

1. sz. MELLÉKLET

A KÉSZÍTMÉNY JELLEMZŐINEK ÖSSZEFOGLALÓJA

1. AZ ÁLLATGYÓGYÁSZATI KÉSZÍTMÉNY NEVE

Cardalis 2,5 mg/20 mg rágótabletta kutyáknak
Cardalis 5 mg/40 mg rágótabletta kutyáknak
Cardalis 10 mg/80 mg rágótabletta kutyáknak

2. MINŐSÉGI ÉS MENNYISÉGI ÖSSZETÉTEL

Rágótablettánként tartalmaz:

Hatóanyagok:

	Benazepril-hidroklorid (HCl) (benazeprili HCl)	Spirolakton (spironolactonum)
Cardalis 2,5 mg/20 mg rágótabletta	2,5 mg	20 mg
Cardalis 5 mg/40 mg rágótabletta	5 mg	40 mg
Cardalis 10 mg/80 mg rágótabletta	10 mg	80 mg

Segédanyagok:

A segédanyagok és egyéb összetevők minőségi összetétele
Laktóz-monohidrát
Mikrokristályos cellulóz
Povidon K30
Marhahús ízanyag
Kompresszálható cukor
Kroszpovidon
Magnézium-sztearát

Barna színű, ízesített, hosszúkás alakú, törésvonallal ellátott rágótabletták.
A rágótabletták felezhetők.

3. KLINIKAI JELLEMZŐK

3.1 Célállat fajok

Kutya.

3.2 Terápiás javallatok célállat fajonként

Kutyákban a szívbillentyűk krónikus, degeneratív megbetegedése következményeként kialakuló pangásos szívelégtelenség kezelésére (szükség szerint vizelethajtókkal együtt).

3.3 Ellenjavallatok

Nem alkalmazható vemhesség és laktáció idején (lásd a 3.7 szakaszt).

Nem adható tenyésztésbe vont vagy tenyésztésre szánt állatoknak.

Nem alkalmazható kutyákban hipoadrenokortizizmus, hiperkalémia vagy hiponatrémia esetén.
Veseelégtelenségben szenvedő kutyáknak nem adható egyidejűleg nemszteroid gyulladásgátló szerekkel (NSAID).

Nem alkalmazható angiotenzin-konvertáló enzim (ACE) gátlókkal vagy a készítmény bármely segédanyagával szembeni túlérzékenység esetén.

Nem alkalmazható aorta- vagy pulmonális sztenózis következtében kialakuló szív kiáramlási elégtelenség esetén.

3.4 Különleges figyelmeztetések

Nincs.

3.5 Az alkalmazással kapcsolatos különleges óvintézkedések

Különleges óvintézkedések a célállatfajokban való biztonságos alkalmazáshoz:

Kutyákban a benazepril és spironolakton alkalmazásának megkezdése előtt a vesefunkció és a szérumban a káliumszintjének ellenőrzése szükséges, különösen hipoadrenokorticismus, hiperkalémia vagy hiponatrémia esetén. Eltérően az emberben leírtaktól, kutyákban a kombinációval lefolytatott klinikai kísérletek során nem tapasztalták a hiperkalémia fokozott előfordulását. Mindazonáltal, vesekárosodás esetén, a hiperkalémia kialakulásának fokozott kockázata miatt, javasolt a vesefunkció és a szérumban a káliumszint folyamatos ellenőrzése az állatgyógyászati készítménnyel történő kezelés ideje alatt.

Növekedésben levő kutyákban nem javasolt az állatgyógyászati készítmény alkalmazása, tekintettel a spironolakton antiandrogén hatására.

A célállat tolerancia vizsgálat során reverzibilis prosztata atrófiát észleltek a spironolaktonnal kezelt, kasztrálatlan hím kutyákban az előírt adagolás mellett.

A spironolakton a májban jelentős biológiai átalakuláson megy keresztül, ezért májfunkció zavara esetén az állatgyógyászati készítményt elővigyázatosan kell adni a kutyáknak.

Az állatok kezelését végző személyre vonatkozó különleges óvintézkedések:

A spironolakton vagy a benazepril iránti ismert túlérzékenység esetén kerülni kell az állatgyógyászati készítménnyel való érintkezést.

Gyermekek váró nőknek különösen ügyelni kell arra, hogy elkerüljék az állatgyógyászati készítmény véletlen lenyelését, mert az ACE-gátlók bizonyítottan hatással vannak a magzatra a terhesség ideje alatt.

Különösen gyermekek esetében, a véletlen lenyelés mellékhatásokat, például aluszékonyságot, hányingert és hányást, hasmenést, bőrkiütést okozhat.

Véletlen lenyelés esetén haladéktalanul orvoshoz kell fordulni, bemutatva a készítmény használati utasítását vagy címkéjét.

Használat után kezet kell mosni.

A környezet védelmére irányuló különleges óvintézkedések:

Nem értelmezhető.

3.6 Mellékhatások

Kutya:

Nagyon ritka (10 000 kezelt állatból kevesebb mint 1-nél jelentkezik, beleértve az izolált eseteket is):	Hányás, hasmenés Viszketés Levertség, fáradtság, étvágytalanság Ataxia, inkoordinált mozgás Megemelkedett plazma kreatinin szint ¹
--	---

¹ Krónikus vesebetegségben szenvedő kutyákban, a benazepril kezelés megkezdésekor nagyon ritkán előfordulhat a benazepril hatására. A plazma kreatinin koncentrációjának az ACE-gátlók alkalmazását követő mérsékelt megemelkedése összeegyeztethető a glomeruláris hipertenzió csökkenésével, amit ezek a szerek okoznak, és ezért nem feltétlenül ok arra, hogy egyéb tünetek hiányában leállítsuk a kezelést.

Fontos a mellékhatások bejelentése. Ez lehetővé teszi az állatgyógyászati készítmény biztonságosságának folyamatos nyomon követését. A jelentéseket lehetőség szerint az állatorvoson keresztül kell elküldeni a forgalomba hozatali engedély jogosultja felé, vagy a nemzeti mellékhatás figyelő rendszeren keresztül az illetékes nemzeti hatóság felé. A vonatkozó elérhetőségeket lásd a használati utasításban.

3.7 Vemhesség, laktáció vagy tojásrakás idején történő alkalmazás

Vemhesség és laktáció:

Vemhesség és laktáció idején nem alkalmazható. Patkányokon végzett laboratóriumi vizsgálatokban, a benazepril maternális toxicitást nem mutató adagjainak bevitelét követően magzatkárosító hatásokat (magzati húgyutak fejlődési rendellenessége) figyeltek meg.

3.8 Gyógyszerkölcsonhatás és egyéb interakciók

A kombináció (benazepril-hidroklorid és spironolakton) furoszemiddel való együttes alkalmazása szívelégtelenségben szenvedő kutyákban nem okoz klinikailag bizonyított káros mellékhatást.

Az állatgyógyászati készítmény és egyéb vérnyomáscsökkentő szerek (pl. kalcium-csatorna blokkolók, béta-blokkolók vagy vizelethajtók), érzéstelenítők vagy nyugtatók együttes alkalmazása további vérnyomáscsökkenést okozhat.

Az állatgyógyászati készítmény együttes adagolása más kálium-megtartó szerekkel (béta-blokkolókkal, kalcium-csatorna blokkolókkal, angiotenzin-receptor-blokkolókkal) potenciálisan hiperkalémiához vezethet (lásd a 3.5 szakaszt).

NSAID szerek egyidejű adagolásakor csökkenhet az állatgyógyászati készítmény antihipertenzív- és nátrium-hajtó hatása, és növekedhet a szérum káliumszintje. Ezért az egyidejűleg NSAID szerekkel kezelt kutyákat rendszeres állatorvosi megfigyelés alatt kell tartani, és az állatoknak megfelelően hidratálni kell lenniük.

Deoxikortikoszteron együttes adásakor mérsékeltén csökkenhet a spironolakton nátrium-hajtó hatása (csökkenhet a vizelettel történő nátrium kiválasztás).

A spironolakton csökkenti a digoxin kiürülését, ennélfogva a plazma digoxin-koncentrációjának növekedését eredményezi. Tekintettel a digoxin nagyon szűk terápiás sávjára, tanácsos fokozott megfigyelés alatt tartani azokat a kutyákat, amelyek a benazepril-hidroklorid és spironolakton kombinációval egyidejűleg digoxint is kapnak.

A spironolakton a citokróm P450 enzimek működését indukálhatja vagy gátolhatja, és ezáltal hatással lehet más, azonos lebomlási utat használó gyógyszerek metabolizmusára. Ezért az állatgyógyászati készítményt körültekintően alkalmazzuk olyan egyéb állatgyógyászati készítményekkel egyidejűleg, melyek ezen enzimek működését serkentik vagy gátolják, vagy amelyek ezen enzimek által metabolizálódnak.

3.9 Az alkalmazás módja és az adagolás

Szájon át alkalmazandó.

Ezt a fix gyógyszer-kombinációt csak olyan kutyák kezelésénél lehet használni, melyek esetében az adott fix adagolással mindkét hatóanyag együttes alkalmazása szükséges.

A rágótablettát naponta egyszer, testtömeg-kilogrammonként 0,25 mg benazepril-hidroklorid (HCl) és 2 mg spironolakton adagban kell alkalmazni, az alábbi táblázatban megadott adagolásnak megfelelően.

A rágótablettákat etetéskor kell beadni, az állat eledelének kis mennyiségébe keverve kínáljuk az állatnak az etetés elején, vagy az eledelbe keverjük. A jobb ízhatás céljából a rágótabletták marhahús ízanyagot tartalmaznak; egy a szívbillentyűk krónikus, degeneratív betegségében szenvedő kutyákon lefolytatott vizsgálat szerint a kutyák önként és maradéktalanul elfogyasztották a rágótablettákat az esetek 92%-ban, függetlenül attól, hogy azokat önmagukban vagy táplálékba keverve adták.

Kutya testtömege (kg)	Rágótabletták száma és erőssége		
	Cardalis 2,5 mg/20 mg rágótabletta	Cardalis 5 mg/40 mg rágótabletta	Cardalis 10 mg/80 mg rágótabletta
2,5 - 5	½		
5 - 10	1		
10 - 20		1	
20 - 40			1
40 - 60			1 + ½
60 - 80			2

3.10 A túladagolás tünetei (valamint – adott esetben – sürgősségi intézkedések és antidotumok)

Egészséges kutyákban a javasolt adag tízszeres mennyiségéig (2,5 mg benazepril-hidroklorid/ttkg és 20 mg spironolakton/ttkg) történt alkalmazást követően dóziszfüggő, káros mellékhatást írtak le (lásd a 3.6 szakaszt).

Egészséges kutyákban a javasolt adag hatszoros (1,5 mg benazepril-hidroklorid/ttkg és 12 mg spironolakton/ttkg) és tízszeres (2,5 mg benazepril-hidroklorid/ttkg és 20 mg spironolakton/ttkg), napi egyszeri túladagolása, dóziszfüggően a vörösvérsejtszám enyhe csökkenését okozta. Mindazonáltal, ez a kismértékű csökkenés átmeneti volt, a vörösvérsejtszám a normál tartományban maradt, és a megállapítást nem tekintették klinikai jelentőségűnek. A javasolt adag háromszoros vagy azt meghaladó mennyiségének bevitelét követően, a mellékvesékben a *zona glomerulosa* mérsékelt fokú, kompenzációs alapon kifejlődő fiziológiás hipertrófiáját is megfigyelték, ami összefüggést mutatott a bevitt adag mértékével. Ez a szerv-megnagyobbodás nem tekinthető kórosnak, és a kezelés megszakításával reverzibilis elváltozásnak mutatkozott.

Nincs speciális antidotum vagy kezelés abban az esetben, ha a kutya véletlenül sok rágótablettát lenyel ebből az állatgyógyászati készítményből. Így ilyen esetekben hánytatás, majd gyomormosás (a kockázat értékelése alapján), és az elektrolit-háztartás ellenőrzése javasolt. Kiegészítésként tüneti kezelést, például folyadékterápiát kell alkalmazni.

3.11 Egyedi felhasználási korlátozások és különleges felhasználási feltételek, ideértve az antimikrobiális és a parazitaellenes állatgyógyászati készítmények alkalmazásának korlátozását is a rezisztencia kialakulási kockázatának mérséklése érdekében

Nem értelmezhető.

3.12 Élelmezés-egészségügyi várakozási idő

Nem értelmezhető.

4. FARMAKOLÓGIAI TULAJDONSÁGOK

4.1 Állatgyógyászati ATC kód: QC09BA07.

4.2 Farmakodinámia

A spironolakton és aktív metabolitjai (beleértve a 7- α -tiometil-spirolaktont és a kanrenont) specifikus aldosteron-antagonistaként hatnak, és hatásukat a vesékben, a szívben és az erekben található mineralokortikoid-receptorokhoz kompetitív módon való kötődésük révén fejtik ki. A vesében a spironolakton gátolja az aldosteron indukálta nátrium-visszatartást, ami a nátrium- és következményesen a vízkiválasztás növekedéséhez, valamint káliumretencióhoz vezet. A vesére kifejtett hatása révén csökken az extracelluláris víztérfogat, és így csökken a kamrai előterhelés és a bal pitvari nyomás. Az eredmény a szívfunkciók javulása. A keringési rendszerben, a spironolakton kivédi az aldosteron káros hatásait. Bár a pontos mechanizmus még nem teljesen tisztázott, az aldosteron elősegíti a szívizom fibrotikus elváltozásait, a miokardiális és vaszkuláris átépülést és az endoteliális diszfunkciót. Kísérleti körülmények között kimutatták, hogy aldosteron-antagonistával folytatott hosszan tartó kezelés megelőzi a bal kamra hiányos működésének fokozatos romlását és csökkenti a bal kamrai átépülés mértékét a krónikus szívelégtelenségben szenvedő kutyákban.

A benazepril-hidroklorid egy úgynevezett 'prodrug', *in vivo* hidrolizálódik aktív metabolitjává, a benazepriláttá. A benazeprilát egy nagy hatékonyságú és szelektív angiotenzin-konvertáz enzim (ACE) gátló, megakadályozza az inaktív angiotenzin-I átalakulását aktív angiotenzin-II-vé, ennek következtében gátolja az angiotenzin-II által kiváltott hatásokat, beleértve az artériák és a vénák összehúzódását, a vesék nátrium- és vízvisszatartását.

Az állatgyógyászati készítmény kutyákban a plazma ACE-aktivitásának tartós gátlását okozza, maximális hatásnál több mint 95%-os gátlással és az adagolást követően 24 óráig fennálló jelentős aktivitással (> 80%).

A spironolakton és a benazepril kombináció előnye, hogy minkét vegyület hat a renin-angiotenzin-aldosteron rendszerre (RAAS-re), bár eltérő szinteken.

A benazepril, az angiotenzin-II kialakulását akadályozva, meggátolja az érösszehúzódás és az aldosteron felszabadulás káros hatásait. Ugyanakkor, az aldosteron felszabadulás nem szabályozható teljes mértékben az ACE-gátlókkal, mert az angiotenzin-II képződésének alternatív útjai is lehetségesek, például a kimáz által is (a jelenség "aldosteron áttörésként" ismert). Az angiotenzin-II mellett más faktorok is serkenthetik az aldosteron kiválasztást, nevezetesen a K^+ szint növekedése vagy az ACTH. Következésképpen, a RAAS fokozott működésével összefüggő és a szívelégtelenségnél kimutatható ártalmas hatások még összetettebb gátlása céljából, az ACE-gátlók mellett javasolt aldosteron-antagonisták, úgymint a spironolakton egyidejű alkalmazása. A spironolakton specifikus módon gátolja az aldosteron aktivitását (eredetétől függetlenül), hatását a mineralokortikoid-receptorokhoz kompetitív módon való kötődése révén fejtik ki. A kutyák túlélési idejét vizsgáló klinikai kísérletekben azt találták, hogy a fix kombináció alkalmazása után 89%-al csökkent az elhullás relatív kockázata azoknál a pangásos szívelégtelenségben szenvedő kutyáknál, amelyek kombinációban a benazepril (hidroklorid-só) mellett spironolaktont is kaptak, összehasonlítva azon állatokkal, amelyek csak a benazepril (hidroklorid-só) kezelésben részesültek (elhullásnak vették a szívelégtelenség következtében beálló halált vagy szükségessé váló eutanáziát). A kombinált kezelés mellett az állatok köhögése és aktivitása hamarabb mutatott javuló tendenciát, illetve állapotuk (köhögés, szívhangok és étvágy) romlása lassult.

Esetlegesen a vér aldosteronszintjének enyhe emelkedése figyelhető meg a kezelt állatokban. Ez feltételezhetően a visszacsatolási mechanizmus aktiválódásának eredménye, káros klinikai következmények nélkül. Nagy adagban történő alkalmazás esetén előfordulhat a mellékvesekéregben a *zona glomerulosa* hipertrófiája, amelynek mértéke arányos az adaggal. A szívbillentyűk krónikus, degeneratív megbetegedésében szenvedő kutyákon lefolytatott, három hónapig tartó vizsgálat során a kutyák 85,9%-a megfelelően reagált a kezelésre (sikerrel adták be a rágótabletták előírt mennyiségének $\geq 90\%$ -át).

4.3 Farmakokinetika

A spironolakton farmakokinetikája az anyagcseretermékein keresztül vizsgálható, mivel az anyamolekula a bomlékonysága miatt nem mérhető.

Felszívódás:

Kutyákban a spironolakton szájon át történő alkalmazását követően kimutatták, hogy a három metabolit szintje a bevitt adag 32-49%-a volt. Az eleség 80%-ról 90%-ra növeli a biológiai értékesülést. A 2 mg/ttkg-tól 4 mg/ttkg-ig terjedő adagok szájon át történő bevitelét követően a felszívódás lineárisan növekedett.

Benazepril-hidrokloriddal (0,25 mg/ttkg) kombinációban alkalmazva, a spironolakton 2 mg/ttkg-os adagjának 7 napon át történő, ismételt adagolását követően nem figyeltek meg gyógyszer akkumulációt. A két elsődleges metabolit, a 7- α -tiometil-spirolakton és a kanrenon esetében a maximális koncentráció (C_{max} átlagértéke 324 mcg/l és 66 mcg/l) a bevitt követő 2. és 4. órára alakul ki. Az állandósult plazmakoncentráció a második napon alakul ki.

A benazepril-hidroklorid szájon át történő alkalmazását követően, a benazepril hamar eléri a maximális plazmaszintet, majd a koncentrációja gyorsan csökken, amint a májenzimek révén részben benazepriláttá metabolizálódik. A fennmaradó részt a változatlan benazepril és hidrophil metabolitok adják. A benazepril szisztémás biológiai hasznosulása nem teljes mértékű, a részleges felszívódás és a „first pass” metabolizmus következtében. A benazeprilát farmakokinetikájában nem mutatkozott jelentős különbség, amikor a benazepril-hidrokloridot megetetett vagy koplaltatott kutyáknak adagolták.

Spirolaktonnal (2 mg/ttkg) kombinációban alkalmazva, a benazepril-hidroklorid 0,25 mg/ttkg-os adagjának 7 napon át történő, ismételt adagolását követően a benazeprilát maximális plazmakoncentrációja (C_{max} = 52,4 ng/ml) az adagolását követően 1,4 óra (T_{max}) múlva alakul ki.

Eloszlás

Az eloszlás átlagos mértéke a 7- α -tiometil-spirolakton és a kanrenon tekintetében megközelítőleg 153 liter, illetve 177 liter. A metabolitok átlagosan 9-14 órán keresztül keringenek a vérben, és elsődleges eloszlási helyük a gyomor-bélcsatorna, a vese, a máj és a mellékvesék.

A benazepril és a benazeprilát - főként a májba és a vesékbe történő - szöveti eloszlása gyors.

Biotranszformáció

A spironolakton gyorsan és teljes mértékben aktív metabolitjaira bomlik le a májban, kutyában a fő metabolitok a 7- α -tiometil-spirolakton és a kanrenon. Spirolakton (2 mg/ttkg) és benazepril-hidroklorid (0,25 mg/ttkg) együttes adagolását követően, a 7- α -tiometil-spirolakton és a kanrenon esetében a terminális plazma felezési idő ($t_{1/2}$) 7 óra és 6 óra volt.

A benazeprilát koncentráció két fázisban csökken: a gyors lefolyású, bevezető szakasz a szabad hatóanyag eliminációját jelzi, míg a befejező szakasz főként a szövetekben az ACE-hez kötött benazeprilát felszabadulását tükrözi. Spirolakton (2 mg/ttkg) és benazepril-hidroklorid (0,25 mg/ttkg) együttes adagolását követően, a benazeprilát esetében a terminális plazma felezési idő ($t_{1/2}$) 18 óra volt. A benazepril és a benazeprilát nagymértékben kötődnek a plazmafehérjékhez, a szövetek közül elsősorban a májban és a vesében található.

A benazepril ismételt alkalmazása a benazeprilát enyhe akkumulációjához vezet, az egyensúlyi állapot néhány napon belül kialakul.

Kiürülés

A spironolakton lényegében metabolitjai formájában ürül ki. A plazma kiürülés (clearance) értéke 1,5 l/h/ttkg a kanrenon és 0,9 l/h/ttkg a 7- α -tiometil-spironolakton esetében. Radioaktív spironolakton szájon át történő bevitelét követően kutyákban a bevitt adag 70%-a a bélsárban, míg 20%-a a vizeletben mutatható ki.

Kutyákban a benazeprilát kiválasztása az epe és a vizelet útján történik. A beszűkült vesefunkció nem befolyásolja a benazeprilát kiürülését, így veseelégtelenség esetén nem szükséges a benazeprilát adagjának a módosítása.

5. GYÓGYSZERÉSZETI JELLEMZŐK

5.2 Főbb inkompatibilitások

Nem értelmezhető.

5.2 Felhasználhatósági időtartam

A kereskedelmi csomagolású állatgyógyászati készítmény felhasználható: 2 év.

A közvetlen csomagolás első felbontása után felhasználható: 6 hónap.

5.3 Különleges tárolási előírások

Ez az állatgyógyászati készítmény különleges tárolási körülményeket nem igényel.

5.4 A közvetlen csomagolás jellege és összetétele

Fehér színű, biztonsági gyermekzáras, műanyag (HDPE) üveg, kartondobozban.

Kiszerezési egységek: 30 vagy 90 rágótabletta (2,5 mg/20 mg, 5 mg/40 mg vagy 10 mg/80 mg).

Előfordulhat, hogy nem minden kiszerezés kerül kereskedelmi forgalomba.

5.5 A fel nem használt állatgyógyászati készítmények vagy az állatgyógyászati készítmények alkalmazása után keletkező hulladékok ártalmatlanítására vonatkozó különleges óvintézkedések

A gyógyszerek nem kerülhetnek a szennyvízbe vagy a háztartási hulladékba.

A fel nem használt állatgyógyászati készítményt vagy az állatgyógyászati készítmény alkalmazása után keletkező hulladékokat az állatgyógyászati készítményre vonatkozó helyi előírásoknak és a nemzeti hulladékgyűjtési előírásoknak megfelelően kell ártalmatlanítani.

6. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE

Ceva Santé Animale

7. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

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

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

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

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

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

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

8. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY ELSŐ KIADÁSÁNAK DÁTUMA

A forgalomba hozatali engedély első kiadásának dátuma: 2012/07/23

9. A KÉSZÍTMÉNY JELLEMZŐINEK ÖSSZEFOGLALÓJA LEGUTÓBBI FELÜLVIZSGÁLATÁNAK DÁTUMA

{ÉÉÉÉ/HH/NN}

10. AZ ÁLLATGYÓGYÁSZATI KÉSZÍTMÉNYEK BESOROLÁSA

Kizárólag állatorvosi vényre kiadható állatgyógyászati készítmény.

Erről az állatgyógyászati készítményről részletes információ érhető el a készítmények uniós adatbázisában (<https://medicines.health.europa.eu/veterinary>).

II. MELLÉKLET

A FORGALOMBAHOZATALI ENGEDÉLY EGYÉB FELTÉTELEI ÉS KÖVETELMÉNYEI

Nincs.

III. sz. MELLÉKLET
CÍMKESZÖVEG ÉS HASZNÁLATI UTASÍTÁS

A. CÍMKESZÖVEG

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

Kartondoboz – 30 rágótablettát tartalmazó üveg
Kartondoboz – 90 rágótablettát tartalmazó üveg

1. AZ ÁLLATGYÓGYÁSZATI KÉSZÍTMÉNY NEVE

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

2. HATÓANYAGOK MEGNEVEZÉSE

Rágótablettánként tartalmaz:

2,5-10 kg-os kutya: benazepril HCl 2,5 mg, spironolakton 20 mg
10-20 kg-os kutya: benazepril HCl 5 mg, spironolakton 40 mg
20-80 kg-os kutya: benazepril HCl 10 mg, spironolakton 80 mg

3. KISZERELÉSI EGYSÉG

30 rágótabletta
90 rágótabletta

4. CÉLÁLLAT FAJOK

Kutya.

5. JAVALLATOK

6. AZ ALKALMAZÁS MÓDJA

Szájon át alkalmazandó.

7. ÉLELMEZÉS-EGÉSZSÉGÜGYI VÁRAKOZÁSI IDŐ

8. LEJÁRATI IDŐ

Exp. (hh/éééé)
Felbontás után 6 hónapig használható fel.
Felnyitás után felhasználható: __/__/__-ig.

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ÓVINTÉZKEDÉSEK

10. „ALKALMAZÁS ELŐTT OLVASSA EL A HASZNÁLATI UTASÍTÁST!” SZAVAK

Alkalmazás előtt olvassa el a használati utasítást!

11. KIZÁRÓLAG ÁLLATGYÓGYÁSZATI ALKALMAZÁSRA” SZAVAK

Kizárólag állatgyógyászati alkalmazásra.

12. „GYERMEKEK ELŐL GONDOSAN EL KELL ZÁRNI!” SZAVAK

Gyermekek előtt gondosan el kell zárni!

13. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE



Ceva Santé Animale

14. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

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

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

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

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

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

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

15. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot {szám}

A KISMÉRETŰ KÖZVETLEN CSOMAGOLÁSI EGYSÉGEKEN MINIMÁLISAN FELTŰNTETENDŐ ADATOK

30 rágótablettát tartalmazó üveg
90 rágótablettát tartalmazó üveg

1. AZ ÁLLATGYÓGYÁSZATI KÉSZÍTMÉNY NEVE

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

2. HATÓANYAGOK MEGNEVEZÉSE

Rágótablettánként tartalmaz:

2,5-10 kg-os kutya: benazepril HCl 2,5 mg, spironolakton 20 mg
10-20 kg-os kutya: benazepril HCl 5 mg, spironolakton 40 mg
20-80 kg-os kutya: benazepril HCl 10 mg, spironolakton 80 mg

3. CÉLÁLLAT FAJOK

Kutya.

4. ALKALMAZÁSI MÓD(OK)

Alkalmazás előtt olvassa el a használati utasítást!

5. ÉLELMEZÉS-EGÉSZSÉGÜGYI VÁRAKOZÁSI IDŐ

6. LEJÁRATI IDŐ

Exp. (hh/éééé)

Felnyitás után felhasználható: __/__/__-ig.

7. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ÓVINTÉZKEDÉSEK

8. A FORGALOMBAHOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE



Ceva Santé Animale

9. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot {szám}

B. HASZNÁLATI UTASÍTÁS

HASZNÁLATI UTASÍTÁS

1. Az állatgyógyászati készítmény neve

Cardalis 2,5 mg/20 mg rágótabletta kutyáknak
Cardalis 5 mg/40 mg rágótabletta kutyáknak
Cardalis 10 mg/80 mg rágótabletta kutyáknak

2. Összetétel

Rágótablettánként tartalmaz:

Hatóanyagok:

	Benazepril-hidroklorid (HCl) (benazeprili HCl)	Spirolakton (spironolactonum)
Cardalis 2,5 mg/20 mg rágótabletta	2,5 mg	20 mg
Cardalis 5 mg/40 mg rágótabletta	5 mg	40 mg
Cardalis 10 mg/80 mg rágótabletta	10 mg	80 mg

Barna színű, ízesített, hosszúkás alakú és törésvonallal ellátott, rágható tabletták.
A rágótabletták felezhetők.

3. Célállat fajok

Kutya.

4. Terápiás javallatok

Kutyákban a szívbillentyűk krónikus, degeneratív megbetegedése következményeként kialakuló pangásos szívelégtelenség kezelésére (szükség szerint vizelethajtókkal együtt).

5. Ellenjavallatok

Nem alkalmazható vemhesség és laktáció idején (lásd a 'Vemhesség és laktáció' szakaszt).
Nem adható tenyésztésbe vont vagy tenyésztésre szánt állatoknak.
Nem alkalmazható kutyákban hipoadrenokortizizmus, hiperkalémia vagy hiponatrémia esetén.
Veseelégtelenségben szenvedő kutyáknak nem adható egyidejűleg nemszteroid gyulladásgátló szerekkel (NSAID).
Nem alkalmazható angiotenzin-konvertáló enzim (ACE) gátlókkal vagy a készítmény bármely segédanyagával szembeni túlérzékenység esetén.
Nem alkalmazható aorta- vagy pulmonális sztenózis következtében kialakuló szív kiáramlási elégtelenség esetén.

6. Különleges figyelmeztetések

Különleges óvintézkedések a célállatfajokon való biztonságos alkalmazáshoz:

Kutyákban a benazepril (hidroklorid) és spironolakton alkalmazásának megkezdése előtt a vesefunkció és a szérumban káliumszintjének ellenőrzése szükséges, különösen hipoadrenokortizizmus, hiperkalémia vagy hiponatrémia esetén. Eltérően az emberben leírtaktól, kutyákban a kombinációval lefolytatott klinikai kísérletek során nem tapasztalták a hiperkalémia fokozott előfordulását. Mindazonáltal, vesekárosodás esetén, a hiperkalémia kialakulásának fokozott kockázata miatt, javasolt a vesefunkció és a szérumban káliumszint folyamatos ellenőrzése az állatgyógyászati készítménnyel történő kezelés ideje alatt.

Növekedésben levő kutyákban nem javasolt az állatgyógyászati készítmény alkalmazása, tekintettel a spironolakton antiandrogén hatására.

A célállat tolerancia vizsgálat során reverzibilis prosztata atrófiát észleltek a spironolaktonnal kezelt, kasztrálatlan hím kutyákban az előírt adagolás mellett.

A spironolakton a májban jelentős biológiai átalakuláson megy keresztül, ezért májfunkció zavara esetén az állatgyógyászati készítményt elővigyázatosan kell adni a kutyáknak.

Az állatok kezelését végző személyre vonatkozó különleges óvintézkedések:

A spironolakton vagy a benazepril iránti ismert túlérzékenység esetén kerülni kell az állatgyógyászati készítménnyel való érintkezést.

Gyermekek váró nőknek különösen ügyelni kell arra, hogy elkerüljék az állatgyógyászati készítmény véletlen lenyelését, mert az ACE-gátlók bizonyítottan hatással vannak a magzatra a terhesség ideje alatt.

Különösen gyermekek esetében, a véletlen lenyelés mellékhatásokat, például aluszékonyságot, hányingert és hányást, hasmenést, bőrkiütést okozhat.

Véletlen lenyelés esetén haladéktalanul orvoshoz kell fordulni, bemutatva a készítmény használati utasítását vagy címkéjét.

Használat után kezet kell mosni.

Vemhesség és laktáció:

Vemhesség és laktáció idején nem alkalmazható. Patkányokon végzett laboratóriumi vizsgálatokban, a benazepril (hidroklorid-só) maternális toxicitást nem mutató adagjainak bevitelét követően magzatkárosító hatásokat (magzati húgyutak fejlődési rendellenessége) figyeltek meg.

Gyógyszerkölcsonhatás és egyéb interakciók:

A kombináció (benazepril-hidroklorid és spironolakton) furoszemiddel való együttes alkalmazása szívelégtelenségben szenvedő kutyákban nem okoz klinikailag bizonyított káros mellékhatást.

Az állatgyógyászati készítmény és egyéb vérnyomáscsökkentő szerek (pl. kalcium-csatorna blokkolók, béta-blokkolók vagy vizelethajtók), érzéstelenítők vagy nyugtatók együttes alkalmazása további vérnyomáscsökkenést okozhat.

Az állatgyógyászati készítmény együttes adagolása más kálium-megtartó szerekkel (béta-blokkolókkal, kalcium-csatorna blokkolókkal, angiotenzin-receptor-blokkolókkal) potenciálisan hiperkalémiához vezethet (lásd a 'A kezelt állatokra vonatkozó különleges óvintézkedések' szakaszt). NSAID szerek egyidejű adagolásakor csökkenhet az állatgyógyászati készítmény antihipertenzív- és nátrium-hajtó hatása, és növekedhet a szérumban káliumszintje. Ezért az egyidejűleg NSAID szerekkel kezelt kutyákat rendszeres állatorvosi megfigyelés alatt kell tartani, és az állatoknak megfelelően hidrálnak kell lenniük.

Deoxikortikoszteron együttes adásakor mérsékelten csökkenhet a spironolakton nátrium-hajtó hatása (csökkenhet a vizelettel történő nátrium kiválasztás).

A spironolakton csökkenti a digoxin kiürülését, ennél fogva a plazma digoxin-koncentrációjának növekedését eredményezi. Tekintettel a digoxin nagyon szűk terápiás sávjára, tanácsos fokozott megfigyelés alatt tartani azokat a kutyákat, amelyek a benazepril-hidroklorid és spironolakton kombinációval egyidejűleg digoxint is kapnak.

A spironolakton a citokróm P450 enzimek működését indukálhatja vagy gátolhatja, és ezáltal hatással lehet más, azonos lebomlási utat használó gyógyszerek metabolizmusára. Ezért az állatgyógyászati készítményt körültekintően alkalmazzuk olyan egyéb állatgyógyászati készítményekkel egyidejűleg, melyek ezen enzimek működését serkentik vagy gátolják, vagy amelyek ezen enzimek által metabolizálódnak.

Túladagolás:

Egészséges kutyákban a javasolt adag tízszeres mennyiségéig (2,5 mg benazepril-hidroklorid/ttkg és 20 mg spironolakton/ttkg) történt alkalmazást követően dóziszfüggő, káros mellékhatást írtak le (lásd a 'Mellékhatások' szakaszt).

Egészséges kutyákban a javasolt adag hatszoros (1,5 mg benazepril-hidroklorid/ttkg és 12 mg spironolakton/ttkg) és tízszeres (2,5 mg benazepril-hidroklorid/ttkg és 20 mg spironolakton/ttkg), napi egyszeri túladagolása, dóziszfüggően a vörösvérsejtszám enyhe csökkenését okozta. Mindazonáltal, ez a kismértékű csökkenés átmeneti volt, a vörösvérsejtszám a normál tartományban maradt, és a megállapítást nem tekintették klinikai jelentőségűnek.

A javasolt adag háromszoros vagy azt meghaladó mennyiségének bevitelét követően, a mellékvesékben a *zona glomerulosa* mérsékelt fokú, kompenzációs alapon kifejlődő fiziológiás hipertrófiáját is megfigyelték, ami összefüggést mutatott a bevitt adag mértékével. Ez a szervmagnagyobbodás nem tekinthető kórosnak, és a kezelés megszakításával reverzibilis elváltozásnak mutatkozott.

Nincs speciális antidotum vagy kezelés abban az esetben, ha a kutya véletlenül sok rágótablettát lenyel ebből az állatgyógyászati készítményből. Így ilyen esetekben hánytatás, majd gyomormosás (a kockázat értékelése alapján), és az elektrolit-háztartás ellenőrzése javasolt. Kiegészítésként tüneti kezelést, például folyadékterápiát kell alkalmazni.

7. Mellékhatások

Kutya:

Nagyon ritka (10 000 kezelt állatból kevesebb mint 1-nél jelentkezik, beleértve az izolált eseteket is):	Hányás, hasmenés Viszketés Levertség, fáradtság, étvágytalanság Ataxia, inkoordinált mozgás Megemelkedett plazma kreatinin szint ¹
--	---

¹ Krónikus vesebetegségben szenvedő kutyákban, a benazepril kezelés megkezdésekor nagyon ritkán előfordulhat a benazepril hatására. A plazma kreatinin koncentrációjának az ACE-gátlók alkalmazását követő mérsékelt megemelkedése összeegyeztethető a glomeruláris hipertenzió csökkenésével, amit ezek a szerek okoznak, és ezért nem feltétlenül ok arra, hogy egyéb tünetek hiányában leállítsuk a kezelést.

Fontos a mellékhatások bejelentése. Ez lehetővé teszi a készítmény biztonságosságának folyamatos nyomon követését. Ha bármilyen mellékhatást észlel, még ha az nem is szerepel ebben a használati utasításban, vagy úgy gondolja, hogy a készítmény nem hatott, értesítse erről a kezelő állatorvost! A mellékhatásokat a forgalombahozatali engedély jogosultjának is bejelentheti a jelen használati utasítás végén található elérhetőségeken vagy a nemzeti mellékhatás figyelő rendszeren <https://portal.nebih.gov.hu/-/pharmacovigilance>) keresztül.

8. Adagolás állatfajok szerint, az alkalmazás módszere és módja

Ezt a fix gyógyszer-kombinációt csak olyan kutyák kezelésénél lehet használni, melyek esetében az adott fix adagolással mindkét hatóanyag együttes alkalmazása szükséges.

Szájon át alkalmazandó.

A rágótablettát naponta egyszer, testtömeg-kilogrammonként 0,25 mg benazepril-hidroklorid (HCl) és 2 mg spironolakton adagban kell alkalmazni, az alábbi táblázatban megadott adagolásnak megfelelően.

Kutya testtömege (kg)	Rágótabletták száma és erőssége		
	Cardalis 2,5 mg/20 mg rágótabletta	Cardalis 5 mg/40 mg rágótabletta	Cardalis 10 mg/80 mg rágótabletta
2,5 - 5	½		
5 - 10	1		
10 - 20		1	
20 - 40			1
40 - 60			1 + ½
60 - 80			2

9. A helyes alkalmazásra vonatkozó útmutatás

A rágótablettákat etetéskor kell beadni, az állat eledelének kis mennyiségébe keverve kínáljuk az állatnak az etetés elején, vagy az eledelbe keverjük. A jobb ízhatás céljából a rágótabletták marhahús ízanyagot tartalmaznak; egy a szívbillentyűk krónikus, degeneratív betegségében szenvedő kutyákon lefolytatott vizsgálat szerint a kutyák önként és maradéktalanul elfogyasztották a rágótablettákat az esetek 92%-ban, függetlenül attól, hogy azokat önmagukban vagy táplálékba keverve adták.

10. Élelmezés-egészségügyi várakozási idő

Nem értelmezhető.

11. Különleges tárolási óvintézkedések

Gyermekek elől gondosan el kell zárni!

Ez az állatgyógyászati készítmény különleges tárolást nem igényel.

Ezt az állatgyógyászati készítményt csak a csomagoláson az 'Exp' után feltüntetett lejárati időn belül szabad felhasználni! A lejárati idő az adott hónap utolsó napjára vonatkozik.

A közvetlen csomagolás első felnyitása után felhasználható: 6 hónap.

12. Az ártalmatlanná tételre vonatkozó különleges óvintézkedések

A gyógyszerek nem kerülhetnek a szennyvízbe vagy a háztartási hulladékba.

A fel nem használt állatgyógyászati készítményt vagy az állatgyógyászati készítmény alkalmazása után keletkező hulladékokat az állatgyógyászati készítményre vonatkozó helyi előírásoknak és a

nemzeti hulladékgyűjtési előírásoknak megfelelően kell ártalmatlanítani. Ezek az intézkedések a környezetet védik.

Kérdezze meg a kezelő állatorvost vagy a gyógyszerészt, hogy milyen módon semmisítse meg a továbbiakban nem szükséges állatgyógyászati készítményeket!

13. Az állatgyógyászati készítmények besorolása

Kizárólag állatorvosi vényre kiadható állatgyógyászati készítmény.

14. A forgalombahozatali engedély száma(i) és a kiszerelések

EU/2/12/142/001-006

Kiszerelési egységek

Kartondobozonként 30 vagy 90 rágótabletta (2,5 mg/20 mg, 5 mg/40 mg vagy 10 mg/80 mg). Az üvegek biztonsági gyermekzáras kupakkal zártak.

Előfordulhat, hogy nem minden kiszerelés kerül kereskedelmi forgalomba.

15. A használati utasítás legutóbbi felülvizsgálatának dátuma

{ÉÉÉÉ/HH/NN}

Erről az állatgyógyászati készítményről részletes információ érhető el a készítmények uniós adatbázisában (<https://medicines.health.europa.eu/veterinary>).

16. Kapcsolattartási adatok

A forgalombahozatali engedély jogosultja és a gyártási tételek felszabadításáért felelős gyártó és kapcsolattartási adatai a feltételezett mellékhatások bejelentése céljából:

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

17. További információk

Farmakodinámia

A spironolakton és aktív metabolitjai (beleértve a 7- α -tiometil-spironolaktont és a kanrenont) specifikus aldosteron-antagonistaként hatnak, és hatásukat a vesékben, a szívben és az erekben található mineralokortikoid-receptorokhoz kompetitív módon való kötődésük révén fejtik ki. A vesében a spironolakton gátolja az aldosteron indukálta nátrium-visszatartást, ami a nátrium- és következményesen a vízkiválasztás növekedéséhez, valamint káliumretencióhoz vezet. A vesére kifejtett hatása révén csökken az extracelluláris víztérfogat, és így csökken a kamrai előterhelés és a bal pitvari nyomás. Az eredmény a szívfunkciók javulása. A keringési rendszerben, a spironolakton kivédi az aldosteron káros hatásait. Bár a pontos mechanizmus még nem teljesen tisztázott, az aldosteron elősegíti a szívizom fibrotikus elváltozásait, a miokardiális és vaszkuláris átépülést és az endoteliális diszfunkciót. Kísérleti körülmények között kimutatták, hogy aldosteron-antagonistával folytatott hosszan tartó kezelés megelőzi a bal kamra hiányos működésének fokozatos romlását és csökkenti a bal kamrai átépülés mértékét a krónikus szívelégtelenségben szenvedő kutyákban.

A benazepril-hidroklorid egy úgynevezett 'prodrug', *in vivo* hidrolizálódik aktív metabolitjává, a benazepriláttá. A benazeprilát egy nagy hatékonyságú és szelektív angiotenzin-konvertáz enzim (ACE) gátló, megakadályozza az inaktív angiotenzin-I átalakulását aktív angiotenzin-II-vé, ennek következtében gátolja az angiotenzin-II által kiváltott hatásokat, beleértve az artériák és a vénák összehúzódását, a vesék nátrium- és vízvisszatartását.

Az állatgyógyászati készítmény kutyákban a plazma ACE-aktivitásának tartós gátlását okozza, maximális hatásnál több mint 95%-os gátlással és az adagolást követően 24 óráig fennálló jelentős aktivitással (> 80%).

A benazepril-hidroklorid és a spironolakton kombináció előnye, hogy minkét vegyület hat a renin-angiotenzin-aldoszteron rendszerre (RAAS-re), bár eltérő szinteken.

A benazepril, az angiotenzin-II kialakulását akadályozva, meggátolja az érösszehúzódás és az aldoszteron felszabadulás káros hatásait. Ugyanakkor, az aldoszteron felszabadulás nem szabályozható teljes mértékben az ACE-gátlókkal, mert az angiotenzin-II képződésének alternatív útjai is lehetségesek, például a kimáz által is (a jelenség "aldoszteron áttörésként" ismert). Az angiotenzin-II mellett más faktorok is serkenthetik az aldoszteron kiválasztást, nevezetesen a K^+ szint növekedése vagy az ACTH. Következésképpen, a RAAS fokozott működésével összefüggő és a szívelégtelenségnél kimutatható ártalmas hatások még összetettebb gátlása céljából, az ACE-gátlók mellett javasolt aldoszteron-antagonisták, úgymint a spironolakton egyidejű alkalmazása. A spironolakton specifikus módon gátolja az aldoszteron aktivitását (eredetétől függetlenül), hatását a mineralokortikoid-receptorokhoz kompetitív módon való kötődése révén fejtí ki. A kutyák túlélési idejét vizsgáló klinikai kísérletekben azt találták, hogy a fix kombináció alkalmazása után 89%-al csökkent az elhullás relatív kockázata azoknál a pangásos szívelégtelenségben szenvedő kutyáknál, amelyek kombinációban a benazepril (hidroklorid-só) mellett spironolaktont is kaptak, összehasonlítva azon állatokkal, amelyek csak a benazepril (hidroklorid-só) kezelésben részesültek (elhullásnak vették a szívelégtelenség következtében beálló halált vagy szükségessé váló eutanáziát). A kombinált kezelés mellett az állatok köhögése és aktivitása hamarabb mutatott javuló tendenciát, illetve állapotuk (köhögés, szívhangok és étvágy) romlása lassult.

Esetlegesen a vér aldoszteronszintjének enyhe emelkedése figyelhető meg a kezelt állatokban. Ez feltételezhetően a visszacsatolási mechanizmus aktiválódásának eredménye, káros klinikai következmények nélkül. Nagy adagban történő alkalmazás esetén előfordulhat a mellékvesekéregben a *zona glomerulosa* hipertrófiája, amelynek mértéke arányos az adaggal. A szívbillentyűk krónikus, degeneratív megbetegedésében szenvedő kutyákon lefolytatott, három hónapig tartó vizsgálat során a kutyák 85,9%-a megfelelően reagált a kezelésre (sikerrel adták be a rágótabletták előírt mennyiségének $\geq 90\%$ -át).