

LIITE I
VALMISTEYHTEENVETO

1. ELÄINLÄÄKKEEN NIMI

Cardalis 2,5 mg/20 mg purutabletit koiralle

Cardalis 5 mg/40 mg purutabletit koiralle

Cardalis 10 mg/80 mg purutabletit koiralle

2. LAADULLINEN JA MÄÄRÄLLINEN KOOSTUMUS

Yksi purutabletti sisältää:

Vaikuttavat aineet:

	Benatsepriilihydrokloridi (HCl) (benazeprili HCl)	Spiroonolaktoni (spironolactonum)
Cardalis 2,5 mg/20 mg purutabletit	2,5 mg	20 mg
Cardalis 5 mg/40 mg purutabletit	5 mg	40 mg
Cardalis 10 mg/80 mg purutabletit	10 mg	80 mg

Apuaineet:

Apuaineiden ja muiden ainesosien laadullinen koostumus
Laktoosimonohydraatti
Selluloosa, mikrokiteinen
Povidoni K30
Keinotekoinen liha-aromi
Sokeripuriste
Krospovidoni
Magnesiumstearaatti

Suun kautta nautittavat ruskeat, pitkänomaiset, pureskeltavat tabletit, joissa on jakoviiva.

Purutabletin voi jakaa kahteen yhtä suureen osaan.

3. KLIINiset TIEDOT

3.1 Kohde-eläinlaji(t)

Koira.

3.2 Käyttöaiheet kohde-eläinlajeittain

Kroonisesta degeneratiivisesta läppäsairaudesta johtuvan kongestiivisen sydämen vajaatoiminnan hoito koirilla silloin, kun samanaikainen nesteenoistohoito on tarkoituksenmukainen.

3.3 Vasta-aiheet

Ei saa käyttää tiineyden tai imettämisen aikana (katso kohta 3.7)

Ei saa käyttää siitoskoirille tai siitokseen aiotuille koirille.

Ei saa käyttää koirille, joilla on hypoadrenokortisismi, hyperkalemia (veren kaliumrunsas) tai hyponatremia (veren natriumvajaas).

Ei saa antaa yhdessä steroideihin kuulumattomien tulehduskipulääkkeiden (NSAID) kanssa koirille, joilla on munuaisten vajaatoiminta.

Ei saa käyttää tapauksissa, joissa esiintyy yliherkkyyttä angiotensiiniä muuttavan entsyymin estäjille (ACE-estäjät) tai apuaineille.

Ei saa käyttää, jos on todettu sydämen vajaatoiminta, joka johtuu aortta- tai keuhkohtaumasta.

3.4 Erityisvaroitukset

Ei ole.

3.5 Käyttöön liittyvät erityiset varotoimet

Erityiset varotoimet, jotka liittyvät turvalliseen käyttöön kohde-eläinlajeilla:

Munuaisten toiminta ja seerumin kaliumpitoisuus on määritettävä ennen kuin hoito benatsepriililla ja spironolaktonilla aloitetaan, varsinkin koirilla, joilla saattaa olla hypoadrenokortisismi, hyperkalemia tai hyponatemia. Tällä lääkeaineyhdistelmällä suoritetuissa kliinisissä kokeissa koirilla ei havaittu hyperkalemian esiintyvyyden lisääntymistä, toisin kuin ihmisillä. Munuaisten toiminnan ja seerumin kaliumpitoisuuden säännöllistä seuranta suositellaan kuitenkin koirilla, joilla on munuaisten vajaatoimintaa, sillä niillä saattaa esiintyä lisääntynyt hyperkalemian vaara tällä eläinlääkkeellä hoidettaessa.

Spironolaktonin antiandrogenisistä vaikutuksista johtuen tätä eläinlääkettä ei suositella kasvaville koirille.

Kohde-eläimille tehdyssä turvallisuustutkimuksessa havaittiin kastroimattomilla uroskoirilla ohimenevää eturauhasen surkastumista hoidettaessa spironolaktonin suositellulla annoksella.

Eläinlääkettä tulee käyttää varoen koirilla, joilla on maksan vajaatoiminta, koska se voi muuttaa spironolaktonin muuntumista maksassa.

Erityiset varotoimenpiteet, joita eläinlääkettä eläimille antavan henkilön on noudatettava:

Henkilöiden, jotka ovat yliherkkiä benatsepriilille tai spironolaktonille, tulee välttää kosketusta eläinlääkkeen kanssa.

Raskaana olevien naisten tulisi erityisesti välttää vahingossa suun kautta tapahtuvaa altistusta, koska ACE-estäjien on todettu vaikuttavan syntymättömään lapseen.

Eläinlääkkeen nieleminen vahingossa saattaa etenkin lapsilla aiheuttaa haittavaikutuksia, kuten uneliaisuutta, pahoinvointia ja oksentelua ja ripulia, sekä ihottumaa.

Jos vahingossa nielet eläinlääkettä, käänny välittömästi lääkärin puoleen ja näytä hänelle pakkausseloste tai myyntipäällys.

Pese kädet käytön jälkeen.

Erityiset varotoimet, jotka liittyvät ympäristön suojeluun:

Ei oleellinen.

3.6 Haittatapahtumat

Koira.

Hyvin harvinainen (< 1 eläin 10 000 hoidetusta eläimestä, yksittäiset ilmoitukset mukaan luettuina):	Oksentelu, ripuli Kutina Letargia, uupumus, ruokahaluttomuus Ataksia, koordinaatiohäiriöt Kreatiniinipitoisuuden suureneminen ¹
---	--

¹Benatsepriili saattaa hyvin harvinaisissa tapauksissa hoidon alussa suurentaa plasman kreatiniinipitoisuutta koirilla, joilla on pitkäaikainen munuaissairaus. Plasman kreatiniinipitoisuuden kohtalainen suureneminen ACE-estäjien annon jälkeen on yhteneväistä sen kanssa, että nämä aineet alentavat glomerulaarista hypertensiota. Hoitoa ei siis välttämättä tarvitse lopettaa pitoisuuden suurenemisen vuoksi, jos muita merkkejä ei ole.

Haittatapahtumista ilmoittaminen on tärkeää. Se mahdollistaa eläinlääkkeen turvallisuuden jatkuvan seurannan. Ilmoitukset lähetetään mieluiten eläinlääkärin kautta joko myyntiluvan haltijalle tai sen paikalliselle edustajalle tai kansalliselle toimivaltaiselle viranomaiselle kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta. Lisätietoja yhteystiedoista on pakkausselosteessa.

3.7 Käyttö tiineyden, imetyksen tai muninnan aikana

Tiineys ja laktatio:

Ei saa käyttää tiineyden tai imetyksen aikana. Sikiölle myrkyllisiä vaikutuksia (sikiön virtsateiden epämuodostuma) on todettu benatsepriilitutkimuksissa laboratorioeläimillä (rotta) pitoisuuksilla, jotka eivät vahingoita emää.

3.8 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Furosemidia on käytetty tämän benatsepriilihydrokloridi- ja spironolaktoniyhdistelmän kanssa koirilla, joilla on sydämen vajaatoiminta, ilman kliinisiä merkkejä haitallisista yhteisvaikutuksista.

Tämän eläinlääkkeen samanaikainen anto muiden verenpainetta alentavien lääkkeiden (esim. kalsiumkanavasalpaajat, beetasalpaajat tai diureetit), anesteettien tai sedatiivien kanssa saattaa mahdollisesti johtaa lisääntyneeseen verenpaineen alenemiseen.

Tämän eläinlääkkeen samanaikainen anto muun kaliumia säästävän lääkityksen (kuten beetasalpaajien, kalsiumkanavasalpaajien, angiotensiinireseptorien salpaajien) kanssa saattaa mahdollisesti johtaa hyperkalemiaan (katso kohta 3.5)

NSAID:ien samanaikainen käyttö tämän eläinlääkkeen kanssa saattaa vähentää sen verenpainetta laskevaa vaikutusta, natriureettista vaikutusta ja lisätä seerumin kaliumpitoisuutta. Siksi koiria, joita hoidetaan samanaikaisesti jollain NSAID:lla, tulisi seurata tarkkaan ja niiden nestetasapainosta tulisi huolehtia.

Deoksikortikosteronin anto eläinlääkkeen kanssa saattaa johtaa spironolaktonin natriureettisten vaikutusten lievään vähenemiseen (virtsan natriumerityksen väheneminen).

Spironolaktoni vähentää digoksiinin poistumista ja lisää siten digoksiinin pitoisuutta plasmassa. Koska digoksiinin terapeutinen indeksi on hyvin kapea, on suositeltavaa seurata tarkkaan koiria, jotka saavat sekä digoksiinia että benatsepriilihydrokloridin ja spironolaktonin yhdistelmää.

Spironolaktoni saattaa aiheuttaa sekä sytokromi P450-entsyymien induktion että eston ja voi vaikuttaa muiden tätä aineenvaihduntareittiä käyttävien lääkkeiden metaboliaan. Siksi eläinlääkettä tulisi käyttää varoen muiden eläinlääkkeiden kanssa, jotka indusoivat tai estävät näitä entsyymejä tai joita nämä entsyymit metaboloivat.

3.9 Antoreitit ja annostus

Suun kautta.

Tätä yhdistelmäeläinlääkettä tulisi käyttää koirilla, jotka tarvitsevat molempia vaikuttavia aineita annettuina samanaikaisesti tällä määräännöksellä.

Purutabletteja tulisi antaa koiralle kerran päivässä annoksella 0,25 mg benatsepriilihydrokloridia ja 2 mg spironolaktonia painokiloa kohti seuraavan annostustaulukon mukaisesti.

Purutabletit tulisi antaa ruuan kanssa, joko sekoitettuna pieneen ruokamäärään, joka annetaan koiralle juuri ennen pääruoka-annosta tai itse ruoka-annoksen seassa. Purutabletit sisältävät naudanlihan makuista maustetta, jotta tabletit ovat maukkaampia. Degeneratiivisesta läppäsairaudesta kärsiville koirille tehty kenttätutkimus osoitti, että koirat söivät purutabletit vapaaehtoisesti kokonaan 92 % antokerroista annettaessa tabletti ruoan kanssa tai ilman ruokaa.

Koiran elopaino (kg)	Annettavien purutablettien vahvuus ja määrä:		
	Cardalis 2,5 mg/20 mg purutabletit	Cardalis 5 mg/40 mg purutabletit	Cardalis 10 mg/80 mg purutabletit
2,5 - 5	½		
5 - 10	1		
10 - 20		1	
20 - 40			1
40 -60			1 + ½
60 - 80			2

3.10 Yliannostuksen oireet (sekä tarvittaessa toimenpiteet hätätilanteessa ja vasta-aineet)

Kun terveille koirille annettiin suositusannokseen verrattuna 10-kertainen annos (2,5 mg/kg benatsepriilihydrokloridia, 20 mg/kg spironolaktonia), havaittiin annoksesta riippuvia haittatapahtumia (katso kohta 3.6).

Terveille koirille annetut päivittäiset yliannostukset eli 6-kertainen (1,5 mg/kg benatsepriilihydrokloridia ja 12 mg/kg spironolaktonia) ja 10-kertainen (2,5 mg/kg benatsepriilihydrokloridia ja 20 mg/kg spironolaktonia) suositeltuun annokseen verrattuna, johti vähäiseen annoksesta riippuvaan punasolutilavuuden laskuun.

Tämä hyvin lievä lasku oli ohimenevä, punasolutilavuus pysyi normaaleissa rajoissa ja löydöstä ei pidetty kliinisesti merkittävänä. Lisämunaisten keräsvyöhykkeen (*zona glomerulosa*) annoksesta riippuvaista mutta lievää kompensatorista fysiologista liikakasvua havaittiin myös kolminkertaisilla ja suuremmilla annoksilla suositeltuun annokseen verrattuna. Tämä liikakasvu ei näytä liittyvän mihinkään sairausprosessiin ja sen havaittiin palautuvan hoidon keskeyttämisen jälkeen.

Jos koira on syönyt vahingossa yliannoksen purutabletteja, määrättyä vastalääkettä tai hoitoa ei ole. Siksi on suositeltavaa oksennuttaa koira ja sen jälkeen tehdä vatsahuuhtelu (riippuen riskiarviosta) ja seurata elektrolyyttejä. Lisäksi tulisi antaa oireenmukaista hoitoa, esim. nestehoitoa.

3.11 Käyttöä koskevat erityiset rajoitukset ja erityiset käyttöehdot, mukaan lukien mikrobilääkkeiden ja eläimille tarkoitettujen loislääkkeiden käytön rajoitukset resistenssin kehittymisriskin rajoittamiseksi

Ei oleellinen.

3.12 Varoajat

Ei oleellinen.

4. FARMAKOLOGISET TIEDOT

4.1 ATCvet koodi: QC09BA07

4.2 Farmakodynamiikka

Spironolaktoni ja sen aktiiviset metaboliitit (joihin kuuluvat 7- α -tiometyyli-spironolaktoni ja kanrenoni) toimivat spesifisinä aldosteroniantagonisteina sitoutumalla kilpailevasti munuaisissa, sydämessä ja verisuonissa sijaitseviin mineralokortikoidireseptoreihin. Munuaisissa spironolaktoni estää aldosteronin aiheuttaman natriumin pidätyksen ja siitä johtuvan natriumpitoisuuden nousun, veden erityksen lisääntymisen ja kaliumin pidätyksen. Seurauksena on solunulkoisen nestetilavuuden pieneneminen, mikä vähentää sydämen esikuormitusta ja vasemman eteisen painetta. Tuloksena on sydämen toiminnan tehostuminen. Spironolaktoni ehkäisee aldosteronin vahingollisia vaikutuksia sydän- ja verenkiertojärjestelmään. Aldosteroni lisää sydänlihaksen fibroosia, sydänlihaksen ja verisuonten uudelleen muotoutumista (remodelling) ja endoteelin toimintahäiriötä, vaikka sen toiminnan tarkkaa mekanismia ei vielä tarkasti tunneta. Koirilla tehdyissä kokeellisissa malleissa on osoitettu, että pitkäaikainen aldosteroniantagonistihoido ehkäisee vasemman kammion etenevää toimintahäiriötä ja vasemman kammion uudelleen muotoutumista koirilla, joilla on krooninen sydämen vajaatoiminta.

Benatsepriilihydrokloridi on aihiolääke, joka hydrolysoituu *in vivo* aktiiviseksi metaboliitiksi, benatseprilaatiksi. Benatseprilaation hyvin voimakas ja selektiivinen angiotensiiniä muuttavan entsyymin (ACE) estäjä ja siksi se estää inaktiivisen angiotensiini I:n muuttumisen aktiiviseksi angiotensiini II:ksi. Siksi se salpaa angiotensiini II:n välittämät vaikutukset, mukaan lukien sekä laskimojen että valtimojen supistuminen, munuaisen suorittama natriumin ja veden pidätys.

Eläinlääke saa koirilla aikaan pitkäkestoisen plasman ACE-aktiivisuuden eston, joka on huipussaan yli 95% ja merkittävä vaikutus (>80%) kestää 24 tuntia annostelun jälkeen.

Spironolaktoni- ja benatsepriiliyhdistelmä on hyödyllinen, koska molemmat vaikuttavat reniini-angiotensiini-aldosteroni-järjestelmään (RAAS), mutta eri kohtiin tapahtumasarjassa.

Estämällä angiotensiini II:n muodostumista benatsepriili ehkäisee verisuonten supistumisen vahingollisia vaikutuksia ja aldosteronin vapautumisen stimulaatiota. ACE-estäjät eivät kuitenkaan täysin ehkäise aldosteronin vapautumista, koska angiotensiini-II:ta muodostuu myös ei-ACE-tapahtumasarjassa kuten kymaasin avulla (ilmiö nimeltään ”aldosterone breakthrough”). Aldosteronin eritystä voivat stimuloida myös muut tekijät kuin angiotensiini-II, kuten kohonnut K^+ - tai ACTH-pitoisuus. Jotta saataisiin sydämen vajaatoiminnan aikana tapahtuvan RAAS-järjestelmän yliaktiivisuuden vahingollisten vaikutusten täydellisempi esto, suositellaan aldosteroniantagonistien käyttöä, kuten spironolaktonia samanaikaisesti ACE-estäjien kanssa salpaamaan erityisesti aldosteronin aktiivisuutta (lähteestä riippumatta) mineralokortikoidireseptoreissa antagonismikilpailun avulla. Eloonjäämisaikaa selvittäneet kliiniset tutkimukset osoittivat, että lääkeaineyhdistelmä lisäsi odotettavissa olevaa elinikää koirilla, joilla oli kongestiivinen sydämen vajaatoiminta. Sydänkuolleisuuden suhteellinen riski väheni 89%:lla koirilla, joita oli hoidettu spironolaktoni-benatsepriili(hydrokloridi) yhdistelmällä verrattuna koiriin, joita oli hoidettu ainoastaan benatsepriililla(hydrokloridina) (kuolleisuus luokiteltiin kuolemaksi tai eutanasiaksi sydämen vajaatoiminnan vuoksi). Yskä ja aktiivisuus paranivat myös nopeammin ja sydänäänten ja ruokahalun huononeminen tapahtui hitaammin.

Hoidetuilla eläimillä voidaan todeta lievästi kohonnut veren aldosteronipitoisuus. Tämän arvellaan johtuvan takaisinkytkennän käynnistymisestä ilman vahingollisia kliinisiä vaikutuksia. Korkeilla annoksilla saattaa esiintyä annosriippuvaista lisämunuaisen keräsvyöhykkeen liikakasvua. Degeneratiivisesta läppäsairaudesta kärsivillä koirilla tehdyssä kenttätutkimuksessa 85,9 %:lla koirista todettiin hyvä hoitomyöntyvyys ($\geq 90\%$ määrytyistä purutableteista annettiin onnistuneesti) kolmen kuukauden jakson kuluessa.

4.3 Farmakokinetiikka

Spironolaktonin farmakokinetiikka perustuu sen metaboliitteihin, koska emoyhdiste on epästabiili analyysioissa.

Imeytyminen

Kun koirille annettiin spironolaktonia suun kautta, osoitettiin että kolme metaboliittia saavutti 32–49 % pitoisuuden annetusta annoksesta. Ruoka lisää biologista hyötyosuutta 80–90 %:iin. Suun kautta annettuna annosvälillä 2–4 mg/kg imeytyminen lisääntyy lineaarisesti.

Seitsemänä peräkkäisenä päivänä annettujen useiden 2 mg/kg spironolaktoniannosten (samanaikaisesti annettiin 0,25 mg/kg benatsepriilihydrokloridia) jälkeen ei havaittu kertymistä. Vakaassa tilassa keskimääräinen C_{max} oli ensisijaisille metaboliiteille, 7- α -tiometyyli-spironolaktonille 324 mikrog/l (2 h annostelusta) ja kanrenonille 66 mikrog/l (4 h annostelusta). Vakaa tila saavutetaan 2 päivässä.

Kun benatsepriilihydrokloridia annettiin suun kautta, benatsepriilin huippuarvot saavutetaan nopeasti ja ne laskevat äkkiä, koska maksan entsyymit metaboloivat vaikuttavan aineen osittain benatseprilaatiksi. Muuttumaton benatsepriili ja hydrofiiliset metaboliitit muodostavat loppuosan. Benatsepriilinsysteeminen biologinen hyötyosuus on vaillinainen epätäydellisen imeytymisen ja alkureitin metabolian takia. Benatseprilaatin farmakokinetiikassa ei ole merkittävää eroa annettaessa benatsepriilia (hydrokloridina) ruokituille tai nälässä pidetyille koirille.

Kun benatsepriilihydrokloridia annettiin suun kautta seitsemänä peräkkäisenä päivänä useana 0,25 mg/kg annoksena (lisäksi 2 mg/kg spironolaktonia), benatsepriilin huippupitoisuus (C_{max} =52.4 ng/ml) saavutettiin 1,4 tunnissa (T_{max}).

Jakaantuminen

7- α -tiometyyli-spironolaktonin keskimääräinen jakaantumistilavuus on noin 153 ja kanrenonin noin 177 litraa. Metaboliittien keskimääräiset viipymät (MRT) vaihtelevat välillä 9–14 tuntia ja ne ovat etupäässä jakautuneet ruoansulatuskanavaan, munuaisiin, maksaan ja lisämunuaisiin.

Benatsepriili ja benatseprilaatti jakautuvat nopeasti pääasiassa maksaan ja munuaisiin.

Biotransformaatio

Spironolaktoni metaboloituu nopeasti ja täydellisesti maksassa aktiivisiksi metaboliiteikseen 7- α -tiometyyli-spironolaktoniksi ja kanrenoniksi, jotka ovat koiran pääasialliset metaboliitit. Kun annettiin yhdessä benatsepriilihydrokloridia (0,25 mg/kg) ja spironolaktonia (2 mg/kg), plasman terminaalivaiheen puoliintumisajat ($t_{1/2}$) olivat vastaavasti 7 tuntia kanrenonille ja 6 tuntia 7- α -tiometyyli-spironolaktonille.

Benatseprilaattipitoisuudet vähenevät kaksivaiheisesti: nopea alkuvaihe edustaa vapaan vaikuttavan aineen poistumista, kun taas loppuvaihe heijastelee pääasiassa kudoksissa olevaan ACE:iin sitoutuneen benatseprilaatin vapautumista. Kun annettiin yhdessä spironolaktonia (2 mg/kg) ja benatsepriilihydrokloridia (0,25 mg/kg), benatseprilaatin plasman terminaalivaiheen puoliintumisaika ($t_{1/2}$) oli 18 tuntia. Benatsepriili ja benatseprilaatti ovat laajasti sitoutuneet plasmaproteiineihin, ja kudoksista niitä löytyy pääasiassa maksasta ja munuaisista.

Benatsepriilin toistuva anto johtaa benatseprilaatin lievään kertymiseen elimistöön ja vakaa tila saavutetaan parissa päivässä.

Eliminaatio

Spironolaktoni erittyy pääasiassa metaboliitteinaan. Plasman puhdistusnopeus kanrenonista on 1,5 l/h/kg ja 7- α -tiometyyli-spironolaktonista 0,9 l/h/kg. Koiralle suun kautta annetusta radiomerkitystä spironolaktoniannoksesta 70 % löytyy ulosteesta ja 20% virtsasta.

Benatseprilaatti erittyy koirilla sappi- ja virtsateiden kautta. Munuaisten vajaatoiminta ei vaikuta benatseprilaatin puhdistumaan ja siksi benatsepriiliannoksen muuttaminen ei ole tarpeen munuaisten vajaatoiminnasta kärsivillä koirilla.

5. FARMASEUTTISET TIEDOT

5.1 Merkittävät yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

5.2 Kestoaika

Avaamattoman pakkauksen kesto aika: 2 vuotta.

Sisäpakkauksen ensimmäisen avaamisen jälkeinen kesto aika: 6 kuukautta.

5.3 Säilytystä koskevat erityiset varotoimet

Ei erityisiä säilytysohjeita.

5.4 Pakkaustyyppi ja sisäpakkauksen kuvaus

Valkoinen, lapsiturvallisella sulkimella varustettu muovipurkki (HDPE) pahvirasiassa.

Pakkauskoot: 30 tai 90 purutablettia vahvuuksina 2,5 mg/20 mg, 5 mg/40 mg tai 10 mg/80 mg.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole markkinoilla.

5.5 Erityiset varotoimet käyttämättömien eläinlääkkeiden tai niistä peräisin olevien jättemateriaalien hävittämiselle

Lääkkeitä ei saa kaataa viemäriin eikä hävittää talousjätteiden mukana.

Eläinlääkkeiden tai niiden käytöstä syntyvien jättemateriaalien hävittämisessä käytetään lääkkeiden paikallisia palauttamisjärjestelyjä sekä kyseessä olevaan eläinlääkkeeseen sovellettavia kansallisia keräysjärjestelmiä.

6. MYYNTILUVAN HALTIJA

Ceva Santé Animale

7. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/2/12/142/001 (1 x 30 purutablettia, 2,5 mg/20 mg)

EU/2/12/142/002 (1 x 90 purutablettia, 2,5 mg/20 mg)

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

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

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

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

8. ENSIMMÄISEN MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Ensimmäisen myyntiluvan myöntämispäivämäärä: 23/07/2012

9. VALMISTEYHTEENVEDON VIIMEISIMMÄN TARKISTUKSEN PÄIVÄMÄÄRÄ

17.02.2025

10. ELÄINLÄÄKKEIDEN LUOKITTELU

Eläinlääkemääräys.

Tätä eläinlääkettä koskevaa yksityiskohtaista tietoa on saatavilla unionin valmistetietokannassa (<https://medicines.health.europa.eu/veterinary>).

LIITE II

MYYNTELUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET

Ei ole.

LIITE III

MYyntIPÄÄLLYSMERKINNÄT JA PAKKAUSSELOSTE

A. MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT

SEURAAVAT TIEDOT ON OLTAVA ULKOPAKKAUKSESSA**Pahvirasia – 1 purkki, jossa 30 purutablettia****Pahvirasia – 1 purkki, jossa 90 purutablettia****1. ELÄINLÄÄKKEEN NIMI**

Cardalis 2,5 mg/20 mg purutabletit

Cardalis 5 mg/40 mg purutabletit

Cardalis 10 mg/80 mg purutabletit

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi purutabletti sisältää:

Koiran elopaino 2,5–10 kg: benatsepriilihydrokloridi 2,5 mg, spironolaktoni 20 mg

Koiran elopaino 10–20 kg: benatsepriilihydrokloridi 5 mg, spironolaktoni 40 mg

Koiran elopaino 20–80 kg: benatsepriilihydrokloridi 10 mg, spironolaktoni 80 mg

3. PAKKAUSKOKO

30 purutablettia

90 purutablettia

4. KOHDE-ELÄINLAJI(T)

Koiria

5. KÄYTTÖAIHEET**6. ANTOREITIT**

Suun kautta.

7. VAROAJAT**8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

Exp. {KK/VVVV}

Käytä avattu pakkaus 6 kuukauden kuluessa.

Käytä avattu pakkaus mennessä.

9. SÄILYTYSTÄ KOSKEVAT ERITYISET VAROTOIMET

10. MERKINTÄ “LUE PAKKAUSSELOSTE ENNEN KÄYTTÖÄ”

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

11. MERKINTÄ “ELÄIMILLE”

Eläimille.

12. MERKINTÄ “EI LASTEN NÄKYVILLE EIKÄ ULOTTUVILLE.”

Ei lasten näkyville eikä ulottuville.

13. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI

Ceva Santé Animale

14. MYYNTILUPIEN NUMEROT

EU/2/12/142/001 (1 x 30 purutablettia 2,5 mg/20 mg)

EU/2/12/142/002 (1 x 90 purutablettia 2,5 mg/20 mg)

EU/2/12/142/003 (1 x 30 purutablettia 5 mg/40 mg)

EU/2/12/142/004 (1 x 90 purutablettia 5 mg/40 mg)

EU/2/12/142/005 (1 x 30 purutablettia 10 mg/80 mg)

EU/2/12/142/006 (1 x 90 purutablettia 10 mg/80 mg)

15-. ERÄNUMERO

Lot {numero}

PIENISSÄ SISÄPAKKAUSYKSIKÖISSÄ ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT TIEDOT

30 purutabletin purkki

90 purutabletin purkki

1. ELÄINLÄÄKKEEN NIMI

Cardalis

Cardalis

Cardalis



2,5-10 kg

10-20 kg

20-80 kg

2. VAIKUTTAVIEN AINEIDEN MÄÄRÄLLISET TIEDOT

benatsepriilihydrokloridi 2,5 mg, spironolaktoni 20 mg

benatsepriilihydrokloridi 5 mg, spironolaktoni 40 mg

benatsepriilihydrokloridi 10 mg, spironolaktoni 80 mg

3. ERÄNUMERO

Lot {numero}

4. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

Exp. {KK/VVVV}

Käytä avattu pakkaus mennessä.

B. PAKKAUSSELOSTE

PAKKAUSSELOSTE

1. Eläinlääkkeen nimi

Cardalis 2,5 mg/20 mg purutabletit koiralle
Cardalis 5 mg/40 mg purutabletit koiralle
Cardalis 10 mg/80 mg purutabletit koiralle

2. Koostumus

Yksi purutabletti sisältää:

Vaikuttavat aineet:

	Benatsepriilihydrokloridi (HCl) (benazeprili HCl)	Spironolaktoni (spironolactonum)
Cardalis 2,5 mg/20 mg purutabletit	2,5 mg	20 mg
Cardalis 5 mg/40 mg purutabletit	5 mg	40 mg
Cardalis 10 mg/80 mg purutabletit	10 mg	80 mg

Tabletit ovat suun kautta nautittavia, ruskeita, pitkänomaisia, jakoviivallisia ja pureskeltavia. Purutabletin voi jakaa kahteen yhtä suureen osaan.

3. Kohde-eläinlaji(t)

Koira.

4. Käyttöaiheet

Kroonisesta degeneratiivisesta läppäsairaudesta johtuvan kongestiivisen sydämen vajaatoiminnan hoito koirilla silloin, kun samanaikainen nesteentoistohoito on tarkoituksenmukainen.

5. Vasta-aiheet

Ei saa käyttää tiineyden tai imetyksen aikana (katso kohta "Tiineys ja imetys").

Ei saa käyttää siitoskoirille tai siitokseen tarkoitetuille koirille.

Ei saa käyttää koirille, joilla on lisämunuaisten vajaatoiminta, hyperkalemia (veren kaliumrunsaus) tai hyponatremia (veren natriumvajaus).

Ei saa antaa yhdessä steroideihin kuulumattomien tulehduskipulääkkeiden (NSAID) kanssa koirille, joilla on munuaisten vajaatoiminta.

Ei saa käyttää tapauksissa, joissa esiintyy yliherkkyyttä angiotensiiniä muuttavan entsyymin estäjille (ACE-estäjät) tai apuaineille.

Ei saa käyttää, jos on todettu sydämen vajaatoiminta, joka johtuu aortan tai keuhkojen ahtaumasta.

6. Erityisvaroitukset

Erityiset varoitukset, jotka liittyvät turvalliseen käyttöön kohde-eläinlajilla:

Munuaisten toiminta ja seerumin kaliumpitoisuus on määritettävä ennen kuin hoito benatsepriililla ja spironolaktonilla aloitetaan, varsinkin koirilla, joilla saattaa olla hypoadrenokortisismi, hyperkalemia tai hyponatremia. Tällä lääkeaineyhdistelmällä suoritetuissa kliinisissä kokeissa koirilla ei havaittu

hyperkalemian esiintyvyyden lisääntymistä, toisin kuin ihmisillä. Munuaisten toiminnan ja seerumin kaliumpitoisuuden säännöllistä seurantaa suositellaan kuitenkin koirille, joilla on munuaisten vajaatoimintaa, sillä niillä saattaa esiintyä lisääntynyt hyperkalemian vaara tällä eläinlääkkeellä hoidettaessa.

Spironolaktonin antiandrogenisesta (uroshormonien vastainen) vaikutuksesta johtuen tätä eläinlääkettä ei suositella kasvaville koirille.

Kohde-eläimille tehdyssä turvallisuustutkimuksessa havaittiin kastroimattomilla uroskoirilla ohimenevää eturauhasen surkastumista hoidettaessa spironolaktonin suositellulla annoksella.

Eläinlääkettä on käytettävä varoen koirilla, joilla on maksan vajaatoimintaa, koska se voi muuttaa spironolaktonin muuntumista maksassa.

Erityiset varotoimenpiteet, joita eläinlääkettä eläimille antavan henkilön on noudatettava:

Henkilöiden, jotka ovat yliherkkiä benatsepriilille tai spironolaktonille, tulee välttää kosketusta eläinlääkkeen kanssa.

Raskaana olevien naisten tulisi erityisesti välttää vahingossa suun kautta tapahtuvaa altistusta, koska ACE-estäjien on todettu vaikuttavan syntymättömään lapseen.

Eläinlääkkeen nieleminen vahingossa saattaa etenkin lapsilla aiheuttaa haittavaikutuksia kuten uneliaisuutta, pahoinvointia ja oksentelua ja ripulia, sekä ihottumaa.

Jos vahingossa nielet eläinlääkettä, käänny välittömästi lääkärin puoleen ja näytä hänelle pakkausseloste tai myyntipäällys.

Pese kädet käytön jälkeen.

Tiineys ja laktaatio:

Älä käytä tiineyden tai imetyksen aikana. Sikiölle myrkyllisiä vaikutuksia (sikiön virtsateiden epämuodostuma) on todettu benatsepriilitutkimuksissa laboratorioeläimillä (rotta) pitoisuuksilla, jotka eivät vahingoita emää.

Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset:

Furosemidia on käytetty tämän benatsepriilihydrokloridi- ja spironolaktoniyhdistelmän kanssa koirilla, joilla on sydämen vajaatoiminta ilman kliinisiä merkkejä haitallisista yhteisvaikutuksista.

Eläinlääkkeen samanaikainen anto muiden verenpainetta alentavien aineiden (esim. kalsiumkanavasalpaajat, beetasalpaajat tai diureetit), nukutus- tai rauhoitusaineiden kanssa saattaa mahdollisesti johtaa lisääntyneeseen verenpaineen alenemiseen.

Tämän eläinlääkkeen samanaikainen anto muun kaliumia säästävän lääkityksen (kuten beetasalpaajat, kalsiumkanavasalpaajat, angiotensiinireseptorien salpaajat) kanssa saattaa mahdollisesti johtaa hyperkalemiaan (katso kohta "Käyttöön liittyvät erityisvarotoimet eläimillä").

Tämän eläinlääkkeen samanaikainen käyttö NSAID:ien kanssa saattaa vähentää sen verenpainetta alentavaa vaikutusta ja lisätä natriumineritystä ja seerumin kaliumpitoisuutta. Siksi koiria, joita hoidetaan samanaikaisesti jollain NSAID:lla, tulisi seurata tarkkaan ja niiden nestetasapainosta tulisi huolehtia.

Deoksikortikosteronin anto valmisteiden kanssa saattaa johtaa spironolaktonin natriureettisten vaikutusten (virtsan natriumerityksen väheneminen) lievään vähentymiseen.

Spironolaktoni vähentää digoksiinin poistumista ja lisää siten digoksiinin pitoisuutta plasmassa. Koska digoksiinin terapeuttinen indeksi on hyvin kapea, on suositeltavaa seurata tarkkaan koiria, jotka saavat sekä digoksiinia että benatsepriilihydrokloridin ja spironolaktonin yhdistelmää.

Spironolaktoni saattaa aiheuttaa sekä sytokromi P450-entsyymien induktion että eston ja voi täten vaikuttaa näitä metaboliareittejä käyttävien lääkkeiden metaboliaan. Siksi eläinlääkettä tulisi käyttää varoen muiden eläinlääkkeiden kanssa, jotka indusoivat tai estävät näitä entsyymejä tai joita nämä entsyymit metaboloivat.

Yliannostus:

Kun terveille koirille annettiin suositusannokseen verrattuna 10-kertainen annos (painokiloa kohti 2,5 mg benatsepriilihydrokloridia, 20 mg spironolaktonia), havaittiin annoksesta riippuvia haittatapahtumia (katso kohta "Haittatapahtumat").

Terveille koirille annetut päivittäiset yliannostukset eli 6-kertainen (painokiloa kohti 1,5 mg benatsepriilihydrokloridia ja 12 mg spironolaktonia) ja 10-kertainen (painokiloa kohti 2,5 mg benatsepriilihydrokloridia ja 20 mg spironolaktonia) suositeltuun annokseen verrattuna, johti vähäiseen annoksesta riippuvaiseen punasolutilavuuden laskuun. Tämä hyvin lievä lasku oli kuitenkin ohimenevä, punasolutilavuus pysyi normaaleissa rajoissa ja löydöstä ei pidetty kliinisesti merkittävänä.

Havaittiin myös lisämunaisten keräsvyöhykkeen (*zona glomerulosa*) annoksesta riippuvaista, mutta lievää kompensatorista fysiologista liikakasvua 3-kertaisilla ja suuremmilla annoksilla suositeltuun annokseen verrattuna. Tämä liikakasvu ei näyttänyt liittyvän mihinkään sairausprosessiin ja sen havaittiin palautuvan hoidon keskeyttämisen jälkeen.

Jos koira on syönyt vahingossa liian monta purutablettia, erityistä vastalääkettä tai hoitokeinoa ei ole. Siksi suositellaan oksennuttamista ja sen jälkeen vatsahuuhtelua (riskiarvion perusteella) ja elektrolyyttien seurantaa. Lisäksi tulisi antaa oireenmukaista hoitoa, esim. nestehoitoa.

7. Haittatapahtumat

Koira.

Hyvin harvinainen (< 1 eläin 10 000 hoidetusta eläimestä, yksittäiset ilmoitukset mukaan luettuina):	Oksentelu, ripuli Kutina Unisuus, uupumus, ruokahaluttomuus Haparoivat liikkeet, koordinaatiohäiriöt Kreatiniinipitoisuuden suureneminen ¹
---	---

¹Benatsepriili saattaa hyvin harvinaisissa tapauksissa hoidon alussa suurentaa plasman kreatiniinipitoisuutta koirilla, joilla on pitkäaikainen munuaissairaus. Plasman kreatiniinipitoisuuden kohtalainen suureneminen ACE-estäjien annon jälkeen on yhteneväistä sen kanssa, että nämä aineet alentavat glomerulaarista hypertensiota. Hoitoa ei siis välttämättä tarvitse lopettaa pitoisuuden suurenemisen vuoksi, jos muita merkkejä ei ole.

Haittatapahtumista ilmoittaminen on tärkeää. Se mahdollistaa eläinlääkkeen turvallisuuden jatkuvan seurannan. Jos havaitset haittavaikutuksia, myös sellaisia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa, tai olet sitä mieltä, että lääke ei ole tehonnut, ilmoita ensisijaisesti asiasta eläinlääkärillesi. Voit ilmoittaa kaikista haittavaikutuksista myös myyntiluvan haltijalle tai sen paikalliselle edustajalle käyttämällä tämän pakkausselosteen lopussa olevia yhteystietoja tai kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta: {kansallisen järjestelmän yksityiskohdat}

8. Annostus, antoreitit ja antotavat kohde-eläinlajeittain

Tätä yhdistelmäeläinlääkettä tulee antaa vain koirille, jotka tarvitsevat molempia vaikuttavia aineita annettuina samanaikaisesti tällä määräännoksella.

Suun kautta.

Purutabletteja tulisi antaa koiralle kerran päivässä annoksella 0,25 mg benatsepriilihydrokloridia ja 2 mg spironolaktonia painokiloa kohti seuraavan annostustaulukon mukaisesti.

Elopaino (kg)	Annettavien purutablettien vahvuus ja määrä:		
	Cardalis 2,5 mg/20 mg purutablettia	Cardalis 5 mg/40 mg purutablettia	Cardalis 10 mg/80 mg purutablettia
2,5– 5	½		
5 – 10	1		
10 – 20		1	
20 – 40			1
40 – 60			1 + ½
60 – 80			2

9. Annostusohjeet

Puruabletit tulisi antaa joko sekoitettuna pieneen koiralle annettavaan ruokamäärään juuri ennen pääruoka-annosta tai itse ruoka-annoksen seassa. Purutabletit sisältävät naudanlihan makuista maustetta, jotta tabletit ovat maukkaampia. Degeneratiivisesta läppäsairaudesta kärsiville koirille tehty kenttätutkimus osoitti, että koirat nauttivat purutabletit vapaaehtoisesti kokonaan 92 % antokerroista annettaessa tabletti ruoan kanssa tai ilman ruokaa.

10. Varoajat

Ei oleellinen.

11. Säilytystä koskevat erityiset varotoimet

Ei lasten näkyville eikä ulottuville.

Ei erityisiä säilytysohjeita.

Älä käytä tätä eläinlääkettä viimeisen käyttöpäivämäärän jälkeen, joka on ilmoitettu ulkopakkauksessa ja purkissa merkinnän Exp. jälkeen. Viimeisellä käyttöpäivämäärällä tarkoitetaan kuukauden viimeistä päivää.

Sisäpakkauksen ensimmäisen avaamisen jälkeinen kesto aika: 6 kuukautta.

12. Erityiset varotoimet hävittämiselle

Lääkkeitä ei saa kaataa viemäriin eikä hävittää talousjätteiden mukana.

Eläinlääkkeiden tai niiden käytöstä syntyvien jättemateriaalien hävittämisessä käytetään paikallisia palauttamisjärjestelyjä sekä kyseessä olevaan eläinlääkkeeseen sovellettavia kansallisia keräysjärjestelmiä. Näiden toimenpiteiden avulla voidaan suojella ympäristöä.

Kysy käyttämättömien lääkkeiden hävittämisestä eläinlääkäriltäsi tai apteekista.

13. Eläinlääkkeiden luokittelu

Eläinlääkemääräys.

14. Myyntiluvan numero(t) ja pakkauskoot

EU/2/12/142/001-006

Pakkauskoot: 30 tai 90 purutablettia vahvuuksina 2,5 mg/20 mg, 5 mg/40 mg tai 10 mg/80 mg pahvirasiaan pakatussa purkissa.
Purkissa on lapsiturvallinen korkki.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole markkinoilla.

15. Päivämäärä, jolloin pakkausselostetta on viimeksi tarkistettu

10/2025

Tätä eläinlääkettä koskevaa yksityiskohtaista tietoa on saatavilla unionin valmistetietokannassa (<https://medicines.health.europa.eu/veterinary>).

16. Yhteystiedot

Myyntiluvan haltija ja yhteystiedot epäillyistä haittatapahtumista ilmoittamista varten:

Ceva Santé Animale
8 rue de Logrono 33500 Libourne
Ranska
Puh: +800 35 22 11 51
Sähköposti: pharmacovigilance@ceva.com

Erän vapauttamisesta vastaava valmistaja:

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

Catalent Germany Schorndorf GmbH
Steinbeisstrasse 2
D-73614 Schorndorf
Germany

Ceva Santé Animale
Boulevard de la Communication - Zone Autoroutière
53950 Louverné
France

17. Lisätietoja

Farmakodynamiikka

Spironolaktoni ja sen aktiiviset metaboliitit (joihin kuuluvat 7- α -tiometyyli-spironolaktoni ja kanrenoni) toimivat spesifisinä aldosteroniantagonisteina sitoutumalla kilpailevasti munuaisissa, sydämessä ja verisuonissa sijaitseviin mineralokortikoidireseptoreihin. Munuaisissa spironolaktoni estää aldosteronin aiheuttaman natriumin pidätyksen ja siitä johtuvan natriumpitoisuuden nousun, veden erityksen lisääntymisen ja kaliumin pidätyksen. Seurauksena on solunulkoisen nestetilavuuden pieneneminen, mikä vähentää sydämen esikuormitusta ja vasemman eteisen painetta. Tuloksena on sydämen toiminnan tehostuminen. Spironolaktoni ehkäisee aldosteronin vahingollisia vaikutuksia sydän- ja verenkiertojärjestelmään. Aldosteroni lisää sydänlihaksen fibroosia, sydänlihaksen ja

verisuonten uudelleen muotoutumista (remodelling) ja endoteelin toimintahäiriötä, vaikka sen toiminnan tarkkaa mekanismia ei vielä tarkasti tunneta. Koirilla tehdyissä kokeellisissa malleissa on osoitettu, että pitkäaikainen aldosteroniantagonistihoito ehkäisee vasemman kammion etenevää toimintahäiriötä ja vasemman kammion uudelleen muotoutumista koirilla, joilla on krooninen sydämen vajaatoiminta.

Benatsepriilihydrokloridi on aihiolääke, joka hydrolysoituu *in vivo* aktiiviseksi metaboliitiksi, benatseprilaatiksi. Benatseprilaatti on hyvin voimakas ja selektiivinen angiotensiiniä muuttavan entsyymin (ACE) estäjä ja siksi se estää inaktiivisen angiotensiini I:n muuttumisen aktiiviseksi angiotensiini II:ksi. Siksi se salpaa angiotensiini II:n välittämät vaikutukset, mukaan lukien sekä laskimojen että valtimojen supistuminen, munuaisen suorittama natriumin ja veden pidätys. Eläinlääke saa koirilla aikaan pitkäkestoisen plasman ACE-aktiivisuuden eston, joka on huipussaan yli 95 % ja merkittävä vaikutus (> 80 %) kestää 24 tuntia annostelun jälkeen. Spironolaktoni- ja benatsepriiliyhdistelmä on hyödyllinen, koska molemmat vaikuttavat reniini-angiotensiini-aldosteroni-järjestelmään (RAAS), mutta eri kohtiin tapahtumasarjassa. Estämällä angiotensiini II:n muodostumista benatsepriili ehkäisee verisuonten supistumisen vahingollisia vaikutuksia ja aldosteronin vapautumisen stimulaatiota. ACE-estäjät eivät kuitenkaan täysin ehkäise aldosteronin vapautumista, koska angiotensiini-II:ta muodostuu myös ei-ACE-tapahtumasarjassa kuten kymaasin avulla (ilmiö nimeltään ”aldosterone breakthrough”). Aldosteronin eritystä voivat stimuloida myös muut tekijät kuin angiotensiini-II, kuten kohonnut K^+ - tai ACTH-pitoisuus. Jotta saataisiin sydämen vajaatoiminnan aikana tapahtuvan RAAS-järjestelmän yliaktiivisuuden vahingollisten vaikutusten täydellisempi esto, suositellaan aldosteroniantagonistien käyttöä, kuten spironolaktonia samanaikaisesti ACE-estäjien kanssa salpaamaan erityisesti aldosteronin aktiivisuutta (lähteestä riippumatta) mineralokortikoidireseptoreissa antagonismikilpailun avulla. Eloonjäämisaikaa selvittäneet kliiniset tutkimukset osoittivat, että lääkeaineyhdistelmä lisäsi odotettavissa olevaa elinikää koirilla, joilla oli kongestiivinen sydämen vajaatoiminta. Sydänkuolleisuuden suhteellinen riski väheni 89 %:lla koirilla, joita oli hoidettu spironolaktoni-benatsepriili(hydrokloridi)yhdistelmällä verrattuna koiriin, joita oli hoidettu ainoastaan benatsepriilillä(hydrokloridina) (kuolleisuus luokiteltiin kuolemaksi tai eutanasiaksi sydämen vajaatoiminnan vuoksi). Yskä ja aktiivisuus paranivat myös nopeammin ja sydänäänten ja ruokahalun huononeminen tapahtui hitaammin.

Hoidetuilla eläimillä voidaan todeta lievästi kohonnut veren aldosteronipitoisuus. Tämän arvellaan johtuvan takaisinkytkennän käynnistymisestä ilman vahingollisia kliinisiä vaikutuksia. Korkeilla annoksilla saattaa esiintyä annosriippuvaista lisämunuaisen keräsvyöhykkeen liikakasvua. Degeneratiivisestäläppäsairaudesta kärsivillä koirilla tehdyssä kenttätutkimuksessa 85,9 %:lla koirista todettiin hyvä hoitomyöntyvyys (≥ 90 % määrättyistä purutableteista annettiin onnistuneesti) kolmen kuukauden jakson kuluessa.