

1. sz. MELLÉKLET

A KÉSZÍTMÉNY JELLEMZŐINEK ÖSSZEFOGLALÓJA

1. AZ ÁLLATGYÓGYÁSZATI KÉSZÍTMÉNY NEVE

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

2. MINŐSÉGI ÉS MENNYISÉGI ÖSSZETÉTEL

Egy rágótabletta tartalmaz:

Hatóanyag

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

Segédanyagok:

A segédanyagok teljes felsorolását lásd: 6.1 szakasz.

3. GYÓGYSZERFORMA

Rágótabletta.

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

A tabletták felezhetők.

4. KLINIKAI JELLEMZŐK

4.1 Célállat fajok

Kutya

4.2 Terápiás javallatok célállat fajonként

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

4.3 Ellenjavallatok

Nem alkalmazható vemhesség és laktáció idején (lásd a 4.7 szakaszt).

Nem adható tenyésztésbe vont vagy tenyésztésre szánt állatoknak.

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

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

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

4.4 Különleges figyelmeztetések minden célállat fajra vonatkozóan

Nincs.

4.5 Az alkalmazással kapcsolatos különleges óvintézkedések

A kezelt állatokra vonatkozó különleges óvintézkedések

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

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

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

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

Az állatok kezelését végző személyre vonatkozó különleges óvintézkedések

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

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

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

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

Használat után kezet kell mosni.

4.6 Mellékhatások (gyakorisága és súlyossága)

Nagyon ritkán hányásról, hasmenésről, viszketésről, levertségről, étvágytalanságról, ataxiáról, inkoordinált mozgásról, valamint a fáradtság jeleiről számoltak be.

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

A mellékhatások gyakoriságát az alábbi útmutatás szerint kell meghatározni:

- nagyon gyakori (10 kezelt állatból több mint 1-nél jelentkezik)
- gyakori (100 kezelt állatból több mint 1-nél, de kevesebb mint 10-nél jelentkezik)
- nem gyakori (1000 kezelt állatból több mint 1-nél, de kevesebb mint 10-nél jelentkezik)
- ritka (10000 kezelt állatból több mint 1-nél, de kevesebb mint 10-nél jelentkezik)
- nagyon ritka (10000 kezelt állatból kevesebb mint 1-nél jelentkezik, beleértve az izolált eseteket is).

4.7 Vemhesség, laktáció vagy tojáshozzás idején történő alkalmazás

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

4.8 Gyógyszerkölsönhatások és egyéb interakciók

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

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

Az állatgyógyászati készítmény együttes adagolása más kálium-megtartó szerekkel (béta-blokkolókkal, kalcium-csatorna blokkolókkal, angiotenzin-receptor-blokkolókkal) potenciálisan hiperkalémiához vezethet (lásd a 4. 5 szakaszt).

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

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

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

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

4.9 Adagolás és alkalmazási mód

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

Szájon át alkalmazandó.

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

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

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

10 - 20		1	
20 - 40			1
40 - 60			1 + ½
60 - 80			2

4.10 Túladagolás (tünetek, sürgősségi intézkedések, antidotumok), ha szükséges

Egészséges kutyákban a javasolt adag tízszeres mennyiségéig (2,5 mg benazepril-hidroklorid/ttkg és 20 mg spironolakton/ttkg) történt alkalmazást követően dóziszfüggő, káros mellékhatást írtak le (lásd a 4.6 szakaszt).

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

A Cardalis rágótabletta véletlen túladagolása esetén nincs speciális antidotum vagy kezelés. Így ilyen esetekben hánytatás, majd gyomormosás (a kockázat értékelése alapján), és az elektrolit-háztartás ellenőrzése javasolt. Kiegészítésként tüneti kezelést, például folyadékterápiát kell alkalmazni.

4.11 Élelmezés-egészségügyi várakozási idő(k)

Nem értelmezhető.

5. FARMAKOLÓGIAI TULAJDONSÁGOK

Farmakoterápiás csoport: Renin-angiotenzin rendszerre ható anyagok. ACE-gátlók, kombinációk. Állatgyógyászati ATC kód: QC09BA07.

5.1 Farmakodinámiai tulajdonságok

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

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

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

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

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

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

5.2 Farmakokinetikai sajátosságok

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

Felszívódás:

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

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

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

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

Eloszlás

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

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

Biotranszformáció

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

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

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

Kiürülés

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

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

6. GYÓGYSZERÉSZETI JELLEMZŐK

6.1 Segédanyagok felsorolása

Laktóz-monohidrát
Cellulóz, mikrokristályos
Povidon K30
Marhahús ízanyag
Kompresszálnakó cukor
Krospovidon
Magnézium-sztearát

6.2 Főbb inkompatibilitások

Nem értelmezhető.

6.3 Felhasználhatósági időtartam

A kereskedelmi csomagolású állatgyógyászati készítmény felhasználható: 2 év.
A közvetlen csomagolás első felbontása után felhasználható: 6 hónap.

6.4 Különleges tárolási előírások

Ez az állatgyógyászati készítmény különleges tárolási körülményeket nem igényel.

6.5 A közvetlen csomagolás jellege és elemei

Fehér színű, biztonsági gyermekzáras, műanyag (HDPE) üveg, kartondobozban.
Kiszerelési egységek: 30 vagy 90 tabletta.
Előfordulhat, hogy nem minden kiszerelés kerül kereskedelmi forgalomba.

6.6 A fel nem használt állatgyógyászati készítmény vagy a készítmény felhasználásából származó hulladékok megsemmisítésére vonatkozó különleges utasítások

A fel nem használt állatgyógyászati készítményt, valamint a keletkező hulladékokat a helyi követelményeknek megfelelően kell megsemmisíteni.

7. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJA

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

8. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

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

9. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY ELSŐ KIADÁSÁNAK/ MEGÚJÍTÁSÁNAK DÁTUMA

A forgalomba hozatali engedély első kiadásának dátuma: 2012/07/23
A forgalomba hozatali engedély megújításának dátuma: 2017/06/08

10. A SZÖVEG FELÜLVIZSGÁLATÁNAK DÁTUMA

Erről az állatgyógyászati készítményről az Európai Gyógyszerügynökség honlapján részletes információ található: <http://www.ema.europa.eu>

A FORGALMAZÁSRA, KIADÁSRA ÉS/VAGY FELHASZNÁLÁSRA VONATKOZÓ TILALMAK

Nem értelmezhető.

II. MELLÉKLET

- A. A GYÁRTÁSI TÉTELEK FELSZABADÍTÁSÁÉRT FELELŐS GYÁRTÓ**
- B. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLYNEK A KIADÁSRA ÉS A FELHASZNÁLÁSRA VONATKOZÓ FELTÉTELEI ÉS KORLÁTOZÁSAI**
- C. A MAXIMÁLIS MARADÉKANYAG HATÁRÉRTÉKEK (MRL) MEGÁLLAPÍTÁSA**

A. A GYÁRTÁSI TÉTELEK FELSZABADÍTÁSÁÉRT FELELŐS GYÁRTÓ

A gyártási tételek felszabadításáért felelős gyártó neve és címe

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

Catalent Germany Schorndorf GmbH
Steinbeisstrasse 2
73614 Schorndorf
Németország

Az érintett gyártási tétel felszabadításáért felelős gyártó nevét és címét a készítmény dobozába helyezett nyomtatott használati utasításnak tartalmaznia kell.

B. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLYNEK A KIADÁSRA ÉS A FELHASZNÁLÁSRA VONATKOZÓ FELTÉTELEI ÉS KORLÁTOZÁSAI

Kizárólag állatorvosi vényre adható ki.

C. A MAXIMÁLIS MARADÉKANYAG HATÁRÉRTÉKEK (MRL) MEGÁLLAPÍTÁSA

Nem alkalmazható.

III. sz. MELLÉKLET
CÍMKESZÖVEG ÉS HASZNÁLATI UTASÍTÁS

A. CÍMKESZÖVEG

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

Kartondoboz – 30 tablettát tartalmazó üveg

Kartondoboz – 90 tablettát tartalmazó üveg

1. AZ ÁLLATGYÓGYÁSZATI KÉSZÍTMÉNY NEVE

Cardalis 2,5 mg/20 mg rágótabletta kutyáknak

Cardalis 5 mg/40 mg rágótabletta kutyáknak

Cardalis 10 mg/80 mg rágótabletta kutyáknak

benazepril HCl/spironolakton

2. HATÓANYAGOK MEGNEVEZÉSE

benazepril HCl 2,5 mg, spironolakton 20 mg

benazepril HCl 5 mg, spironolakton 40 mg

benazepril HCl 10 mg, spironolakton 80 mg

3. GYÓGYSZERFORMA

Rágótabletta

4. KISZERELÉSI EGYSÉG

30 tabletta

90 tabletta

5. CÉLÁLLAT FAJOK

Kutya

6. JAVALLAT(OK)

7. ADAGOLÁS ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA

Alkalmazás előtt olvassa el a használati utasítást!

8. ÉLELMEZÉS-EGÉSZSÉGÜGYI VÁRAKOZÁSI IDŐ(K)

9. KÜLÖNLEGES FIGYELMEZTETÉS (EK), HA SZÜKSÉGESEK

Alkalmazás előtt olvassa el a használati utasítást!

10. LEJÁRATI IDŐ

EXP (hh/éééé)

Felbontás után 6 hónapig használható fel.

11. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

12. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT KÉSZÍTMÉNYEK VAGY HULLADÉKAIK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA SZÜKSÉGES

Alkalmazás előtt olvassa el a használati utasítást!

13. KIZÁRÓLAG ÁLLATGYÓGYÁSZATI ALKALMAZÁSRA” SZAVAK ÉS A KIADHATÓSÁGRA ÉS FELHASZNÁLÁSRA VONATKOZÓ FELTÉTELEK ÉS KORLÁTOZÁSOK, amennyiben alkalmazható

Kizárólag állatgyógyászati alkalmazásra. Kizárólag állatorvosi vényre adható ki.

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

Gyermekek elől gondosan el kell zárni!

15. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

Ceva Santé Animale
10, av. de La Ballastière
33500 Libourne
Franciaország

16. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

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

17. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot {szám}

A KISMÉRETŰ KÖZVETLEN CSOMAGOLÁSI EGYSÉGEKEN MINIMÁLISAN FELTÜNTETENDŐ ADATOK

30 tablettát tartalmazó üveg
90 tablettát tartalmazó üveg

1. AZ ÁLLATGYÓGYÁSZATI KÉSZÍTMÉNY NEVE

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

benazeprili HCl/spironolactonum

2. A HATÓANYAG(OK) MENNYISÉGE

benazeprili HCl 2,5 mg, spironolactonum 20 mg
benazeprili HCl 5 mg, spironolactonum 40 mg
benazeprili HCl 10 mg, spironolactonum 80 mg

3. A TARTALOM TÖMEGE, TÉRFOGATA VAGY ADAGSZÁMA

30 tabletta
90 tabletta

4. ALKALMAZÁSI MÓD(OK)

5. ÉLELMEZÉS-EGÉSZSÉGÜGYI VÁRAKOZÁSI IDŐ(K)

6. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot {szám}

7. LEJÁRATI IDŐ

EXP (hh/éééé)

8. „KIZÁRÓLAG ÁLLATGYÓGYÁSZATI ALKALMAZÁSRA” SZAVAK

Kizárólag állatgyógyászati alkalmazásra.

B. HASZNÁLATI UTASÍTÁS

HASZNÁLATI UTASÍTÁS

Cardalis 2,5 mg/20 mg rágótabletta kutyáknak

Cardalis 5 mg/40 mg rágótabletta kutyáknak

Cardalis 10 mg/80 mg rágótabletta kutyáknak

1. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK, TOVÁBBÁ AMENNYIBEN ETTŐL ELTÉR, A GYÁRTÁSI TÉTELEK FELSZABADÍTÁSÁÉRT FELELŐS GYÁRTÓNAK A NEVE ÉS CÍME

A forgalomba hozatali engedély jogosultja:

Ceva Santé Animale

10, av. de La Ballastière

33500 Libourne

Franciaország

A gyártási tételek felszabadításáért felelős gyártók:

Ceva Santé Animale

Z.I. Très le Bois

22600 Loudéac

Franciaország

Catalent Germany Schorndorf GmbH

Steinbeisstrasse 2

73614 Schorndorf

Németország

2. AZ ÁLLATGYÓGYÁSZATI KÉSZÍTMÉNY NEVE

Cardalis 2,5 mg/20 mg rágótabletta kutyáknak

2,5 mg benazepril-hidroklorid, 20 mg spironolakton

Cardalis 5 mg/40 mg rágótabletta kutyáknak

5 mg benazepril-hidroklorid, 40 mg spironolakton

Cardalis 10 mg/80 mg rágótabletta kutyáknak

10 mg benazepril-hidroklorid, 80 mg spironolakton

3. HATÓANYAGOK ÉS EGYÉB ÖSSZETEVŐK MEGNEVEZÉSE

Egy rágótabletta tartalmaz:

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

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

4. JAVALLAT

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

5. ELLENJAVALLATOK

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

Nem adható tenyésztésbe vont vagy tenyésztésre szánt állatoknak.

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

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

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

6. MELLÉKHATÁSOK

Nagyon ritkán hányásról, hasmenésről, viszketésről, levertségről, étvágytalanságról, ataxiáról, inkoordinált mozgásról, valamint a fáradtság jeleiről számoltak be.

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

A mellékhatások gyakoriságát az alábbi útmutatás szerint kell meghatározni:

- nagyon gyakori (10 kezelt állatból több mint 1-nél jelentkezik)
- gyakori (100 kezelt állatból több mint 1-nél, de kevesebb mint 10-nél jelentkezik)
- nem gyakori (1000 kezelt állatból több mint 1-nél, de kevesebb mint 10-nél jelentkezik)
- ritka (10000 kezelt állatból több mint 1-nél, de kevesebb mint 10-nél jelentkezik)
- nagyon ritka (10000 kezelt állatból kevesebb mint 1-nél jelentkezik, beleértve az izolált eseteket is).

Ha bármilyen mellékhatást észlel, még ha az nem is szerepel ebben a használati utasításban, vagy úgy gondolja, hogy a készítmény nem hatott, értesítse erről a kezelő állatorvost!

7. CÉLÁLLAT FAJOK

Kutya

8. ADAGOLÁS, ALKALMAZÁSI MÓD(OK) CÉLÁLLAT FAJONKÉNT

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

Szájon át alkalmazandó.

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

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

9. A HELYES ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ JAVASLAT

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

10. ÉLELMEZÉS-EGÉSZSÉGÜGYI VÁRAKOZÁSI IDŐ(K)

Nem értelmezhető.

11. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

Gyermekek elől gondosan el kell zárni!

Ez az állatgyógyászati készítmény különleges tárolást nem igényel.

Ezt az állatgyógyászati készítményt csak a csomagoláson az (EXP) után feltüntetett lejárati időn belül szabad felhasználni!

A közvetlen csomagolás első felbontása után felhasználható: 6 hónap.

12. KÜLÖNLEGES FIGYELMEZTETÉS(EK)

A kezelt állatokra vonatkozó különleges óvintézkedések:

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

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

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

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

Az állatok kezelését végző személyre vonatkozó különleges óvintézkedések:

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

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

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

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

Használat után kezet kell mosni.

Vemhesség és laktáció:

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

Gyógyszerkölcsonhatások és egyéb interakciók:

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

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

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

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

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

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

Túladagolás (tünetek, sürgősségi intézkedések, antidotumok):

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

Egészséges kutyákban a javasolt adag hatszoros (1,5 mg benazepril-hidroklorid/ttkg és 12 mg spironolakton/ttkg) és tízszeres (2,5 mg benazepril-hidroklorid/ttkg és 20 mg spironolakton/ttkg), napi egyszeri túladagolása, dóziszfüggően a vörösvérsejtszám enyhe csökkenését okozta. Mindazonáltal, ez

a kismértékű csökkenés átmeneti volt, a vörösvérsejtszám a normál tartományban maradt, és a megállapítást nem tekintették klinikai jelentőségűnek.

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

A Cardalis rágótabletta véletlen túlادagolása esetén nincs speciális antidotum vagy kezelés. Így ilyen esetekben hánytatás, majd gyomormosás (a kockázat értékelése alapján), és az elektrolit-háztartás ellenőrzése javasolt. Kiegészítésként tüneti kezelést, például folyadékterápiát kell alkalmazni.

13. A FEL NEM HASZNÁLT KÉSZÍTMÉNY VAGY HULLADÉKAINAK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK, (AMENNYIBEN SZÜKSÉGESEK)

Kérdezze meg a kezelő állatorvost, hogy milyen módon semmisítse meg a továbbiakban nem szükséges állatgyógyászati készítményeket! Ezek az intézkedések a környezetet védik.

14. A HASZNÁLATI UTASÍTÁS UTOLSÓ JÓVÁHAGYÁSÁNAK IDŐPONTJA

Erről az állatgyógyászati készítményről az Európai Gyógyszerügynökség honlapján részletes információ található: <http://www.ema.europa.eu>

15. TOVÁBBI INFORMÁCIÓK

Kiszerelési egységek

Üvegenként 30 vagy 90 tablettá. Az üvegek biztonsági gyermekzáras kupakkal zártak, és egyedi kartondobozban kerülnek kiszerelésre.

Előfordulhat, hogy nem minden kiszerelés kerül kereskedelmi forgalomba.

Farmakodinámiás tulajdonságok

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

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

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

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

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

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