablokaatorid, kaltsiumikanali blokaatorid, angiotensiini retseptori blokaatorid) võib potentsiaalselt viia hüperkaleemiani (vt lõik „Ettevaatusabinõud ravimi ohutuks kasutamiseks loomaliikidel“).

Selle veterinaarravimi koosmanustamine MSPVA-dega võib põhjustada antihüpertensiivse ja natriureetilise toime nõrgenemist ning suurendada seerumi kaaliumisisaldust. Seega peab samal ajal MSPVA-dega ravitavaid koeri hoolikalt jälgima ja nõuetekohaselt hüdreerima.

Deoksükortikosteroon koosmanustamine selle veterinaarravimiga võib tuua kaasa spironolaktooni natriureetilise toime mõõduka nõrgenemise (naatriumi eritumise vähenemine uriiniga).

Spironolaktoon vähendab digoksiini eritumist ja seetõttu suurendab digoksiini plasmakontsentratsiooni. Kuivõrd digoksiini terapeutiline indeks on väga kitsas, siis on soovitatav jälgida hoolikalt neid koeri, kes saavad digoksiini ja benasepriili (vesinikkloriidina) ning spironolaktooni kombinatsiooni.

Spironolaktoon võib nii indutseerida kui ka inhibeerida tsütokroom P450 ensüüme ja mõjutada teiste, seda metabolismirada kasutavate ainete biotransformatsiooni. Seetõttu tuleb seda veterinaarravimit kasutada ettevaatlikult koos teiste veterinaarravimitega, mis indutseerivad ja inhibeerivad neid ensüüme või metaboliseeruvad nende ensüümide toimel.

Üleannustamine

Pärast kümnekordse soovitatava annuse (benasepriilvesinikkloriidi 2,5 mg/kg kehamassi kohta, spironolaktooni 20 mg/kg kehamassi kohta) manustamist tervetele koortele tuvastati annusest sõltuvad kõrvaltoimed (vt lõik „Kõrvaltoimed“).

Igapäevased üleannused tervetel koertel, st kuuekordne (benasepriilvesinikkloriidi 1,5 mg/kg kehamassi kohta ja spironolaktooni 12 mg/kg kehamassi kohta) ja kümnekordne (benasepriilvesinikkloriidi 2,5 mg/kg kehamassi kohta ja spironolaktooni 20 mg/kg kehamassi kohta) soovitatav annus, tõid kaasa kerge annusest sõltuva erütrotsüütide massi vähenemise. Kuid see kerge vähenemine oli mööduv, erütrotsüütide mass jäi normi piiridesse ja seda leidu ei loeta kliiniliselt oluliseks.

Täheldati ka annusest sõltuvat mõõdukat kompensatoorset neerupealiste *zona glomerulosa* hüpertroofiat soovitatavast kolm korda suuremate annuste juures. See hüpertroofia ei ole tõenäoliselt seotud ühegi patoloogiaga ja täheldati, et see on ravi katkestamisel pöörduv.

Kui koer neelab juhuslikult alla mitu veterinaarravimi närimistabletti, ei ole sellele spetsiifilist antidooti või ravi. Seetõttu on soovitatav kutsuda esile oksendamine, seejärel teha maoloputus (sõltuvalt hinnatud riskist) ja jälgida elektrolüütide sisaldust. Tuleb tagada sümptomaatiline ravi, nt vedelikteraapia.

7. Kõrvaltoimed

Koer:

Väga harv (vähem kui 1 loomal 10 000-st ravitud loomast, kaasa arvatud üksikjuhud):	Oksendamine, diarröa Sügelus Loidus, väsimus, isutus Ataksia, koordineerimishäired Kreatiniinisalduse suurenemine ¹
--	--

¹ Kroonilise neeruhaigusega koertel ravi alguses, seotud benasepriili toimega. AKE inhibiitorite manustamise järgne plasma kreatiniinisalduse mõõdukas suurenemine on seotud nende ainete poolt põhjustatud glomerulaarhüpertensiooni vähenemisega ning ei ole seega muude nähtude puudumisel tingimata põhjus ravi katkestamiseks.

Kõrvaltoimetest teatamine on oluline. See võimaldab ravimi ohutuse pidevat jälgimist. Kui täheldate ükskõik milliseid kõrvaltoimeid, isegi neid, mida pole käesolevas pakendi infolehes mainitud, või arvate, et veterinaarravim ei toimi, võtke kõigepealt ühendust oma loomaarstiga. Samuti võite teatada mis tahes kõrvaltoimetest ravimi müügiloo hoidjale, kasutades käesoleva infolehe lõpus esitatud kontaktandmeid või riiklikku teavitussüsteemi: {riikliku süsteemi andmed}.

8. Annustamine loomaliigiti, manustamisviisid ja -meetod

Fikseeritud annusega kombinatsiooni tuleb kasutada ainult nendel koertel, kes vajavad mõlemat toimeainet koosmanustatuna selles fikseeritud annuses.

Suukaudne manustamine.

Närimistablette tuleb koerale manustada üks kord päevas, benasepriilvesinikkloriidi (HCl) annuses 0,25 mg/kg kehamassi kohta ja spironolaktooni annuses 2 mg/kg kehamassi kohta alloleva annustamistabeli järgi.

Koera kehamass (kg)	Manustatavate närimistablettide tugevus ja arv:		
	Cardalis 2,5 mg / 20 mg närimistabletid	Cardalis 5 mg / 40 mg närimistabletid	Cardalis 10 mg / 80 mg närimistabletid
2,5...5	½		
5...10	1		
10...20		1	
20...40			1
40...60			1 + ½

60...80			2
---------	--	--	---

9. Soovitused õige manustamise osas

Närimistabletid tuleb manustada segatuna väikese koguse toiduga enne koera põhitoidukorda või koos toidukorraga. Närimistabletid sisaldavad maitse parandamiseks veiseliha lõhna- ja maitseainet. Kroonilise degeneratiivse südameklapihaigusega koertega läbiviidud kliinilises uuringus sõid koerad närimistabletid vabatahtlikult ja täielikult ära 92%-l juhtudest, pakutuna nii koos toiduga kui ka ilma.

10. Keeluajad

Ei rakendata.

11. Säilitamise eritingimused

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.
See veterinaarravim ei vaja säilitamisel eritingimusi.
Ärge kasutage veterinaarravimit pärast kõlblikusaega, mis on märgitud karbil ja pudelil pärast Exp. Kõlblikusaeg viitab selle kuu viimasele päevale.

Kõlblikusaeg pärast vahetu pakendi esmast avamist: 6 kuud.

12. Erinõuded hävitamiseks

Kasutamata jäänud ravimeid ega jäätmematerjali ei tohi ära visata kanalisatsiooni kaudu ega koos majapidamisprügiga.

Kasutamata jäänud veterinaarravimi või selle jäätmete hävitamiseks kasutada kohalikele nõuetele vastavaid ravimite ringlusest kõrvaldamise skeeme ja veterinaarravimile kehtivaid kogumissüsteeme. Need meetmed aitavad kaitsta keskkonda.

Küsi oma loomaarstilt või apteekrilt, kuidas hävitatakse ravimeid, mida enam ei vajata.

13. Veterinaarravimite klassifikatsioon

Retseptiravim.

14. Müügiloa number (numbrid) ja pakendi suurused

EU/2/12/142/001-006

Pappkarp, milles on 30 või 90 närimistabletti toimeaine sisaldusega 2,5 mg / 20 mg, 5 mg / 40 mg või 10 mg / 80 mg.

Pudelid on varustatud lapsekindlate korkidega.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

15. Pakendi infolehe viimase läbivaatamise kuupäev

{kk.aaaa}

Üksikasjalik teave selle veterinaarravimi kohta on liidu ravimite andmebaasis (<https://medicines.health.europa.eu/veterinary>).

16. Kontaktandmed

Müügiloa hoidja, ravimipartii vabastamise eest vastutav tootja ja kontaktandmed võimalikest kõrvaltoimetest teatamiseks:

Ceva Santé Animale
10, av. de La Ballastière
33500 Libourne
Prantsusmaa
Tel +800 3522 1151
E-post pharmacovigilance@ceva.com

17. Muu teave

Farmakodünaamika

Spironolaktoon ja tema aktiivsed metaboliidid (sealhulgas 7- α -tiometüülspronolaktoon ja kanrenoon) toimivad kui spetsiifilised aldosterooni antagonistid, seondudes konkureerivalt neerudes, südames ja veresoontes asuvate mineralokortikoidretseptoritega. Neerudes inhibeerib spironolaktoon aldosteroonist tingitud naatriumpeetust, tuues kaasa naatriumi ja seejärel vee eritumise ning kaaliumipeetuse. Kaasnev ekstratsellulaarse mahu vähenemine vähendab südame eelkoormust ja vasaku vatsakese rõhku. Tulemuseks on südamefunktsiooni paranemine. Spironolaktoon ennetab kardiovaskulaarsüsteemis aldosterooni kahjulikke toimeid. Aldosteroon soodustab südamelihase fibroosi, müokardi ja veresoonte remodelleerumist ning endoteeli talitlushäiret, kuigi täpne toimemehhanism ei ole selgelt määratletud. Eksperimentaalsetes mudelites koertega näidati, et pikaajaline ravi aldosterooni antagonistidega ennetab progresseeruvat vasaku vatsakese talitlushäiret ja pidurdab vasaku vatsakese remodelleerumist kroonilise südamepuudulikkusega koertel.

Benasepriilvesinikkloriid on eelravim, mis *in vivo* hüdrolüüsitakse aktiivseks metaboliidiks, benasepriilaadiks. Benasepriilaat on tugev ja selektiivne angiotensiini konverteeriva ensüümi (AKE) inhibiitor, takistades mitteaktiivse angiotensiin I konverteerimist aktiivseks angiotensiin II-ks. Seetõttu blokeeritakse angiotensiin II vahendatud toimed, sealhulgas nii arterite kui ka veenide vasokonstriksioon ning naatriumi- ja veepeetus neerude poolt.

Veterinaarravim põhjustab koertel plasma AKE pikaajalise aktiivsuse inhibeerimise, pärssides rohkem kui 95% maksimaalse toime juures ning märkimisväärne aktiivsus (> 80%) püsib 24 tundi pärast manustamist.

Spironolaktooni ja benasepriili kooslus on kasulik, sest mõlemad toimivad reniini-angiotensiini-aldosterooni süsteemile (RAAS), kuid kaskaadi erineval tasemel.

Benasepriil takistab angiotensiin II moodustumist ning inhibeerib vasokonstriksiooni kahjulikke toimeid ja aldosterooni vabanemise stimulatsiooni. Kuid aldosterooni vabanemine ei ole AKE inhibiitorite täieliku kontrolli all, sest angiotensiin II toodavad ka mitte-AKE-rajad, näiteks kümaasid (nähtus, mida teatakse kui „aldosterooni läbimurre“). Aldosterooni vabanemist võivad stimuleerida ka teised tegurid peale angiotensiin II, eriti K⁺ sisalduse suurenemine või AKTH. Seega on südamepuudulikkuse korral ilmnevate RAAS-i üleaktiivsuse kahjustavate toimete inhibeerimiseks soovitatav kasutada samal ajal AKE inhibiitoritega aldosterooni antagonistide, näiteks spironolaktooni, et spetsiifiliselt blokeerida aldosterooni aktiivsust (sõltumata allikast) mineralokortikoidretseptorite konkureeriva antagonismi teel. Kliinilised katsed, milles uuriti südamepuudulikkusega koerte elumust, näitasid, et fikseeritud kombinatsiooni kasutamine pikendas oodatavat eluiga ja südamepuudulikkusesse suremuse riski vähenemist 89% neljal koertel, keda raviti spironolaktooni ja benasepriili (vesinikkloriidina) kombinatsiooniga, võrreldes nende koertega, keda raviti ainult benasepriiliga (vesinikkloriidina) (suremus liigitati kui surm või eutanaasia seoses südamepuudulikkusega). Samuti võimaldas see kõha ja aktiivsuse kiiremat paranemist ning kõha, südamehelide ja isu aeglasemat halvenemist.

Ravi saavatel koertel võib täheldada kergelt aldosteroonisisalduse suurenemist veres. See on tingitud tagasiside mehhanismide aktivatsioonist ilma kahjulike kliiniliste tagajärgedeta. Suurte annuste juures võib esineda annusest sõltuv neerupealiste *zona glomerulosa* hüpertroofia. Kliinilises uuringus

kroonilise degeneratiivse südameklapihaigusega koertega täheldati 3 kuu jooksul head ravisoostumust 85,9% koertest ($\geq 90\%$ väljakirjutatud närimistablettidest manustati edukalt).