

ANEXA I

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA PRODUSULUI MEDICINAL VETERINAR

Cardalis 2.5 mg/20 mg comprimate masticabile pentru câini

Cardalis 5 mg/40 mg comprimate masticabile pentru câini

Cardalis 10 mg/80 mg comprimate masticabile pentru câini

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Fiecare comprimat masticabil conține:

Substanțe active:

	Benazepril hidrocloric (HCl) (benazeprilum HCl)	Spirolactonă (spironolactonum)
Cardalis 2.5 mg/20 mg comprimate	2,5 mg	20 mg
Cardalis 5 mg/40 mg comprimate	5 mg	40 mg
Cardalis 10 mg/80 mg comprimate	10 mg	80 mg

Excipienți:

Pentru lista completă a excipienților, vezi secțiunea 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Comprimate masticabile.

Comprimate masticabile de culoare maron, palatabile, alungite cu o linie mediană.

Comprimatele pot fi divizate în două jumătăți egale.

4. PARTICULARITĂȚI CLINICE

4.1 Specii țintă

Câini.

4.2 Indicații pentru utilizare, cu specificarea speciilor țintă

Pentru tratamentul insuficienței cardiace congestive cauzată de degenerescența valvulară cronică, la câini (cu suport diuretic, atunci când este necesar).

4.3 Contraindicații

A nu se administra în perioade de gestație și lactație (vezi secțiunea 4.7).

A nu se administra la animalele folosite la montă sau la cele care se intenționează să fie utilizate pentru montă.

A nu se administra la câinii care suferă de hipoadenocorticism, hiperpotasemie sau hiponatremie.

A nu se utiliza în combinație cu antiinflamatoare nesteroidiene (AINS) la câinii cu insuficiență renală.

A nu se utiliza în caz de hipersensibilitate la inhibitorii Enzimei de Conversie a Angiotensinei (inhibitorii ACE) sau la oricare din excipienți.

A nu se folosi în cazuri de insuficiență cardiacă cauzată de stenoză aortică sau pulmonară.

4.4 Atenționări speciale, pentru fiecare specie țintă

Nu sunt.

4.5 Precauții speciale pentru utilizare

Precauții speciale pentru utilizare la animale

Înainte de inițierea tratamentului cu benazepril HCl și spironolactonă, trebuie făcută o evaluare a funcționării rinichilor și a nivelului potasiului seric, mai ales la câinii în vârstă care pot suferi de hipoadrenocorticism, hiperpotasemie sau hiponatremie. Spre deosebire de oameni, la câini nu s-a observat o creștere a incidenței hiperpotasemiei în cazul testelor clinice efectuate cu această combinație. Totuși, se recomandă o monitorizare regulată a funcției renale și a nivelului potasiului seric în cazul câinilor care prezintă afecțiuni renale, deoarece aceștia prezintă un risc crescut pentru apariția hiperpotasemiei în perioada tratamentului cu acest produs.

Spironolactonă are un efect antiandrogenic și de aceea nu se recomandă administrarea produsului la câinii în creștere.

În studiul privind siguranța la speciile țintă, a fost observată o atrofie reversibilă a prostatei la câinii masculi tratați cu spironolactonă la dozele recomandate.

Întrucât spironolactona suferă biotransformarea la nivel hepatic, produsul trebuie administrat cu atenție la câinii care prezintă disfuncții hepatice.

Precauții speciale care trebuie luate de persoana care administrează produsul medicinal veterinar la animale

Persoanele cu hipersensibilitate cunoscută la benazepril HCl sau spironolactonă trebuie să evite contactul cu produsul medicinal veterinar.

Femeile gravide trebuie cu mare grijă să evite ingestia accidentală deoarece s-a demonstrat că inhibitorii enzimei de conversie afectează fătul în timpul sarcinii la om.

Ingestia accidentală, în special de către copii, poate conduce la reacții adverse cum ar fi somnolență, greață, vomă, diaree și iritații cutanate.

În cazul ingestiei accidentale, consultați un medic imediat și prezentați-i prospectul sau eticheta produsului.

Spălați bine mâinile după administrare.

4.6 Reacții adverse (frecvență și gravitate)

Foarte rar, au fost raportate voma, diareea, pruritul, letargia, anorexia, ataxia, incoordonarea sau semnele de oboseală.

Foarte rar, la câinii cu boală renală cronică, benazeprilul poate crește concentrația plasmatică de creatinină la începutul tratamentului. O creștere moderată a concentrației de creatinină în plasmă consecutivă administrării de inhibitori ai enzimei de conversie a angiotensinei (ACE) este compatibilă cu reducerea hipertensiunii glomerulare indusă de acești agenți și astfel nu este neapărat un motiv de a opri terapia în absența altor simptome.

Frecvența reacțiilor adverse este definită folosind următoarea convenție:

- Foarte frecvente (mai mult de 1 din 10 animale tratate care prezintă reacții adverse în timpul unui tratament)
- Frecvente (mai mult de 1 animal dar mai puțin de 10 animale din 100 animale tratate)
- Mai puțin frecvente (mai mult de 1 dar mai puțin de 10 animale din 1000 animale tratate)
- Rare (mai mult de 1 dar mai puțin de 10 animale din 10 000 animale tratate)
- Foarte rare (mai puțin de 1 animal din 10 000 animale tratate, inclusiv raportările izolate).

4.7 Utilizare în perioada de gestație, lactație sau în perioada de ouat

A nu se utiliza pe perioada gestației și lactației, deoarece pe parcursul studiilor cu benazepril (sub formă de hidroclohid) la animalele de laborator (șobolan) s-au observat efecte embriotoxice (malformații ale tractului urinar fetal) la doze nontoxice maternale.

4.8 Interacțiuni cu alte produse medicinale sau alte forme de interacțiune

În cadrul studiilor clinice, furosemidul a fost administrat împreună cu benazepril hidroclohid și spironolactonă, fără a se evidenția efecte adverse asociate.

Administrarea concomitentă a acestui produs medicinal veterinar cu alți agenți anti-hipertensivi (de ex. blocante ale canalelor de calciu, beta-blocante sau diuretice), anestezice sau sedative poate duce la efecte hipotensive adiționale.

Administrarea concomitentă a acestui produs medicinal veterinar cu alte medicamente care economisesc potasiul (blocați ai receptorilor de angiotensină, β blocații, blocați ai canalelor de calciu) pot duce la hiperpotasemie (vezi secțiunea 4.5).

Administrarea concomitentă a acestui produs medicinal veterinar cu AINS poate reduce efectul anti-hipertensiv și natriuretic al acestuia precum și creșterea nivelului potasiului seric. De aceea câinii tratați concomitent cu un AINS trebuie monitorizați atent și hidratați corespunzător.

Administrarea deoxicorticosteronului cu acest produs poate duce la o reducere moderată a efectului natriuretic (reducerea excreției urinare a sodiului) a spironolactonei.

Spironolactona reduce eliminarea digoxinului și prin urmare determină creșterea concentrației plasmatice ale acestuia. Cum indicațiile terapeutice ale digoxinului sunt foarte limitate, se recomandă monitorizarea atentă a câinilor aflați sub tratament cu digoxin și cu combinația de benazepril hidroclohid și spironolactonă.

Spironolactona poate provoca atât inducția cât și inhibiția citocromului P450 și poate afecta metabolismul altor medicamente care utilizează această cale enzimatică.

4.9 Cantități de administrat și calea de administrare

Această asociere de substanțe active a produsului trebuie să fie utilizată doar la câinii care necesită ambele substanțe active și care urmează să fie administrate concomitent în această doză fixă.

Administrare orală.

Cardalis comprimate masticabile trebuie administrat la câini o dată pe zi, la un dozaj de 0.25 mg benazepril hidroclohid (HCl) / kg greutate vie și 2 mg spironolactonă per kg greutate vie conform tabelului de mai jos.

Comprimatele trebuie administrat cu hrană, chiar poate fi amestecat cu o cantitate redusă mâncare și dat înainte de masa principală sau în hrană. Comprimatele conțin aromă de carne de vită pentru îmbunătățirea palatabilității, iar studiile clinice efectuate la câinii cu degenerescența valvulară cronică au demonstrat că în proporție de 92% comprimatele au fost consumate în totalitate și în mod voluntar, când au fost administrate cu/sau fără hrană.

	Concentrația și numărul de tablete de administrat		
GREUTATE VIE	Cardalis 2.5 mg/20 comprimate masticabile	Cardalis 5 mg/40 comprimate masticabile	Cardalis 10 mg/80 comprimate masticabile
2,5 – 5kg	½		
5 – 10 kg	1		
10 –20 kg		1	
20 – 40 kg			1
40 – 60 kg			1 + ½
60 – 80 kg			2

4.10 Supradozare (simptome, proceduri de urgență, antidoturi), după caz

După administrarea unei doze de 10 ori mai mare decât doza recomandată (2,5 mg/kg g.v. benazepril hidrocloric și 20 mg/kg g.v. spironolactonă), la câinii sănătoși au fost semnalate efecte adverse doză dependente (vezi secțiunea 4.6).

Administrarea zilnică la câinii sănătoși a unei supradoze, de ex. de 6 ori mai mare (1.5 mg benazepril hidrocloric /kg greutate vie și 12 mg spironolactonă /kg greutate vie) și de 10 ori mai mare (2,5 mg benazepril hidrocloric/kg g.v. și 20 mg spironolactonă/kg g.v.) decât doza terapeutică, a dus la o reducere a masei celulelor roșii. Totuși această scădere este tranzitorie, masa celulelor roșii rămânând în valori normale și constatarea nu fost considerată importantă din punct de vedere clinic. A fost observată de asemenea o hipertrofie fiziologică compensatorie, moderată, a zonei glomerulare a glandelor suprarenale, modificare doză-dependentă. Această hipertrofie nu pare a avea implicații patologice deoarece este reversibilă odată cu întreruperea tratamentului.

În cazul ingestiei accidentale de către câine a unui număr mare de comprimate masticabile de Cardalis, nu există un antidot sau tratament specific. Se recomandă inducerea vomiei, lavajul stomacal (după evaluarea riscului) și monitorizarea electroliților. Trebuie efectuat un tratament simptomatic, de ex. rehidratarea.

4.11 Timp(i) de așteptare

Nu este cazul.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

Grupa farmacoterapeutică: Agenți ce acționează asupra sistemului renină-angiotensină, inhibitori ACE, combinații

Codul veterinar ATC: QC09BA07

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Spironolactona și metaboliții săi activi (incluzând 7α-thiomethyl-spironolactona și canrenona) acționează ca antagoniști specifici ai aldosteronului și își exercită efectele prin legarea competitivă de receptorul mineralocorticoid localizat la nivelul rinichilor, inimii și vaselor de sânge. La nivelul rinichilor spironolactona inhibă retenția de sodiu indusă de aldosteron, ducând la eliminare de sodiu și ulterior la excreția apei, cu retenție de potasiu. Efectele renale ale spironolactonei și ale metaboliților săi duc la o scădere a volumului extracelular și astfel la scăderea presarcinii și a presiunii atriale stângi. Rezultatul este o îmbunătățire a activității inimii.

În cadrul sistemului cardiovascular, spironolactona contracarează efectele dăunătoare ale aldosteronului. Deși mecanismul precis de acțiune nu este pe deplin clarificat, aldosteronul contribuie la fibroza miocardică, remodelarea vasculară și disfuncțiile endoteliale. Pe parcursul administrării experimentale la câini s-a demonstrat că terapia de lungă durată cu un antagonist de aldosteron previne

disfuncția progresivă de ventricul stâng și atenuează remodelarea ventriculului stâng la câinii cu insuficiență cardiacă cronică.

Benazepril HCl este un precursor hidrolizat *in vivo* în metabolitul său activ, benazeprilat. Benazeprilatul este un inhibitor foarte puternic și selectiv al enzimei de conversie a angiotensinei (ACE), astfel previne conversia angiotensinei I care este inactivă în angiotensina II activă. Prin urmare blochează efectele mediate de angiotensina II, inclusiv vasoconstricția venelor și arterelor, retenția sodiului și a apei de către rinichi.

Produsul provoacă o inhibare de lungă durată a activității ACE în plasmă a câinilor, mai mult de 95% din efectul maxim inhibitoriu, respectiv activitatea semnificativă (> 80%) persistă timp de 24 de ore după administrare.

Asocierea spironolactonei și a benazepril HCl este benefică, amândouă acționează asupra sistemului renină-angiotensină-aldosteron (SRAA) dar la nivele diferite.

Benazepril HCl prin prevenirea formării angiotensinei II inhibă efectele negative ale vasoconstricției și stimulează eliberarea de aldosteron. Însă aldosteronul eliberat nu este controlat în totalitate de inhibitorii ACE deoarece angiotensina II este de asemenea produsă pe căi non-ACE cum ar fi chimaza (fenomen cunoscut și ca „penetrarea aldosteronului”). Secreția de aldosteron poate fi stimulată și de alți factori decât angiotensina II, cum ar fi creșterea ionilor de potasiu (K⁺) sau ACTH. Prin urmare, pentru a obține o inhibare mai completă a efectelor nocive ale hiperactivității RAAS, care apare cu insuficiență cardiacă, se recomandă să utilizeze antagoniști de aldosteron, cum ar fi spironolactona, concomitent cu inhibitorii de conversie pentru a bloca în mod special activitatea de aldosteron (indiferent de sursă), prin antagonism competitiv pe receptori mineralocorticoizi. Studiile clinice care au investigat timpul de supraviețuire au demonstrat că o combinație fixă a crescut speranța de viață a câinilor cu insuficiență cardiacă congestivă, cu o reducere de 89% a riscului relativ de mortalitate cardiacă evaluat la câinii tratați cu spironolactonă în combinație cu benazepril hidroclic, comparativ cu câinii tratați cu benazepril hidroclic singur (mortalitatea a fost clasificată ca moarte sau eutanasiere datorită insuficienței cardiace). Această permis, de asemenea, o îmbunătățire rapidă a tusei și a activității și o degradare mai lentă a tusei, a sunetelor cardiace și a apetitului. La animalele aflate în tratament se pot observa niveluri ușor crescute de aldosteron în sânge. Se crede că aceasta se datorează activării mecanismelor de feed-back, fără a avea consecințe clinice adverse. Poate fi vorba de o legătură dintre hipertrofia zonei glomerulare renale și administrarea medicamentului în doze crescute. În studiile clinice efectuate la câinii cu degenerescență valvulară cronică 85,9% din câinii au prezentat o complianță bună la tratament (≥ 90% din comprimatele prescrise au fost administrate cu succes) pe o perioadă de trei luni.

5.2 Particularități farmacocinetice

Farmacocinetica spironolactonei este bazată pe metabolizii săi, deoarece compusul parental este instabil la teste.

Absorbția

După administrarea orală a spironolactonei, s-a demonstrat că trei metabolizii ating niveluri între 32% și 49% din doza administrată. Hrana crește biodisponibilitatea până la 80 – 90 %. Ulterior administrării orale a 2 până la 4 mg/kg, absorbția crește liniar peste medie.

După multiple doze orale de 2 mg spironolactonă /kg (cu 0.25 benazepril hidroclic /kg) timp de 7 zile consecutive, nu s-au observat acumulări. La nivelul mediu C_{max} de 324 μg/l și 66 μg/l sunt atinse de către metabolizii primari, 7α-thiomethyl-spironolactona (TMS) și canrenona, după 2 și respectiv 4 ore post-administrare. Nivelul stabil se realizează după 2 zile.

După administrarea orală de benazepril HCl, nivelurile maxime de benazepril HCl sunt atinse rapid și scad repede pe măsură ce este parțial metabolizat de enzimele hepatice în benazeprilat. Benazepril HCl nemodificat și metabolizii hidrofilici contează pentru restul. Biodisponibilitatea sistemică este

incompletă datorită absorbției incomplete și primului pasaj hepatic. Nu există diferențe semnificative în farmacocinetica benazeprilatului atunci când benazepril HCl este administrat la câinii hrăniți normal sau cei aflați la dietă.

După multiple doze orale de 0.25 mg benazepril HCl /kg asociat cu 2 mg spironolactonă /kg timp de 7 zile consecutive, un maxim al concentrației benazepril HCl (C_{max} de 52.4 ng/ml) este atins în T_{max} de 1,4 ore.

Distribuție

Volumele medii ale distribuției 7 α -thiomethyl-spironolactona și canrenona, sunt aproximativ 152 litri și respectiv 177 litri. Perioada medie de remanență a metabolitelor variază de la 9 la 14 ore, aceștia fiind distribuiți preferențial la nivelul tractului gastro-intestinal, rinichi, ficat și glandele suprarenale.

Benazepril HCl și benazeprilatul sunt distribuite rapid, în principal în ficat și rinichi.

Biotransformare

Spironolactona este metabolizată rapid și complet de ficat în metabolii săi activi, 7 α -thiomethyl-spironolactona și canrenona, care sunt metabolii primari din organismul câinilor. După administrarea concomitentă de spironolactonă (2 mg/kg) și benazepril hidrocloric (0,25 mg/kg) timpul plasmatic terminal de înjumătățire ($t_{1/2}$) a fost de 7 ore pentru canrenonă și respectiv 6 ore pentru 7 α -thiomethyl-spironolactona.

Concentrațiile de benazeprilat scad în două faze: inițial faza rapidă reprezintă eliminarea compusului liber, în timp ce faza terminală reflectă eliberarea benazeprilatului care a fost legat de ACE, în principal în țesuturi. După administrarea concomitentă de spironolactonă (2 mg/kg) și benazepril hidrocloric (0,25 mg/kg) timpul plasmatic terminal de înjumătățire ($t_{1/2}$) a fost de 18 ore benazeprilat. Benazepril HCl și benazeprilatul sunt legate extensiv de proteinele plasmatice, iar în țesuturi sunt întâlnite în principal în ficat și rinichi.

Administrarea repetată de benazepril HCl duce la o ușoară bioacumulare de benazeprilat, starea de echilibru fiind atinsă în termen de câteva zile.

Eliminare

Spironolactona este excretată în principal via metabolii săi. Clearance-ul plasmatic al 7 α -thiomethyl-spironolactona $0,89 \pm 0,44$ l/h/kg greutate vie și al canrenonei este $1,45 \pm 0,39$ l/h/kg greutate vie. După administrarea orală la câini a spironolactonei radiomarcate, 70% din doză regăsește în fecale și 20% în urină.

Benazeprilat este excretat la câini pe cale biliară și pe cale urinară. Clearance-ul pentru benazeprilat nu este afectat la câinii cu insuficiență renală și, prin urmare, nu este necesară ajustarea dozei de benazepril în caz de insuficiență renală.

6. PARTICULARITĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Lactoză monohidrat
Celuloză microcristalină
Povidonă K30
Aromă artificială de carne de vită
Zahăr compresibil
Crospovidonă
Stearat de magneziu.

6.2 Incompatibilități majore

Nu este cazul.

6.3 Perioadă de valabilitate

Perioada de valabilitate a produsului medicinal veterinar așa cum este ambalat pentru vânzare: 2 ani
Perioada de valabilitate după prima deschidere a flaconului: 6 luni

6.4 Precauții speciale pentru depozitare

Acest produs medicinal veterinar nu necesită condiții speciale de depozitare.

6.5 Natura și compoziția ambalajului primar

Flacon alb din plastic (HPDE) cu sistem de închidere securizat pentru copii în cutie de carton.

Mărimea ambalajului de 30 sau 90 de comprimate.

Nu toate dimensiunile de ambalaj pot fi comercializate..

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea produselor medicinale veterinare neutilizate sau a deșeurilor provenite din utilizarea unor astfel de produse

Orice produs medicinal veterinar neutilizat sau deșeurile provenite din utilizarea unor astfel de produse trebuie eliminate în conformitate cu cerințele locale.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE COMERCIALIZARE

Ceva Santé Animale
10 av. de La Ballastière
33500 Libourne
Franța

8. NUMĂRUL (NUMERELE) AUTORIZAȚIEI DE COMERCIALIZARE

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

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI/REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări: 23/07/2012
Data ultimei reînnoiri: 08/06/2017

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Informații detaliate referitoare la acest produs medicinal veterinar sunt disponibile pe website-ul Agenției Europene a Medicamentelor <http://www.ema.europa.eu>.

INTERDICȚII PENTRU VÂNZARE, ELIBERARE ȘI/SAU UTILIZARE

Nu este cazul.

ANEXA II

- A. PRODUCĂTORUL S RESPONSABIL PENTRU ELIBERAREA SERIILOR DE PRODUS**
- B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII ALE AUTORIZAȚIEI DE COMERCIALIZARE PRIVIND ELIBERAREA SAU UTILIZAREA**
- C. DECLARAȚIE REFERITOARE LA LIMITELE MAXIME DE REZIDUURI**

A. PRODUCĂTORUL RESPONSABIL PENTRU ELIBERAREA SERIILOR DE PRODUS

Numele și adresa producătorului responsabil pentru eliberarea loturilor:

Ceva Santé Animale
Z.I. Très le Bois
22600 Loudéac
Franța

Catalent Germany Schondorf GmbH
Steinbeisstrasse 2
73614 Schorndorf
Germania

Prospectul tipărit al medicamentului trebuie să menționeze numele și adresa producătorului responsabil pentru eliberarea seriei respective.

B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII ALE AUTORIZAȚIEI DE COMERCIALIZARE PRIVIND ELIBERAREA SAU UTILIZAREA

Se eliberează numai pe baza de rețetă veterinară.

C. DECLARAȚIE REFERITOARE LA LIMITELE MAXIME DE REZIDUURI

Nu este cazul.

ANEXA III
ETCHETARE ȘI PROSPECT

A. ETICHETARE

INFORMAȚII CARE TREBUIE ÎNSCRISE PE AMBALAJUL SECUNDAR

Cutie de carton cu 1 flacon de 30 de comprimate

Cutie de carton cu 1 flacon de 90 de comprimate

1. DENUMIREA PRODUSULUI MEDICINAL VETERINAR

Cardalis 2.5 mg/20 mg comprimate masticabile pentru câini

Cardalis 5 mg/40 mg comprimate masticabile pentru câini

Cardalis 10 mg/80 mg comprimate masticabile pentru câini

benazepril HCl/spironolactone

2. DECLARAREA SUBSTANȚELOR ACTIVE

benazepril HCl 2.5 mg, spironolactone 20 mg

benazepril HCl 5 mg, spironolactone 40 mg

benazepril HCl 10 mg, spironolactone 80 mg

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Comprimate masticabile

4. DIMENSIUNEA AMBALAJULUI

30 tablete

90 tablete

5. SPECII ȚINTĂ

Câini

6. INDICAȚII**7. MOD ȘI CALE DE ADMINISTRARE**

Citiți prospectul înainte de utilizare.

8. TIMP(I) DE AȘTEPTARE

9. ATENȚIONARE (ATENȚIONĂRI) SPECIALĂ (SPECIALE), DUPĂ CAZ

Citiți prospectul înainte de utilizare.

10. DATA EXPIRĂRII

EXP: {lună/an}

După deschidere se va utiliza în 6 luni.

11. CONDIȚII SPECIALE DE DEPOZITARE**12. PRECAUȚII SPECIALE PENTRU ELIMINAREA PRODUSELOR NEUTILIZATE SAU A DEȘEURILOR, DUPĂ CAZ**

Citiți prospectul înainte de utilizare.

13. MENȚIUNEA „NUMAI PENTRU UZ VETERINAR” ȘI CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND ELIBERAREA ȘI UTILIZAREA, după caz

Numai pentru uz veterinar - A se elibera numai pe bază de rețetă veterinară.

14. MENȚIUNEA „A NU SE LĂSA LAVEDEREA SI ÎNDEMÂNA COPIILOR”

A nu se lăsa la vederea si îndemâna copiilor.

15. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE COMERCIALIZARE

Ceva Santé Animale
10 av. de La Ballastière
33500 Libourne
Franța

16. NUMĂRUL (NUMERELE) AUTORIZAȚIEI DE COMERCIALIZARE

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

17. NUMĂRUL DE FABRICAȚIE AL SERIEI DE PRODUS

Lot:

INFORMAȚII CARE TREBUIE ÎNSCRISE PE AMBALAJUL PRIMAR

Flacon cu 30 comprimate

Flacon cu 90 comprimate

1. DENUMIREA PRODUSULUI MEDICINAL VETERINAR

Cardalis 2.5 mg/20 mg comprimate masticabile pentru câini

Cardalis 5 mg/40 mg comprimate masticabile pentru câini

Cardalis 10 mg/80 mg comprimate masticabile pentru câini

benazepril HCl/spironolactone

2. CANTITATEA DE SUBSTANȚĂ (SUBSTANȚE) ACTIVĂ (ACTIVE)

benazepril HCl 2.5 mg, spironolactone 20 mg

benazepril HCl 5 mg, spironolactone 40 mg

benazepril HCl 10 mg, spironolactone 80 mg

3. CONȚINUT PE UNITATE DE GREUTATE, VOLUM SAU NUMĂR DE DOZE

30 comprimate

90 comprimate

4. CALE (CĂI) DE ADMINISTRARE**5. TIMP(I) DE AȘTEPTARE****6. NUMĂRUL SERIEI**

Lot {număr}

7. DATA EXPIRĂRII

EXP {lună/an}

8. MENȚIUNEA „NUMAI PENTRU UZ VETERINAR”

Numai pentru uz veterinar.

B. PROSPECT

PROSPECT

Cardalis 2.5 mg/20 mg comprimate masticabile pentru câini

Cardalis 5 mg/40 mg comprimate masticabile pentru câini

Cardalis 10 mg/80 mg comprimate masticabile pentru câini

1. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE COMERCIALIZARE ȘI A DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE FABRICARE, RESPONSABIL PENTRU ELIBERAREA SERIILOR DE PRODUS, DACĂ SUNT DIFERITE

Deținătorul autorizației de comercializare

Ceva Santé Animale

10 avenue de la Ballastière

33500 Libourne

Franța

Producător responsabil pentru eliberarea seriei:

Ceva Santé Animale

Z.I. Très le Bois

22600 Loudéac

Franța

Catalent Germany Schondorf GmbH

Steinbeisstrasse 2

73614 Schorndorf

Germania

2. DENUMIREA PRODUSULUI MEDICINAL VETERINAR

Cardalis 2.5 mg/20 mg comprimate masticabile pentru câini

Benazepril hidrocloric 2,5 mg, spironolactonă 20 mg

Cardalis 5 mg/40 mg comprimate masticabile pentru câini

Benazepril hidrocloric 5 mg, spironolactonă 40 mg

Cardalis 10 mg/80 mg comprimate masticabile pentru câini

Benazepril hidrocloric 10 mg, spironolactonă 80 mg

3. DECLARAREA (SUBSTANȚEI) SUBSTANȚELOR ACTIVE ȘI A ALTOR INGREDIENTE (INGREDIENTI)

Fiecare comprimat masticabil conține:

	Benazepril hidrocloric (HCl) (benazeprilum HCl)	Spironolactonă (spironolactonum)
Cardalis 2.5 mg/20 mg comprimate	2,5 mg	20 mg
Cardalis 5 mg/40 mg comprimate	5 mg	40 mg
Cardalis 10 mg/80 mg comprimate	10 mg	80 mg

Comprimatele sunt de culoare maron, palatabile, cu formă alungită și cu o linie mediană.

4. INDICAȚII

Pentru tratamentul insuficienței cardiace congestive cauzată de degenerescenta valvulară cronică, la câini (cu suport diuretic, atunci când este necesar).

5. CONTRAINDICAȚII

A nu se administra în perioade de gestație și lactație (vezi secțiunea „Gestație și lactație”).

A nu se administra la animalele folosite la montă sau la cele care se intenționează să fie utilizate pentru montă.

A nu se administra la câinii care suferă de hipoadenocorticism, hiperpotasemie sau hiponatremie.

A nu se utiliza în combinație cu antiinflamatoare nesteroidiene (AINS) la câinii cu insuficiență renală.

A nu se utiliza în caz de hipersensibilitate la inhibitorii Enzimei de Conversie a Angiotensinei (inhibitorii ACE) sau la oricare din excipienți.

A nu se folosi în cazuri de insuficiență cardiacă cauzată de stenoză aortică sau pulmonară.

6. REACȚII ADVERSE

Foarte rar, au fost raportate voma, diareea, pruritul, letargia, anorexia, ataxia, incoordonarea sau semnele de oboseală.

Foarte rar, la câinii cu boală renală cronică, benazeprilul poate crește concentrația plasmatică de creatinină la începutul tratamentului. O creștere moderată a concentrației de creatinină în plasmă consecutivă administrării de inhibitori ai enzimei de conversie a angiotensinei (ACE) este compatibilă cu reducerea hipertensiunii glomerulare indusă de acești agenți și astfel nu este neapărat un motiv de a opri terapia în absența altor simptome.

Frecvența reacțiilor adverse este definită folosind următoarea convenție:

- Foarte frecvente (mai mult de 1 din 10 animale tratate care prezintă reacții adverse în timpul unui tratament)
- Frecvente (mai mult de 1 animal dar mai puțin de 10 animale din 100 animale tratate)
- Mai puțin frecvente (mai mult de 1 dar mai puțin de 10 animale din 1000 animale tratate)
- Rare (mai mult de 1 dar mai puțin de 10 animale din 10 000 animale tratate)
- Foarte rare (mai puțin de 1 animal din 10000 animale tratate, inclusiv raportările izolate).

Dacă observați orice reacție adversă, chiar și cele care nu sunt deja incluse în acest prospect sau credeți că medicamentul nu a avut efect vă rugăm să informați medicul veterinar.

7. SPECII ȚINTĂ

Câini.

8. POSOLOGIE PENTRU FIECARE SPECIE, CALE (CĂI) DE ADMINISTRARE ȘI MOD DE ADMINISTRARE

Această asociere de substanțe active a produsului trebuie să fie utilizată doar la câinii care necesită ambele substanțe active ce urmează să fie administrate concomitent în această doză fixă.

Administrare orală.

Cardalis comprimate masticabile trebuie administrat la câini o dată pe zi, la un dozaj de 0.25 mg benazepril hidrocloric (HCl) / kg greutate vie și 2 mg spironolactonă per kg greutate vie conform tabelului de mai jos.

	Concentrația și numărul de tablete de administrat		
GREUTATE VIE	Cardalis 2.5 mg/20 comprimate masticabile	Cardalis 5 mg/40 comprimate masticabile	Cardalis 10 mg/80 comprimate masticabile
2,5 – 5kg	½		
5 – 10 kg	1		
10 – 20 kg		1	
20 – 40 kg			1
40 – 60 kg			1 + ½
60 – 80 kg			2

9. RECOMANDĂRI PRIVIND ADMINISTRAREA CORECTĂ

Comprimatul trebuie administrat cu hrană chiar poate fi amestecat cu o cantitate redusă mâncare și dat înainte de masa principală sau în hrană. Comprimatele conțin aromă de carne de vită pentru îmbunătățirea palatabilității, iar studiile clinice efectuate la câinii cu degenerescența valvulară cronică au demonstrat că în proporție de 92% comprimatele au fost consumate în totalitate și în mod voluntar, când au fost administrate cu/sau fără hrană.

10. TIMP(I) DE AȘTEPTARE

Nu este cazul.

11. PRECAUȚII SPECIALE PENTRU DEPOZITARE

A nu se lăsa la vederea și îndemânacopiilor.

Acest produs medicinal veterinar nu necesită condiții speciale de depozitare.

A nu se utiliza acest produs medicinal veterinar după data expirării marcată pe flacon.

Perioada de valabilitate după prima deschidere a flaconului: 6 luni

12. ATENȚIONĂRI SPECIALE

Precauții speciale pentru utilizare la animale

Înainte de inițierea tratamentului cu benazepril hidrocloric și spironolactonă, trebuie făcută o evaluare a funcționării rinichilor și a nivelului potasiului seric, mai ales la câinii în vârstă care pot suferi de hipoadrenocorticism, hiperpotasemie sau hiponatremie. Spre deosebire de oameni, la câini nu s-a observat o creștere a incidenței hiperpotasemiei în cazul testelor clinice efectuate cu această combinație. Totuși, se recomandă o monitorizare regulată a funcției renale și a nivelului potasiului seric în cazul câinilor care prezintă afecțiuni renale, deoarece aceștia prezintă un risc crescut pentru apariția hiperpotasemiei în perioada tratamentului cu acest produs.

Spironolactonă are un efect antiandrogenic și de aceea nu se recomandă administrarea produsului la câinii în creștere.

În studiul privind siguranța la speciile țintă, a fost observată o atrofie reversibilă a prostatei la câinii masculi tratați cu spironolactonă la dozele recomandate.

Întrucât spironolactona suferă biotransformarea la nivel hepatic, produsul trebuie administrat cu atenție la câinii care prezintă disfuncții hepatice.

Precauții speciale care vor fi luate de persoana care administrează produsul medicinal veterinar la animale

Persoanele cu hipersensibilitate cunoscută la benazepril HCl sau spironolactonă trebuie să evite contactul cu produsul medicinal veterinar.

Femeile gravide trebuie cu mare grijă să evite ingestia accidentală deoarece s-a demonstrat că inhibitorii enzimei de conversie afectează fătul în timpul sarcinii la om.

Ingestia accidentală, în special de către copii, poate conduce la reacții adverse cum ar fi somnolență, greață, vomă, diaree și iritații cutanate.

În cazul ingestiei accidentale, consultați un medic imediat și prezentați-i prospectul sau eticheta produsului.

Spălați bine mâinile după administrare.

Gestație și lactație

A nu se utiliza pe perioada gestației și lactației, deoarece pe parcursul studiilor cu benazepril (hidrocloric) la animalele de laborator (șobolan) s-au observat efecte embriotoxice (malformații ale tractului urinar fetal) la doze nontoxice maternale.

Interacțiuni cu alte produse medicinale și alte forme de interacțiune:

În cadrul studiilor clinice, furosemidul a fost administrat împreună cu benazepril (hidroclorid) și spironolactonă, fără a se evidenția efecte adverse asociate.

Administrarea concomitentă a acestui produs medicinal veterinar cu alți agenți anti-hipertensivi (de ex. blocante ale canalelor de calciu, beta-blocante sau diuretice), anestezice sau sedative poate duce la efecte hipotensive adiționale.

Administrarea concomitentă a acestui produs medicinal veterinar cu alte medicamente care economisesc potasiul (blocanți ai receptorilor de angiotensină, β blocanții, blocanți ai canalelor de calciu, etc) pot duce la hiperpotasemie (vezi secțiunea „Precauții speciale pentru utilizare la animale”).

Administrarea concomitentă a acestui produs medicinal veterinar cu AINS poate reduce efectul anti-hipertensiv și natriuretic al acestuia precum și creșterea nivelului potasiului seric. De aceea câinii tratați concomitent cu un AINS trebuie monitorizați atent și hidratați corespunzător.

Administrarea deoxicorticosteronului cu acest produs poate duce la o reducere moderată a efectului natriuretic (reducerea excreției urinare a sodiului) a spironolactonei.

Spironolactona reduce eliminarea digoxinului și prin urmare determină creșterea concentrației plasmatice ale acestuia. Cum indicațiile terapeutice ale digoxinului sunt foarte limitate, se recomandă monitorizarea atentă a câinilor aflați sub tratament cu digoxin și cu combinația de benazepril (hidrocloric) HCl și spironolactonă.

Spironolactona poate provoca atât inducția cât și inhibiția citocromului P450 și poate afecta metabolismul altor medicamente care utilizează această cale enzimatică.

Supradozare (simptome, proceduri de urgență, antidoturi):

După administrarea unei doze de 10 ori mai mare decât dozajul recomandat (2,5 mg benazepril hidrocloric/kg greutate vie și 20 mg spironolactonă /kg greutate vie), la câinii sănătoși au fost semnalate efecte adverse doză dependente (vezi secțiunea „Reacții Adverse”).

Administrarea zilnică la câinii sănătoși a unei supradoze, de ex. de 6 ori mai mare (1.5 mg benazepril hidrocloric/kg greutate vie și 12 mg spironolactonă /kg greutate vie) și de 10 ori mai mare (2,5 mg benazepril hidrocloric/kg greutate vie și 20 mg spironolactonă /kg greutate vie) decât doza terapeutică, a dus la o reducere a masei celulelor roșii. Totuși această scădere este tranzitorie, masa celulelor roșii rămânând în valori normale și constatarea nu a fost considerată importantă din punct de vedere clinic. A fost observată de asemenea o hipertrofie fiziologică compensatorie, moderată, a zonei glomerulare a glandelor suprarenale, modificare doză-dependentă. Această hipertrofie nu pare a avea implicații patologice deoarece este reversibilă odată cu întreruperea tratamentului.

În cazul ingestiei accidentale de către câine a unui număr mare de comprimate masticabile de Cardalis, nu există un antidot sau tratament specific. Se recomandă inducerea vomiei, lavajul stomacal (după evaluarea riscului) și monitorizarea electroliților. Trebuie efectuat un tratament simptomatic, de ex. rehidratarea.

13. PRECAUȚII SPECIALE PENTRU ELIMINAREA PRODUSULUI NEUTILIZAT SAU A DEȘEURILOR, DUPĂ CAZ

Solicitați medicului veterinar informații referitoare la modalitatea de eliminare a medicamentelor care nu mai sunt necesare. Aceste măsuri contribuie la protecția mediului.

14. DATE ÎN BAZA CĂRORA A FOST APROBAT ULTIMA DATĂ PROSPECTUL

Informații detaliate referitoare la acest produs medicinal veterinar sunt disponibile pe website-ul Agenției Europene a Medicamentelor <http://www.ema.europa.eu>

15. ALTE INFORMAȚII

Mărimea ambalajului:

Flacoanele sunt prevăzute cu sistem de închidere securizat pentru copii.

Comprimatele sunt ambalate în flacoane cu 30 de comprimate sau 90 de comprimate, puse în cutie de carton.

Nu toate dimensiunile de ambalaje pot fi comercializate.

Proprietăți farmacodinamice

Spironolactona și metaboliții săi activi (incluzând 7 α -thiomethyl-spironolactona și canrenona) acționează ca antagoniști specifici ai aldosteronului și își exercită efectele prin legarea competitivă de receptorul mineralocorticoid localizat la nivelul rinichilor, inimii și vaselor de sânge. La nivelul rinichilor spironolactona inhibă retenția de sodiu indusă de aldosteron, ducând la eliminare de sodiu și ulterior la excreția apei, cu retenție de potasiu. Efectele renale ale spironolactonei și ale metaboliților săi duc la o scădere a volumului extracelular și astfel la scăderea presarcinii și a presiunii atriale stângi. Rezultatul este o îmbunătățire a activității inimii.

În cadrul sistemului cardiovascular, spironolactona contracarează efectele dăunătoare ale aldosteronului. Deși mecanismul precis de acțiune nu este pe deplin clarificat, aldosteronul contribuie la fibroza miocardică, remodelarea vasculară și disfuncțiile endoteliale. Pe parcursul administrării experimentale la câini s-a demonstrat că terapia de lungă durată cu un antagonist de aldosteron previne disfuncția progresivă de ventricul stâng și atenuează remodelarea ventriculului stâng la câinii cu insuficiență cardiacă cronică.

Benazepril HCl este un precursor hidrolizat *in vivo* în metabolitul său activ, benazeprilat.

Benazeprilatul este un inhibitor foarte puternic și selectiv al enzimei de conversie a angiotensinei (ACE), astfel previne conversia angiotensinei I care este inactivă în angiotensina II activă. Prin urmare blochează efectele mediate de angiotensina II, inclusiv vasoconstricția venelor și arterelor, retenția sodiului și a apei de către rinichi.

Produsul provoacă o inhibare de lungă durată a activității ACE în plasmă a câinilor, mai mult de 95% din efectul maxim inhibitoriu, respectiv activitatea semnificativă (> 80%) persistă timp de 24 de ore după administrare.

Asocierea spironolactonei și a benazepril HCl este benefică, amândouă acționează asupra sistemului renină-angiotensină-aldosteron (SRAA) dar la nivele diferite.

Benazepril HCl prin prevenirea formării angiotensinei II inhibă efectele negative ale vasoconstricției și stimulează eliberarea de aldosteron. Însă aldosteronul eliberat nu este controlat în totalitate de inhibitorii ACE deoarece angiotensina II este de asemenea produsă pe căi non-ACE cum ar fi chimaza (fenomen cunoscut și ca „penetrarea aldosteronului”). Secreția de aldosteron poate fi stimulată și de alți factori decât angiotensina II, cum ar fi creșterea ionilor de potasiu (K⁺) sau ACTH. Prin urmare, pentru a obține o inhibare mai completă a efectelor nocive ale hiperactivității RAAS, care apare cu insuficiență cardiacă, se recomandă să utilizeze antagoniști de aldosteron, cum ar fi spironolactona, concomitent cu inhibitorii de conversie pentru a bloca în mod special activitatea de aldosteron (indiferent de sursă), prin antagonism competitiv pe receptori mineralocorticoizi. Studiile clinice care au investigat timpul de supraviețuirea demonstră că o

combinație fixăa crescutsperanța de viațălacâinii cui nsuficiență cardiacăcongestivă, cu o reducere de 89%a riscului relativ demortalitate cardiacăevaluatla câiniitratați cus pironolactonăîn combinațiecub enazeprilhidrocloric, comparativ cu câiniitratați cub enazeprilhidrocloric singur(mortalitatea a fostclasificatăca moartesaueutanasiere datorităinsuficienței cardiace). Aceastaa permis, de asemenea, o îmbunătățirerapidă atuseși aactivitățiiio degradaremai lentăa tusei, a sunetelor cardiace și a apetitului.

La animalele aflate în tratament se pot observa niveluri ușor crescute de aldosteron în sânge. Se crede că aceasta se datorează activării mecanismelor de feed-back, fără a avea consecințe clinice adverse.

Poate fi vorba de o legătură dintre hipertrofia zonei glomerulare adrenale și administrarea medicamentului în doze crescute. În studiile clinice efectuate la câinii cu degenerescență valvulară cronică 85,9% din câini au prezentat o complianță bună cu tratamentul (<90% din comprimatele prescrise au fost administrate cu succes) pe o perioadă de trei luni.