PRILOG I

SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA PROIZVODA

1. NAZIV VETERINARSKO-MEDICINSKOG PROIZVODA

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

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Svaka tableta za žvakanje sadrži:

Djelatne tvari:

	Benazepril hidroklorid (HCl) (benazeprilum HCl)	**Spironolakton** (spironolactonum)
Cardalis 2,5 mg/20 mg tablete za žvakanje	2,5 mg	20 mg
Cardalis 5 mg/40 mg tablete za žvakanje	5 mg	40 mg
Cardalis 10 mg/80 mg tablete za žvakanje	10 mg	80 mg

Pomoćne tvari:

Kvalitativni sastav pomoćnih tvari i drugih sastojaka
Laktoza monohidrat
Celuloza, mikrokristalična
Povidon K30
Aroma s okusom govedine
Stisnuti šećer
Krospovidon
Magnezijev stearat

Smeđe, duguljaste tablete za žvakanje s umjetnim okusom s jednom razdjelnom crtom.

Tablete za žvakanje se mogu podijeliti na dvije jednake polovice.

3. KLINIČKI PODATCI

3.1 Ciljne vrsta životinja

Psi.

3.2 Indikacije za primjenu za svaku ciljnu vrstu životinja

Za liječenje kongestivnog zatajenja srca uzrokovanog kroničnom degenerativnom bolesti zalistaka u pasa (prema potrebi s diuretskom potporom).

3.3 Kontraindikacije

Ne primjenjivati tijekom graviditeta i laktacije (vidjeti dio 3.7).
Ne primjenjivati u pasa koji su namijenjeni za razmnožavanje.
Ne primjenjivati u pasa koji pate od hipoadrenokorticizma, hiperkalijemije ili hiponatrijemije.
Ne primjenjivati u kombinaciji s nesteroidnim protuupalnim lijekovima (NSAIDs), psima s oštećenom funkcijom bubrega.

Ne primjenjivati u slučajevima preosjetljivosti na inhibitore angiotenzin konvertirajućeg enzima (ACE inhibitori) ili na bilo koju pomoćnu tvar.
Ne primjenjivati u slučajevima zatajenja minutnog volumena srca uzrokovanog stenozom aorte ili plućne arterije.

3.4 Posebna upozorenja

Nema.

3.5 Posebne mjere opreza prilikom primjene

Posebne mjere opreza za neškodljivu primjenu u ciljnih vrsta životinja:

Prije početka liječenja benazeprilom i spironolaktonom treba procijeniti serumske razine kalija, posebice u pasa koji mogu patiti od hipoadrenokorticizma, hiperkalijemije ili hiponatrijemije. Za razliku od ljudi, povećana pojavnost hiperkalijemije nije uočena u kliničkim ispitivanjima provedenim na psima s ovom kombinacijom djelatnih tvari. Međutim, preporučuje se redoviti nadzor bubrežne funkcije i serumskih razina kalija u pasa s oštećenjem bubrega jer mogu biti pod povećanim rizikom od hiperkalijemije, tijekom liječenja ovim veterinarsko-medicinskim proizvodom.

Zbog antiandrogenog učinka spironolaktona ne preporučuje se primjenjivati veterinarsko medicinski proizvod psima u razvoju.
Reverzibilna atrofija prostate u svih mužjaka tretiranih spironolaktonom zabilježena je u ispitivanju neškodljivosti ciljnih životinja na preporučenu dozu.

Veterinarsko-medicinski proizvod treba koristiti s oprezom u pasa s oštećenjem jetre jer može promijeniti ekstenzivnu biotransformaciju spironolaktona u jetri.

Posebne mjere opreza koje mora poduzeti osoba koja primjenjuje veterinarsko-medicinski proizvod u životinja:

Osobe preosjetljive na benazepril ili spironolakton trebaju izbjegavati kontakt s veterinarsko-medicinskim proizvodom.

Trudnice ne smiju primjenjivati veterinarsko-medicinski proizvod kako bi izbjegle slučajnu peroralnu izloženost jer je utvrđeno da ACE inhibitori utječu na nerođeno dijete tijekom trudnoće.

Nehotično gutanje, posebno u djece, može dovesti do nuspojava kao što su pospanost, mučnina, povraćanje, proljev i kožni osip.

U slučaju da se nehotice proguta, odmah potražite savjet liječnika i pokažite mu uputu o VMP-u ili etiketu.

Nakon primjene proizvoda operite ruke.

Posebne mjere opreza za zaštitu okoliša:

Nije primjenjivo.

3.6 Štetni događaji

Psi:

Vrlo rijetko (< 1 životinja / 10 000 tretiranih životinja, uključujući izolirane	Povraćanje, proljev Svrbež Letargija, znakovi umora, anoreksija

slučajeve):	Ataksija, nekoordinacija Povišeni kreatinin[1]

[1] Može se pojaviti na početku terapije kod pasa s kroničnom bolesti bubrega, zbog djelovanja benazeprila. Umjereni porast koncentracije kreatinina u plazmi nakon primjene ACE inhibitora povezan je sa smanjenjem glomerularne hipertenzije izazvane ovim lijekom te nije nužno pojavljivanje ostalih znakova za prestanak terapije.

Važno je prijaviti štetne događaje. Time se omogućuje kontinuirano praćenje neškodljivosti veterinarsko-medicinskog proizvoda. Prijave treba poslati, po mogućnosti putem veterinara, nositelju odobrenja za stavljanje u promet ili nacionalnom nadležnom tijelu putem nacionalnog sustava za prijavljivanje. Odgovarajuće podatke za kontakt možete pronaći u zadnjem odjeljku 16 upute o VMP-u.

3.7 Primjena tijekom graviditeta, laktacije ili nesenja

Ne primjenjivati tijekom graviditeta i laktacije. Laboratorijskim pokusima na štakorima dokazan je fetotoksični učinak (malformacija urinarnog trakta fetusa).

3.8 Interakcija s drugim veterinarsko-medicinskim proizvodima i drugi oblici interakcije

Nema nikakvih kliničkih dokaza ili drugih neželjenih reakcija prilikom korištenja furosemida u kombinaciji s benazepril hidrokloridom i spironolaktonom u pasa sa zatajenjem srca.

Istovremena primjena ovog veterinarsko-medicinskog proizvoda s drugim antihipertenzivima (primjerice blokatorima kalcijevih kanala, β -blokatorima ili diureticima), anesteticima ili sedativima može potencijalno dovesti do dodatnih hipotenzivnih učinaka.

Istovremena primjena ovog veterinarsko-medicinskog proizvoda s drugim terapijama koje smanjuju kalij (poput ß -blokatora, blokatora kalcijevih kanala, blokatora angiotenzinskih receptora) može potencijalno dovesti do hiperkalijemije (vidjeti odlomak 3.5).

Istovremena primjena nesteroidnih protuupalnih lijekova s ovim veterinarsko-medicinskim proizvodom može smanjiti njegov antihipertenzivni, natriuretički učinak i povećati razinu kalija u serumu. Stoga, psi koji su istovremeno liječeni s nesteroidnim protuupalnim lijekovima treba pomno pratiti i pravilno hidrirati.

Primjena deoksikortikosterona s veterinarsko-medicinskim proizvodom može dovesti do umjerenog smanjenja natriuretičkih učinaka (smanjenje izlučivanja natrija urinom) spironolaktona.

Spironolakton smanjujeeliminaciju digoksina i tako povećava koncentraciju digoksina u plazmi. S obzirom da je terapijski indeks digoksina vrlo uzak, preporučuje se pomno praćenje pasa koji primaju i digoksin i kombinaciju benazepril hidroklorida i spironolaktona.

Spironolakton može uzrokovati i indukciju i inhibiciju enzima citokroma P450 te može utjecati na metabolizam drugih tvari koje koriste ove putove metaboličke razgradnje. Stoga, veterinarsko-medicinski proizvod treba koristiti s oprezom s drugim veterinarsko-medicinskim proizvodima koji induciraju, inhibiraju ili se metaboliziraju pomoću ovih enzima.

3.9 Putovi primjene i doziranje

Za peroralnu primjenu.

Ovaj veterinarsko-medicinski proizvod u fiksnoj kombinaciji smije se koristiti samo kod pasa kojima je potrebno istodobno davanje obje aktivne tvari u ovoj fiksnoj dozi.

Tablete za žvakanje treba davati psu jednom dnevnou dozi od 0,25 mg benazepril hidroklorida (HCL)/kg tjelesne težine i 2 mg spironolaktona/kg tjelesne težine (prema tablici doziranja.

Tablete za žvakanje treba davati s hranom, bilo pomiješane s malom količinom hrane koja se psu daje neposredno prije glavnog obroka ili sa samim obrokom. Tablete za žvakanje sadrže aromu govedine za poboljšanje okusa, a u terenskom istraživanju provedenom na psima s kroničnom degenerativnom bolešću zalistaka, tablete za žvakanje su dobrovoljno i u potpunosti konzumirane 92% vremena kada su im ponuđene s hranom ili bez nje.

Tjelesna težina (kg) psa	**Jačina i broj tableta koje treba primijeniti:**		
	Cardalis 2,5 mg/20 mg tablete za žvakanje	**Cardalis 5 mg/40 mg tablete za žvakanje**	**Cardalis 10 mg/80 mg tableta za žvakanje**
2,5 - 5	½		
5 - 10	1		
10 - 20		1	
20 - 40			1
40 - 60			1 + ½
60 - 80			2

3.10 Simptomi predoziranja (i, ako je primjenjivo, hitni postupci i antidoti)

Nakon primjene 10 puta veće doze od preporučene (2,5 mg benazepril hidroklorida/kg tjelesne težine , 20 mg spironolaktona/kg tjelesne težine) zdravim psima, uočene su nuspojave ovisne o dozi (vidjeti odjeljak 3.6).

Dnevno predoziranje kod zdravih pasa, koje je 6 puta (1,5 mg benazepril hidroklorida/kg tjelesne težine, 12 mg spironolaktona/kg tjelesne težine) i 10 puta (2,5 mg benazepril hidroklorida/kg tjelesne težine, 20 mg spironolaktona/kg tjelesne težine) veće od preporučene doze, dovelo je do blagog pada mase crvenih krvnih stanica ovisno o dozi. Međutim, ovaj vrlo blagi pad bio je prolazan, masa crvenih krvnih stanica ostala je unutarnormalnih granica, a nalaz se nije smatrao klinički značajnim. Povezano s dozom, također je primijećena umjerena, kompenzatorna fiziološka hipertrofija *zone glomerulose* nadbubrežnih žlijezda pri dozama 3 puta većim od preporučene doze. Ne čini se da je ova hipertrofija povezana s bilo kojim patološkim stanjem te se pokazala reverzibilnom nakon prekida liječenja.

Ako pas slučajno proguta puno tableta za žvakanje ovog veterinarsko-medicinskog proizvoda, ne postoji specifični antidot ili liječenje. U tom slučaju preporučuje se poticanje povraćanja i ispiranje želuca (ovisno o procjeni rizika) i praćenje razine elektrolita. Također, potrebno je primijenitisimptomatsko liječenje, primjerice terapiju tekućinom.

3.11 Posebna ograničenja za primjenu i posebni uvjeti primjene, uključujući ograničenja primjene antimikrobnih i antiparazitskih veterinarsko-medicinskih proizvoda kako bi se ograničio rizik od razvoja rezistencije

Nije primjenjivo.

3.12 Karencije

Nije primjenjivo.

4. FARMAKOLOŠKI PODATCI

4.1 ATCvet kôd:

QC09BA07.

4.2 Farmakodinamika

Spironolakton i njegovi aktivni metaboliti (uključujući 7- α -tiometil-spironolakton i kanrenon) djeluju kao specifični antagonisti aldosterona tako što se kompetitivno vežu na receptore mineralokortikoida smještenih u bubrezima, srcu i krvnim žilama. U bubrezima, spironolakton inhibira zadržavanje natrija uzorkovano aldosteronom, dovodeći tako do povećanja natrija te naknadnog izlučivanja vode i zadržavanje kalija.
Posljedično dolazi do smanjenja izvanstaničnog volumena koji smanjuje predopterećenje srca i tlak u lijevom atriju. Rezultat toga je poboljšanje rada srca. U kardiovaskularnom sustavu, spironolakton sprječava štetne učinke aldosterona. Iako točan mehanizam djelovanja još nije jasno utvrđen, aldosteron potiče fibrozu miokarda, transformaciju miokarda i krvnih žila te disfunkciju endotela. U eksperimentu provedenom na psima, pokazalo se da dugotrajna terapija s antagonistom aldosterona sprječava progresivnu disfunkciju lijeve klijetke i umanjuje transformaciju lijeve klijetke u pasa s kroničnim zatajenjem srca.

Benazepril hidroklorid je preteča lijeka hidroliziran *in vivo* u svoj aktivni metabolit, benazeprilat. Benazeprilat je vrlo snažan i selektivni inhibitor angiotenzin-konvertirajućeg enzima (ACE) čime se sprječava pretvorba inaktivnog angiotenzina I u aktivni angiotenzin II. Dakle, blokira učinke posredovane angiotenzinom II uključujući vazokonstrikciju arterija i vena, te zadržavanje natrija i vode u bubrezima.

Veterinarsko-medicinski proizvod uzrokuje dugotrajnu inhibiciju aktivnosti ACE u plazmi kod pasa, s više od 95% inhibicije na vrhuncu učinka i značajnom aktivnosti (> 80%) koja traje 24 sata nakon doziranja.

Povezanost spironolaktona i benazeprila je značajna jer oba djeluju na sustav renin-angiotenzin-aldosteron (RAAS) ali na različitim razinama duž kaskade.

Benazepril, sprječavajući stvaranje angiotenzina II, inhibira štetne učinke vazokonstrikcije i stimulirajuće otpuštanja aldosterona. Međutim, otpuštanje aldosterona ne kontrolira se u potpunosti ACE inhibitorima jer se angiotenzin II također proizvodi drugim putevima poput kimaze (fenomen poznat kao „ proboj aldosterona“). Lučenje aldosterona može se također stimulirati drugim čimbenicima osim angiotenzina II, prvenstveno porastom iona kalija ili ACTH. Stoga, da bi se postigla potpuna inhibicija štetnih učinaka prekomjerne aktivnosti RAAS koja se događa kod zatajenja srca, preporuča se primjena antagonista aldosterona poput spironolaktona, istovremeno s ACE inhibitorima kako bi se blokirala specifična aktivnost aldosterona (neovisno o izvoru) kroz kompetitivni antagonizam mineralokortikoidnih receptora. Klinička istraživanja kojima se iispitivalo vrijeme preživljavanja pokazala su da je fiksna kombinacija očekivano povećala životni vijek u pasa s kongestivnim zatajenjem srca, s 89%-tnim smanjenjem relativnog rizika od srčane smrtnosti procijenjenog kod pasa liječenih spironolaktonom u kombinaciji s benazeprilom (kao hidrokloridom) u usporedbi s psima liječenim samo benazeprilom (kao hidrokloridom) (smrtnost je klasificirana kao smrt ili eutanazija zbog zatajenja srca).

Također je omogućen brži oporavak od kašlja i aktivnosti kao i sporija degradacija kašlja, zvukova srca i apetita.

U životinja koje primaju ovaj lijek može se uočiti blagi porast razine aldosterona u krvi. To je vjerojatno zbog aktivacije povratnih mehanizama bez štetnih kliničkih posljedica. Moguća je hipertrofija *zone glomerulose* nadbubrežne žlijezde pri visokim dozama. U terenskom ispitivanju provedenom na psima s kroničnom degenerativnom bolesti zalistaka, 85,9% pasa pokazalo je dobar

odgovor na liječenje (≥90% propisanih tableta za žvakanje uspješno je primijenjeno) tijekom razdoblja preko tri mjeseca.

4.3 Farmakokinetika

Farmakokinetika spironolaktona temelji se na njegovim metabolitima budući da je matični spoj nestabilan u analizi.

Apsorpcija

Nakon peroralne primjene spironolaktona psima, dokazano je da su tri metabolita postigla od 32 do 49% primijenjene doze. Hrana povećava bioraspoloživost na 80 do 90%. Nakon peroralne primjene doze od 2 do 4 mg/kg, apsorpcija se povećava linearno s porastom doze.

Nakon višestrukih peroralnih doza od 2 mg spironolaktona po kg (s 0,25 mg benazepril hidroklorida po kg) tijekom 7 uzastopnih dana, nije uočeno nakupljanje. U stanju dinamičke ravnoteže, srednja vrijednost C_{max} od 324 mcg/l i 66 mcg/l postignuta je za primarne metabolite, 7- α -tiometil-spironolaktona i kanrenon, 2 odnosno 4 sata nakon doziranja. Stalni uvjeti postižu se do drugog dana.

Nakon peroralne primjene benazepril hidroklorida, najviše razine benazeprila brzo se postižu i brzo opadaju jer se djelatna tvar djelomično metabolizira jetrenim enzimima u benazeprilat. Ostatak čine nepromijenjeni benazepril i hidrofilni metaboliti.
Sustavna bioraspoloživost benazeprila je nepotpuna zbog nepotpune apsorpcije i metabolizma prvog propuštanja. Nema značajne razlike u farmakokinetici benazeprilata kad se benazepril (u obliku hidroklorida) daje psima koji su siti ili gladni.

Nakon višestrukih peroralnih doza od 0,25 mg benazepril hidroklorida po kg (s 2 mg spironolaktona po kg) tijekom 7 uzastopnih dana, najviša koncentracija benazeprilata (C_{max} od 52,4 ng/ml) postiže se na T_{max} od 1,4 sata.

Distribucija

Prosječni volumeni distribucije 7- α -tiometil-spironolaktona i kanrenona iznose približno 153 odnosno 177 litara. Prosječno vrijeme zadržavanja metabolita varira od 9 do 14 sati i prvenstveno seraspodjeljuju u gastrointestinalni sustav, bubrege, jetru i nadbubrežne žlijezde.

Benazepril i benazeprilat se brzo distribuiraju, uglavnom u jetru i bubrege.

Biotransformacija

Spironolakton se brzo i potpuno metabolizira u jetri u svoje aktivne metabolite, 7 -α -tiometil-spironolakton i kanrenon, koji su primarni metaboliti u pasa. Nakon istovremene primjene spironolaktona (2 mg/kg tjelesne težine) i benazepril hidroklorida (0,25 mg/kg tjelesne težine), terminalni poluživoti u plazmi ($t_{½}$) bili su 7 sati odnosno 6 sati za kanrenon i 7- α -tiometil-spironolakton.

Koncentracije benazeprilata padaju dvofazno: početna brza faza predstavlja eliminaciju slobodne djelatne tvari, dok terminalna faza predstavlja otpuštanje benazeprilata koji je bio vezan za ACE, uglavnom u tkivima.Nakon istovremene primjene spironolaktona (2 mg/kg tjelesne težine) i benazepril hidroklorida (0,25 mg/kg tjelesne težine) terminalni poluživot u plazmi benazeprilata ($t_{½}$) bio je 18 sati. Benazepril i benazeprilat se u velikoj mjerivežu za proteine plazme, a u tkivima se nalaze uglavnom u jetri i bubrezima.

Ponovljena primjena benazeprila dovodi do blage bioakumulacije benazeprilata, pri čemu se stanje ravnoteže postiže unutar nekoliko dana.

Eliminacija

Spironolakton se uglavnom izlučuje putem svojih metabolita. Plazmatski klirens kanrenona i 7- α - tiometil-spironolaktonje 1,5 l/h/kg tjelesne težine odnosno 0,9 l/h/kg tjelesne težine. Nakon peroralne primjene radioaktivno obilježenog spironolaktona psu, 70% doze nalazi se u fecesu, a 20% u urinu.Benazeprilat se u pasa izlučuje putem žuči i urina. Klirens benazeprilata nema utjecaja u pasa s oštećenom funkcijom bubrega i stoga nije potrebna prilagodba doze benazeprila u slučajevima bubrežne insuficijencije.

5. FARMACEUTSKI PODACI

5.1 Glavne inkompatibilnosti

Nije primjenjivo.

5.2 Rok valjanosti

Rok valjanosti veterinarsko-medicinskog proizvoda kad je zapakiran za prodaju: 2 godine.
Rok valjanosti nakon prvog otvaranja unutarnjeg pakiranja: 6 mjeseci.

5.3. Posebne mjere čuvanja

Ovaj veterinarsko-medicinski proizvod nije potrebno čuvati u posebnim uvjetima.

5.4 Vrsta i sastav unutarnjeg pakiranja

Bijela plastična (HDPE) boca sa sigurnosnim zatvaračem za djecu u kartonskoj kutiji.

Veličine pakiranja od 30 ili 90 tableta za žvakanje od 2,5 mg/20 mg, 5 mg/40 mg ili 10 mg/80 mg.

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

5.5 Posebne mjere opreza u pogledu zbrinjavanja neiskorištenih veterinarsko-medicinskih proizvoda ili otpadnih materijala nastalih primjenom takvih proizvoda

Veterinarsko-medicinski proizvodi ne smiju se odlagati u otpadne vode ili kućni otpad.Koristite programe vraćanja proizvoda za sve neiskorištene veterinarsko-medicinske proizvode ili otpadne materijale nastale njihovom primjenom u skladu s lokalnim propisima i svim nacionalnim sustavima prikupljanja primjenjivima na dotični veterinarsko-medicinski proizvod.

6. NAZIV NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE U PROMET

Ceva Santé Animale

7. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE U PROMET

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

8. DATUM PRVOG ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 23/07/2012

9. DATUM POSLJEDNJE REVIZIJE SAŽETKA OPISA SVOJSTAVA

{DD/MM/GGGG}

10. KLASIFIKACIJA VETERINARSKO-MEDICINSKIH PROIZVODA

Veterinarsko-medicinski proizvod izdaje se na veterinarski recept.

Detaljne informacije o ovom veterinarsko-medicinskom proizvodu dostupne su u Unijinoj bazi podataka o proizvodima (https://medicines.health.europa.eu/veterinary).

PRILOG II

OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE U PROMET

Nema.

PRILOG III

OZNAČIVANJE I UPUTA O VMP-u

A. OZNAČIVANJE

PODATCI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKOVANJU

Kartonska kutija s jednom bocom od 30 tableta za žvakanje
Kartonska kutija s jednom bocom od 90 tableta za žvakanje

1. NAZIV VETERINARSKO-MEDICINSKOG PROIZVODA

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

benazepril HCl/spironolakton

2. DJELATNE TVARI

Svaka tableta za žvakanje sadrži:

Psi tjelesne mase 2,5 do 10 kg: benazepril HCl 2,5 mg, spironolakton 20 mg
Psi tjelesne mase 10 do 20 kg: benazepril HCl 5 mg, spironolakton 40 mg
Psi tjelesne mase 20 do 80 kg: benazepril HCl 10 mg, spironolakton 80 mg

3. VELIČINA PAKIRANJA

30 tableta za žvakanje
90 tableta za žvakanje

4. CILJNE VRSTE ŽIVOTINJA

Psi

5. INDIKACIJE

6. PUTOVI PRIMJENE

Za oralnu primjenu.

7. KARENCIJE

8. ROK VALJANOSTI

Exp. {mm/gggg}
Nakon otvaranja upotrijebiti u roku od 6 mjeseci.

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

10. RIJEČI „PRIJE PRIMJENE PROČITAJTE UPUTU O VMP-u”

Prije primjene pročitajte uputu o VMP-u.

11. RIJEČI “SAMO ZA PRIMJENU NA ŽIVOTINJAMA ”

Samo za primjenu na životinjama.

12. RIJEČI “ČUVATI IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE”

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

13. NAZIV NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE U PROMET

Ceva Santé Animale

14. BROJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE U PROMET

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

15. BROJ SERIJE

Lot {broj}

OSNOVNI PODATCI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA MALIM UNUTARNJIM PAKIRANJIMA

Boca od 30 tableta za žvakanje
Boca od 90 tableta za žvakanje

1. NAZIV VETERINARSKO-MEDICINSKOG PROIZVODA

Cardalis 2,5 - 10 kg
Cardalis 10 - 20 kg
Cardalis 20 - 80 kg

2. KVANTITATIVNI PODATCI O DJELATNIM TVARIMA

benazepril HCl 2,5 mg, spironolakton 20 mg
benazepril HCl 5 mg, spironolakton 40 mg
benazepril HCl 10 mg, spironolakton 80 mg

3. BROJ SERIJE

Lot {broj}

4. ROK VALJANOSTI

Exp. {mm/gggg}

Nakon otvaranja upotrijebiti u roku od 6 mjeseci.

B. UPUTA O VMP-u

UPUTA O VMP

1. Naziv veterinarsko-medicinskog proizvoda

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

2. Sastav

Svaka tableta za žvakanje sadrži:

Djelatne tvari:

	Benazepril hidroklorid (HCl) (benazeprilum HCl)	**Spironolakton** (spironolactonum)
Cardalis 2,5 mg/20 mg tablete za žvakanje	2,5 mg	20 mg
Cardalis 5 mg/40 mg tablete za žvakanje	5 mg	40 mg
Cardalis 10 mg/80 mg tablete za žvakanje	10 mg	80 mg

Tablete su smeđe boje, ukusne, duguljastog oblika s razdjelnom linijom i mogu se žvakati.
Tablete za žvakanje se mogu podijeliti na dvije jednake polovice.

3. Ciljne vrste životinja

Psi.

4. Indikacije za primjenu

Za liječenje kongestivnog zatajenja srca uzrokovanog kroničnom degenerativnom bolesti zalistaka u pasa (prema potrebi s diuretskom potporom).

5. Kontraindikacije

Ne primjenjivati tijekom graviditeta i laktacije (vidjeti odjeljak „Primjena tijekom graviditeta i laktacje“).
Ne primjenjivati u pasa koji su namijenjeni za razmnožavanje.
Ne primjenjivati u pasa koji pate od hipoadrenokorticizma, hiperkalijemije ili hiponatrijemije.
Ne primjenjivati u kombinaciji s nesteroidnim protuupalnim lijekovima (NSAIDs), psima s oštećenom funkcijom bubrega.
Ne primjenjivati u slučajevima preosjetljivosti na inhibitore angiotenzin konvertirajućeg enzima(ACE inhibitori) ili na bilo koju pomoćnu tvar.
Ne primjenjivati u slučajevima zatajenja minutnog volumena srca uzrokovanog stenozom aorte ili plućne arterije.

6. Posebna upozorenja

Posebne mjere opreza za neškodljivu primjenu u ciljnih vrsta životinja:
Prije početka liječenja benazeprilom i spironolaktonom treba procijeniti serumske razine kalija, posebice u pasa koji mogu patiti od hipoadrenokorticizma, hiperkalijemije ili hiponatrijemije. Za

razliku od ljudi, povećana pojavnost hiperkalijemije nije uočena u kliničkim ispitivanjima provedenim na psima s ovom kombinacijom djelatnih tvari. Međutim, preporučuje se redoviti nadzor bubrežne funkcije i serumskih razina kalija u pasa s oštećenjem bubrega jer mogu biti pod povećanim rizikom od hiperkalijemije, tijekom liječenja ovim veterinarsko-medicinskim proizvodom.

Zbog antiandrogenog učinka spironolaktona ne preporučuje se primjenjivati veterinarsko medicinski proizvod psima u razvoju.
Reverzibilna atrofija prostate u svih mužjaka tretiranih spironolaktonom zabilježena je u ispitivanju neškodljivosti ciljnih životinja na preporučenu dozu.

Veterinarsko-medicinski proizvod treba koristiti s oprezom u pasa s oštećenjem jetre jer može promijeniti ekstenzivnu biotransformaciju spironolaktona u jetri.

Posebne mjere opreza koje mora poduzeti osoba koja primjenjuje veterinarsko-medicinski proizvod u životinja:
Osobe preosjetljive na benazepril ili spironolakton trebaju izbjegavati kontakt s veterinarsko-medicinskim proizvodom.

Trudnice ne smiju primjenjivati veterinarsko-medicinski proizvod kako bi izbjegle slučajnu peroralnu izloženost jer je utvrđeno da ACE inhibitori utječu na nerođeno dijete tijekom trudnoće.

Nehotično gutanje, posebno u djece, može dovesti do nuspojava kao što su pospanost, mučnina, povraćanje, proljev i kožni osip.

U slučaju da se nehotice proguta, odmah potražite savjet liječnika i pokažite mu uputu o VMP-u ili etiketu.

Nakon primjene proizvoda operite ruke.

Graviditet i laktacija:
Ne primjenjivati tijekom graviditeta i laktacije. Laboratorijskim pokusima na štakorima dokazan je fetotoksični učinak (malformacija urinarnog trakta fetusa).

Interakcija s drugim veterinarsko-medicinskim proizvodima i drugi oblici interakcije:
Nema nikakvih kliničkih dokaza ili drugih neželjenih reakcija prilikom korištenja furosemida u kombinaciji s benazepril hidrokloridom i spironolaktonom u pasa sa zatajenjem srca. Istovremena primjena ovog veterinarsko-medicinskog proizvoda s drugim antihipertenzivima (primjerice blokatorima kalcijevih kanala, β -blokatorima ili diureticima), anesteticima ili sedativima može potencijalno dovesti do dodatnih hipotenzivnih učinaka.
Istovremena primjena ovog veterinarsko-medicinskog proizvoda s drugim terapijama koje smanjuju kalij (poput ß -blokatora, blokatora kalcijevih kanala, blokatora angiotenzinskih receptora) može potencijalno dovesti do hiperkalijemije (vidjeti odlomak 3.5). Istovremena primjena nesteroidnih protuupalnih lijekova s ovim veterinarsko-medicinskim proizvodom može smanjiti njegov antihipertenzivni, natriuretički učinak i povećati razinu kalija u serumu. Stoga, psi koji su istovremeno liječeni s nesteroidnim protuupalnim lijekovima treba pomno pratiti i pravilno hidrirati.
Primjena deoksikortikosterona s veterinarsko-medicinskim proizvodom može dovesti do umjerenog smanjenja natriuretičkih učinaka (smanjenje izlučivanja natrija urinom) spironolaktona.
Spironolakton smanjuje eliminaciju digoksina i tako povećava koncentraciju digoksina u plazmi. S obzirom da je terapijski indeks digoksina vrlo uzak, preporučuje se pomno praćenje pasa koji primaju i digoksin i kombinaciju benazepril hidroklorida i spironolaktona.
Spironolakton može uzrokovati i indukciju i inhibiciju enzima citokroma P450 te može utjecati na metabolizam drugih tvari koje koriste ove putove metaboličke razgradnje. Stoga, veterinarsko-medicinski proizvod treba koristiti s oprezom s drugim veterinarsko-medicinskim proizvodima koji induciraju, inhibiraju ili se metaboliziraju pomoću ovih enzima.

Predoziranje:
Nakon primjene 10 puta veće doze od preporučene (2,5 mg benazepril hidroklorida/kg tjelesne težine , 20 mg spironolaktona/kg tjelesne težine) zdravim psima, uočene su nuspojave ovisne o dozi (vidjeti odjeljak 3.6).
Dnevno predoziranje kod zdravih pasa, koje je 6 puta (1,5 mg benazepril hidroklorida/kg tjelesne težine, 12 mg spironolaktona/kg tjelesne težine) i 10 puta (2,5 mg benazepril hidroklorida/kg tjelesne težine, 20 mg spironolaktona/kg tjelesne težine) veće od preporučene doze, dovelo je do blagog pada mase crvenih krvnih stanica ovisno o dozi. Međutim, ovaj vrlo blagi pad bio je prolazan, masa crvenih krvnih stanica ostala je unutarnormalnih granica, a nalaz se nije smatrao klinički značajnim.
Povezano s dozom, također je primijećena umjerena, kompenzatorna fiziološka hipertrofija *zone glomerulose* nadbubrežnih žlijezda pri dozama 3 puta većim od preporučene doze. Ne čini se da je ova hipertrofija povezana s bilo kojim patološkim stanjem te se pokazala reverzibilnom nakon prekida liječenja.
Ako pas slučajno proguta puno tableta za žvakanje ovog veterinarsko-medicinskog proizvoda, ne postoji specifični antidot ili liječenje. U tom slučaju preporučuje se poticanje povraćanja i ispiranje želuca (ovisno o procjeni rizika) i praćenje razine elektrolita. Također, potrebno je primijenitisimptomatsko liječenje, primjerice terapiju tekućinom.

7. Štetni događaji

Psi:

Vrlo rijetko (< 1 životinja / 10 000 tretiranih životinja, uključujući izolirane slučajeve):	Povraćanje, proljev Svrbež Letargija, znakovi umora, anoreksija Ataksija, nekoordinacija Povišeni kreatinin[1]

[1] Može se pojaviti na početku terapije kod pasa s kroničnom bolesti bubrega, zbog djelovanja benazeprila. Umjereni porast koncentracije kreatinina u plazmi nakon primjene ACE inhibitora povezan je sa smanjenjem glomerularne hipertenzije izazvane ovim lijekom te nije nužno pojavljivanje ostalih znakova za prestanak terapije.

Važno je prijaviti štetne događaje. Time se omogućuje kontinuirano praćenje neškodljivosti veterinarsko-medicinskog proizvoda. Prijave treba poslati, po mogućnosti putem veterinara, nositelju odobrenja za stavljanje u promet ili nacionalnom nadležnom tijelu putem nacionalnog sustava za prijavljivanje. Odgovarajuće podatke za kontakt možete pronaći u zadnjem odjeljku 16 upute o VMP-u.

8. Doziranje za svaku ciljnu vrstu životinja, putovi i način primjene

Fiksnu kombinaciju proizvoda treba koristiti samo u pasa koji zahtijevaju istovremenu primjenu obje djelatne tvari pri ovoj fiksnoj dozi.
Oralna primjena.

Tablete za žvakanje treba davati psu jednom dnevno, u dozi od 0,25 mg/kg tjelesne težine benazepril hidroklorida (HCl) i 2 mg/kg tjelesne težine (bw) spironolaktona prema sljedećoj tablici doziranja.

Tjelesna težina (kg) psa	Jačina i broj tableta za žvakanje koje treba primijeniti:		
	Cardalis 2,5 mg/20 mg tablete za žvakanje	Cardalis 5 mg/40 mg tablete za žvakanje	Cardalis 10 mg/80 mg tableta za žvakanje
2,5 - 5	½		
5 - 10	1		
10 - 20		1	
20 - 40			1
40 - 60			1 + ½
60 - 80			2

9. Savjeti za ispravnu primjenu

Tablete za žvakanje treba davati pomiješane s malom količinom hrane koja se psu nudi neposredno prije glavnog obroka ili sa samim obrokom. Tablete za žvakanje sadrže aromu govedine za poboljšanje okusa, a u terenskom istraživanju provedenom na psima s kroničnom degenerativnom bolešću zalistaka, tablete za žvakanje su dobrovoljno i u potpunosti konzumirane 92% vremena kada su im ponuđene s hranom ili bez nje.

10. Karencije

Nije primjenjivo.

11. Posebne mjere čuvanja

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

Ovaj veterinarsko-medicinski proizvod nije potrebno čuvati u posebnim uvjetima

Ne koristite ovaj veterinarsko-medicinski proizvod nakon isteka roka valjanosti naznačenog na kutiji i bočici nakon Exp. Rok valjanosti odnosi se na zadnji dan navedenog mjeseca.

Rok valjanosti nakon prvog otvaranja unutarnjeg pakiranja: 6 mjeseci.

12. Posebne mjere za zbrinjavanje

Veterinarsko-medicinski proizvodi ne smiju se odlagati u otpadne vode ili kućni otpad.

Koristite programe vraćanja proizvoda za sve neiskorištene veterinarsko-medicinske proizvode ili otpadne materijale nastale njihovom primjenom u skladu s lokalnim propisima i svim nacionalnim sustavima prikupljanja. Te bi mjere trebale pomoći u zaštiti okoliša.

Pitajte veterinara ili ljekarnika kako odlagati veterinarsko-medicinske proizvode koji vam više nisu potrebni.

13. Klasifikacija veterinarsko-medicinskih proizvoda

Veterinarsko-medicinski proizvod izdaje se na veterinarski recept.

14. Brojevi odobrenja za stavljanje u promet i veličine pakiranja

EU/2/12/142/001-006
Kartonska kutija s 30 ili 90 tableta za žvakanje od 2,5 mg/20 mg, 5 mg/40 mg ili 10 mg/80 mg.
Boce su opremljene čepovima zaštićenim od djece.

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

15. Datum posljednje revizije upute o VMP-u

10/2025

Detaljne informacije o ovom veterinarsko-medicinskom proizvodu dostupne su u Unijinoj bazi podataka o proizvodima (https://medicines.health.europa.eu/veterinary/hr).

16. Podatci za kontakt:

Nositelj odobrenja za stavljanje u promet i podatci za kontakt za prijavu sumnji na nuspojave:

Ceva Santé Animale
8 rue de Logrono33500 Libourne
Francuska
Tel: +800 35 22 11 51
E-mail: pharmacovigilance@ceva.com

Proizvođač odgovoran za puštanje serije u promet:

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

Catalent Germany Schorndorf GmbH
Steinbeisstrasse 2
D-73614 Schorndorf
Germany

Ceva Santé Animale
Boulevard de la Communication - Zone Autoroutière
53950 Louverné
France

17. Ostale informacije

Farmakodinamika
Spironolakton i njegovi aktivni metaboliti (uključujući 7- α -tiometil-spironolakton i kanrenon) djeluju kao specifični antagonisti aldosterona tako što se kompetitivno vežu na receptore mineralokortikoida smještenih u bubrezima, srcu i krvnim žilama. U bubrezima, spironolakton inhibira zadržavanje natrija uzorkovano aldosteronom, dovodeći tako do povećanja natrija te naknadnog izlučivanja vode i zadržavanje kalija. Posljedično dolazi do smanjenja izvanstaničnog volumena koji smanjuje predopterećenje srca i tlak u lijevom atriju. Rezultat toga je poboljšanje rada srca. U kardiovaskularnom sustavu Iako točan mehanizam djelovanja još nije jasno utvrđen, aldosteron potiče

fibrozu miokarda, transformaciju miokarda i krvnih žila te disfunkciju endotela. U eksperimentu provedenom na psima, pokazalo se da dugotrajna terapija s antagonistom aldosterona sprječava progresivnu disfunkciju lijeve klijetke i umanjuje transformaciju lijeve klijetke u pasa s kroničnim zatajenjem srca.
Benazepril hidroklorid je preteča lijeka hidroliziran *in vivo* u svoj aktivni metabolit, benazeprilat. Benazeprilat je vrlo snažan i selektivni inhibitor angiotenzin-konvertirajućeg enzima (ACE)čime se sprječava pretvorba inaktivnog angiotenzina I u aktivni angiotenzin II. Dakle, blokira učinke posredovane angiotenzinom II uključujući vazokonstrikcijuarterija i vena, te zadržavanje natrija i vode u bubrezima.
Veterinarsko-medicinski proizvod uzrokuje dugotrajnu inhibiciju aktivnosti ACE u plazmi kod pasa, s više od 95% inhibicije na vrhuncu učinka i značajnom aktivnosti (> 80%) koja traje 24 sata nakon doziranja.
Povezanost spironolaktona i benazeprila je značajna jer oba djeluju na sustav renin-angiotenzin-aldosteron (RAAS) ali na različitim razinama duž kaskade.
Benazepril, sprječavajući stvaranje angiotenzina II, inhibira štetne učinke vazokonstrikcije i stimulirajuće otpuštanja aldosterona. Međutim, otpuštanje aldosterona ne kontrolira se u potpunosti ACE inhibitorima jer se angiotenzin II također proizvodi drugim putevima poput kimaze (fenomen poznat kao „ proboj aldosterona“). Lučenje aldosterona može se također stimulirati drugim čimbenicima osim angiotenzina II, prvenstveno porastom iona kalija ili ACTH. Stoga, da bi se postigla potpuna inhibicija štetnih učinaka prekomjerne aktivnosti RAAS koja se događa kod zatajenja srca, preporuča se primjena antagonista aldosterona poput spironolaktona, istovremeno s ACE inhibitorima kako bi se blokirala specifična aktivnost aldosterona (neovisno o izvoru) kroz kompetitivni antagonizam mineralokortikoidnih receptora. Klinička istraživanja kojima se ispitivalo vrijeme preživljavanja pokazala su da je fiksna kombinacija očekivano povećala životni vijek u pasa s kongestivnim zatajenjem srca, s 89%-tnim smanjenjem relativnog rizika kod pasa liječenih spironolaktonom u kombinaciji sa benazeprilom (kao hidrokloridom) u usporedbi sa psima liječenim samo benazeprilom (kao hidrokloridom) (smrtnost je klasificirana kao smrt ilieutanazija zbog zatajenja srca). Također je omogućen brži oporavak od kašlja i aktivnosti kao i sporija degradacija kašlja, zvukova srca i apetita.
U životinja koje primaju ovaj lijek može se uočiti blagi porast razine aldosterona u krvi. To je vjerojatno zbog aktivacije povratnih mehanizama bez štetnih kliničkih posljedica. Moguća je hipertrofija *zone glomerulose* nadbubrežne žlijezde pri visokim dozama. U terenskom ispitivanju provedenom na psima s kroničnom degenerativnom bolesti zalistaka 85,9% pasa pokazalo dobar odgovor na liječenje(≥ 90% propisanih tableta za žvakanje uspješno je primijenjeno) tijekom razdoblja preko tri mjeseca.