

PRILOGA I
POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA ZA UPORABO V VETERINARSKI MEDICINI

Cardalis 2,5 mg/20 mg žvečljive tablete za pse
Cardalis 5 mg/40 mg žvečljive tablete za pse
Cardalis 10 mg/80 mg žvečljive tablete za pse

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Vsaka žvečljiva tableta vsebuje:

Učinkovine:

	Benazepriljev klorid (HCl) (benazeprilum HCl)	Spironolakton (spironolactonum)
Cardalis 2,5 mg/20 mg žvečljive tablete	2,5 mg	20 mg
Cardalis 5 mg/40 mg žvečljive tablete	5 mg	40 mg
Cardalis 10 mg/80 mg žvečljive tablete	10 mg	80 mg

Pomožne snovi:

Kakovostna sestava pomožnih snovi in drugih sestavin
laktoza monohidrat
celuloza, mikrokristalna
povidon K30
umetni okus govedine
stisnjen sladkor
krospovidon
magnezijev stearat

Rjave, okusne žvečljive tablete ovalne oblike z razdelilno zarezo.

Žvečljivo tableto je mogoče razdeliti na dve polovici.

3. KLINIČNI PODATKI

3.1 Ciljne živalske vrste

Psi.

3.2 Indikacije za uporabo za vsako ciljno živalsko vrsto

Zdravljenje kongestivnega srčnega popuščanja zaradi kronične degenerativne bolezni zaklopk pri psih (z diuretično podporo, če je to potrebno).

3.3 Kontraindikacije

Ne uporabite v obdobju brejosti in laktacije (glejte poglavje 3.7).

Ne uporabite pri psih, ki se jih uporablja ali so namenjeni za vzrejo.

Ne uporabite pri psih s hipoadrenokorticismom, hiperkaliemijo ali hiponatriemijo.

Ne uporabite skupaj z nesteroidnimi protivnetnimi zdravili (NSAID) pri psih z insuficienco ledvic.

Ne uporabite v primerih preobčutljivosti na zaviralce angiotenzin konvertaze (zaviralci ACE) ali na katero koli pomožno snov.

Ne uporabite v primeru srčnega popuščanja zaradi aortne ali pulmonarne stenoze.

3.4 Posebna opozorila

Jih ni.

3.5 Posebni previdnostni ukrepi

Posebni previdnostni ukrepi za varno uporabo pri ciljnih živalskih vrstah:

Pred začetkom zdravljenja s benazeprilom in spironolaktonom, je potrebno oceniti delovanje ledvic in nivo serumskega kalija, še posebno pri psih, ki so lahko oboleli za hipoadrenokorticismom, hiperkaliemijo ali hiponatriemijo. Za razliko od ljudi pri psih v kliničnih študijah s to kombinacijo ni bilo opaziti povečanega pojava hiperkaliemije. Kljub temu pa se priporoča redna kontrola delovanja ledvic in nivoja serumskega kalija pri psih z ledvično okvaro, saj je pri njih povečana verjetnost pojava hiperkaliemije med zdravljenjem s tem zdravilom.

Zaradi antiandrogenega učinka spironolaktona uporaba zdravila pri rastočih psih ni priporočljiva. V študiji varnosti na ciljnih živalskih vrstah so pri psih samcih, ki niso bili kastrirani in so prejeli spironolakton v priporočenem odmerku, opazili reverzibilno atrofijo prostate.

Zdravilo je treba uporabljati previdno pri psih z motnjami v delovanju jeter, saj lahko pride do sprememb obsežne biotransformacije spironolaktona v jetrih.

Posebni previdnostni ukrepi, ki jih mora izvajati oseba, ki živalim daje zdravilo:

Osebe z znano preobčutljivostjo na spironolakton ali benazepril naj se izogibajo stiku z zdravilom.

Nosečnice naj pazijo, da ne pride do nenamerne peroralne izpostavljenosti, saj je bilo ugotovljeno, da zaviralci ACE vplivajo na nerojenega otroka med nosečnostjo pri ljudeh.

Nenamerno zaužitje lahko, še posebni pri otrocih, vodi do neželenih dogodkov, kot so zaspanost, slabost, bruhanje, driska in kožni izpuščaji.

V primeru nenamernega zaužitja, se takoj posvetujte z zdravnikom in mu pokažite navodila za uporabo ali ovojnino.

Po uporabi si umijte roke.

Posebni previdnostni ukrepi za varovanje okolja:

Ni smiselno.

3.6 Neželeni dogodki

Psi:

Zelo redki (< 1 žival / 10 000 zdravljenih živali, vključno s posameznimi primeri):	bruhanje, driska srbenje letargija, utrujenost, anoreksija ataksija, nekoordiniranost povišan kreatinin ¹
---	--

¹Lahko se pojavi na začetku zdravljenja pri psih s kronično boleznijo ledvic zaradi delovanja benazeprila. Zmerno povečanje plazemske koncentracije kreatinina po dajanju zaviralcev ACE je združljivo z zmanjšanjem glomerulne hipertenzije, ki jo povzročijo ta zdravila, in zato ni nujno razlog za prekinitve zdravljenja, če ni prisotnih drugih znakov.

Poročanje o neželenih dogodkih je pomembno, saj omogoča stalno spremljanje varnosti zdravila. Poročila je treba poslati, po možnosti preko veterinarja, bodisi imetniku dovoljenja za promet z zdravilom, bodisi pristojnemu nacionalnemu organu prek nacionalnega sistema za poročanje. Glejte navodilo za uporabo za ustrezne kontaktne podatke.

3.7 Uporaba v obdobju brejosti, laktacije ali nesnosti

Brejost in laktacija:

Ne uporabite v obdobju brejosti in laktacije. Z laboratorijskimi študijami benazeprila na podganah so bili dokazani embriotoksični učinki (deformacija sečil plodu) pri odmerkih, ki niso toksični za mater.

3.8 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Furosemid je bil uporabljen v kombinaciji z benazepriljevimi kloridom in spironolaktonom pri psih s srčnim popuščanjem brez pojava kliničnih znakov neželenega medsebojnega delovanja.

Sočasna uporaba tega zdravila z drugimi antihipertenzivnimi učinkovinami (npr. zaviralci kalcijevih kanalčkov, betaadrenergični antagonisti ali diuretiki), anestetiki ali sedativi lahko vodi do dodatnih hipotenzivnih učinkov.

Sočasna uporaba tega zdravila z drugimi zdravili, ki zadržujejo kalij (kot so betaadrenergični antagonisti, zaviralci kalcijevih kanalčkov, antagonisti angiotenzinskih receptorjev) lahko vodi do hiperkaliemije (glej poglavje 3.5).

Sočasna uporaba tega zdravila z nesteroidnimi protivnetnimi zdravili (NSAID) lahko zmanjša njegov antihipertenzivni in natriuretični učinek ter poveča nivo serumskega kalija. Zato je treba pse, sočasno zdravljenje z nesteroidnimi protivnetnimi zdravili, skrbno spremljati in ustrezno hidrirati.

Dajanje deoksikortikosterona skupaj s tem zdravilom lahko vodi do zmernega zmanjšanja natriuretičnega učinka (zmanjšanje izločanja natrija z urinom) spironolaktona.

Spironolakton zmanjša izločanje digoksina in zato poveča plazemsko koncentracijo digoksina. Ker je terapevtski indeks za digoksin zelo ozek, je priporočljivo skrbno spremljanje psov, ki prejemajo digoksin in kombinacijo benazepriljevega klorida in spironolaktona.

Spironolakton lahko povzroči tako indukcijo kot inhibicijo encimov citokroma P450 in lahko vpliva na presnovo drugih snovi, ki se presnavljajo preko teh poti. Zato je treba to zdravilo skupaj z drugimi zdravili, ki inducirajo, zavirajo ali se presnavljajo preko teh encimov, uporabljati previdno.

3.9 Poti uporabe in odmerjanje

Peroralna uporaba.

Zdravilo s to kombinacijo naj se uporablja samo pri psih, ki potrebujejo obe učinkovini sočasno v določenem odmerku.

Žvečljive tablete dajemo psom enkrat dnevno v odmerku 0.25 mg/kg telesne mase benazepriljevega klorida (HCl) in 2 mg/kg telesne mase (t.m.) spironolaktona, po spodnji tabeli odmerjanja.

Žvečljive tablete dajemo skupaj s hrano, pomešane z manjšo količino hrane, ponujene psu tik pred glavnim obrokom ali pa skupaj s samim obrokom. Žvečljive tablete vsebujejo govejo aromo za

izboljšanje okusnosti in so jih v terenski študiji, narejeni pri psih s kronično degenerativno boleznijo zaklopk, psi v 92 % vzeli v celoti in prostovoljno skupaj z ali brez hrane.

Telesna masa (kg) psa	Jakost in število žvečljivih tablet, ki jih damo psu		
	Cardalis 2,5 mg/20 mg žvečljive tablete	Cardalis 5 mg/40 mg žvečljive tablete	Cardalis 10 mg/80 mg žvečljive tablete
2,5 - 5	½		
5 - 10	1		
10 - 20		1	
20 - 40			1
40 - 60			1 + ½
60 - 80			2

3.10 Simptomi prevelikega odmerjanja (ter morebitni ustrezni nujni ukrepi in protistrupi)

Po dajanju do 10-krat večjega odmerka od priporočenega (2,5 mg/kg t.m. benazeprilijevega klorida, 20 mg/kg t.m. spironolaktona) zdravim psom, so bili opaženi od odmerka odvisni neželeni dogodki (glejte poglavje 3.6).

Prekomerni dnevni odmerki, in sicer 6-kratniki (1,5 mg/kg t.m. benazeprilijevega klorida in 12 mg/kg t.m. spironolaktona) ter 10-kratniki (2,5 mg/kg t.m. benazeprilijevega klorida in 20 mg/kg t.m. spironolaktona) priporočenega odmerka, so pri zdravih psih povzročili rahlo, od odmerka odvisno, zmanjšanje mase rdečih krvnih celic.

To rahlo zmanjšanje pa je bilo prehodnega značaja, masa rdečih krvnih celic je ostala znotraj normale in ugotovitev ne šteje za klinično pomembno. Prav tako je bila opažena od odmerka odvisna, a zmerna kompenzatorna fiziološka hipertrofija glomerulozne cone nadledvičnih žlez, pri 3-kratnem in večjem odmerku od priporočenega odmerka. Ta hipertrofija ni povezana z nobeno patologijo in je bila reverzibilna po prekinitvi zdravljenja.

V primeru, da pes nenamerno zaužije večje število žvečljivih tablet zdravila, ni specifičnega protistrupa ali zdravljenja. Priporočljivo je sprožiti bruhanje in nato izprati želodec (odvisno od ocene tveganja) ter spremljati ravni elektrolitov.

Prav tako se uvede simptomatsko zdravljenje, npr. terapijo s tekočinami.

3.11 Posebne omejitve uporabe in posebni pogoji uporabe, vključno z omejitvami glede uporabe protimikrobnih zdravil in antiparazitikov, da se omeji tveganje za razvoj odpornosti

Ni smiselno.

3.12 Karenca

Ni smiselno.

4. FARMAKOLOŠKI PODATKI

4.1 Oznaka ATC vet: QC09BA07.

4.2 Farmakodinamika

Spironolakton in njegovi aktivni presnovki (vključno z 7- α -tiometil-spironolaktonom in kanrenonom) delujejo kot specifični antagonisti aldosterona, ki svoje učinke kažejo s kompetitivno vezavo na mineralokortikoidne receptorje v ledvicah, srcu in krvnih žilah. V ledvicah spironolakton inhibira aldosteronsko inducirano zadrževanje natrija, kar vodi k zvečanemu izločanju natrija in posledično

izločanju vode in zadrževanju kalija. Posledično zmanjšanje ekstracelularnega volumna zmanjša pritok v srce in pritisk v levem atriju. Rezultat je izboljšanje srčne funkcije. V kardiovaskularnem sistemu spironolakton prepreči škodljive učinke aldosterona. Čeprav natančen mehanizem delovanja še ni definiran, aldosteron pospešuje miokardno fibrozo, preoblikovanje miokarda in žil ter disfunkcijo endotelija. Pri eksperimentalnih modelih pri psih se je pokazalo, da dolgotrajno zdravljenje z antagonistami aldosterona prepreči progresivno disfunkcijo levega prekata in zmanjša preoblikovanje levega prekata pri psih s kronično srčno odpovedjo.

Benazepriljev klorid je prekursor, ki se hidrolizira *in vivo* v aktiven presnovek, benazeprilat. Benazeprilat je močan in selektiven zaviralec angiotenzin konvertaze (ACE), s čimer preprečuje pretvorbo neaktivnega angiotenzina I v aktivni angiotenzin II. Zato zavira učinke angiotenzina II, ki vključujejo vazokonstrikcijo arterij in ven, zadrževanje natrija in vode v ledvicah.

Zdravilo povzroči dolgotrajno zaviranje aktivnosti ACE v plazmi pri psih, z več kot 95 % zaviranjem ob najvišjem učinku in pomembno aktivnostjo (> 80 %) še 24 ur po odmerku.

Kombinacija spironolaktona in benazeprila je koristna, saj oba delujeta na renin-angiotenzin-aldosteronski sistem (RAAS), vendar na različnih nivojih kaskade.

Benazepril deluje tako, da preprečuje nastajanje angiotenzina II, zavira škodljive učinke vazokonstrikcije in spodbujanja sproščanja aldosterona. Vendar sproščanje aldosterona ni popolnoma nadzorovano z zaviralci ACE, saj angiotenzin II nastaja tudi v poteh, ki ne vključujejo ACE, temveč himazo (fenomen poznan kot "preboj aldosterona"). Sproščanje aldosterona lahko stimulirajo tudi drugi faktorji, ne le angiotenzin II, kot sta opazno povišanje K⁺ ali ACTH. Da bi dosegli bolj popolno zaviranje škodljivih učinkov prevelike aktivnosti RAAS, ki se pojavi ob srčnem popuščanju, je priporočljivo uporabiti antagoniste aldosterona, kot je spironolakton, sočasno z zaviralci ACE, da se specifično blokira učinke aldosterona (ne glede na izvor), preko kompetitivnega antagonizma na mineralokortikoidnih receptorjih. Klinične študije časa preživetja so pokazale, da taka kombinacija poveča pričakovano življenjsko dobo psov s kongestivnim srčnim popuščanjem z 89 % zmanjšanjem relativnega tveganja umrljivosti zaradi bolezni srca, ocenjeno pri psih, zdravljenih s spironolaktonom v kombinaciji z benazepriljevim kloridom, v primerjavi s psi, zdravljenimi z benazepriljevim kloridom samim (umrljivost je bila klasificirana kot smrt ali evtanazija zaradi odpovedi srca). Prav tako je opaženo hitrejše izboljšanje kašlja in aktivnosti in počasnejša degradacija kašlja, srčnih zvokov in apetita.

Pri zdravljenih živalih lahko opazimo rahlo povečanje aldosterona v krvi. To naj bi se pojavilo zaradi aktivacije povratnih mehanizmov brez neželenih kliničnih posledic. Pri velikih odmerkih se lahko pojavi od odmerka odvisna hipertrofija glomerulozne cone nadledvičnih žlez. V terenski študiji, narejeni pri psih s kronično degenerativno boleznijo zaklopka, je 85,9 % psov pokazalo dobro skladnost z zdravljenjem (≥ 90 % predpisanih žvečljivih tablet je bilo uspešno odmerjenih) v obdobju treh mesecev.

4.3 Farmakokinetika

Farmakokinetika spironolaktona temelji na njegovih presnovkih, ker je sam spironolakton nestabilen.

Absorpcija

Po peroralnem dajanju spironolaktona psom se je pokazalo, da trije presnovki dosežejo nivoje od 32 % do 49 % danega odmerka. Hrana poveča biološko uporabnost od 80 % do 90 %. Po peroralnem dajanju 2 to 4 mg/kg, se absorpcija poveša linearno.

Po večkratnih peroralnih odmerkih 2 mg spironolaktona na kg (z 0,25 mg benazepriljevega klorida na kg) 7 zaporednih dni, ni bilo opaziti akumulacije. Primarni presnovek 7- α -tiometil-spironolakton v stanju dinamičnega ravnovesja doseže povprečno C_{max} 324 mcg/l v 2 urah po odmerjanju, primarni presnovek kanrenon pa doseže povprečno C_{max} 66 mcg/l v 4 urah po odmerjanju. Stanje dinamičnega ravnovesja je doseženo v 2 dneh.

Po peroralnem zaužitju benazeprilijevega klorida so najvišje vrednosti benazeprila dosežene hitro in se hitro znižajo, ko jetrni encimi učinkovino delno pretvorijo v benazeprilat. Preostanek sestavljajo nespremenjen benazepril in hidrofilni presnovki. Sistemska biološka uporabnost benazeprila je nepopolna zaradi nepopolne absorpcije in presnove prvega prehoda. Ni pomembne razlike v farmakokinetiki benazeprilata, če benazepriljev klorid damo nahranjenemu ali teščemu psu.

Po večkratnih peroralnih odmerkih 0,25 mg benazeprilijevega klorida na kg (z 2 mg spironolaktona na kg) 7 zaporednih dni, je najvišja koncentracija benazeprila (C_{max} 52,4 ng/ml) dosežena v T_{max} 1,4 urah.

Distribucija

Povprečen volumen distribucije 7- α -tiometil-spironolaktona je približno 153 litrov, kanrenona pa približno 177 litrov. Povprečen čas obstanka presnovkov je od 9 do 14 ur in se preferenčno distribuira v gastrointestinalni trakt, ledvice, jetra in nadledvične žleze.

Benazepril in benazeprilat se hitro distribuira, v glavnem v jetra in ledvice.

Biotransformacija

Spironolakton se hitro in v celoti presnovi v jetrih v aktivna presnovka, 7- α -tiometil-spironolakton in kanrenon, ki sta primarna presnovka pri psih. Po hkratnem dajanju spironolaktona (2 mg/kg t.m.) in benazeprilijevega klorida (0,25 mg/kg t.m.) je bil terminalni razpolovni plazemski čas ($t_{1/2}$) 7 ur za kanrenon in 6 ur za 7- α -tiometil-spironolakton.

Koncentracije benazeprilata se znižajo v dveh fazah: začetna hitra faza predstavlja izločitev proste učinkovine, končna faza pa odraža sprostitev benazeprilata, ki je bil vezan na ACE, predvsem v tkivih. Po hkratnem dajanju spironolaktona (2 mg/kg t.m.) in benazeprilijevega klorida (0,25 mg/kg t.m.) je terminalni razpolovni plazemski čas benazeprilata ($t_{1/2}$) 18 ur. Benazepril in benazeprilat se v veliki meri vežeta na proteine v plazmi, v tkivih pa se nahajata predvsem v jetrih in ledvicah.

Večkratno dajanje benazeprila vodi do rahle bioakumulacije benazeprilata. Stanje dinamičnega ravnovesja je doseženo v nekaj dneh.

Izločanje

Spironolakton se največ izloča v obliki presnovkov. Plazemski očistek kanrenona je 1,5 l/h/kg t.m., plazemski očistek 7- α -tiometil-spironolaktona pa 0,9 l/h/kg t.m. Po peroralnem dajanju radiološko označenega spironolaktona psom so ugotovili 70 % odmerka v blatu in 20 % v urinu.

Benazeprilat se izloča preko žolča in urina pri psih. Izločanje benazeprilata pri psih z okvaro ledvic ni ovirano, zato v primeru okvare ledvic ni potrebno prilagajati odmerka benazeprila.

5. FARMACEVTSKI PODATKI

5.1 Glavne inkompatibilnosti

Ni smiselno.

5.2 Rok uporabnosti

Rok uporabnosti zdravila v pakiranju za prodajo: 2 leti.

Rok uporabnosti po prvem odpiranju stične ovojnine: 6 mesecev.

5.3 Posebna navodila za shranjevanje

Za shranjevanje zdravila niso potrebna posebna navodila.

5.4 Vrsta in sestava stične ovojnine

Bela plastenka (iz HDPE) z zaporko, varno za otroke, v kartonski škatli.

Velikosti pakiranja po 30 in 90 žvečljivih tablet v jakosti 2,5 mg/20 mg, 5 mg/40 mg ali 10 mg/80 mg.

Ni nujno, da so v prometu vsa navedena pakiranja.

5.5 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje neporabljenega zdravila ali odpadnih snovi, ki nastanejo pri uporabi teh zdravil

Ne odvrzite zdravila v odpadno vodo ali med gospodinjske odpadke.

Vsako neporabljeno zdravilo za uporabo v veterinarski medicini ali odpadne snovi, ki nastanejo pri uporabi tega zdravila, je treba odstraniti po sistemu vračanja zdravil v skladu z lokalnimi zahtevami oziroma morebitnimi nacionalnimi sistemi zbiranja, ki se uporabljajo za zadevno zdravilo.

6. IME IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET

Ceva Santé Animale

7. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJ(A) ZA PROMET

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

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

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

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

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

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

8. DATUM PRIDOBITVE DOVOLJENJA ZA PROMET

Datum pridobitve dovoljenja za promet: 23/07/2012

9. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA POVZETKA GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

{DD/MM/LLLL}

10. RAZVRSTITEV ZDRAVIL ZA UPORABO V VETERINARSKI MEDICINI

Na veterinarski recept.

Podrobne informacije o tem zdravilu so na voljo v zbirki podatkov Unije o zdravilih (<https://medicines.health.europa.eu/veterinary>).

PRILOGA II

DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Jih ni.

PRILOGA III
OZNAČEVANJE IN NAVODILO ZA UPORABO

A. OZNAČEVANJE

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI

Kartonska škatla z 1 plastenko po 30 žvečljivih tablet
Kartonska škatla z 1 plastenko po 90 žvečljivih tablet

1. IME ZDRAVILA ZA UPORABO V VETERINARSKI MEDICINI

Cardalis 2,5 mg/20 mg žvečljive tablete
Cardalis 5 mg/40 mg žvečljive tablete
Cardalis 10 mg/80 mg žvečljive tablete

2. NAVEDBA UČINKOVIN

Vsaka žvečljiva tableta vsebuje:

Telesna masa psa od 2,5 do 10 kg: benazeprilijev klorid 2,5 mg, spironolakton 20 mg
Telesna masa psa od 10 do 20 kg: benazeprilijev klorid 5 mg, spironolakton 40 mg
Telesna masa psa od 20 do 80 kg: benazeprilijev klorid 10 mg, spironolakton 80 mg

3. VELIKOST PAKIRANJA

30 žvečljivih tablet
90 žvečljivih tablet

4. CILJNE ŽIVALSKÉ VRSTE

Psi

5. INDIKACIJE**6. POTI UPORABE**

Peroralna uporaba.

7. KARENCA**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

Exp. {mm/llll}
Odrpto zdravilo uporabite v 6 mesecih.
Odrpto zdravilo uporabite do ...

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

10. BESEDILO “PRED UPORABO PREBERITE NAVODILO ZA UPORABO”

Pred uporabo preberite navodilo za uporabo.

11. BESEDILO “SAMO ZA ŽIVALI”

Samo za živali.

12. BESEDILO “ZDRAVILO SHRANJUJTE NEDOSEGLJIVO OTROKOM ”

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom.

13. IME IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET



Ceva Santé Animale

14. ŠTEVILKA DOVOLJENJA ZA PROMET

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

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

EU/2/12/142/003 (1 x 30 žvečljivih tablet 5 mg/40 mg)

EU/2/12/142/004 (1 x 90 žvečljivih tablet 5 mg/40 mg)

EU/2/12/142/005 (1 x 30 žvečljivih tablet 10 mg/80 mg)

EU/2/12/142/006 (1 x 90 žvečljivih tablet 10 mg/80 mg)

15. ŠTEVILKA SERIJE

Lot {številka}

PODATKI NA STIČNI OZ. PRIMARNI OVOJNINI

Plastenka po 30 žvečljivih tablet

Plastenka po 90 žvečljivih tablet

1. IME ZDRAVILA ZA UPORABO V VETERINARSKI MEDICINI

Cardalis 2,5 mg/20 mg žvečljive tablete

Cardalis 5 mg/40 mg žvečljive tablete

Cardalis 10 mg/80 mg žvečljive tablete

2. NAVEDBA UČINKOVIN

Vsaka žvečljiva tableta vsebuje:

Telesna masa psa od 2,5 do 10 kg: benazeprilijev klorid 2,5 mg, spironolakton 20 mg

Telesna masa psa od 10 do 20 kg: benazeprilijev klorid 5 mg, spironolakton 40 mg

Telesna masa psa od 20 do 80 kg: benazeprilijev klorid 10 mg, spironolakton 80 mg

3. CILJNE ŽIVALSKÉ VRSTE

Psi.

4. POTI UPORABE

Pred uporabo preberite navodilo za uporabo.

5. KARENCA

6. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

Exp. {mm/llll}

Odrpto zdravilo uporabite do ...

7. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

8. IME IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET



Ceva Santé Animale

9. ŠTEVILKA SERIJE

Lot {številka}

B. NAVODILO ZA UPORABO

NAVODILO ZA UPORABO

1. Ime zdravila za uporabo v veterinarski medicini

Cardalis 2,5 mg/20 mg žvečljive tablete za pse
Cardalis 5 mg/40 mg žvečljive tablete za pse
Cardalis 10 mg/80 mg žvečljive tablete za pse

2. Sestava

Vsaka žvečljiva tableta vsebuje:

Učinkovine:

	Benazepriljev klorid (HCl) (benazeprilum HCl)	Spirolakton (spironolactonum)
Cardalis 2,5 mg/20 mg žvečljive tablete	2,5 mg	20 mg
Cardalis 5 mg/40 mg žvečljive tablete	5 mg	40 mg
Cardalis 10 mg/80 mg žvečljive tablete	10 mg	80 mg

Tablete so rjave, okusne, ovalne oblike, z razdelilno zarezo in žvečljive. Žvečljivo tableto je mogoče razdeliti na dve polovici.

3. Ciljne živalske vrste

Psi.

4. Indikacije

Zdravljenje kongestivnega srčnega popuščanja zaradi kronične degenerativne bolezni zaklopk pri psih (z diuretično podporo, če je to potrebno).

5. Kontraindikacije

Ne uporabite v obdobju brejosti in laktacije (glej poglavje "Brejost in laktacija").
Ne uporabite pri psih, ki se jih uporablja ali so namenjeni za vzrejo.
Ne uporabite pri psih s hipoadrenokorticismom, hiperkaliemijo ali hiponatriemijo.
Ne uporabite skupaj z nesteroidnimi protivnetnimi zdravili (NSAID) pri psih z insuficienco ledvic.
Ne uporabite v primerih preobčutljivosti na zaviralce angiotenzin konvertaze (zaviralci ACE) ali na katero koli pomožno snov.
Ne uporabite v primerih srčnega popuščanja zaradi aortne ali pulmonarne stenoze.

6. Posebna opozorila

Posebni previdnostni ukrepi za varno uporabo pri ciljnih živalskih vrstah:

Pred začetkom zdravljenja s benazepriljevim kloridom in spironolaktonom, je potrebno oceniti delovanje ledvic in nivo serumskega kalija, še posebno pri psih, ki so lahko oboleli za hipoadrenokorticismom, hiperkaliemijo ali hiponatriemijo. Za razliko od ljudi pri psih v kliničnih študijah s to kombinacijo ni bilo opaziti povečanega pojava hiperkaliemije. Kljub temu, pa se priporoča redna kontrola delovanja ledvic in nivoja serumskega kalija pri psih z ledvično okvaro, saj je pri njih povečana verjetnost pojava hiperkaliemije med zdravljenjem s tem zdravilom.

Zaradi antiandrogenega učinka spironolaktona uporaba zdravila pri rastočih psih ni priporočljiva. V študiji varnosti na ciljnih živalskih vrstah so pri psih samcih, ki niso bili kastrirani in so prejeli spironolakton v priporočenem odmerku, opazili reverzibilno atrofijo prostate.

Zdravilo je treba uporabljati previdno pri psih z motnjami v delovanju jeter, saj lahko pride do sprememb obsežne biotransformacije spironolaktona v jetrih.

Posebni previdnostni ukrepi, ki jih mora izvajati oseba, ki živalim daje zdravilo:

Osebe z znano preobčutljivostjo na spironolakton ali benazepril naj se izogibajo stiku z zdravilom.

Nosečnice naj pazijo, da ne pride do nenamerne peroralne izpostavljenosti, saj je bilo ugotovljeno, da zaviralci ACE vplivajo na nerojenega otroka med nosečnostjo pri ljudeh.

Nenamerno zaužitje lahko, še posebej pri otrocih, vodi do neželenih dogodkov, kot so zaspanost, slabost, bruhanje, driska in kožni izpuščaji.

V primeru nenamernega zaužitja, se takoj posvetujte z zdravnikom in mu pokažite navodila za uporabo ali ovojnino.

Po uporabi si umijte roke.

Brejost in laktacija:

Ne uporabite v obdobju brejosti in laktacije. Z laboratorijskimi študijami benazeprilijevega klorida na podganah so bili dokazani embriotoksični učinki (deformacija sečil plodu) pri odmerkih, ki niso toksični za mater.

Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij:

Furosemid je bil uporabljen v kombinaciji z benazeprilijevim kloridom in spironolaktonom pri psih s srčnim popuščanjem brez pojava kliničnih znakov neželenega medsebojnega delovanja.

Sočasna uporaba tega zdravila z drugimi antihipertenzivnimi učinkovinami (npr. zaviralci kalcijevih kanalčkov, betaadrenergični antagonisti ali diuretiki), anestetiki ali sedativi lahko vodi do dodatnih hipotenzivnih učinkov.

Sočasna uporaba tega zdravila z drugimi zdravili, ki zadržujejo kalij (kot so betaadrenergični antagonisti, zaviralci kalcijevih kanalčkov, antagonisti angiotenzinskih receptorjev) lahko vodi do hiperkaliemije (glej poglavje "Posebni previdnostni ukrepi za varno uporabo pri ciljnih živalskih vrstah").

Sočasna uporaba tega zdravila z nesteroidnimi protivnetnimi zdravili (NSAID) lahko zmanjša njegov antihipertenzivni in natriuretični učinek ter poveča nivo serumskega kalija. Zato je treba pse, sočasno zdravljeni z nesteroidnimi protivnetnimi zdravili, skrbno spremljati in ustrezno hidrirati.

Dajanje deoksikortikosterona skupaj s tem zdravilom lahko vodi do zmernega zmanjšanja natriuretičnega učinka (zmanjšanje izločanja natrija z urinom) spironolaktona.

Spironolakton zmanjša izločanje digoksina in zato poveča plazemsko koncentracijo digoksina. Ker je terapevtski indeks za digoksin zelo ozek, je priporočljivo skrbno spremljanje psov, ki prejemajo digoksin in kombinacijo benazeprilijevega klorida in spironolaktona.

Spironolakton lahko povzroči tako indukcijo kot inhibicijo encimov citokroma P450 in lahko vpliva na presnovo drugih snovi, ki se presnavljajo preko teh poti. Zato je treba to zdravilo skupaj z drugimi zdravili, ki inducirajo, zavirajo ali se presnavljajo s temi encimi, uporabljati previdno.

Preveliko odmerjanje:

Po dajanju do 10-krat večjega odmerka od priporočenega (2,5 mg/kg t.m. benazeprilijevega klorida, 20 mg/kg t.m. spironolaktona) zdravim psom, so bili opaženi od odmerka odvisni neželeni dogodki, glejte poglavje "Neželeni dogodki".

Prekomerni dnevni odmerki, in sicer 6-kratniki (1,5 mg/kg t.m. benazeprilijevega klorida, 12 mg/kg t.m. spironolaktona) ter 10-kratniki (2,5 mg/kg t.m. benazeprilijevega klorida in 20 mg/kg t.m. spironolaktona) priporočenega odmerka, so pri zdravih psih povzročili rahlo, od odmerka odvisno,

zmanjšanje mase rdečih krvnih celic. To rahlo zmanjšanje pa je bilo prehodnega značaja, masa rdečih krvnih celic je ostala znotraj normale in ugotovitev ne šteje za klinično pomembno.

Prav tako je bila opažena od odmerka odvisna, a zmerna kompenzatorna fiziološka hipertrofija glomerulozne cone nadledvičnih žlez, pri 3-kratnem in večjem odmerku od priporočenega odmerka. Ta hipertrofija ni povezana z nobeno patologijo in je bila reverzibilna po prekinitvi zdravljenja. V primeru, da pes nenamerno zaužije večje število žvečljivih tablet zdravila, ni specifičnega protistrupa ali zdravljenja. Priporočljivo je sprožiti bruhanje in nato izprati želodec (odvisno od ocene tveganja) ter spremljati ravni elektrolitov.

Prav tako se uvede simptomatsko zdravljenje, npr. terapijo s tekočinami.

7. Neželeni dogodki

Psi:

Zelo redki (< 1 žival / 10 000 zdravljenih živali, vključno s posameznimi primeri):	bruhanje, driska srbenje letargija, utrujenost, anoreksija ataksija, nekoordiniranost povišan kreatinin ¹
---	--

¹Lahko se pojavi na začetku zdravljenja pri psih s kronično boleznijo ledvic zaradi delovanja benazeprila. Zmerno povečanje plazemske koncentracije kreatinina po dajanju zaviralcev ACE je združljivo z zmanjšanjem glomerulne hipertenzije, ki jo povzročijo ta zdravila, in zato ni nujno razlog za prekinitve zdravljenja, če ni prisotnih drugih znakov.

Poročanje o neželenih dogodkih je pomembno, saj omogoča stalno spremljanje varnosti zdravila. Če opazite kakršne koli neželene učinke, tudi tiste, ki niso navedeni v tem navodilu za uporabo, ali mislite, da zdravilo ni delovalo, se najprej obrnite na svojega veterinarja. O vseh neželenih dogodkih lahko poročate tudi imetniku dovoljenja za promet z zdravilom, pri čemer uporabite kontaktne podatke na koncu tega navodila za uporabo, ali preko nacionalnega sistema za poročanje: {podatki nacionalnega sistema }

8. Odmerki za posamezno živalsko vrsto, poti in način uporabe zdravila

Zdravilo s to kombinacijo naj se uporablja samo pri psih, ki potrebujejo obe učinkovini sočasno v določenem odmerku.

Peroralna uporaba.

Žvečljive tablete dajemo psom enkrat dnevno v odmerku 0,25 mg/kg telesne mase benazeprilijevega klorida (HCl) in 2 mg/kg telesne mase (t.m.) spironolaktone po spodnji tabeli odmerjanja.

Telesna masa (kg) psa	Jakost in število žvečljivih tablet, ki jih damo psu		
	Cardalis 2,5 mg/20 mg žvečljive tablete	Cardalis 5 mg/40 mg žvečljive tablete	Cardalis 10 mg/80 mg žvečljive tablete
2,5 - 5	½		
5 - 10	1		
10 - 20		1	
20 - 40			1
40 - 60			1 + ½
60 - 80			2

9. Nasvet o pravilni uporabi zdravila

Žvečljive tablete dajemo pomešane z manjšo količino hrane ponujene psu tik pred glavnim obrokom ali pa s samim obrokom. Žvečljive tablete vsebujejo govejo aromo za izboljšanje okusnosti in so jih v terenski študiji, narejeni pri psih s kronično degenerativno boleznijo zaklopk, psi v 92 % vzeli v celoti in prostovoljno skupaj z ali brez hrane.

10. Karenca

Ni smiselno.

11. Posebna navodila za shranjevanje

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom.

Za shranjevanje zdravila niso potrebna posebna navodila.

Tega zdravila ne smete uporabljati po datumu izteka roka uporabnosti, ki je naveden na škatli in platenki po Exp. Rok uporabnosti zdravila se nanaša na zadnji dan v navedenem mesecu.

Rok uporabnosti po prvem odpiranju stične ovojnine: 6 mesecev.

12. Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje

Ne odvrzite zdravila v odpadno vodo ali med gospodinjske odpadke.

Vsako neporabljeno zdravilo za uporabo v veterinarski medicini ali odpadne snovi, ki nastanejo pri uporabi tega zdravila, je treba odstraniti po sistemu vračanja zdravil v skladu z lokalnimi zahtevami oziroma morebitnimi nacionalnimi sistemi zbiranja, ki se uporabljajo za zadevno zdravilo. Ti ukrepi pomagajo varovati okolje.

Glede odstranjevanja zdravil, ki jih ne uporabljate več, se posvetujte z veterinarjem ali farmacevtom.

13. Razvrstitev zdravil za uporabo v veterinarski medicini

Na veterinarski recept.

14. Številka dovoljenja za promet in velikosti pakiranja

EU/2/12/142/001-006

Kartonska škatla vsebuje 30 ali 90 žvečljivih tablet v jakosti 2,5 mg/20 mg, 5 mg/40 mg ali 10 mg/80 mg. Platenka ima zaporko, varno za otroke.

Ni nujno, da so v prometu vsa navedena pakiranja.

15. Datum zadnje revizije besedila navodila za uporabo

{MM/LLLL}

Podrobne informacije o tem zdravilu so na voljo v zbirki podatkov Unije o zdravilih (<https://medicines.health.europa.eu/veterinary>).

16. Kontaktni podatki

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom in proizvajalec, odgovoren za sproščanje serij, ter kontaktni podatki za sporočanje domnevnih neželenih učinkov:

Ceva Santé Animale
10, av. de La Ballastière
33500 Libourne
Francija
Tel: +800 35 22 11 51
E-mail: pharmacovigilance@ceva.com

17. Druge informacije

Farmakodinamika

Spironolakton in njegovi aktivni presnovki (vključno z 7- α -tiometil-spironolaktonom in kanrenonom) delujejo kot specifični antagonisti aldosterona, ki svoje učinke kažejo s kompetitivno vezavo na mineralokortikoidne receptorje v ledvicah, srcu in krvnih žilah. V ledvicah spironolakton inhibira aldosteronsko inducirano zadrževanje natrija, kar vodi k zvečanemu izločanju natrija in posledično izločanju vode in zadrževanju kalija. Posledično zmanjšanje ekstracelularnega volumna zmanjša pritok v srce in pritisk v levem atriju. Rezultat je izboljšanje srčne funkcije. V kardiovaskularnem sistemu spironolakton prepreči škodljive učinke aldosterona. Čeprav natančen mehanizem delovanja še ni definiran, aldosteron pospešuje miokardno fibrozo, preoblikovanje miokarda in žil ter disfunkcijo endotelija. Pri eksperimentalnih modelih pri psih se je pokazalo, da dolgotrajno zdravljenje z antagonisti aldosterona prepreči progresivno disfunkcijo levega prekata in zmanjša preoblikovanje levega prekata pri psih s kronično srčno odpovedjo.

Benazepriljev klorid je prekursor, ki se hidrolizira *in vivo* v aktiven presnovek, benazeprilat.

Benazeprilat je močan in selektiven zaviralec angiotenzin konvertaze (ACE), s čimer preprečuje pretvorbo neaktivnega angiotenzina I v aktivni angiotenzin II. Zato zavira učinke angiotenzina II, ki vključujejo vazokonstrikcijo arterij in ven, zadrževanje natrija in vode v ledvicah.

Zdravilo povzroči dolgotrajno zaviranje aktivnosti ACE v plazmi pri psih, z več kot 95 % zaviranjem ob najvišjem učinku in pomembno aktivnostjo (> 80 %) še 24 ur po odmerku.

Kombinacija spironolaktona in benazeprila je koristna, saj oba delujeta na renin-angiotenzin-aldosteronski sistem (RAAS), vendar na različnih nivojih kaskade.

Benazepril deluje tako, da preprečuje nastajanje angiotenzina II, zavira škodljive učinke vazokonstrikcije in spodbujanja sproščanja aldosterona. Vendar sproščanje aldosterona ni popolnoma nadzorovano z zaviralci ACE, saj angiotenzin II nastaja tudi v poteh, ki ne vključujejo ACE, temveč himazo (fenomen poznan kot "preboj aldosterona"). Sproščanje aldosterona lahko stimulirajo tudi drugi faktorji, ne le angiotenzin II, kot sta opazno povišanje K⁺ ali ACTH. Da bi dosegli bolj popolno zaviranje škodljivih učinkov prevelike aktivnosti RAAS, ki se pojavi ob srčnem popuščanju, je priporočljivo uporabiti antagoniste aldosterona, kot je spironolakton, sočasno z zaviralci ACE, da se specifično blokira učinke aldosterona (ne glede na izvor), preko kompetitivnega antagonizma na mineralokortikoidnih receptorjih. Klinične študije časa preživetja so pokazale, da taka kombinacija poveča pričakovano življenjsko dobo psov s kongestivnim srčnim popuščanjem z 89 % zmanjšanjem relativnega tveganja umrljivosti zaradi bolezni srca, ocenjeno pri psih, zdravljenih s spironolaktonom v kombinaciji z benazepriljevim kloridom, v primerjavi s psi, zdravljenimi z benazepriljevim kloridom samim (umrljivost je bila klasificirana kot smrt ali evtanazija zaradi odpovedi srca). Prav tako je opaženo hitrejše izboljšanje kašlja in aktivnosti in počasnejša degradacija kašlja, srčnih zvokov in apetita.

Pri zdravljenih živalih lahko opazimo rahlo povečanje aldosterona v krvi. To naj bi se pojavilo zaradi aktivacije povratnih mehanizmov brez neželenih kliničnih posledic. Pri velikih odmerkih se lahko pojavi od odmerka odvisna hipertrofija glomerulozne cone nadledvičnih žlez. V terenski študiji,

narejeni pri psih s kronično degenerativno boleznijo zaklopk, je 85,9 % psov pokazalo dobro skladnost z zdravljenjem (≥ 90 % predpisanih žvečljivih tablet je bilo uspešno odmerjenih) v obdobju treh mesecev.