

**PRÍLOHA I**

**SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU**

## 1. NÁZOV VETERINÁRNEHO LIEKU

Cardalis 2,5 mg/20 mg žuvacie tablety pre psy  
Cardalis 5 mg/40 mg žuvacie tablety pre psy  
Cardalis 10 mg/80 mg žuvacie tablety pre psy

## 2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Každá žuvacia tableta obsahuje:

### Účinné látky:

	<b>Benazepril hydrochlorid (HCl) (benazeprili HCl)</b>	<b>Spironolacton (spironolactonum)</b>
Cardalis 2.5 mg/20 mg žuvacie tablety	2.5 mg	20 mg
Cardalis 5 mg/40 mg žuvacie tablety	5 mg	40 mg
Cardalis 10 mg/80 mg žuvacie tablety	10 mg	80 mg

### Pomocné látky:

<b>Kvalitatívne zloženie pomocných látok a iných zložiek</b>
Monohydrát laktózy Mikrokryštalická celulóza Povidon K30 Umelá príchuť hovädzieho mäsa Stlačiteľná sacharóza Krospovidon Magnéziumstearát

Hnedé, ochutené, podlhovasté žuvacie tablety s deliacou ryhou.  
Žuvacie tablety sa môžu rozdeliť na dve rovnaké polovice.

## 3. KLINICKÉ ÚDAJE

### 3.1 Cieľové druhy

Psy.

### 3.2 Indikácie na použitie pre každý cieľový druh

Liečba kongestívneho zlyhania srdca z dôvodu chronického degeneratívneho ochorenia chlopní pri psoch (primerane podporovaná diuretikami).

### 3.3 Kontraindikácie

Nepoužívať počas gravidity a laktácie (viď bod 3.7).

Nepoužívať pri psoch, určených na chov.

Nepoužívať pri psoch trpiacich hypoadrenokorticismom, hyperkalémiou, hyponatrémiou.

Psom s renálnou insuficienciou nepodávať spolu s nesteroidnými protizápalovými liekmi (NSAIDs).

Nepodávať v prípadoch precitlivenosti na inhibítory Angiotensin-Converting Enzyme (ACE inhibítory) alebo na niektorú z pomocných látok.

Nepoužívať v prípadoch zníženia výkonu srdca v dôsledku aortálnej alebo pulmonálnej stenózy.

### 3.4 Osobitné upozornenia

Nie sú.

### 3.5 Osobitné opatrenia na používanie

#### Osobitné opatrenia na bezpečné používanie pri cieľových druhoch:

Pred začatím liečby benazeprilom a spironolaktónom, by mala byť prehodnotená funkcia obličiek a hladina draslíka v sére, zvlášť pri psoch, ktoré môžu trpieť hypoadrenokorticismom, hyperkalémiou alebo hyponatrémiou. Na rozdiel od ľudí, pri psoch, v klinických štúdiách s touto kombináciou nebol pozorovaný zvýšený výskyt hyperkalémie. Napriek tomu sa odporúča pravidelne sledovať funkciu obličiek a hladinu sérového draslíka u psov s narušenou funkciou obličiek, pretože pri liečbe je zvýšené riziko hyperkalémie.

Vzhľadom k antiandrogenickému účinku spironolaktónu, neodporúča sa podávať veterinárny liek rastúcim psom.

V bezpečnostnej štúdii u cieľového druhu, bola pri psoch liečených spironolaktónom v odporúčaných dávkach zaznamenaná reverzibilná atrofia prostaty.

Pri psoch trpiacich poruchou funkcie pečene by mal byť veterinárny liek použitý s veľkou opatrnosťou, pretože môže dôjsť k rozsiahlej biotransformácii spironolaktónu v pečeni.

#### Osobitné opatrenia, ktoré má urobiť osoba podávajúca liek zvieratám:

Osoby so známou precitlivosťou na benazepril alebo spironolaktón, by sa mali vyhnúť kontaktu s veterinárnym liekom.

Tehotné ženy by mali byť zvlášť opatrné a zamedziť náhodnému požitiu lieku lebo sa zistilo, že ACE inhibítory môžu mať vplyv na nenarodené dieťa.

V prípade náhodného požitia ihneď vyhľadajte lekársku pomoc a ukážte lekárovi písomnú informáciu pre používateľov alebo obal.

Náhodné požitie, zvlášť deťmi, môže vyvolať nežiaduce účinky ako sú ospalosť, nevoľnosť, zvracanie a hnačka a začervenanie kože.

Po použití si umyte ruky.

#### Osobitné opatrenia na ochranu životného prostredia:

Neuplatňujú sa.

### 3.6 Nežiaduce účinky

Psy:

Veľmi zriedkavé (< 1 zviera/10 000 liečených zvierat, vrátane ojedinelých hlásení):	Zvracanie, hnačka, Pruritus, Letargia, únava, anorexií, Ataxia, nekoordinovanosť Zvýšenie kreatinínu <sup>1</sup>
---	---

<sup>1</sup> Môže sa vyskytnúť na začiatku liečby u psov s chronickým ochorením obličiek v dôsledku účinku benazeprilu. Mierne zvýšenie plazmatických koncentrácií kreatinínu po podaní ACE inhibítorov je kompatibilné so znížením glomerulárnej hypertenzie vyvolanej týmito látkami, a preto nie je nevyhnutne dôvodom na ukončenie liečby pri absencii iných príznakov.

Hlásenie nežiaducich účinkov je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie bezpečnosti veterinárneho lieku. Hlásenia sa majú zasielať prednostne prostredníctvom veterinárneho lekára buď držiteľovi rozhodnutia o registrácii, alebo príslušnému národnému orgánu prostredníctvom národného systému hlásenia. Príslušné kontaktné údaje sa nachádzajú v písomnej informácii pre používateľov.

### 3.7 Použitie počas gravidity, laktácie, znášky

#### Gravidita a laktácia:

Nepodávať počas gravidity a laktácie. V štúdiách s benazeprilom na laboratórnych zvieratách (potkan) boli pozorované embryotoxické účinky (malformácia močových ciest plodu), podávané boli dávkynetoxické pre gravidné samice.

### 3.8 Interakcie s inými liekmi a ďalšie formy interakcií

Pri kombinácii furosemidu s benazepril hydrochloridom a spironolaktómom pri psoch so srdcovým zlyhaním nedochádza k nežiaducim interakciám.

Súčasné podávanie tohto veterinárneho lieku s anti-hypertenzívami (napr. blokátor kalciových kanálov,  $\beta$ -blokátor alebo diuretiká), anestetikami alebo sedatívami môže viesť k druhotným hypotenzným reakciám.

Súčasné podávanie tohto veterinárneho lieku s ostatnými draslík-šetriacimi liekmi (ako sú  $\beta$ -blokátory, blokátory kalciových kanálov, blokátory angiotenzných receptorov) môžu viesť k hyperkalémii (viď bod 3.5).

Súčasné podávanie NSAIDs s týmto veterinárnym liekom môže obmedziť jeho anti-hypertenzívny účinok, jeho účinok na vylučovanie sodíka a zvýšiť hladinu draslíka v sére. Preto psy súčasne liečené sNSAID, by mali byť pozorne monitorované a správne hydratované.

Podávanie deoxykortikosterónu s veterinárnym liekom môže viesť k miernemu zníženiu účinku na sodík (zníženie vylučovania sodíka močom) spironolaktómom.

Spironolaktón znižuje vylučovanie digoxínu a preto zvyšuje plazmatickú koncentráciu digoxínu. Keďže terapeutický index digoxínu je veľmi úzky, je vhodné pozorne sledovať prijímanie digoxínu a kombináciu benazepril hydrochloridu a spironolaktónu.

Spironolaktón môže spôsobiť aj indukciu aj inhibíciu cytochrómu P450 a mohol by ovplyvniť metabolizmus iných látok využívajúcich tieto metabolické cesty. Preto by veterinárny liek mal byť opatrne používaný s ďalšími liekmi, ktoré vyvolávajú, potláčajú alebo ktoré sú metabolizované týmito enzýmami.

### 3.9 Cesty podania a dávkovanie

Perorálne podanie.

Veterinárny liek by mal byť použitý iba pri psoch, u ktorých sú potrebné na liečbu obe zložky lieku v danom pomere.

Cardalis žuvacie tablety by sa mali podávať psom jedenkrát denne v dávke 0,25 mg/kg živej hmotnosti benazepril hydrochloridu (HCl) a 2 mg/kg živej hmotnosti spironolaktónu, podľa nasledujúcej tabuľky.

Žuvacie tablety by sa mali podávať spolu s krmivom, alebo tiež zamiešané do krmiva, alebo zamiešané do malého množstva krmiva, ktoré sa podá psovi pred hlavným kŕmením. Žuvacie tablety obsahujú hovädziu príchut' na zlepšenie chutnosti a v terénnej štúdiu pri psoch s chronickým degeneratívnym ochorením chlopní žuvacie tablety boli pri 92 % psoch dobrovoľne a úplne prijímané, keď boli ponúkané s krmivom alebo samotné.

Živá hmotnosť (kg) psa	Sila a počet podávaných tabliet:		
	Cardalis 2.5 mg/20 mg žuvacie tablety	Cardalis 5 mg/40 mg žuvacie tablety	Cardalis 10 mg/80 mg žuvacie tablety
2.5 - 5	½		
5 - 10	1		
10 - 20		1	
20 - 40			1
40 - 60			1 + ½
60 - 80			2

### 3.10 Príznaky predávkovania (a ak je to potrebné, núdzové postupy, antidotá)

Po podaní dávky 10-krát vyššej ako je odporúčané (2,5 mg/kg ž.hm. benazepril hydrochloridu, 20 mg/kg ž.hm. spironolaktónu,) pri zdravých psoch boli zaznamenané nežiaduce účinky uvedené v bode 3.6.

Denné predávkovanie zdravých psov 6-násobkom odporúčanej dávky, (1,5 mg/kg ž.hm. benazepril hydrochloridu a 12 mg/kg ž.hm. spironolaktónu) a 10-násobkom odporúčanej dávky (2,5 mg/kg ž.hm. benazepril hydrochloridu a 20 mg/kg ž.hm. spironolaktónu), viedlo k miernemu poklesu červených krviniek závislému od dávky. Avšak, jedná sa o veľmi mierny pokles, červené krvinky dosahujú fyziologické hodnoty a nález bol považovaný za klinicky nevýznamný. Pri trojnásobnom a vyššom prekročení odporúčanej dávky bola pozorovaná kompenzačná fyziologická hypertrofia *zona glomerulosa* nadobličiek. Hypertrofia nie je spojená so žiadnym patologickým javom a po ukončení liečby bol pozorovaný reverzibilný proces.

V prípade náhodného požitia žuvacích tabliet psom, nie je žiadne špecifické antidotum ani liečba. V tom prípade je odporúčané navodiť zvracanie a následný výplach žalúdka (v závislosti od zhodnoteného rizika), a sledovať elektrolyty. Symptomatická liečba, napr., podanie tekutín.

### 3.11 Osobitné obmedzenia používania a osobitné podmienky používania vrátane obmedzení používania antimikrobiálnych a antiparazitických veterinárnych liekov s cieľom obmedziť riziko vzniku rezistencie

Neuplatňujú sa.

### 3.12 Ochranné lehoty

Netýka sa.

## 4. FARMAKOLOGICKÉ ÚDAJE

### 4.1 ATCvet kód: QC09BA07

### 4.2 Farmakodynamika

Spironolaktón a jeho aktívne metabolity (zahrňujúce 7 $\alpha$ -thiomethyl-spironolaktón a canrenone) pôsobia ako špecifickí antagonisti aldosterónu kompetitívnou väzbou na receptory mineralokortikoidov lokalizované v obličkách, srdci a cievach. V obličkách spironolaktón inhibuje aldosterónom vyvolanú retenciu sodíka, čo vedie k zvýšeniu hladiny sodíka, následnému vylúčeniu vody a retencii draslíka. Výsledné zníženie extracelulárneho objemu znižuje predpätie srdca a tlak v ľavej predsieni. Výsledkom je zlepšenie srdcovej funkcie. V kardiovaskulárnom systéme, spironolaktón bráni nežiaducim účinkom aldosterónu. Aldosterón spôsobuje fibrózu myokardu, cievne remodelácie a endoteliálne dysfunkcie, ale presný mechanizmus účinku nie je doteraz jasne definovaný. V experimentálnej liečbe u psov bolo preukázané, že dlhodobá liečba antagonistom aldosterónu bráni progresívnej dysfunkcii ľavej komory a zmierňuje remodeláciu ľavej komory pri psoch s chronickým srdcovým zlyhaním.

Benazepril hydrochlorid je prekursor hydrolyzovaný *in vivo* do jeho aktívneho metabolitu, benazeprilátu. Benazeprilát vysoko účinný a selektívny inhibítor angiotenzín konvertujúceho enzýmu (ACE), tak predchádza premene z neaktívneho angiotenzínu I na aktívny angiotenzín II. Preto blokuje účinky sprostredkované angiotenzínom II, vrátane vazokonstrikcie oboch tepien a žíl a zadržiava sodík a vodu obličkami.

Veterinárny liek spôsobuje dlhodobú inhibíciu plazmy ACE aktivity pri psoch, s viac ako 95% inhibíciou vrcholovému účinku a a signifikantnej aktivite (>80%) perzistujúcej 24 hodín po podaní.

Spojenie spironolaktónu a benazeprilu je prospešné pôsobením na renín-angiotensin-aldosteron systém (RAAS) ale na rôznych úrovniach pozdĺž kaskády.

Benazepril, tým, že zabraňuje vzniku angiotenzínu-II, bráni nežiaducim účinkom ako je vazokonstrikcia a stimulácia uvoľňovania aldosterónu. Avšak, uvoľnenie aldosterónu nie je plne kontrolované ACE inhibítormi lebo angiotensin-II je tiež produkovaný non-ACE cestou tak ako chymáza (fenomén známy ako "aldosterone breakthrough"). Sekrécia aldosterónu môže byť tiež stimulovaná inými faktormi než angiotenzín-II, najmä K<sup>+</sup> zvýšením alebo ACTH. Preto, ak chceme dosiahnuť úplnú inhibíciu nežiaducich účinkov RAAS hyperaktivity, ktorá sa vyskytuje so srdcovým zlyhaním, odporúča sa použiť antagonistov aldosterónu, ako je spironolaktón, súčasne s ACE inhibítormi blokujúcimi konkrétne činnosť aldosterónu (bez ohľadu na pôvod), cez konkurenčných antagonistov na mineralokortikoidné receptory. Klinické štúdie vyšetrujúce čas prežitia demonštrovali, že fixná kombinácia zvýšila priemernú dĺžku života pri psoch s chronickým srdcovým zlyhaním s 89% znížením relatívneho rizika srdcového úmrtia hodnotená pri psoch liečených spironolaktónom v kombinácii s benazeprilom (ako hydrochlorid) v porovnaní so psami liečenými benazeprilom (ako hydrochlorid) samostatne (úmrtnosť bola klasifikovaná ako smrť alebo eutanázia v dôsledku srdcového zlyhania). To tiež umožnilo rýchlejšie zlepšenie kašľa a aktivity a pomalšiu degradáciu kašľa, srdcových oziev a chuť k jedlu.

Pri liečbe môže byť pozorované mierne zvýšenie hladiny aldosterónu v krvi zvierat. Predstava je vykonať aktiváciu mechanizmov spätnej väzby bez nepriaznivých klinický účinkov. Môže sa objaviť od dávky závislá hypertrofia *zona glomerulosa* nadobličiek pri vysokých dávkach. V terénnej štúdií psov s chronickým degeneratívnym ochorením chlopní, 85,9% psov malo dobrú odozvu na liečbu (≥ 90% predpísaných žuvacích tabliet podávaných úspešne) po dobu troch mesiacov.

### 4.3 Farmakokinetika

Farmakokinetika spironolaktónu je založená na jeho metabolitoch, lebo materská zlúčenina je nestabilná.

#### Absorpcia

Po perorálnom podaní spironolaktónu psom, bolo preukázané, že až tri metabolity dosahujú 32-49% z podanej dávky. Krmivo zvyšuje biologickú dostupnosť o 80-90%. Po perorálnom podaní 2-4 mg/kg, sa absorpcia zvyšuje v lineárnom rozmedzí.

Po opakovanom perorálnom podaní 2 mg spironolaktónu na kg (s 0,25 mg benazepril hydrochloridu na kg) počas 7 nasledujúcich dní, nie je pozorovaná kumulácia. V ustálenom stave, je priemerná C<sub>max</sub> 324 µg/l a 66 µg/l dosiahnutá u primárnych metabolitov, 7 $\alpha$ -thiomethyl-spirinolaktón a canrenone, za 2 a 4 hodiny po podaní, jednotlivo. Ustálený stav je dosiahnutý na druhý deň.

Po perorálnom podaní benazepril hydrochloridu sú maximálne hodnoty dosiahnuté veľmi rýchlo a tiež rýchlo klesajú ako je účinná látka v pečeni enzymaticky metabolizovaný na benazeprilát. Benazepril sa ďalej nemení a zvyšok tvoria hydrofilné metabolity. Systémová biologická dostupnosť benazeprilu je neúplná vzhľadom k neúplnej absorpcii prvých metabolitov. Neexistuje žiadny významný rozdiel vo farmakokinetike benazeprilu keď je benazepril (vo forme hydrochloridu) podávaný nalačno alebo spolu s krmivom.

Po opakovaných perorálnych dávkach 0,25 mg benazepril hydrochloridu na kg (s 2 mg spironolaktónu) počas 7 nasledujúcich dní, maximálna koncentrácia benazeprilátu ( $C_{max}$  52,4ng/ml) je dosiahnutá s  $T_{max}$  za 1,4 h.

### Distribúcia

Priemerný objem distribúcie na 7 $\alpha$ -thiomethyl-spirinolaktón a canrenone je približne 153 litrov a 177 litrov, jednotlivo. Priemerná doba metabolitov sa pohybuje od 9 do 14 hodín a sú prednostne distribuované do gastrointestinálneho traktu, obličiek, pečene a nadobličiek.

Benazepril a benazeprilát sú rýchlo distribuované, najmä v pečeni a obličkách.

### Biotransformácia

Spirinolaktón je rýchlo a úplne metabolizovaný v pečeni na jeho aktívne metabolity 7- $\alpha$ -thiomethyl-spirinolaktón a canrenone, ktoré sú primárnymi metabolitmi pri psoch. Po súčasnom podaní spironolaktónu (2 mg/kg ž. hm.) a benazepril hydrochloridu (0,25 mg/kg ž. hm.) terminálny polčas bol v plazme ( $t_{1/2}$ ) 7 a 6 hodín u canrenone a 7- $\alpha$ -thiomethyl-spirinolaktón, jednotlivo.

Koncentrácia benazeprilátu klesá dvojfázovo: Počiatočná rýchla fáza predstavuje odstránenie voľného lieku, pričom terminálna fáza odráža uvoľnenie benazeprilu, ktorý bol viazaný na ACE, predovšetkým v tkanivách. Po súčasnom podaní spironolaktónu (2 mg/kg ž. hm.) a benazepril hydrochloridu (0,25 mg/kg ž. hm.) terminálny plazmatický polčas benazeprilátu ( $t_{1/2}$ ) bol 18 hodín. Benazepril a benazeprilát sa výrazne viažu na plazmatické bielkoviny, a v tkanivách sa nachádzajú hlavne v pečeni a obličkách.

Opakované podávanie benazeprilu vedie k miernej bioakumulácii benazeprilu, ustálený stav je dosiahnutý v priebehu niekoľkých dní.

### Vylučovanie

Spirinolaktón je vylučovaný hlavne v podobe jeho metabolitov. Plazmatický klírens canrenonu a 7- $\alpha$ -thiomethyl-spirinolaktónu sú 1,5 l/h/kg ž. hm. a 0,9 l/h/kg ž. hm. , jednotlivo. Po perorálnom podaní rádioaktívneho spironolaktónu psom, 70% dávky je vylúčená trusom a 20% močom.

Benazeprilát je vylučovaný žlčou a močom pri psoch. Klírens benazeprilátu nie je ovplyvnený pri psoch so zhoršenou funkciou obličiek a preto nie je nutná úprava dávky v prípade renálnej insuficiencie.

## **5. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE**

### **5.1 Závažné inkompatibility**

Neuplatňuje sa.

### **5.2 Čas použiteľnosti**

Čas použiteľnosti veterinárneho lieku zabaleného v neporušenom obale: 2 roky.  
Čas použiteľnosti po prvom otvorení vnútorného balenia: 6 mesiacov.

### **5.3 Osobitné upozornenia na uchovávanie**

Tento veterinárny liek nevyžaduje žiadne zvláštne podmienky na uchovávanie.

#### **5.4 Charakter a zloženie vnútorného obalu**

Biela plastová (HDPE) fľaša s detským bezpečnostným uzáverom v papierovej škatuľke.

Veľkosť balenia 30 alebo 90 žuvacích tabliet 2.5 mg/20 mg, 5 mg/40 mg or 10 mg/80 mg.

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

#### **5.5 Osobitné bezpečnostné opatrenia na zneškodňovanie nepoužitých veterinárnych liekov, prípadne odpadových materiálov vytvorených pri používaní týchto liekov**

Lieky sa nesmú likvidovať prostredníctvom odpadovej vody ani odpadu v domácnostiach.

Pri likvidácii nepoužitého veterinárneho lieku alebo jeho odpadového materiálu sa riad'te systémom spätného odberu v súlade s miestnymi požiadavkami a národnými zbernými systémami platnými pre daný veterinárny liek.

### **6. NÁZOV DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII**

Ceva Santé Animale  
10, av. de la Ballastière  
33500 Libourne  
Francúzsko

### **7. REGISTRAČNÉ ČÍSLO(A)**

EU/2/12/142/001 (1 x 30 žuvacích tabliet, 2.5 mg/20 mg)

EU/2/12/142/002 (1 x 90 žuvacích tabliet, 2.5 mg/20 mg)

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

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

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

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

### **8. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE**

Dátum prvej registrácie: 23/07/2012

### **9. DÁTUM POSLEDNEJ REVÍZIE SÚHRNU CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU**

{MM/RRRR}

### **10. KLASIFIKÁCIA VETERINÁRNEHO LIEKU**

Výdaj lieku je viazaný na veterinárny predpis.

Podrobné informácie o veterinárnom lieku sú dostupné v databáze liekov Únie (<https://medicines.health.europa.eu/veterinary>).



**PRÍLOHA II**  
**ĎALŠIE PODMIENKY A POŽIADAVKY REGISTRÁCIE**

Žiadne

**PRÍLOHA III**

**OZNAČENIE OBALU A PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽOV**

## **A. OZNAČENIE OBALU**

## ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE

Papierová škatuľka 1 fľaša 30 žuvacích tabliet

Papierová škatuľka 1 fľaša 90 žuvacích tabliet

### 1. NÁZOV VETERINÁRNEHO LIEKU

Cardalis 2,5 mg/20 mg žuvacie tablety

Cardalis 5 mg/40 mg žuvacie tablety

Cardalis 10 mg/80 mg žuvacie tablety

### 2. OBSAH ÚČINNÝCH LÁTOK

Každá žuvacia tableta obsahuje:

Psy s hmotnosťou 2,5 – 10 kg: benazepril HCl 2,5 mg, spironolakton 20 mg

Psy s hmotnosťou 10 – 20 kg: benazepril HCl 5 mg, spironolakton 40 mg

Psy s hmotnosťou 20 – 80 kg: benazepril HCl 10 mg, spironolakton 80 mg

### 3. VEĽKOSŤ BALENIA

30 žuvacích tabliet

90 žuvacích tabliet

### 4. CIEĽOVÉ DRUHY

Psy.

### 5. INDIKÁCIE

### 6. CESTY PODANIA

Perorálne podanie.

### 7. OCHRANNÉ LEHOTY

### 8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

Exp. {mesiac/rok}

Po prvom otvorení použiť do 6 mesiacov.

Po prvom otvorení použiť do: \_\_\_/\_\_\_/\_\_\_

### 9. OSOBITNÉ PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

**10. OZNAČENIE „PRED POUŽITÍM SI PREČÍTAJTE PÍSOMNÚ INFORMÁCIU PRE POUŽÍVATEĽOV“**

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľov.

**11. OZNAČENIE „LEN PRE ZVIERATÁ“**

Len pre zvieratá.

**12. OZNAČENIE „UCHOVÁVAŤ MIMO DOHĽADU A DOSAHU DETÍ“**

Uchovávať mimo dohľadu a dosahu detí.

**13. NÁZOV DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII**



Ceva Santé Animale

**14. REGISTRAČNÉ ČÍSLO (ČÍSLA)**

EU/2/12/142/001 (1 x 30 žuvacích tabliet 2.5 mg/20 mg)  
EU/2/12/142/002 (1 x 90 žuvacích tabliet 2.5 mg/20 mg)  
EU/2/12/142/003 (1 x 30 žuvacích tabliet 5 mg/40 mg)  
EU/2/12/142/004 (1 x 90 žuvacích tabliet 5 mg/40 mg)  
EU/2/12/142/005 (1 x 30 žuvacích tabliet 10 mg/80 mg)  
EU/2/12/142/006 (1 x 90 žuvacích tabliet 10 mg/80 mg)

**15. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE**

Lot {číslo}

## MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VNÚTORNOM OBALE

Fľaša 30 tabliet

Fľaša 90 tabliet

### 1. NÁZOV VETERINÁRNEHO LIEKU

Cardalis 2,5 mg/20 mg žuvacie tablety

Cardalis 5 mg/40 mg žuvacie tablety

Cardalis 10 mg/80 mg žuvacie tablety

### 2. OBSAH ÚČINNÝCH LÁTOK

Každá žuvacia tableta obsahuje:

Psy s hmotnosťou 2,5 – 10 kg: benazepril HCl 2,5 mg, spironolakton 20 mg

Psy s hmotnosťou 10 – 20 kg: benazepril HCl 5 mg, spironolakton 40 mg

Psy s hmotnosťou 20 – 80 kg: benazepril HCl 10 mg, spironolakton 80 mg

### 3. CIEĽOVÉ DRUHY

Psy.

### 4. CESTY PODANIA

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľov.

### 5. OCHRANNÉ LEHOTY

### 6. DÁTUM EXSPIRÁCIE

Exp. {mesiac/rok}

Po prvom otvorení použiť do: \_\_\_ / \_\_\_ / \_\_\_

### 7. OSOBITNÉ PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

### 8. NÁZOV DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII



Ceva Santé Animale

**9. ČÍSLO ŠARŽE**

Lot {číslo}

## **B. PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽOV**



## PÍ SOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽOV

### 1. Názov veterinárneho lieku

Cardalis 2,5 mg/20 mg žuvacie tablety pre psy  
Cardalis 5 mg/40 mg žuvacie tablety pre psy  
Cardalis 10 mg/80 mg žuvacie tablety pre psy

### 2. Zloženie

Každá žuvacia tableta obsahuje:

#### Účinné látky:

	<b>Benazepril hydrochlorid (HCl) (benazeprili HCl)</b>	<b>Spironolacton (spironolactonum)</b>
Cardalis 2.5 mg/20 mg žuvacie tablety	2.5 mg	20 mg
Cardalis 5 mg/40 mg žuvacie tablety	5 mg	40 mg
Cardalis 10 mg/80 mg žuvacie tablety	10 mg	80 mg

Hnedé podlhovasté, ochutené, perorálne žuvacie tablety s deliacou ryhou.  
Žuvacie tablety sa môžu rozdeliť na dve rovnaké polovice.

### 3. Cieľové druhy

Psy.

### 4. Indikácie na použitie

Liečba kongestívneho zlyhania srdca z dôvodu chronického degeneratívneho ochorenia chlopní pri psoch (primerane podporovaná diuretikami).

### 5. Kontraindikácie

Nepoužívať počas gravidity a laktácie (viď bod 3.7).

Nepoužívať pri psoch, určených na chov.

Nepoužívať pri psoch trpiacich hypoadrenokorticismom, hyperkalémiou, hyponatrémiou.

Psom s renálnou insuficienciou nepodávať spolu s nesteroidnými prtizápalovými liekmi (NSAIDs).

Nepodávať v prípadoch precitlivenosti na inhibítory Angiotensin-Converting Enzyme (ACE inhibítory) alebo na niektorú z pomocných látok.

Nepoužívať v prípadoch zníženia výkonu srdca v dôsledku aortálnej alebo pulmonálnej stenózy.

### 6. Osobitné upozornenia

#### Osobitné opatrenia na používanie pri cieľových druhoch:

Pred začatím liečby benazeprilom a spironolaktónom, by mala byť prehodnotená funkcia obličiek a hladina draslíka v sére, zvlášť pri psoch, ktoré môžu trpieť hypoadrenokorticismom, hyperkalémiou alebo hyponatrémiou. Na rozdiel od ľudí, pri psoch, v klinických štúdiách s touto kombináciou nebol pozorovaný zvýšený výskyt hyperkalémie. Napriek tomu sa odporúča pravidelne sledovať funkciu obličiek a hladinu sérového draslíka pri psoch s narušenou funkciou obličiek, pretože pri liečbe je zvýšené riziko hyperkalémie.

Vzhľadom k antiandrogenickému účinku spironolaktónu, neodporúča sa podávať veterinárny liek rastúcim psom.

V bezpečnostnej štúdiu u cieľového druhu, bola pri psoch liečených spironolaktónom v odporúčaných dávkach zaznamenaná reverzibilná atrofia prostaty.

Pri psoch trpiacich poruchou funkcie pečene by mal byť veterinárny liek použitý s veľkou opatrnosťou, pretože môže dôjsť k rozsiahlej biotransformácii spironolaktónu v pečeni.

#### Osobitné opatrenia, ktoré má urobiť osoba podávajúca liek zvieratám:

Osoby so známou precitlivosťou na benazepril alebo spironolaktón, by sa mali vyhnúť kontaktu s veterinárnym liekom.

Tehotné ženy by mali byť zvlášť opatrné a zamedziť náhodnému požitiu lieku lebo sa zistilo, že ACE inhibítory môžu mať vplyv na nenarodené dieťa.

V prípade náhodného požitia ihneď vyhľadajte lekársku pomoc a ukážte lekárovi písomnú informáciu pre používateľov alebo obal.

Náhodné požitie, zvlášť deťmi, môže vyvolať nežiaduce účinky ako sú ospalosť, nevoľnosť, zvracanie a hnačka a začervenanie kože.

Po použití si umyte ruky.

#### Gravidita a laktácia:

Nepodávať počas gravidity a laktácie. V štúdiách s benazeprilom na laboratórnych zvieratách (potkan) boli pozorované embryotoxické účinky (malformácia močových ciest plodu), podávané boli dávky netoxické pre gravidné samice.

#### Interakcie s inými liekmi a ďalšie formy interakcií:

Pri kombinácii furosemidu s benazepril hydrochloridom a spironolaktónom pri psoch so srdcovým zlyhaním nedochádza k nežiaducim interakciám.

Súčasné podávanie tohto veterinárneho lieku s anti-hypertenzívami (napr. blokátor kalciových kanálov,  $\beta$ -blokátor alebo diuretiká), anestetikami alebo sedatívami môže viesť k druhotným hypotenzným reakciám.

Súčasné podávanie tohto veterinárneho lieku s ostatnými draslík-šetriacimi liekmi (ako sú  $\beta$ -blokátory, blokátory kalciových kanálov, blokátory angiotenzných receptorov) môžu viesť k hyperkalémii (viď bod 3.5).

Súčasné podávanie NSAIDs s týmto veterinárnym liekom môže obmedziť jeho anti-hypertenzívny účinok, jeho účinok na vylučovanie sodíka a zvýšiť hladinu draslíka v sére. Preto psy súčasne liečené sNSAID, by mali byť pozorne monitorované a správne hydratované.

Podávanie deoxykortikosterónu s veterinárnym liekom môže viesť k miernemu zníženiu účinku na sodík (zníženie vylučovania sodíka močom) spironolaktónom.

Spironolaktón znižuje vylučovanie digoxínu a preto zvyšuje plazmatickú koncentráciu digoxínu. Keďže terapeutický index digoxínu je veľmi úzky, je vhodné pozorne sledovať prijímanie digoxínu a kombináciu benazepril hydrochloridu a spironolaktónu.

Spironolaktón môže spôsobiť aj indukciu aj inhibíciu cytochrómu P450 a mohol by ovplyvniť metabolizmus iných látok využívajúcich tieto metabolické cesty. Preto by veterinárny liek mal byť opatrne používaný s ďalšími liekmi, ktoré vyvolávajú, potláčajú alebo ktoré sú metabolizované týmito enzýmami.

### Predávkovanie:

Po podaní dávky 10-krát vyššej ako je odporúčané (2,5 mg/kg ž.hm. benazepril hydrochloridu, 20 mg/kg ž.hm. spironolaktónu,) pri zdravých psoch boli zaznamenané nežiaduce účinky uvedené v bode 3.6.

Denné predávkovanie zdravých psov 6-násobkom odporúčanej dávky, (1,5 mg/kg ž.hm. benazepril hydrochloridu a 12 mg/kg ž.hm. spironolaktónu) a 10-násobkom odporúčanej dávky (2,5 mg/kg ž.hm. benazepril hydrochloridu a 20 mg/kg ž.hm. spironolaktónu), viedlo k miernemu poklesu červených krviniek závislému od dávky. Avšak, jedná sa o veľmi mierny pokles, červené krvinky dosahujú fyziologické hodnoty a nález bol považovaný za klinicky nevýznamný. Pri trojnásobnom a vyššom prekročení odporúčanej dávky bola pozorovaná kompenzačná fyziologická hypertrofia *zona glomerulosa* nadobličiek. Hypertrofia nie je spojená so žiadnym patologickým javom a po ukončení liečby bol pozorovaný reverzibilný proces.

V prípade náhodného požitia žuvacích tabliet psom, nie je žiadne špecifické antidotum ani liečba. V tom prípade je odporúčané navodiť zvracanie a následný výplach žalúdka (v závislosti od zhodnoteného rizika), a sledovať elektrolyty. Symptomatická liečba, napr., podanie tekutín.

## **7. Nežiaduce účinky**

Psy:

Veľmi zriedkavé (< 1 zviera/10 000 liečených zvierat, vrátane ojedinelých hlásení):	Zvracanie, hnačka, Pruritus, Letargia, únava, anorexií, Ataxia, nekoordinovanosť Zvýšenie kreatinínu <sup>1</sup>
---	---

<sup>1</sup> Môže sa vyskytnúť na začiatku liečby u psov s chronickým ochorením obličiek v dôsledku účinku benazeprilu. Mierne zvýšenie plazmatických koncentrácií kreatinínu po podaní ACE inhibítorov je kompatibilné so znížením glomerulárnej hypertenzie vyvolanej týmito látkami, a preto nie je nevyhnutne dôvodom na ukončenie liečby pri absencii iných príznakov.

Hlásenie nežiaducich účinkov je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie bezpečnosti veterinárneho lieku. Ak zistíte akékoľvek nežiaduce účinky, aj tie, ktoré ešte nie sú uvedené v tejto písomnej informácii pre používateľov, alebo si myslíte, že veterinárny liek je neúčinný, kontaktujte v prvom rade veterinárneho lekára. Nežiaduce účinky môžete oznámiť aj držiteľovi rozhodnutia o registrácii prostredníctvom kontaktných údajov na konci tejto písomnej informácie alebo prostredníctvom národného systému hlásenia: {údaje o národnom systéme}

## **8. Dávkovanie pre každý druh, cesty a spôsob podania lieku**

Perorálne podanie.

Veterinárny liek by mal byť použitý iba pri psoch, u ktorých sú potrebné na liečbu obe zložky lieku v danom pomere.

Cardalis žuvacie tablety by sa mali podávať psom jedenkrát denne v dávke 0,25 mg/kg živej hmotnosti benazepril hydrochloridu (HCl) a 2 mg/kg živej hmotnosti spironolaktónu, podľa nasledujúcej tabuľky.

Žuvacie tablety by sa mali podávať spolu s krmivom, alebo tiež zamiešané do krmiva, alebo zamiešané do malého množstva krmiva, ktoré sa podá psovi pred hlavným kŕmením. Žuvacie tablety obsahujú hovädziu prichuť na zlepšenie chutnosti a v terénnej štúdii pri psoch s chronickým

degeneratívnym ochorením chlopní žuvacie tablety boli u 92 % psov dobrovoľne a úplne prijímané , keď boli ponúkané s krmivom alebo samotné.

Živá hmotnosť (kg) psa	Sila a počet podávaných tabliet:		
	Cardalis 2.5 mg/20 mg žuvacie tablety	Cardalis 5 mg/40 mg žuvacie tablety	Cardalis 10 mg/80 mg žuvacie tablety
2.5 - 5	½		
5 - 10	1		
10 - 20		1	
20 - 40			1
40 - 60			1 + ½
60 - 80			2

## 9. Pokyn o správnom podaní

Žuvacie tablety by sa mali podávať spolu s krmivom, alebo tiež zamiešané do krmiva, alebo zamiešané do malého množstva krmiva, ktoré sa podá psovi pred hlavným kŕmením. Žuvacie tablety obsahujú hovädziu príchuť na zlepšenie chutnosti a v terénnej štúdii pri psoch s chronickým degeneratívnym ochorením chlopní žuvacie tablety boli u 92 % psov dobrovoľne a úplne prijímané , keď boli ponúkané s krmivom alebo samotné.

## 10. Ochranné lehoty

Netýka sa.

## 11. Osobitné opatrenia na uchovávanie

Uchovávať mimo dohľadu a dosahu detí.

Tento veterinárny liek nevyžaduje žiadne zvláštne podmienky na uchovávanie.

Nepoužívať tento veterinárny liek po dátume expirácie uvedenom na škatuli a fľaši po Exp. Dátum expirácie sa vzťahuje na posledný deň v uvedenom mesiaci.

Čas použiteľnosti po prvom otvorení vnútorného balenia: 6 mesiacov.

## 12. Špeciálne opatrenia na likvidáciu

Nelikvidujte lieky odpadovou vodou alebo domovým odpadom.

Pri likvidácii nepoužitého veterinárneho lieku alebo jeho odpadového materiálu sa riad'te systémom spätného odberu v súlade s miestnymi požiadavkami a národnými zbernými systémami platnými pre daný veterinárny liek. Tieto opatrenia majú pomôcť chrániť životné prostredie.

O spôsobe likvidácie liekov, ktoré už nepotrebuje, sa porad'te s veterinárnym lekárom alebo lekárnikom.

## 13. Klasifikácia veterinárnych liekov

Výdaj lieku je viazaný na veterinárny predpis.

#### **14. Registračné čísla a veľkosti balenia**

EU/2/12/142/001-006

Papierová škatuľka obsahujúca 30 alebo 90 žuvacích tabliet 2.5 mg/20 mg, 5 mg/40 mg or 10 mg/80 mg

Fľaše sú uzatvorené bezpečnostnou zátkou.

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

#### **15. Dátum poslednej revízie písomnej informácie pre používateľov**

Podrobné informácie o veterinárnom lieku sú dostupné v databáze liekov Únie (<https://medicines.health.europa.eu/veterinary>).

#### **16. Kontaktné údaje**

Držiteľ rozhodnutia o registrácii a výrobca zodpovedný za uvoľnenie šarže a kontaktné údaje na hlásenie podozrenia na nežiaduce účinky:

Ceva Santé Animale

10, av. de La Ballastière

33500 Libourne

Francúzsko

Tel: +800 35 22 11 51

E-mail: [pharmacovigilance@ceva.com](mailto:pharmacovigilance@ceva.com)

#### **17. Ďalšie informácie**

##### **Farmakodynamika**

Spironolaktón a jeho aktívne metabolity (zahrňujúce 7 $\alpha$ -thiomethyl-spironolaktón a canrenone) pôsobia ako špecifickí antagonisti aldosterónu kompetitívnou väzbou na receptory mineralokortikoidov lokalizované v obličkách, srdci a cievach. V obličkách spironolaktón inhibuje aldosterónom vyvolanú retenciu sodíka, čo vedie k zvýšeniu hladiny sodíka, následnému vylúčeniu vody a retencii draslíka. Výsledné zníženie extracelulárneho objemu znižuje predpätie srdca a tlak v ľavej predsieni. Výsledkom je zlepšenie srdcovej funkcie. V kardiovaskulárnom systéme, spironolaktón bráni nežiaducim účinkom aldosterónu. Aldosterón spôsobuje fibrózu myokardu, cievne remodelácie a endoteliálne dysfunkcie, ale presný mechanizmus účinku nie je doteraz jasne definovaný. V experimentálnej liečbe u psov bolo preukázané, že dlhodobá liečba antagonistom aldosterónu bráni progresívnej dysfunkcii ľavej komory a zmierňuje remodeláciu ľavej komory u psov s chronickým srdcovým zlyhaním.

Benazepril hydrochlorid je prekursor hydrolyzovaný *in vivo* do jeho aktívneho metabolitu, benazeprilátu. Benazeprilát vysoko účinný a selektívny inhibítor angiotenzín konvertujúceho enzýmu (ACE), tak predchádza premene z neaktívneho angiotenzínu I na aktívny angiotenzín II. Preto blokuje účinky sprostredkované angiotenzínom II, vrátane vazokonstrikcie oboch tepien a žíl a zadržiava sodík a vodu obličkami.

Veterinárny liek spôsobuje dlhodobú inhibíciu plazmy ACE aktivity pri psoch, s viac ako 95% inhibíciou vrcholového účinku a a signifikantnej aktivite (>80%) perzistujúcej 24 hodín po podaní. Spojenie spironolaktónu a benazeprilu je prospešné pôsobením na renín-angiotensín-aldosteron systém (RAAS) ale na rôznych úrovniach pozdĺž kaskády.

Benazepril, tým, že zabraňuje vzniku angiotenzínu-II, bráni nežiaducim účinkom ako je vazokonstrikcia a stimulácia uvoľňovania aldosterónu. Avšak, uvoľnenie aldosterónu nie je plne kontrolované ACE inhibítormi lebo angiotensín-II je tiež produkovaný non-ACE cestou tak ako

chymáza (fenomén známy ako “aldosterone breakthrough”). Sekrécia aldosterónu môže byť tiež stimulovaná inými faktormi než angiotenzín-II, najmä  $K^+$  zvýšením alebo ACTH. Preto, ak chceme dosiahnuť úplnú inhibíciu nežiaducich účinkov RAAS hyperaktivity, ktorá sa vyskytuje so srdcovým zlyhaním, odporúča sa použiť antagonistov aldosterónu, ako je spironolaktón, súčasne s ACE inhibítormi blokujúcimi konkrétne činnosť aldosterónu (bez ohľadu na pôvod), cez konkurenčných antagonistov na mineralokortikoidné receptory. Klinické štúdie vyšetrujúce čas prežitia demonštrovali, že fixná kombinácia zvýšila priemernú dĺžku života pri psoch s chronickým srdcovým zlyhaním s 89% znížením relatívneho rizika srdcového úmrtia hodnotená pri psoch liečených spironolaktónom v kombinácii s benazeprilom (ako hydrochlorid) v porovnaní so psami liečenými benazeprilom (ako hydrochlorid) samostatne (úmrtnosť bola klasifikovaná ako smrť alebo eutanázia v dôsledku srdcového zlyhania). To tiež umožnilo rýchlejšie zlepšenie kašľa a aktivity a pomalšiu degradáciu kašľa, srdcových oziev a chuť k jedlu.

Pri liečbe môže byť pozorované mierne zvýšenie hladiny aldosterónu v krvi zvierat. Predstava je vykonať aktiváciu mechanizmov spätnej väzby bez nepriaznivých klinický účinkov. Môže sa objaviť od dávky závislá hypertrofia *zona glomerulosa* nadobličiek pri vysokých dávkach. V terénnej štúdií psov s chronickým degeneratívnym ochorením chlopní, 85,9% psov malo dobrú odozvu na liečbu ( $\geq 90\%$  predpísaných žuvacích tabliet podávaných úspešne) po dobu troch mesiacov.