

ПРИЛОЖЕНИЕ I
КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

1. НАИМЕНОВАНИЕ НА ВЕТЕРИНАРНОМЕДИЦИНСКИЯ ПРОДУКТ

Cardalis 2,5 mg/20 mg дъвчащи таблетки за кучета
Кардалис 2,5 mg/20 mg дъвчащи таблетки за кучета

Cardalis 5 mg/40 mg дъвчащи таблетки за кучета
Кардалис 5 mg/40 mg дъвчащи таблетки за кучета

Cardalis 10 mg/80 mg дъвчащи таблетки за кучета
Кардалис 10 mg/80 mg дъвчащи таблетки за кучета

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всяка таблетка за дъвчене съдържа:

Активни субстанции:

	Benazepril hydrochloride (HCl)	Spironolactone
Cardalis 2,5 mg/20 mg таблетки	2,5 mg	20 mg
Cardalis 5 mg/40 mg таблетки	5 mg	40 mg
Cardalis 10 mg/80 mg таблетки	10 mg	80 mg

Ексципиенти:

За пълния списък на ексципиентите, виж т. 6.1.

3. ФАРМАЦЕВТИЧНА ФОРМА

Таблетка за дъвчене.

Кафяви овкусени продълговати таблетки за дъвчене с делителна линия.

Таблетките могат да бъдат разделени на еднакви половинки.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Видове животни за които е предназначен ВМП

Кучета.

4.2 Терапевтични показания, определени за отделните видове животни

За лечение на конгестивна сърдечна недостатъчност, причинена от хронично дегенеративно заболяване на клапите при кучета (в комбинация с диуретици, където е необходимо).

4.3 Противопоказания

Да не се използва по време на бременност или лактация (виж т. 4.7).

Да не се използва при животни, използвани или които ще бъдат използвани за развъдни цели.

Да не се използва при кучета, страдащи от хипоадренкортицизъм, хиперкалиемия или хипонатриемия.

Да не се използва съвместно с нестероидни противовъзпалителни средства (НСПВС) при кучета с бъбречна недостатъчност.

Да не се използва при свръхчувствителност към инхибитори на ангиотензин-конвертиращия ензим (АСЕ-инхибитори) или към някой от ексципиентите.

Да не се използва при случаи на сърдечна недостатъчност вследствие на стеноза на аортата или пулмоналната артерия.

4.4 Специални предпазни мерки за всеки вид животни, за които е предназначен ВМП

Няма.

4.5 Специални предпазни мерки при употреба

Специални предпазни мерки за животните при употребата на продукта

Преди започване на комбинирана терапия с benazepril и spironolactone трябва да бъдат преценени бъбречната функция и серумните нива на калия, особено при кучета, които могат да страдат от хипоадренекортицизъм, хиперкалемия или хипонатриемия. За разлика от хората, при кучетата, при проведените клинични опити не е наблюдавано повишаване на случаите на хиперкалиемия при тази комбинация. При кучета с увредена бъбречна функция, обаче се препоръчва редовно проследяване на бъбречната функция и серумните нива на калия, тъй като може да има повишен риск от хиперкалиемия.

Тъй като spironolactone има антиандрогенен ефект, не се препоръчва прилагането на ветеринарномедицинския продукт на подрастващи животни. При проучване за безопасност е наблюдавана обратима атрофия на простатата при мъжките кучета лекувани с препоръчителна доза spironolactone.

Ветеринарномедицинският продукт трябва да се прилага внимателно при пациенти с чернодробна дисфункция, тъй като спиронолактона претърпява дълга чернодробна биотрансформация.

Специални предпазни мерки за лицата, прилагащи ветеринарномедицинския продукт на животните

Хора с установена свръхчувствителност към benazepril или spironolactone трябва да избягват контакт с ветеринарномедицинския продукт.

Бременни жени трябва да работят с продукта много внимателно за да избегнат случайно перорално излагане, защото е установено, че АСЕ-инхибиторите могат да влияят на плода по време на бременността при хората.

При случайно поглъщане, особено при деца, може да доведе до неблагоприятни реакции, като сънливост, гадене, повръщане и диария, и кожни обриви.

При случайно поглъщане, незабавно да се потърси медицински съвет, като на лекаря се предостави листовката или етикета на продукта.

Измийте ръцете си след употреба.

4.6 Неблагоприятни реакции (честота и важност)

Повръщане, диария, сърбеж, летаргия, анорексия, атаксия, нарушение на координацията или признаци на умора са наблюдавани много рядко.

При кучета с хронично бъбречно заболяване беназеприлът може много рядко да повиши плазмените концентрации на креатинин в началото на лечението. Умереното повишаване на плазмените концентрации на креатинин след приложение на АСЕ инхибитори е съвместимо с намаляването на гломерулната хипертония, предизвикана от тези агенти и следователно не е непременно причина за спиране на терапията при липса на други признаци.

Честотата на неблагоприятните реакции се определя чрез следната класификация:

- много чести (повече от 1 на 10 третирани животни, проявяващи неблагоприятни реакции)
- чести (повече от 1, но по-малко от 10 животни на 100 третирани животни)

- не чести (повече от 1, но по-малко от 10 животни на 1,000 третирани животни)
- редки (повече от 1, но по-малко от 10 животни на 10,000 третирани животни)
- много редки (по-малко от 1 животно на 10,000 третирани животни, включително изолирани съобщения).

4.7 Употреба по време на бременност, лактация или яйценосене

Да не се прилага по време на бременност и лактация. Опитите с benazepril и spironolactone при лабораторни животни (плъхове) са показали ембрионална токсичност (малформации на уринарния тракт на плода) при дози, които не са токсични за майката.

4.8 Взаимодействие с други ветеринарномедицински продукти и други форми на взаимодействие

Фуросемидът е бил използван заедно с тази комбинация от benazepril hydrochloride и spironolactone при кучета със сърдечна недостатъчност, без никакви клинични доказателства за неблагоприятни реакции.

Едновременното прилагане на този ветеринарномедицински продукт с други понижаващи кръвното налягане агенти (като блокери на калциевите канали, β -блокери или диуретици), анестетици или седативи може потенциално да доведе до засилване на хипотензивните ефекти.

Едновременното прилагане на този ветеринарномедицински продукт с други запазващи калия продукти (като β -блокери, блокери на калциевите канали, ангиотензин рецепторни блокери) може потенциално да доведе до хиперкалиемия (виж точка 4.5).

Едновременната употреба на НСПВС с този ветеринарномедицински продукт може да намали неговият антихипертензивен ефект, неговият натриуретичен ефект и да увеличи нивото на серумния калий. Затова кучета, третирани едновременно с НСПВС трябва да бъдат внимателно проследявани и правилно хидратирани.

Прилагането на деоксикортикостерон с продукта може да доведе до умерено понижаване на натриуретичния ефект (намаляване на отделянето на натрий с урината) на спиронолактона.

Spironolactone понижава елиминирането на дигоксина и така плазмената концентрация на дигоксина се покачва. Тъй като терапевтичният индекс за дигоксина е много тесен, препоръчва се внимателно следене на кучетата, приемащи заедно дигоксин и комбинацията от benazepril hydrochloride и spironolactone.

Spironolactone може да причини както индукция, така и инхибиране на цитохром P450 ензимите и така може да повлияе метаболизма на други продукти, използващи тези метаболитни пътища. Затова продуктът трябва да бъде използван с повишено внимание с други ветеринарномедицински продукти, които индуцират, инхибират или се метаболизират от тези ензими.

4.9 Доза и начин на приложение

Този комбиниран продукт трябва да бъде използван само при кучета, които се нуждаят от прилагане и на двете активни субстанции в тази фиксирана доза.

Перорално.

Кардалис дъвчащи таблетки трябва да се прилага на кучетата веднъж на ден при доза от 0.25 mg/kg телесна маса (т.м) benazepril hydrochloride и 2 mg/kg т.м. spironolactone, според следната таблица.

Таблетките трябва да се прилагат с храната – поставени в малко храна, като се предлага преди основното хранене или в самата храна. Таблетките съдържат аромат телешко за подобряване на вкуса и при клиничните опити са били приети и консумирани от кучетата доброволно в 92% от случаите когато са били предлагани заедно с или без храна.

Телесна маса на кучето (kg)	Концентрация и брой на таблетките, които да бъдат приложени:		
	Кардалис 2,5 mg/20 mg дъвчащи таблетки	Кардалис 5 mg/40 mg дъвчащи таблетки	Кардалис 10 mg/80 mg дъвчащи таблетки
2,5 - 5	½		
5 - 10	1		
10 - 20		1	
20 - 40			1
40 - 60			1 + ½
60 - 80			2

4.10 Предозиране (симптоми, спешни мерки, антидоти), ако е необходимо

След прилагане на до 10 пъти по-висока от препоръчаната доза (2,5 mg/kg т.м. benazepril hydrochloride, 20 mg/kg т.м. spironolactone) на здрави кучета са били наблюдавани дозо-зависими неблагоприятни реакции (виж т. 4.6).

Всекидневно предозиране при здрави кучета от 6 пъти (1.5 mg/kg т.м. benazepril hydrochloride и 12 mg/kg т.м. спиронолактон) и 10 пъти (2,5 mg/kg т.м. беназеприл хидрохлорид и 20 mg/kg т.м. spironolactone) над препоръчаната доза води до леко дозо-зависимо намаляване на обема на червените кръвни клетки в кръвта. Това съвсем леко намаляване, обаче е преходно и обемът им се възстановява в нормалните граници, така че нападката не се счита да е от клинично значение.

Също така е наблюдавано дозо-зависима, но умерена компенсаторна физиологична хипертрофия на *zona glomerulosa* на надбъбречните жлези при дози 3 пъти и повече от препоръчаната. Тази хипертрофия не изглежда да е свързана с някаква патология и е обратима – изчезва след прекратяване на третирането.

При случайно поглъщане на голямо количество Кардалис дъвчащи таблетки от кучето, няма специфичен антидот или лечение. Тогава се препоръчва предизвикване на повръщане, стомашна промивка (в зависимост от риска) и следене на електролитите. Трябва да бъде осигурено симптоматично лечение, например флуидна терапия.

4.11 Карентен срок

Не е приложимо.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ ОСОБЕНОСТИ

Фармакотерапевтична група: субстанции действащи на ренин-ангиотензиновата система, АСЕ-инхибитори, комбинации.

Ветеринарномедицински Анатомио-Терапевтичен Код: QC09BA07.

5.1 Фармакодинамични свойства

Spironolactone и неговите активни метаболити (включително 7α-тиометил-спиронолактон и канренон) действат като специфични антагонисти на алдостерона и упражняват ефектите си чрез компетативно свързване с минералкортикоидните рецептори, разположени в бъбреците, сърцето и кръвоносните съдове. В бъбреците spironolactone инхибира предизвиканото от

алдостерона задържане на натрий и води до повишаване на екскрецията на натрия и последващо повишаване екскрецията на вода и задържане на калий. Това води до намаляване на екстрацелуларния обем течности и съответно до намаляване претоварването на сърцето и налягането в лявото предсърдие. Резултатът е подобряване на сърдечната функция. Spironolactone предотвратява вредните ефекти на алдостерона върху сърдечносъдовата система. Въпреки, че точният механизъм на действие все още не е добре определен, алдостеронът води до появата на миокардиална фиброза, миокардиално и съдово ремоделиране и ендотелиална дисфункция. Експериментални модели с кучета показват, че дългосрочната терапия с алдостеронов антагонист предотвратява прогресиращата дисфункция на лявата камера и отслабва ремоделирането на лявата камера при кучета с хронична сърдечна недостатъчност.

Benazepril hydrochloride е пролекарство, което се хидролизира *in vivo* в неговият активен метаболит – беназеприлът. Беназеприлатът е мощен и селективен инхибитор на ангиотензин конвертиращият ензим (АСЕ) и така предотвратява превръщането на неактивния ангиотензин I в активен ангиотензин II. Следователно той блокира ефектите на ангиотензин II, включващи вазоконстрикция и на артериите и на вените, задържане на натрий и вода от бъбреците.

Продуктът предизвиква дълготрайно инхибиране на плазмената АСЕ активност при кучета, с над 95% инхибиране при пикова концентрация и значителна активност (>80%), продължаваща 24 часа след дозиране.

Комбинирането на spironolactone и benazepril е полезно, тъй като и двете субстанции действат на ренин-ангиотензин-алдостероновата система (RAAS), но на различни нива по каскадата.

Беназеприлатът, чрез предотвратяване формирането на Ангиотензин II, инхибира вредните ефекти от вазоконстрикцията и стимулираното освобождаване на алдостерона. Освобождаването на алдостерона, обаче, не се контролира напълно от АСЕ-инхибитори, защото Ангиотензин II се образува също така не само чрез АСЕ пътища, като например химаза (феномен, известен като „алдостеронов пробив“). Секрецията на алдостерон може да бъде стимулирана от фактори, различни от Ангиотензин II, особено увеличаване на K⁺ или АСТН. Затова, за да се постигне по-добро инхибиране на вредните последици от свръхактивността на RAAS при сърдечна недостатъчност е препоръчително да се използват алдостеронов антагонисти като spironolactone едновременно с АСЕ инхибитори за специфично блокиране на активността на алдостерона (независимо откъде произхожда) чрез компетативен антагонизъм на минералкортикоидните рецептори. Проведените клинични изпитвания за преживяемостта на кучета с конгестивна сърдечна недостатъчност показват че, фиксираната комбинация увеличава очакваната продължителност на живота при кучетата и намалява с 89 % риска от сърдечна смъртност при кучетата, лекувани със spironolactone в комбинация с benazepril (като hydrochloride) в сравнение с кучета, лекувани само с benazepril (“Смъртност” се определя като смърт или евтаназия вследствие на сърдечна недостатъчност). Тази комбинация също може да доведе до по-бързо намаляване и подобряване на кашлицата, и активността и намаляване на сърдечните тонове и апетита на животните.

Леко покачване на стойностите на алдостерона в кръвта може да бъде наблюдавано при животните по време на лечението. Смята се, че това се дължи на активирането на механизми за обратна връзка без странично клинично последствие. Може да има дозо-зависима хипертрофия на *zona glomerulosa* на надбъбречната жлеза при високи дози. При теренните опити, проведени при кучета с хронично дегенеративно заболяване на клапите, 85,9 % от кучетата са показали добро приемане на терапията (≥90% от предписаните таблетки са успешно приложени) за период от три месеца.

5.2 Фармакокинетични особености

Фармакокинетиката на spironolactone се основава на неговите метаболити, тъй като той е нестабилен при изследване.

Резорбция

След перорално прилагане на spironolactone на кучета е демонстрирано, че три метаболита достигат нива от 32 % до 49 % от приложената доза. Храната повишава бионаличността от 80 % до 90 %. Последващото перорално приложение на 2 до 4 mg/kg увеличава резорбцията линейно над границите на вариране.

След многократни перорални дози от 2 mg spironolactone на kg (с 0.25 mg benazepril hydrochloride на kg) за 7 последователни дни не е наблюдавана акумулация. Стабилни средни C_{max} от 324 $\mu\text{g/L}$ и 66 $\mu\text{g/L}$ са достигнати за първичните метаболити - 7 α -тиометил-спиронолактон и канренон, след съответно 2 и 4 часа. Стабилни нива се достигат на втория ден.

Пикови нива на benazepril hydrochloride се достигат бързо след перорално прилагане и намаляват също бързо, тъй като той се преобразува от чернодробните ензими до беназеприлат. Остатъците непроменен benazepril и хидрофилни метаболити се унищожават. Системната бионаличност на benazepril е непълна поради непълна резорбция и изхвърляне чрез метаболизъм. Няма значителна разлика във фармакокинетиката на беназеприлата когато беназеприлът е бил даден на гладно или след храна.

След многократно перорално прилагане на 0.25 mg benazepril hydrochloride на kg (с 2 mg spironolactone на kg) за 7 последователни дни, пикова концентрация (C_{max} от 52.4 ng/ml) е постигната за T_{max} от 1.4 ч.

Разпределение

Средния обем на разпределение на 7 α -тиометил-спиронолактона и канренона са приблизително съответно 153 L и 177 L.

Средното време на оставане (MRT) на метаболитите варира от 9 до 14 часа и те се разпределят предимно в стомашно-чревния тракт, бъбреците, черния дроб и надбъбречните жлези.

Benazepril и беназеприлатът се разпределят бързо, главно в черния дроб и бъбреците.

Биотрансформация

Spironolactone се метаболизира бързо и цялостно в черния дроб до неговите активни метаболити, 7 α -тиометил-спиронолактон и канренон, които са първичните метаболити при кучето. След едновременно прилагане на spironolactone (2 mg/kg т.м) и benazepril hydrochloride (0.25 mg/kg т.м) терминалните плазмени полуживоти са 7 часа и 6 часа съответно за канренона и 7 α -тиометил-спиронолактона.

Концентрациите на беназеприлата намаляват двуфазно: първоначалната бърза фаза представя елиминирането на свободната субстанция, докато терминалната фаза отразява освобождаването на беназеприлата, който е бил свързан с АСЕ, главно в тъканите. След едновременно прилагане на spironolactone (2 mg/kg т.м) и benazepril hydrochloride (0.25 mg/kg т.м) терминалният плазмен полу-живот на беназеприлата ($t_{1/2}$) е 18 часа. Benazepril и беназеприлатът са екстензивно свързани с плазмените протеини и в тъканите се намират главно в черния дроб и в бъбреците. Повтарящото се прилагане на benazepril води до лека биоаккумуляция на беназеприлатът, като стабилно ниво се постига за няколко дни.

Елиминиране

Spironolactone се екскретира главно чрез неговите метаболити. Плазмените клирънси на канренона и на 7 α -тиометил-спиронолактона са съответно 1.5 L/час/kg т.м. и 0.9 L/час/kg т.м.. След перорално прилагане на радиомаркиран spironolactone на кучета, 70 % от дозата е открита във фекалиите и 20 % в урината.

Беназеприлатът се екскретира чрез жлъчката и урината при кучетата. Клирънсът на беназеприлата при кучетата не се влияе от нарушена бъбречна функция и затова не се налага коригиране на дозата на беназеприлът в случаи на бъбречна недостатъчност.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ОСОБЕНОСТИ

6.1 Списък на ексципиентите

Lactose monohydrate
Cellulose microcrystalline
Povidone K30
Artificial beef flavour
Compressible sugar
Crospovidone
Magnesium stearate

6.2 Основни несъвместимости

Не е приложимо.

6.3 Срок на годност

Срок на годност на крайния ветеринарномедицински продукт: 2 години.
Срок на годност след първо отваряне на първичната опаковка: 6 месеца.

6.4 Специални условия за съхранение на продукта

Този ветеринарномедицински продукт не изисква никакви специални температурни условия за съхранение.

6.5 Вид и състав на първичната опаковка

Бяла пластмасова (HDPE) бутилка с трудна за отваряне от деца капачка в картонена кутия.

Размер на опаковката: 30 или 90 таблетки.

Не всички размери на опаковката могат да бъдат предлагани на пазара.

6.6 Специални мерки за унищожаване на неизползван продукт или остатъци от него

Всеки неизползван ветеринарномедицински продукт или остатъци от него трябва да бъдат унищожени в съответствие с изискванията на местното законодателство.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА ЛИЦЕНЗА ЗА УПОТРЕБА

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

8. НОМЕРА НА ЛИЦЕНЗА ЗА УПОТРЕБА

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

9. ДАТА НА ПЪРВОТО ИЗДАВАНЕ / ПОДНОВЯВАНЕ НА ЛИЦЕНЗА ЗА УПОТРЕБА

Дата на първото издаване на лиценз за употреба: 23/07/2012

Дата на последното подновяване на лиценз за употреба: 08/06/2017

10. ДАТА НА ПОСЛЕДНАТА РЕДАКЦИЯ НА ТЕКСТА

Подробна информация за този продукт може да намерите на интернет страницата на Европейската Агенция по Лекарствата <http://www.ema.europa.eu/>.

ЗАБРАНА ЗА ПРОДАЖБА, СНАБДЯВАНЕ И/ИЛИ УПОТРЕБА

Не е приложимо.

ПРИЛОЖЕНИЕ II

- A. ПРОИЗВОДИТЕЛИ ОТГОВОРНИ ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДАТА**
- Б. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ В ЛИЦЕНЗА ЗА УПОТРЕБА НА ВМП, ОТНАСЯЩИ СЕ ДО ПРЕДЛАГАНЕТО ИЛИ УПОТРЕБАТА МУ**
- В. СТАТУС НА МДСОК**

А. ПРОИЗВОДИТЕЛИ ОТГОВОРНИ ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДАТА

Име и адрес на производителя, отговорен за освобождаването на партидите за продажба

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

Catalent Germany Schorndorf GmbH
Steinbeisstrasse 2
D-73614 Schorndorf
Germany

В отпечатаната листовка на ветеринарномедицинския продукт трябва да фигурира име и адрес на производителя, отговорен за освобождаването на съответната партида за продажба.

**Б. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ В ЛИЦЕНЗА ЗА УПОТРЕБА НА ВМП,
ОТНАСЯЩИ СЕ ДО ПРЕДЛАГАНЕТО ИЛИ УПОТРЕБАТА МУ**

Да се отпуска само по лекарско предписание.

В. СТАТУС НА МДСОК

Не е приложимо.

ПРИЛОЖЕНИЕ III
ЕТИКЕТ И ЛИСТОВКА

А. ЕТИКЕТ

ИНФОРМАЦИЯ, КОЯТО СЕ ИЗПИСВА ВЪРХУ ВЪНШНАТА ОПАКОВКА

Картонена кутия с 1 бутилка от 30 таблетки

Картонена кутия с 1 бутилка от 90 таблетки

1. НАИМЕНОВАНИЕ НА ВЕТЕРИНАРНОМЕДИЦИНСКИЯ ПРОДУКТ

Cardalis 2,5 mg/20 mg дъвчащи таблетки за кучета

Кардалис 2,5 mg/20 mg дъвчащи таблетки за кучета

Cardalis 5 mg/40 mg дъвчащи таблетки за кучета

Кардалис 5 mg/40 mg дъвчащи таблетки за кучета

Cardalis 10 mg/80 mg дъвчащи таблетки за кучета

Кардалис 10 mg/80 mg дъвчащи таблетки за кучета

benazepril HCl/spironolactone

2. СЪДЪРЖАНИЕ НА АКТИВНИТЕ СУБСТАНЦИИ

benazepril HCl 2,5 mg, spironolactone 20 mg

benazepril HCl 5 mg, spironolactone 40 mg

benazepril HCl 10 mg, spironolactone 80 mg

3. ФАРМАЦЕВТИЧНА ФОРМА

Таблетка за дъвчене.

4. РАЗМЕР НА ОПАКОВКАТА

30 таблетки

90 таблетки

5. ВИДОВЕ ЖИВОТНИ ЗА КОИТО Е ПРЕДНАЗНАЧЕН ВМП

Кучета.

6. ТЕРАПЕВТИЧНИ ПОКАЗАНИЯ

7. МЕТОД И НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ

Преди употреба прочети листовката.

8. КАРЕНТЕН СРОК

9. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

Преди употреба прочети листовката.

10. СРОК НА ГОДНОСТ

EXP: (месец/година)

След отваряне използвай в рамките на 6 месеца.

11. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ ЗА СЪХРАНЕНИЕ

12. СПЕЦИАЛНИ МЕРКИ ЗА УНИЩОЖАВАНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАН ПРОДУКТ ИЛИ ОСТАТЪЦИ ОТ НЕГО, АКО ИМА ТАКИВА

Унищожаване: прочети листовката.

13. НАДПИСЪТ “САМО ЗА ВЕТЕРИНАРНОМЕДИЦИНСКА УПОТРЕБА” И УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ОТНОСНО РАЗПРОСТРАНЕНИЕТО И УПОТРЕБАТА, АКО Е ПРИЛОЖИМО

Само за ветеринарномедицинска употреба. Да се отпуска само по лекарско предписание.

14. НАДПИСЪТ “ДА СЕ СЪХРАНЯВА ДАЛЕЧ ОТ ПОГЛЕДА И НА НЕДОСТЪПНИ ЗА ДЕЦА МЕСТА”

Да се съхранява далеч от погледа и на недостъпни за деца места.

15. ИМЕ И ПОСТОЯНЕН АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА ЛИЦЕНЗА ЗА УПОТРЕБА

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

16. НОМЕРА НА ЛИЦЕНЗА ЗА УПОТРЕБА НА ВМП

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

17. ПАРТИДЕН НОМЕР

Lot:

ИНФОРМАЦИЯ, КОЯТО СЕ ИЗПИСВА ВЪРХУ ПЪРВИЧНАТА ОПАКОВКА

Бутилка с 30 таблетки

Бутилка с 90 таблетки

1. НАИМЕНОВАНИЕ НА ВЕТЕРИНАРНОМЕДИЦИНСКИЯ ПРОДУКТ

Cardalis 2,5 mg/20 mg дъвчащи таблетки за кучета

Кардалис 2,5 mg/20 mg дъвчащи таблетки за кучета

Cardalis 5 mg/40 mg дъвчащи таблетки за кучета

Кардалис 5 mg/40 mg дъвчащи таблетки за кучета

Cardalis 10 mg/80 mg дъвчащи таблетки за кучета

Кардалис 10 mg/80 mg дъвчащи таблетки за кучета

benazepril HCl/spironolactone

2. КОЛИЧЕСТВО НА АКТИВНИТЕ СУБСТАНЦИИ

benazepril HCl/ 2,5 mg, spironolactone 20 mg

benazepril HCl/ 5 mg, spironolactone 40 mg

benazepril HCl/ 10 mg, spironolactone 80 mg

3. СЪДЪРЖАНИЕ СПРЯМО МАСА, ОБЕМ ИЛИ БРОЙ НА ЕДИНИЧНИТЕ ДОЗИ

30 таблетки

90 таблетки

4. НАЧИНИ НА ПРИЛОЖЕНИЕ

5. КАРЕНТЕН СРОК

6. ПАРТИДЕН НОМЕР

Lot:

7. СРОК НА ГОДНОСТ

EXP: (месец/година)

8. НАДПИСЪТ “САМО ЗА ВЕТЕРИНАРНОМЕДИЦИНСКА УПОТРЕБА”

Само за ветеринарномедицинска употреба

В. ЛИСТОВКА

ЛИСТОВКА:

Cardalis 2,5 mg/20 mg дъвчащи таблетки за кучета
Кардалис 2,5 mg/20 mg дъвчащи таблетки за кучета
Cardalis 5 mg/40 mg дъвчащи таблетки за кучета
Кардалис 5 mg/40 mg дъвчащи таблетки за кучета
Cardalis 10 mg/80 mg дъвчащи таблетки за кучета
Кардалис 10 mg/80 mg дъвчащи таблетки за кучета

1. ИМЕ И ПОСТОЯНЕН АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА ЛИЦЕНЗА ЗА УПОТРЕБА И НА ПРОИЗВОДИТЕЛЯ, АКО ТЕ СА РАЗЛИЧНИ

Притежател на лиценза за употреба:

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

Производители, отговорни за освобождаване на партидата:

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

Catalent Germany Schorndorf GmbH
Steinbeisstrasse 2
73614 Schorndorf
Germany

2. НАИМЕНОВАНИЕ НА ВЕТЕРИНАРНОМЕДИЦИНСКИЯ ПРОДУКТ

Cardalis 2,5 mg/20 mg дъвчащи таблетки за кучета
Benazepril hydrochloride 2,5 mg, spironolactone 20 mg

Cardalis 5 mg/40 mg дъвчащи таблетки за кучета
Benazepril hydrochloride 5 mg, spironolactone 40 mg

Cardalis 10 mg/80 mg дъвчащи таблетки за кучета
Benazepril hydrochloride 10 mg, spironolactone 80 mg

3. СЪДЪРЖАНИЕ НА АКТИВНИТЕ СУБСТАНЦИИ И ЕКСЦИПИЕНТИТЕ

Всяка таблетка за дъвчене съдържа:

	Benazepril hydrochloride (HCl)	Spironolactone
Cardalis 2,5 mg/20 mg таблетки	2,5 mg	20 mg
Cardalis 5 mg/40 mg таблетки	5 mg	40 mg
Cardalis 10 mg/80 mg таблетки	10 mg	80 mg

Таблетките са кафяви, овкусени, продълговати, с делителна линия и са дъвчащи.

4. ТЕРАПЕВТИЧНИ ПОКАЗАНИЯ

За лечение на конгестивна сърдечна недостатъчност, причинена от хронично дегенеративно заболяване на клапите при кучета (в комбинация с диуретици, където е необходимо).

5. ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

Да не се използва по време на бременност или лактация (виж т. „Бременност и лактация”).

Да не се използва при животни, използвани или които ще бъдат използвани за развъдни цели.

Да не се използва при кучета, страдащи от хипоадренокортицизъм, хиперкалиемия или хипонатриемия.

Да не се използва съвместно с Нестероидни противовъзпалителни средства (НСПВС) при кучета с бъбречна недостатъчност.

Да не се използва при свръхчувствителност към инхибитори на ангиотензин-конвертиращия ензим (АСЕ-инхибитори) или към някой от ексципиентите.

Да не се използва при случаи на сърдечна недостатъчност вследствие на стеноза на аортата или пулмоналната артерия.

6. НЕБЛАГОПРИЯТНИ РЕАКЦИИ

Повръщане, диария, сърбеж, летаргия, анорексия, атаксия, нарушение на координацията или признаци на умора са наблюдавани много рядко.

При кучета с хронично бъбречно заболяване беназеприлът може много рядко да повиши плазмените концентрации на креатинин в началото на лечението. Умереното повишаване на плазмените концентрации на креатинин след приложение на АСЕ инхибитори е съвместимо с намаляването на гломерулната хипертония, предизвикана от тези агенти и следователно не е непременно причина за спиране на терапията при липса на други признаци.

Честотата на неблагоприятните реакции се определя чрез следната класификация:

- много чести (повече от 1 на 10 третирани животни, проявяващи неблагоприятни реакции)
- чести (повече от 1, но по-малко от 10 животни на 100 третирани животни)
- не чести (повече от 1, но по-малко от 10 животни на 1,000 третирани животни)
- редки (повече от 1, но по-малко от 10 животни на 10,000 третирани животни)
- много редки (по-малко от 1 животно на 10,000 третирани животни, включително изолирани съобщения).

Ако забележите някакви неблагоприятни реакции, включително и такива, които не са описани в тази листовка или мислите, че ветеринарномедицинския продукт не работи, моля да уведомите Вашия ветеринарен лекар.

7. ВИДОВЕ ЖИВОТНИ, ЗА КОИТО Е ПРЕДНАЗНАЧЕН ВМП

Кучета.

8. ДОЗА И НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ

Този комбиниран продукт трябва да бъде използван само при кучета, които се нуждаят от прилагане и на двете активни субстанции в тази фиксирана доза.

Перорално.

Кардалис дъвчащи таблетки трябва да се прилага на кучетата веднъж на ден при доза от 0.25 mg/kg телесна маса (т.м) benazepril hydrochloride и 2 mg/kg т.м. spironolactone, според следната таблица.

Телесна маса на кучето (kg)	Концентрация и брой на таблетките, които да бъдат приложени:		
	Кардалис 2,5 mg/20 mg дъвчащи таблетки	Кардалис 5 mg/40 mg дъвчащи таблетки	Кардалис 10 mg/80 mg дъвчащи таблетки
2,5 - 5	½		
5 - 10	1		
10 - 20		1	
20 - 40			1
40 - 60			1 + ½
60 - 80			2

9. СЪВЕТ ЗА ПРАВИЛНО ПРИЛОЖЕНИЕ

Таблетките трябва да се прилагат с храната – поставени в малко храна, като се предлага преди основното хранене или в самата храна. Таблетките съдържат аромат телешко за подобряване на вкуса и при клиничните опити са били приети и консумирани от кучетата доброволно в 92% от случаите когато са били предлагани заедно с или без храна.

10. КАРЕНТЕН СРОК

Не е приложимо.

11. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ ЗА СЪХРАНЕНИЕ НА ПРОДУКТА

Да се съхранява далеч от погледа и на недостъпни за деца места.

Този ветеринарномедицински продукт не изисква никакви специални температурни условия за съхранение.

Да не се използва този ветеринарномедицински продукт след изтичане срока на годност, посочен върху опаковката.

Срок на годност след първото отваряне на бутилката: 6 месеца.

12. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ

Специални предпазни мерки за животните при употребата на продукта:

Преди започване на комбинирана терапия с benazepril (hydrochloride) и spironolactone, трябва да бъдат преценени бъбречната функция и серумните нива на калия, особено при кучета, които могат да страдат от хипоадренокортицизъм, хиперкалемия или хипонатриемия. За разлика от хората, при кучетата, при проведените клинични опити не е наблюдавано повишаване на случаите на хиперкалиемия при тази комбинация. При кучета с увредена бъбречна функция, обаче се препоръчва редовно проследяване на бъбречната функция и серумните нива на калия тъй като може да има повишен риск от хиперкалиемия.

Тъй като spironolactone има антиандрогенен ефект, не се препоръчва прилагането на ветеринарномедицинския продукт на подрастващи животни.

При проучване за безопасност е наблюдавана обратима атрофия на простатата при мъжките кучета лекувани с препоръчителна доза spironolactone.

Ветеринарномедицинският продукт трябва да се прилага внимателно при пациенти с чернодробна дисфункция, тъй като спиронолактона претърпява дълга чернодробна биотрансформация.

Специални предпазни мерки за лицата, прилагащи ветеринарномедицинския продукт на животните:

Хора с установена свръхчувствителност към benazepril или spironolactone трябва да избягват контакт с ветеринарномедицинския продукт.

Бременни жени трябва да работят с продукта много внимателно за да избегнат случайно перорално излагане, защото е установено, че АСЕ-инхибиторите могат да влияят на плода по време на бременността при хората.

При случайно поглъщане, особено при деца, може да доведе до неблагоприятни реакции, като сънливост, гадене, повръщане и диария, и кожни обриви.

При случайно поглъщане, незабавно да се потърси медицински съвет, като на лекаря се предостави листовката или етикета на продукта.

Измийте ръцете си след употреба.

Бременност и лактация:

Да не се прилага по време на бременност и лактация. Опитите с benazepril (as hydrochloride) и spironolactone при лабораторни животни (плъхове) са показали ембрионална токсичност (малформации на уринарния тракт на плода) при дози, които не са токсични за майката.

Взаимодействие с други ветеринарномедицински продукти и други форми на взаимодействие:
Фуросемидът е бил използван заедно с тази комбинация от benazepril (hydrochloride) и spironolactone при кучета със сърдечна недостатъчност, без никакви клинични доказателства за неблагоприятни реакции.

Едновременното прилагане на този ветеринарномедицински продукт с други понижаващи кръвното налягане агенти (като блокери на калциевите канали, β-блокери или диуретици), анестетици или седативи може потенциално да доведе до засилване на хипотензивните ефекти. Едновременното прилагане на този ветеринарномедицински продукт с други запазващи калия продукти (като β-блокери, блокери на калциевите канали, ангиотензин рецепторни блокери) може потенциално да доведе до хиперкалиемия (вижте точка Специални предпазни мерки за животните при употребата на продукта).

Едновременната употреба на НСПВС с този ветеринарномедицински продукт може да намали неговият антихипертензивен ефект, неговият натриуретичен ефект и да увеличи нивото на серумния калий. Затова кучета, третирани едновременно с НСПВС трябва да бъдат внимателно проследявани и правилно хидратирани.

Прилагането на деоксикортикостерон с продукта може да доведе до умерено понижаване на натриуретичния ефект (намаляване на отделянето на натрий с урината) на spironolactone. Spironolactone понижава елиминирането на дигоксина и така плазмената концентрация на дигоксина се покачва. Тъй като терапевтичният индекс за дигоксина е много тесен, препоръчва се внимателно следене на кучетата, приемащи заедно дигоксин и комбинацията от benazepril (hydrochloride) и spironolactone.

Spironolactone може да причини както индукция, така и инхибиране на цитохром Р450 ензимите и така може да повлияе метаболизма на други продукти, използващи тези метаболитни пътища. Затова продуктът трябва да бъде използван с повишено внимание с други ветеринарномедицински продукти, които индуцират, инхибират или се метаболизират от тези ензими.

Предозиране (симптоми, спешни мерки, антидоти):

След прилагане на до 10 пъти по-висока от препоръчаната доза (2,5 mg/kg т.м. benazepril hydrochloride, 20 mg/kg spironolactone) на здрави кучета са били наблюдавани дозо-зависимите неблагоприятни реакции, посочени в точка „Неблагоприятни реакции”.

Всекидневно предозиране при здрави кучета от 6 пъти (1.5 mg/kg т.м. benazepril hydrochloride и 12 mg/kg т.м. spironolactone) и 10 пъти (2,5 mg/kg т.м. benazepril hydrochloride и 20 mg/kg т.м. spironolactone) над препоръчаната доза води до леко дозо-зависимо намаляване на обема на червените кръвни клетки в кръвта. Това съвсем леко намаляване, обаче е преходно и обемът им се възстановява в нормалните граници, така че находката не се счита да е от клинично значение.

Също така е наблюдавано дозо-зависима, но умерена компенсаторна физиологична хипертрофия на *zona glomerulosa* на надбъбречните жлези при дози 3 пъти и повече от препоръчаните. Тази хипертрофия не изглежда да е свързана с някаква патология и е обратима – изчезва след прекратяване на третирането.

При случайно поглъщане на голямо количество таблетки Кардалис дъвчащи таблетки от кучето, няма специфичен антидот или лечение. Тогава се препоръчва предизвикване на повръщане, стомашна промивка (в зависимост от риска) и следене на електролитите. Трябва да бъде осигурено симптоматично лечение, например флуидна терапия.

13. СПЕЦИАЛНИ МЕРКИ ЗА УНИЩОЖАВАНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАН ПРОДУКТ ИЛИ ОСТАТЪЦИ ОТ НЕГО, АКО ИМА ТАКИВА

Попитайте Вашия ветеринарен лекар какво да правите с ненужните ВМП. Тези мерки ще помогнат за опазване на околната среда.

14. ДАТА НА ПОСЛЕДНАТА РЕДАКЦИЯ НА ТЕКСТА

Подробна информация за този ветеринарномедицински продукт може да намерите на интернет страницата на Европейската Агенция по Лекарствата <http://www.ema.europa.eu/>.

15. ДОПЪЛНИТЕЛНА ИНФОРМАЦИЯ

Размери на опаковката:

Картонена кутия, съдържаща бутилка с 30 или 90 таблетки, затворени с обезопасени за деца капачки.

Не всички размери на опаковката могат да бъдат предлагани на пазара.

Фармакодинамични свойства

Spironolactone и неговите активни метаболити (включително 7 α -тиометил-спиронолактон и канренон) действат като специфични антагонисти на алдостерона и упражняват ефектите си чрез компетативно свързване с минералкортикоидните рецептори, разположени в бъбреците, сърцето и кръвоносните съдове. В бъбреците spironolactone инхибира предизвиканото от алдостерона задържане на натрий и води до повишаване на екскрецията на натрия и последващо повишаване екскрецията на вода и задържане на калий. Това води до намаляване на екстрацелуларния обем течности и съответно до намаляване претоварването на сърцето и налягането в лявото предсърдие. Резултатът е подобряване на сърдечната функция. Spironolactone предотвратява вредните ефекти на алдостерона върху сърдечносъдовата система. Въпреки, че точният механизъм на действие все още не е добре определен, алдостеронът води до появата на миокардиална фиброза, миокардиално и съдово ремоделиране, и ендотелиална дисфункция. Експериментални модели с кучета показват, че дългосрочната терапия с алдостеронов антагонист предотвратява прогресиращата дисфункция на лявата камера и отслабва ремоделирането на лявата камера при кучета с хронична сърдечна недостатъчност. Benazepril hydrochloride е пролекарство, което се хидролизира *in vivo* в неговият активен метаболит – беназеприлат. Беназеприлатът е мощен и селективен инхибитор на ангиотензин конвертиращият ензим (ACE) и така предотвратява превръщането на неактивния ангиотензин I

в активен ангиотензин II. Следователно той блокира ефектите на ангиотензин II, включващи вазоконструкция и на артериите и на вените, задържане на натрий и вода от бъбреците. Продуктът предизвиква дълготрайно инхибиране на плазмената АСЕ активност при кучета, с над 95% инхибиране при пиков концентрация и значителна активност (>80%), продължаваща 24 часа след дозиране.

Комбинирането на spironolactone и benazepril е полезно, тъй като и двете субстанции действат на ренин-ангиотензин-алдостероновата система (RAAS), но на различни нива по каскадата. Benazepril, чрез предотвратяване формирането на Ангиотензин II, инхибира вредните ефекти от вазоконстрикцията и стимулираното освобождаване на алдостерона.

Освобождаването на алдостерона, обаче, не се контролира напълно от АСЕ-инхибитори, защото Ангиотензин II се образува също така не само чрез АСЕ пътища, като например химаза (феномен, известен като „алдостеронов пробив“). Секрецията на алдостерон може да бъде стимулирана от фактори, различни от Ангиотензин II, особено увеличаване на K⁺ или АСТН. Затова, за да се постигне по-добро инхибиране на вредните последствия от свръхактивността на RAAS при сърдечната недостатъчност, е препоръчително да се използват алдостеронов антагонисти като spironolactone едновременно с АСЕ инхибитори за специфично блокиране на активността на алдостерона (независимо откъде произхожда) чрез компетативен антагонизъм на минералкортикоидните рецептори. Проведените клинични изпитвания за преживяемостта на кучета с конгестивна сърдечна недостатъчност показват че, фиксираната комбинация увеличава очакваната продължителност на живота при кучетата и намалява с 89 % риска от сърдечна смъртност при кучетата, лекувани със spironolactone в комбинация с benazepril (as hydrochloride) в сравнение с кучета, лекувани само с benazepril (“Смъртност” се определя като смърт или евтаназия вследствие на сърдечна недостатъчност).

Тази комбинация също може да доведе до по-бързо намаляване и подобряване на кашлицата, и активността и намаляване на сърдечните тонове и апетита на животните.

Леко покачване на стойностите на алдостерона в кръвта може да бъде наблюдавано при животните по време на лечението. Смята се, че това се дължи на активирането на механизми за обратна връзка без странично клинично последствие. Може да има дозо-зависима хипертрофия на *zona glomerulosa* на надбъбречната жлеза при високи дози. При теренните опити, проведени при кучета с хронично дегенеративно заболяване на клапите, 85,9 % от кучетата са показали добро приемане на терапията ($\geq 90\%$ от предписаните таблетки са успешно приложени) за период от три месеца.