

DODATAK I
SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA

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

Pomoćne tvari:

Potpuni popis pomoćnih tvari vidi u odjeljku 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Tableta za žvakanje.

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

Tablete se mogu podijeliti na dvije jednake polovice.

4. KLINIČKE POJEDINOSTI

4.1 Ciljne vrsta životinja

Psi.

4.2 Indikacije za primjenu, navesti ciljne vrste životinja

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

4.3 Kontraindikacije

Ne primjenjivati tijekom graviditeta i laktacije (vidjeti dio 4.7).

Ne primjenjivati u pasa koji su namijenjeni za razmnožavanje.

Ne primjenjivati u pasa koji pate od hipoadrenokortizma, hiperkalijemije ili hiponatrijemije.

Ne primjenjivati u kombinaciji s nesteroidnim protuupalnim lijekovima (NSAIDs), psima s oštećenom funkcijom bubrega.

Ne primjenjivati u slučaju preosjetljivosti na inhibitore angiotenzin konvertirajućeg enzima (ACE inhibitori) ili na bilo koju pomoćnu tvar.

Ne primjenjivati u slučajevima zatajenja istisne funkcije srca uzrokovanog stenozom aorte ili plućne arterije.

4.4 Posebna upozorenja za svaku od ciljnih vrsta životinja

Nema.

4.5 Posebne mjere opreza prilikom primjene

Posebne mjere opreza prilikom primjene na životinjama

Prije početka liječenja benazeprilom i spironolaktonom treba procijeniti serumske razine kalija, posebice u pasa koji mogu patiti od hipoadrenokortizma, 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 proizvodom.

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

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 na životinjama

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

Trudnice trebaju biti posebno pažljive 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 potražiti pomoć liječnika i pokažite mu uputu o VMP ili etiketu.

Nakon primjene proizvoda operite ruke.

4.6 Nuspojave (učestalost i ozbiljnost)

Povraćanje, proljev, svrbež, letargija, anoreksija, ataksija, nekoordinacija i znakovi umora vrlo su rijetko prijavljeni.

Kod pasa s kroničnom bolesti bubrega, benazepril može vrlo rijetko povećati koncentracije kreatinina u plazmi na početku liječenja. Umjereno povećanje koncentracije kreatinina u plazmi nakon primjene ACE inhibitora kompatibilno je sa smanjenjem glomerularne hipertenzije inducirane tim tvarima i stoga nije nužno razlog za prestanak liječenja uz odsutnost drugih simptoma.

Učestalost nuspojava je određena sukladno sljedećim pravilima:

- vrlo česte (više od 1 na 10 tretiranih životinja pokazuju nuspojavu(e))
- česte (više od 1 ali manje od 10 životinja na 100 tretiranih životinja)
- manje česte (više od 1 ali manje od 10 životinja na 1.000 tretiranih životinja)
- rijetke (više od 1 ali manje od 10 životinja na 10.000 tretiranih životinja)
- vrlo rijetke (manje od 1 životinja na 10.000 tretiranih životinja, uključujući izolirane slučajeve).

4.7 Primjena tijekom graviditeta, laktacije ili nesenja

Ne primjenjivati tijekom graviditeta i laktacije. Embriotoksični učinci (malformacije urinarnog trakta fetusa) uočene su u ispitivanjima benazeprila kod laboratorijskih životinja (štakora) pri netoksičnim dozama danim majci.

4.8 Interakcije s drugim medicinskim proizvodima i drugi oblici interakcija

Furosemid se koristio skupa s ovom kombinacijom benazepril hidroklorida i spironolaktona u pasa sa zatajenjem srca bez ikakvog kliničkog dokaza štetnih interakcija.

Istovremena primjena ovog veterinarsko-medicinskog proizvoda s drugim antihipertenzivima (primjerice s blokatorima kalcijevih kanala, alfa-blokatorima ili diureticima), anestetima ili sedativima može uzrokovati dodatne hipotenzivne učinke.

Istovremena primjena ovog veterinarsko-medicinskog proizvoda s drugim terapijama koje štede kalij (poput alfa-blokatora, blokatora kalcijevih kanala, blokatora angiotenzinskih receptora) može uzrokovati hiperkalijemiju (vidjeti dio 4.5).

Istovremena primjena nesteroidnih protuupalnih analgetika s ovim veterinarsko-medicinskim proizvodom može smanjiti njegov antihipertenzivni i natriuretski učinak te povećati razinu serumskog kalija. Stoga pse liječene istovremeno s nesteroidnim protuupalnim analgeticima treba pomno nadzirati i pravilno hidrirati.

Primjena deoksikortikosteroida s proizvodom može uzrokovati umjereno smanjenje natriuretskih učinaka (redukcija lučenja natrija urinom) spironolaktona.

Spironolakton snižava eliminaciju digoksina i tako podiže plazmatske koncentracije digoksina. S obzirom da je terapijski indeks digoksina vrlo uzak savjetuje se da pomni nadzor pasa koji primaju digoksin i kombinaciju benazepril hidroklorida i spironolaktona.

Spironolakton može uzrokovati i indukciju i inhibiciju enzima citokrom P450 te može utjecati na metabolizam drugih tvari koje koriste ove putove metaboličke razgradnje. Stoga proizvod treba koristiti s oprezom s drugim veterinarsko-medicinskim proizvodima koji induciraju ili inhibiraju CYP 450 ili koji su metabolizirani ovim enzimima.

4.9 Količine koje se primjenjuju i način primjene

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

Peroralna primjena.

Cardalis 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 u skladu sa sljedećom tablicom doziranja.

Tablete treba primjenjivati bilo pomiješane s malom količinom hrane ponuđene psu neposredno prije glavnog obroka ili sa samim obrokom. Tablete sadrže okus govedine kako bi se poboljšala jestivost VMP, a u terenskom istraživanju provedenom u pasa s kroničnom degenerativnom bolesti zalistaka tablete su dobrovoljno i u potpunosti konzumirane tijekom 92% vremena kad se nude s ili bez hrane.

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

4.10 Predoziranje (simptomi, hitni postupci, antidoti), ako je nužno

Nakon primjene 10 puta veće doze od preporučene (2,5 mg/kg tjelesne težine benazepril hidroklorida, 20 mg/kg spironolaktona) zdravim psima, uočene su nuspojave ovisne o dozi, (vidjeti dio 4.6).

Dnevno predoziranje kod zdravih pasa, primjerice doza 6 puta (1,5 mg/kg tjelesne težine benazepril hidroklorida, 12 mg/kg tjelesne težine spironolaktona) i 10 puta (2,5 mg/kg tjelesne težine benazepril hidroklorida, 20 mg/kg tjelesne težine spironolaktona) veća od preporučene doze uzrokovala je blagi pad mase eritrocita povezan s dozom. Međutim, ovaj vrlo blagi pad bio je prolazan, masa eritrocita ostala je unutar normalnog raspona, a nalaz nije smatran klinički značajnim. Umjerena, kompenzatorna fiziološka hipertrofija *zone glomerulose* nadbubrežne žlijezde povezana s dozom također je uočena pri dozama tri 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 Cardalis, ne postoji specifični antidot ili liječenje. Stoga se preporučuje poticanje povraćanja i ispiranje želuca (ovisno o procjeni rizika) kao i nadzor razina elektrolita. Također je potrebno primijeniti simptomatsko liječenje, primjerice terapiju tekućinom.

4.11 Karencija(e)

Nije primjenjivo.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

Farmakoterapijska grupa: tvari koje djeluju na renin-angiotenzinski sustav, ACE inhibitori, kombinacije.

ATCvet kod: QC09BA07.

5.1 Farmakodinamička svojstva

Spironolakton i njegovi aktivni metaboliti (uključujući 7-alfa-tiometil-spironolakton i kanrenon) djeluju kao specifični antagonisti aldosterona kompetitivnim vezivanjem na receptore mineralokortikoida smještene u bubrezima, srcu i krvnim žilama. U bubrezima spironolakton inhibira aldosteronom induciranu retenciju natrija koja uzrokuje porast u razini natrija i naknadno ekskreciju vode kao i retenciju kalija. Posljedična redukcija u vanstaničnom volumenu smanjuje srčano predopterećenje i tlak u lijevoj klijetki. Rezultat je poboljšanje srčane funkcije. U kardiovaskularnom sustavu spironolakton sprječava štetne učinke aldosterona. Aldosteron potiče fibrozu miokarda, remodeliranje miokarda i krvnih žila i disfunkcije endotela iako točan mehanizam djelovanja još nije jasno utvrđen. U eksperimentalnim modelima u pasa dokazano je da dugoročna terapija s

antagonistom aldosterona koji sprječava progresivnu disfunkciju lijeve klijetke i slabi remodeliranje lijeve klijetke u pasa s kroničnim zatajenjem srca.

Benazepril hidroklorid je prolijek koji se hidrolizira *in vivo* u njegov aktivni metabolit, benazeprilat. Benazeprilat je visoko potentan i selektivni inhibitor angiotenzin-konvertirajućeg enzima (ACE) I tako sprječava konverziju inaktivnog angiotenzina I u aktivni angiotenzin II. Stoga blokira učinke posredovane angiotenzinom II uključujući vazokonstrikciju obje arterije i vene, retenciju natrija i vode u bubrezima.

Proizvod uzrokuje dugotrajnu inhibiciju plazmatske aktivnosti ACE u pasa s više od 95% inhibicije na vrhuncu učinka i značajnom aktivnosti (> 80%) koja traje 24 sata nakon doziranja.

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

Benazepril inhibira štetne učinke vazokonstrikcije i stimulacije otpuštanja aldosterona sprječavanjem nastanka angiotenzina II. Međutim, otpuštanje aldosterona ne kontrolira se u potpunosti ACE inhibitorima jer angiotenzin II također proizvode ne-ACE putevi 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 je za postizanje potpunije inhibicije štetnih učinaka prekomjerne aktivnosti RAAS koja se događa kod zatajenja srca preporučena 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 ispitivanja koja ispituju vrijeme preživljavanja pokazala su da je fiksna kombinacija povećala očekivani životni vijek u pasa sa kongestivnim zatajenjem srca sa stupnjem redukcije od 89% kod relativnog rizika od kardiološkog mortaliteta koji je procijenjen u pasa liječenih spironolaktonom u kombinaciji sa benazeprilom (u obliku hidroklorida) u usporedbi sa psima liječenim samim benazeprilom (u obliku hidroklorida) (mortalitet je klasificiran kao smrt uslijed eutanazije ili zatajenja srca). Također je omogućio brže poboljšanje kašlja i aktivnosti kao i sporiju degradaciju 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 dobru suradljivost ($\geq 90\%$ propisanih tableta uspješno je primijenjeno) tijekom razdoblja od tri mjeseca.

5.2 Farmakokinetički podaci

Farmakokinetika spironolaktona temelji se na njegovim metabolitima jer je prekursor u testu nestabilan.

Apsorpcija

Nakon peroralne primjene spironolaktona psima dokazano je da su tri metabolita postigla razine od 32 do 49% primijenjene doze. Hrana povećava bioraspoloživost na 80 do 90%. Nakon peroralne primjene doza 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 uočena akumulacija. U ravnotežnom stanju, prosječne C_{max} od 324 i 66 μg postižu se za primarne metabolite, 7-alfa-tiometil-spironolaktona i kanrenona, 2 odnosno 4 sata nakon doziranja. Ravnotežni uvjeti postižu se do drugog dana.

Nakon peroralne primjene benazepril hidroklorida, vršne razine benazeprila postižu se ubrzano te opadaju ubrzano jer se lijek djelomično metabolizira jetrenim enzimima u benazeprilat.

Nepromijenjeni benazepril i hidrofilni metaboliti ubrajaju se u ostatke. Sustavna bioraspoloživost benazeprila je nepotpuna zbog nepotpune apsorpcije i metabolizma prvog prolaska. Nema značajne razlike u farmakokinetici benazeprilata kad se benazepril (kao hidroklorid) primjenjuje psima koji su primili hranu ili natašte.

Nakon višestrukih peroralnih doza od 0,25 mg benazepril hidroklorida po kg (s 2 mg spironolaktone po kg) tijekom 7 uzastopnih dana vršne koncentracije benazeprilata (C_{max} od 52,4 ng/ml) postižu se uz T_{max} od 1,4 sata.

Distribucija

Prosječni volumeni distribucije 7-alfa-tiometil-spironolaktone i kanrenone iznose približno 153 odnosno 177 litara. Prosječno vrijeme zadržavanja metabolita varira od 9 do 14 sati i oni se uglavnom raspodjeljuju u probavni sustav, bubrege, jetru i nadbubrežne žlijezde.

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

Biotransformacija

Spironolakton se ubrzano i potpuno metabolizira putem jetre u svoje aktivne metabolite, 7-alfa-tiometil-spironolakton i kanrenon koji su glavni primarni metaboliti u pasa. Nakon istovremene primjene spironolaktone (2 mg/kg tjelesne težine) i benazepril hidroklorida (0,25 mg/kg tjelesne težine), terminalni poluživoti u plazmi ($t_{1/2}$) iznosili su 7 odnosno 6 sati za kanrenon i 7-alfa-tiometil-spironolakton.

Koncentracije benazeprilata opadaju dvofazno: inicijalna brza faza prikazuje eliminaciju slobodnog lijeka dok terminalna faza odražava otpuštanje benazeprila koji je bio vezan na ACE, uglavnom u tkivima. Nakon istovremene primjene spironolaktone (2 mg/kg tjelesne težine) i benazepril hidroklorida (0,25 mg/kg tjelesne težine) terminalni poluživot u plazmi benazeprilata ($t_{1/2}$) iznosio je 18 sati. Benazepril i benazeprilat ekstenzivno se vežu na proteine plazme, a u tkivima se nalaze uglavnom u jetri i bubrezima.

Ponovljena primjena benazeprila uzrokuje blagu bioakumulaciju benazeprilata, a ravnotežno stanje postiže se unutar nekoliko dana.

Eliminacija

Spironolakton se uglavnom izlučuje u obliku svojih metabolita. Plazmatski klirens kanrenone i 7-alfa-tiometil-spironolakton iznose 1,5 l/h/kg tjelesne težine odnosno 0,9 l/h/kg tjelesne težine. Nakon peroralne primjene radiooznačenog spironolaktone psu 70% doze oporavlja se u feces, a 20% u urinu.

Benazeprilat se u pasa izlučuje putem žuči i urina. Klirens benazeprilata nije pogođen u pasa s oštećenom funkcijom bubrega i stoga nije potrebna prilagodba doze benazeprila u slučajevima bubrežne insuficijencije.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

Laktoza monhidrat
Celuloza, mikrokristalinična
Povidon K30
Umjetni okus govedine
Kompresibilni šećer

Krospovidon
Magnezijev stearat

6.2 Glavne inkompatibilnosti

Nije primjenjivo.

6.3 Rok valjanosti

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

6.4. Posebne mjere pri čuvanju

Ovaj veterinarsko-medicinski proizvod ne zahtijeva nikakve posebne uvjete čuvanja.

6.5 Osobine i sastav unutarnjeg pakovanja

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

Veličine pakovanja od 30 do 90 tableta.

Ne moraju sve veličine pakovanja biti u prometu.

6.6 Posebne mjere opreza prilikom odlaganja neupotrebljenog veterinarsko-medicinskog proizvoda ili otpadnih materijala dobivenih primjenom tih proizvoda

Bilo koji neupotrebljeni veterinarsko-medicinski proizvod ili otpadni materijali dobivenih primjenom tih veterinarsko-medicinskih proizvoda treba odlagati u skladu s lokalnim propisima.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE U PROMET

Ceva Santé Animale
10, av. de la Ballastiere
33500 Libourne
Francuska

8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE U PROMET

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

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA/PRODULJENJA ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 23/07/2012
Datum posljednjeg produljenja odobrenja: 08/06/2017

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Detaljne informacije o ovom veterinarsko-medicinskom proizvodu su dostupne na web stranici Europske agencije za lijekove <http://www.ema.europa.eu/>.

ZABRANA PRODAJE, OPSKRBE I/ILI PRIMJENE

Nije primjenjivo.

DODATAK II

- A. PROIZVOĐAČI ODGOVORNI ZA PUŠTANJE SERIJE U PROMET**
- B. UVJETI ILI OGRANIČENJA U POGLEDU OPSKRBE I PRIMJENE**
- C. IZVJEŠĆE O MRL**

A. PROIZVOĐAČI ODGOVORNI ZA PUŠTANJE SERIJE U PROMET

Ime i adresa proizvođača odgovornog za puštanje serije u promet

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

Catalent Germany Schorndorf GmbH
Steinbeisstrasse 2
D-73614 Schorndorf
Njemačka

Tiskana uputa o VMP mora sadržavati naziv i adresu proizvođača odgovornog za puštanje odnosne serije u promet.

B. UVJETI ILI OGRANIČENJA U POGLEDU OPSKRBE I PRIMJENE

Veterinarsko-medicinski proizvod se izdaje na veterinarski recept.

C. IZVJEŠĆE O MRL

Nije primjenjivo.

DODATAK III
OZNAČAVANJE I UPUTA O VMP

A. OZNAČAVANJE

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKOVANJU

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

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

benazepril HCl/spironolakton

2. SASTAV DJELATNIH TVARI

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

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Tableta za žvakanje

4. VELIČINA PAKOVANJA

30 tableta
90 tableta

5. CILJNE VRSTE ŽIVOTINJA

Psi

6. INDIKACIJA(E)

7. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE

Pročitati uputu o VMP prije primjene.

8. KARENCIJA(E)

9. POSEBNO(A)UPOZORENJE(A), UKOLIKO JE POTREBNO

Pročitati uputu o VMP prije primjene.

10. ROK VALJANOSTI

EXP {mjesec/godina}

Jednom otvoren upotrijebiti do 6 mjeseci.

11. POSEBNI UVJETI ČUVANJA**12. POSEBNE MJERE OPREZA PRI ODLAGANJEU POTREBLJENIH PROIZVODA ILI OTPADNIH MATERIJALA, AKO IH IMA**

Pročitati uputu o VMP prije primjene.

13. RIJEČI “SAMO ZA PRIMJENU NA ŽIVOTINJAMA ” I UVJETI ILI OGRANIČENJA U POGLEDU OPSKRBE I PRIMJENE, AKO JE PRIMJENJIVO

Samo za primjenu na životinjama. Izdaje se samo na veterinarski recept.

14. RIJEČI “ČUVATI IZVAN POGLEDA I DOSEGA DJECE”

Čuvati izvan pogleda i dosega djece.

15. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE U PROMET

Ceva Santé Animale
10 av. de La Ballastiere
33500 Libourne
Francuska

16. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE U PROMET

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

17. BROJ PROIZVODNE SERIJE PROIZVOĐAČA

Lot {broj}

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA UNUTARNJEM PAKOVANJU**Boca od 30 tableta****Boca od 90 tableta****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

benazepril HCl/spironolakton

2. KOLIČINA DJELATNE(IH) TVARI

benazepril HCl 2,5 mg, spironolakton 20 mg

benazepril HCl 5 mg, spironolakton 40 mg

benazepril HCl 10 mg, spironolakton 80 mg

3. SADRŽAJ PO TEŽINI, VOLUMENU ILI BROJU DOZA

30 tableta

90 tableta

4. PUT(EVI) PRIMJENE**5. KARENCIJA(E)****6. BROJ PROIZVODNE SERIJE**

Lot {broj}

7. ROK VALJANOSTI

EXP {mjesec/godina}

8. RIJEČI “SAMO ZA PRIMJENU NA ŽIVOTINJAMA”

Samo za primjenu na životinjama.

B. UPUTA O VMP

UPUTA O VMP

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

1. IME I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE U PROMET I NOSITELJA ODOBRENJA ZA PROIZVODNJU ODGOVORNOG ZA PUŠTANJE PROIZVODNE SERIJE, AKO JE RAZLIČITO

Nositelj odobrenja za stavljanje u promet:

Ceva Santé Animale
10 av. de La Ballastiere
33500 Libourne
Francuska

Nositelj odobrenja za proizvodnju za puštanje proizvodne serije:

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

Catalent Germany Schorndorf GmbH
Steinbeisstrasse 2
73614 Schorndorf
Njemačka

2. NAZIV VETERINARSKO-MEDICINSKOG PROIZVODA

Cardalis 2,5 mg/20 mg tablete za žvakanje za pse
benazepril HCl 2,5 mg, spironolakton 20 mg

Cardalis 5 mg/40 mg tablete za žvakanje za pse
benazepril HCl 5 mg, spironolakton 40 mg

Cardalis 10 mg/80 mg tablete za žvakanje za pse
benazepril HCl 10 mg, spironolakton 80 mg

3. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI I DRUGIH SASTOJAKA

Svaka tableta za žvakanje sadrži:

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

Tablete su smeđe boje, s umjetnim okusom, duguljastog oblika s razdjelnom linijom i namijenjene žvakanju.

4. INDIKACIJE

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

5. KONTRAINDIKACIJE

Ne primjenjivati tijekom graviditeta i laktacije (vidjeti dio „Graviditet i laktacija“).

Ne primjenjivati u pasa koji su namijenjeni za razmnožavanje.

Ne primjenjivati u pasa koji pate od hipoadrenokorticisma, hiperkalijemije ili hiponatrijemije.

Ne primjenjivati u kombinaciji s nesteroidnim protuupalnim lijekovima (NSAIDs) psima s oštećenom funkcijom bubrega.

Ne primjenjivati u slučaju preosjetljivosti na inhibitore angiotenzin konvertirajućeg enzima (ACE inhibitori) ili na bilo koju pomoćnu tvar.

Ne primjenjivati u slučajevima zatajenja istisne funkcije srca uzrokovnog stenozom aorte ili plućne arterije.

6. NUSPOJAVE

Povraćanje, proljev, svrbež, letargija, anoreksija, ataksija, nekoordinacija i znakovi umora vrlo su rijetko prijavljeni.

Kod pasa s kroničnom bolesti bubrega, benazepril može vrlo rijetko povećati koncentracije kreatinina u plazmi na početku liječenja. Umjereno povećanje koncentracije kreatinina u plazmi nakon primjene ACE inhibitora kompatibilno je sa smanjenjem glomerularne hipertenzije inducirane tim tvarima i stoga nije nužno razlog za prestanak liječenja uz odsutnost drugih simptoma.

Učestalost nuspojava je određena sukladno sljedećim pravilima:

- vrlo česte (više od 1 na 10 tretiranih životinja pokazuju nuspojavu(e))
- česte (više od 1 ali manje od 10 životinja na 100 tretiranih životinja)
- manje česte (više od 1 ali manje od 10 životinja na 1.000 tretiranih životinja)
- rijetke (više od 1 ali manje od 10 životinja na 10.000 tretiranih životinja)
- vrlo rijetke (manje od 1 životinje na 10.000 tretiranih životinja, uključujući izolirane slučajeve).

Ako zamijetite bilo koju nuspojavu, čak i one koje nisu navedene u ovoj uputi o VMP ili mislite da veterinarsko-medicinski proizvod ne djeluje, molimo obavijestite svog veterinara.

7. CILJNE VRSTE ŽIVOTINJA

Psi.

8. DOZIRANJE ZA SVAKU CILJNU VRSTU ŽIVOTINJA, NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE

Fiksnu kombinacijuproizvoda treba koristiti samo u pasa koji zahtijevaju istovremenu primjenu obje djelatne tvari pri ovoj fiksnoj dozi.

Peroralna primjena.

Cardalis 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 u skladu sa sljedećom tablicom doziranja.

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

9. SAVJETI ZA ISPRAVNU PRIMJENU

Tablete treba primjenjivati bilo pomiješane malom količinom hrane ponuđene psu neposredno prije glavnog obroka ili sa samim obrokom. Tablete sadrže okus govedine kako bi se poboljšala jestivost VMP, a u terenskom istraživanju provedenom u pasa s kroničnom degenerativnom bolesti zalistaka tablete su dobrovoljno i u potpunosti konzumirane tijekom 92% vremena kad se nude s ili bez hrane.

10. KARENCIJA

Nije primjenjivo.

11. POSEBNE MJERE PRI ČUVANJU

Čuvati izvan pogleda i dosega djece.

Ovaj veterinarsko-medicinski proizvod ne zahtijeva nikakve posebne uvjete čuvanja.

Ne koristite veterinarsko-medicinski proizvod poslije isteka roka valjanosti naznačenog na bočici poslije EXP.

Rok valjanosti poslije prvog otvaranja spremnika: 6 mjeseci.

12. POSEBNO(A) UPOZORENJE(A)

Posebne mjere opreza prilikom primjene na životinjama

Prije početka liječenja benazeprilom (hidrokloridom) i spironolaktonom treba procijeniti serumske razine kalija i funkciju bubrega, posebice u pasa koji mogu patiti od hipoadrenokortizma, 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 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.

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 na životinjama

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

Trudnice trebaju biti posebno pažljive kako bi izbjegle slučajnu peroralnu izloženost jer je utvrđeno da ACE inhibitori utječu na nerođeno dijete tijekom humane 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 potražiti pomoć liječnika i pokažite mu uputu o VMP ili etiketu.

Nakon primjene proizvoda operite ruke.

Graviditet i laktacija

Ne primjenjivati tijekom graviditeta i laktacije. Embriotoksični učinci (malformacije urinarnog trakta fetusa) uočene su u ispitivanjima benazeprila (u obliku hidroklorida) kod laboratorijskih životinja (štakora) pri netoksičnim dozama danim majci.

Interakcije s drugim medicinskim proizvodima i drugi oblici interakcija

Furosemid se koristio skupa s ovom kombinacijom benazepril (hidroklorida) i spironolaktona u pasa sa zatajenjem srca bez ikakvog kliničkog dokaza štetnih interakcija.

Istovremena primjena ovog veterinarsko-medicinskog proizvoda s drugim antihipertenzivima (primjerice s blokatorima kalcijevih kanala, alfa-blokatorima ili diureticima), anestetima ili sedativima može uzrokovati dodatne hipotenzivne učinke.

Istovremena primjena ovog veterinarsko-medicinskog proizvoda s drugim terapijama koje štede kalij (poput β -blokatora, blokatora kalcijevih kanala, blokatora angiotenzinskih receptora) može uzrokovati hiperkalijemiju (vidjeti dio „Posebnemjere predostrožnosti za primjenu na životinjama”).

Istovremena primjena nesteroidnih protuupalnih analgetika s ovim veterinarsko-medicinskim proizvodom može smanjiti njegov antihipertenzivni i natriuretski učinak te povećati razinu serumskog kalija. Stoga pse liječene istovremeno s nesteroidnim protuupalnim analgeticima treba pomno nadzirati i pravilno hidrirati.

Primjena deoksikortikosteroida s proizvodom može uzrokovati umjereno smanjenje natriuretskih učinaka (redukcija lučenja natrija urinom) spironolaktona.

Spironolakton snižava eliminaciju digoksina i tako podiže plazmatske koncentracije digoksina. S obzirom da je terapijski indeks digoksina vrlo uzak savjetuje se pomni nadzor pasa koji primaju digoksin i kombinaciju benazepril (hidroklorida) i spironolaktona.

Spironolakton može uzrokovati i indukciju i inhibiciju enzima citokrom P450 te može utjecati na metabolizam drugih tvari koje koriste ove putove metaboličke razgradnje. Stoga proizvod treba koristiti s oprezom s drugim veterinarsko-medicinskim proizvodima koji induciraju ili inhibiraju CYP 450 ili koji su metabolizirani ovim enzimima.

Predoziranje (simptomi, hitni postupci, antidoti)

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

Dnevno predoziranje kod zdravih pasa, primjerice doza 6 puta (1,5 mg/kg tjelesne težine benazepril hidroklorida, 12 mg/kg tjelesne težine spironolaktona) i 10 puta (2,5 mg/kg tjelesne težine benazepril hidroklorida, 20 mg/kg tjelesne težine spironolaktona) veća od preporučene doze uzrokovala je blagi pad mase eritrocita povezan s dozom. Međutim, ovaj vrlo blagi pad bio je prolazan, masa eritrocita ostala je unutar normalnog raspona, a nalaz nije smatran klinički značajnim.

Umjerena, kompenzatorna fiziološka hipertrofija zone glomerulose nadbubrežne žlijezde povezana s dozom također je uočena pri dozama tri 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 Cardalis, ne postoji specifični antidot ili liječenje. Stoga se preporučuje poticanje povraćanja i ispiranje želuca (ovisno o procjeni rizika) kao i nadzor razina elektrolita. Također je potrebno primijeniti simptomatsko liječenje, primjerice terapiju tekućinom.

13. POSEBNE MJERE OPREZA PRILIKOM ODLAGANJA NEUPOTREBLJENOG PROIZVODA ILI OTPADNIH MATERIJALA, AKO IH IMA

Pitajte vašeg veterinara ili ljekarnika kako odlagati veterinarsko-medicinske proizvode koji vam više nisu potrebni. Te mjere pomažu zaštititi okoliša.

14. DATUM KADA JE UPUTA O VMP ZADNJI PUTA ODOBRENA

Detaljne informacije o ovom veterinarsko-medicinskom proizvodu su dostupne na web stranici Europske agencije za lijekove <http://www.ema.europa.eu/>.

15. OSTALE INFORMACIJE

Veličina pakovanja

Tablete su pakirane u boce s 30 ili 90 tableta, a svaka boca je opremljena vanjskom kartonskom kutijom. Boce su opremljene sa sigurnosnim zatvaračima za djecu.

Ne moraju sve veličine pakovanja biti u prometu.

Farmakodinamička svojstva

Spironolakton i njegovi aktivni metaboliti (uključujući 7-alfa-tiometil-spironolakton i kanrenon) djeluju kao specifični antagonisti aldosterona kompetitivnim vezivanjem na receptore mineralokortikoida smještene u bubrežima, srcu i krvnim žilama. U bubrežima spironolakton inhibira aldosteronom induciranu retenciju natrija koja uzrokuje porast u razini natrija i naknadno ekskreciju vode kao i retenciju kalija. Posljedična redukcija u vanstaničnom volumenu smanjuje srčano preopterećenje i tlak u lijevoj klijetki. Rezultat je poboljšanje srčane funkcije. U kardiovaskularnom sustavu spironolakton sprječava štetne učinke aldosterona. Aldosteron potiče fibrozu miokarda, remodeliranje miokarda i krvnih žila i disfunkcije endotela iako točan mehanizam djelovanja još nije jasno utvrđen. U eksperimentalnim modelima u pasa dokazano je da dugoročna terapija s antagonistom aldosterona koji sprječava progresivnu disfunkciju lijeve klijetke i slabi remodeliranje lijeve klijetke u pasa s kroničnim zatajenjem srca.

Benazepril hidroklorid je prolijek koji se hidrolizira *in vivo* u njegov aktivni metabolit, benazeprilat. Benazeprilat je visoko potentan i selektivni inhibitor angiotenzin-konvertirajućeg enzima (ACE) i tako sprječava konverziju inaktivnog angiotenzina I u aktivni angiotenzin II. Stoga blokira učinke posredovane angiotenzinom II uključujući vazokonstrikciju obje arterije i vene, retenciju natrija i vode u bubrežima.

Proizvod uzrokuje dugotrajnu inhibiciju plazmatske aktivnosti ACE u pasa s više od 95% inhibicije na vrhuncu učinka i značajnom aktivnosti (> 80%) koja traje 24 sata nakon doziranja.

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

Benazepril inhibira štetne učinke vazokonstrikcije i stimulacije otpuštanja aldosterona sprječavanjem nastanka angiotenzina II. Međutim, otpuštanje aldosterona ne kontrolira se u potpunosti ACE inhibitorima jer angiotenzin II također proizvode ne-ACE putevi 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 je za postizanje potpunije

inhibicije štetnih učinaka prekomjerne aktivnosti RAAS koja se događa kod zatajenja srca preporučena 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 ispitivanja koja ispituju vrijeme preživljavanja pokazala su da je fiksna kombinacija povećala očekivani životni vijek u pasa sa kongestivnim zatajenjem srca sa stupnjem redukcije od 89% kod relativnog rizika od kardiološkog mortaliteta koji je procijenjen u pasa liječenih spironolaktonom u kombinaciji sa benazeprilom (u obliku hidroklorida) u usporedbi sa psima liječenim samim benazeprilom (u obliku hidroklorida) (mortalitet je klasificiran kao smrt uslijed eutanazije ili zatajenja srca). Također je omogućio brže poboljšanje kašlja i aktivnosti kao i sporiju degradaciju 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 dobru suradljivost ($\geq 90\%$ propisanih tableta uspješno je primijenjeno) tijekom razdoblja od tri mjeseca.