

PŘÍLOHA I
SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV VETERINÁRNÍHO LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Cardalis 2,5 mg/20 mg žvýkácí tablety pro psy
Cardalis 5 mg/40 mg žvýkácí tablety pro psy
Cardalis 10 mg/80 mg žvýkácí tablety pro psy

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Každá žvýkácí tableta obsahuje:

Léčivé látky:

	Benazeprili hydrochloridum	Spiroolactonum
Cardalis 2,5 mg/20 mg tablety	2,5 mg	20 mg
Cardalis 5 mg/40 mg tablety	5 mg	40 mg
Cardalis 10 mg/80 mg tablety	10 mg	80 mg

Pomocné látky:

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Žvýkácí tableta.
Hnědé, ochucené, podlouhlé žvýkácí tablety s půlicí rýhou.
Tablety lze dělit na dvě stejné poloviny.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Cílové druhy zvířat

Psi.

4.2 Indikace s upřesněním pro cílový druh zvířat

Léčba srdečního selhání z důvodu chronického degenerativního onemocnění chlopní u psů (v indikovaných případech s podporou diurézy).

4.3 Kontraindikace

Nepoužívat během březosti a laktace (viz bod 4.7).
Nepoužívat u psů, u kterých se předpokládá použití k chovu nebo u chovných psů.
Nepoužívat u psů trpících hypoadrenokorticismem, hyperkalémií nebo hyponatrémií.
Psům trpícím renální insuficiencí nepodávat spolu s nesteroidními protizánětlivými léky (NSAID).
Nepoužívat v případě přecitlivělosti na inhibitory angiotensin konvertujícího enzymu (ACE inhibitory), nebo na některou z pomocných látek.
Nepoužívat v případě snížení srdečního výdeje v důsledku aortální nebo pulmonální stenózy.

4.4 Zvláštní upozornění pro každý cílový druh

Nejsou.

4.5 Zvláštní opatření pro použití

Zvláštní opatření pro použití u zvířat

Před zahájením léčby benazeprilem a spironolaktonem je třeba vyhodnotit funkci ledvin a hladinu draslíku v séru, zvláště u psů, kteří mohou trpět hypoadrenokorticismem, hyperkalémií nebo hyponatrémií. Na rozdíl od lidí se v klinických studiích s touto kombinací u psů nepozorovala zvýšená incidence hyperkalémie. Přesto se doporučuje pravidelně sledovat funkci ledvin a hladinu draslíku v séru u psů s narušenou funkcí ledvin, protože během léčby tímto přípravkem hrozí zvýšené riziko hyperkalémie.

Vzhledem k antiandrogennímu účinku spironolaktonu, se nedoporučuje podávat veterinární léčivý přípravek rostoucím psům.

Ve studii snášenlivosti u cílových druhů byla u psů léčených spironolaktonem v doporučených dávkách zaznamenána reverzibilní atrofie prostaty.

Psům trpícím poruchou funkce jater by měl být přípravek podáván obezřetně, protože u nich může dojít k narušení intenzivní biotransformace spironolaktonu v játrech.

Zvláštní opatření určené osobám, které podávají veterinární léčivý přípravek zvířatům

Lidé se známou přecitlivělostí na benazepril nebo spironolakton by se měli vyhnout kontaktu s veterinárním léčivým přípravkem.

Těhotné ženy by měly zvláště dbát na to, aby se vyhnuly náhodnému perorálnímu užití, protože bylo zjištěno, že inhibitory angiotensin konvertujícího enzymu (ACE) mají vliv na nenarozené dítě v průběhu těhotenství u lidí.

V případě náhodného požití vyhledejte ihned lékařskou pomoc a ukažte příbalovou informaci nebo etiketu praktickému lékaři.

Po použití si umyjte ruce.

4.6 Nežádoucí účinky (frekvence a závažnost)

Velmi vzácně byly hlášeny případy, kdy došlo ke zvracení, průjmům, svědění, letargii, anorexii, nekoordinovanosti nebo známkám únavy.

U psů s chronickým onemocněním ledvin může benazepril na začátku léčby velmi vzácně zvýšit plazmatické koncentrace kreatininu. Mírné zvýšení plazmatických koncentrací kreatininu po podání ACE inhibitorů je kompatibilní se snížením glomerulární hypertenze vyvolané těmito látkami, a proto není nutně důvodem k ukončení léčby při absenci jiných příznaků.

Četnost nežádoucích účinků je charakterizována podle následujících pravidel:

- velmi časté (nežádoucí účinek(nky) se projevil(y) u více než 1 z 10 ošetřených zvířat)
- časté (u více než 1, ale méně než 10 ze 100 ošetřených zvířat)
- neobvyklé (u více než 1, ale méně než 10 z 1000 ošetřených zvířat)
- vzácné (u více než 1, ale méně než 10 z 10000 ošetřených zvířat)
- velmi vzácné (u méně než 1 z 10000 ošetřených zvířat, včetně ojedinělých hlášení).

4.7 Použití v průběhu březosti, laktace nebo snášky

Nepodávat v průběhu březosti a laktace. Laboratorní studie s benazeprilem u potkanů prokázaly embryotoxický účinek (malformace močových cest plodu) v dávkách netoxických pro matky.

4.8 Interakce s dalšími léčivými přípravky a další formy interakce

Použití furosemidu s kombinací benazepril-hydrochloridu a spironolaktonu u psů se srdečním selháním nevedlo k žádným klinicky zjevným nežádoucím interakcím.

Současné podávání tohoto veterinárního léčivého přípravku s ostatními antihypertenzními léčivy (např. blokátory kalciových kanálů, β -blokátory nebo diuretiky), anestetiky nebo sedativy může vést k zvýšení hypotenzních účinků.

Současné podávání tohoto veterinárního léčivého přípravku s další draslík šetřící léčbou (jako jsou β -blokátory, blokátory kalciových kanálů, blokátory receptorů angiotensinu) může vést k hyperkalémii (viz bod 4.5).

Současné podávání NSAID s tímto veterinárním léčivým přípravkem může omezit jeho antihypertenzní účinek, jeho natriuretický účinek a zvýšit hladinu draslíku v séru. Proto je třeba psy léčené současně NSAID pečlivě monitorovat a vhodně hydratovat.

Podávání deoxykortikosteronu s přípravkem může vést k mírnému snížení natriuretického účinku (snížení vylučování sodíku močí) spironolaktonu.

Spironolakton snižuje vylučování dioxinu, a tím zvyšuje jeho plazmatickou koncentraci. Vzhledem k tomu, že terapeutický index digoxinu je velmi úzký, doporučuje se bedlivě monitorovat psy léčené současně digoxinem a kombinací benazepril hydrochloridu a spironolaktonu.

Spironolakton může vyvolat jak indukci, tak inhibici enzymů cytochromu P450 a může tak ovlivnit metabolismus jiných látek využívajících tyto metabolické cesty. Proto by měl být přípravek používán s opatrností s dalšími veterinárními léčivými přípravky, které indukují, inhibují tyto enzymy, nebo které jsou těmito enzymy metabolizovány.

4.9 Podávané množství a způsob podání

Tento kombinovaný přípravek by měl být používán pouze u psů, u kterých je nutné podávat během léčby obě léčivé látky v dávce s daným poměrem léčivých látek.

Perorální podání.

Žvýkácké tablety Cardalis by se měly podávat psům jedenkrát denně v dávce 0,25 mg benazepril-hydrochloridu (HCL)/kg živé hmotnosti (ž.hm.) a 2 mg spironolaktonu/kg živé hmotnosti podle následující tabulky.

Tablety by se měly podávat s krmivem, buď zamíchané do malého množství krmiva, které se nabídne psovi před hlavním krmením, nebo se podá v krmivu samotném. Tablety obsahují hovězí příchuť pro zlepšení chutnosti a v terénní studii u psů s chronickým degenerativním onemocněním chlopni tablety byly dobrovolně a zcela přijímány v 92% případů, ať už byly nabízeny s krmivem nebo samostatně.

Živá hmotnost (kg) psa	Síla a počet podávaných tablet:		
	Cardalis 2,5 mg/20 mg žvýkací tablety	Cardalis 5 mg/40 mg žvýkací tablety	Cardalis 10 mg/80 mg žvýkací tablety
2,5 - 5	½		
5 - 10	1		
10 - 20		1	
20 - 40			1
40 - 60			1 + ½
60 - 80			2

4.10 Předávkování (symptomy, první pomoc, antidota), pokud je to nutné

Po podání 10násobku doporučené dávky (2,5 mg benazepril-hydrochloridu/kg ž.hm., 20 mg spironolaktonu/kg ž.hm.) zdravým psům byly zaznamenány nežádoucí účinky závislé na dávce uvedené v bodě 4.6.

Denní předávkování zdravých psů 6násobkem (1,5 mg benazepril-hydrochloridu/kg ž.hm. a 12 mg spironolaktonu/kg ž.hm.) a 10násobkem (2,5 mg benazepril-hydrochloridu/kg ž.hm. a 20 mg spironolaktonu/kg ž.hm.) doporučené dávky, vedlo k mírnému, na dávce závislému, poklesu celkové erytrocytární masy. Nicméně byl tento velmi mírný pokles přechodný, celková erytrocytární masa zůstala v normálním rozsahu hodnot a nález byl považován za klinicky nevýznamný. Při trojnásobném a vyšším překročení doporučené dávky byla pozorována na dávce závislá mírná kompenzační fyziologická hypertrofie *zona glomerulosa* nadledvin. Tato hypertrofie není spojena s žádným patologickým jevem a po ukončení léčby dochází k návratu do normálního stavu.

Jestliže pes náhodně pozře množství žvýkacích tablet Cardalis, není dostupné žádné specifické antidotum ani léčba. Doporučuje se proto vyvolat zvracení, následný výplach žaludku (po vyhodnocení rizika) a sledování elektrolytů. Provádí se symptomatická léčba, např. podávání tekutin.

4.11 Ochranné lhůty

Není určeno pro potravinová zvířata.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

Farmakoterapeutická skupina: Látky působící na renin-angiotensinový systém ACE inhibitory v kombinaci

ATCvet kód: QC09BA07

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Spironolakton a jeho aktivní metabolity (zahrnující 7 α -thiomethyl-spironolakton a kanrenon) působí jako specifictí antagonisté aldosteronu, přičemž jejich aktivita je daná kompetitivní vazbou na receptory mineralokortikoidů lokalizované v ledvinách, srdci a cévách. V ledvinách spironolakton inhibuje retenci sodíku způsobenou aldosteronem, což vede ke zvýšenému vylučování sodíku a následně vody a retenci draslíku. Výsledné snížení extracelulárního objemu snižuje srdeční zátěž a tlak v levé předsíni. Výsledkem je zlepšení srdeční funkce. V kardiovaskulárním systému spironolakton brání nežádoucím účinkům aldosteronu. Přestože není ještě přesný mechanismus účinku jasně definován, aldosteron se podílí na myokardiální fibróze, myokardiální a vaskulární remodelaci a endoteliální dysfunkci. V experimentálních modelech u psů bylo prokázáno, že dlouhodobá léčba

antagonistou aldosteronu brání progresivní dysfunkci levé komory a zmírňuje remodelaci levé komory u psů s chronickým srdečním selháním.

Benazepril-hydrochlorid je prodrug (lékový prekurzor) hydrolyzovaný *in vivo* na svůj aktivní metabolit benazeprilát. Benazeprilát je vysoce účinný a selektivní inhibitor angiotensin konvertujícího enzymu (ACE), a proto brání přeměně z neaktivního angiotensinu I na aktivní angiotensin II. Proto blokuje účinky zprostředkované angiotensinem II, včetně vazokonstrikce tepen a žil, zadržování sodíku a vody ledvinami.

Přípravek způsobuje u psů dlouhodobou inhibici účinku ACE v plazmě, s více než 95% inhibicí maximálního účinku a významnou účinností (> 80%) přetrvávající 24 hodin po podání.

Spojení spironolaktonu a benazeprilu je prospěšné společným působením na renin-angiotensin-aldosteronový systém (RAAS), ale na různých úrovních této kaskády.

Benazepril tím, že zabraňuje vzniku angiotensinu II, brání nežádoucím účinkům jako je vazokonstrikce a stimulace uvolňování aldosteronu. Nicméně uvolňování aldosteronu není plně kontrolováno ACE inhibitory, protože angiotensin II je také produkován bez vlivu ACE, a to účinkem chymázy (fenomén známý jako "únik aldosteronu"). Sekrece aldosteronu může být také stimulována jinými faktory než angiotensinem II, zejména zvýšením K^+ nebo ACTH. Proto se pro dosažení úplné inhibice škodlivých účinků zvýšeného působení RAAS, které se při srdečním selhání vyskytuje, doporučuje použití antagonistů aldosteronu, jako je spironolakton, současně s ACE inhibitory, a tak specificky blokovat účinek aldosteronu (bez ohledu na původ) cestou kompetitivního antagonismu na mineralokortikoidních receptorech. Klinické studie zaměřené na dobu přežití demonstrovali, že kombinace látek prodloužila průměrnou délku života psů s chronickým srdečním selháním s 89% snížením relativního rizika úhynu z důvodů onemocnění srdce hodnoceným u psů léčených spironolaktonem v kombinaci s benazeprilem (jako hydrochlorid) ve srovnání se psy léčenými samotným benazeprilem (jako hydrochlorid) (úmrtnost byla klasifikována jako smrt nebo eutanazie v důsledku srdečního selhání). To také umožnilo rychlejší zlepšení kašle a aktivity a pomalejší zhoršování kašle, srdečních ozev a chuti k jídlu.

Při léčbě může být pozorováno mírné zvýšení hladiny aldosteronu v krvi u zvířat. To je pravděpodobně vyvoláno aktivací mechanismů zpětné vazby bez nepříznivých klinický účinků. Při vysokých dávkách může dojít k hypertrofii *zona glomerulosa* nadledvin závislé na dávce. V terénní studii psů s chronickým degenerativním onemocněním chlopní 85,9% psů mělo dobrou odezvu na léčbu ($\geq 90\%$ předepsaných tablet bylo podáno úspěšně) po dobu tří měsíců.

5.2 Farmakokinetické údaje

Farmakokinetika spironolaktonu je založena na sledování jeho metabolitů, neboť výchozí látka je nestabilní.

Absorpce

Po perorálním podání spironolaktonu psům, bylo prokázáno, že až tři metabolity dosahují 32 - 49% z podané dávky. Krmivo zvyšuje biologickou dostupnost až na 80-90%. Po perorálním podání 2 - 4 mg/kg se absorpce zvyšuje lineárně podle dávky.

Po opakovaném perorálním podání 2 mg spironolaktonu na kg (s 0,25 mg benazepril-hydrochloridu na kg) po dobu 7 po sobě následujících dnů není pozorována žádná akumulace. V ustáleném stavu je průměrná C_{max} pro primární metabolity v hodnotách 324 $\mu\text{g/l}$ pro 7 α -thiomethyl-spironolakton dosažena za 2 hodiny a 66 $\mu\text{g/l}$ pro kanrenon za 4 hodiny po podání. Ustáleného stavu je dosaženo druhý den.

Po perorálním podání benazepril-hydrochloridu jsou maximální plazmatické koncentrace benazeprilu dosaženy velmi rychle a také rychle klesají, protože je léčivo v játrech metabolizováno enzymy na benazeprilát. Nepřeměněný benazepril a hydrofilní metabolity tvoří zůstatek. Systémová biologická dostupnost benazeprilu je neúplná vzhledem k neúplné absorpci a metabolismu při prvním průchodu játry. Neexistuje žádný významný rozdíl ve farmakokinetice benazeprilátu, je-li benazepril (ve formě hydrochloridu) podáváný nakrmeným psům nebo nalačno.

Po opakovaných perorálních dávkách 0,25 mg benazepril-hydrochloridu na kg (s 2 mg spironolaktonu) během 7 po sobě následujících dnů je maximální plazmatické koncentrace benazeprilátu (C_{\max} 52,4 ng/ml) je dosaženo s T_{\max} 1,4 h.

Distribuce

Průměrný distribuční objem 7- α -thiomethyl-spironolaktonu je asi 153 litrů a kanrenonu 177 litrů. Průměrná doba dostupnosti metabolitů se pohybuje od 9 do 14 hodin a jsou přednostně distribuovány do gastrointestinálního traktu, ledvin, jater a nadledvin.

Benazepril a benazeprilát jsou rychle distribuovány, zejména v játrech a ledvinách.

Biotransformace

Spironolakton je rychle a úplně metabolizován v játrech na své aktivní metabolity 7- α -thiomethyl-spironolakton a kanrenon, které jsou primárními metabolity u psů. Po současném podání spironolaktonu (2 mg/kg ž.hm.) a benazepril-hydrochloridu (0,25 mg/kg ž.hm.) byly konečné biologické poločasy v plazmě ($t_{1/2}$) 7 hodin pro kanrenon a 6 hodin pro 7- α -thiomethyl-spironolakton.

Koncentrace benazeprilátu klesají dvoufázově: počáteční rychlá fáze představuje odstranění volného léku, přičemž konečná fáze odráží uvolnění benazeprilátu, který byl vázán na ACE, především v tkáních. Po současném podání spironolaktonu (2 mg/kg ž.hm.) a benazepril-hydrochloridu (0,25 mg/kg ž.hm.) byl konečný biologický poločas benazeprilátu v plazmě ($t_{1/2}$) 18 hodin. Benazepril a benazeprilát se značně vážou na plazmatické bílkoviny, a v tkáních se nacházejí hlavně v játrech a ledvinách.

Opakované podávání benazeprilu vede k mírné bioakumulaci benazeprilátu, ustálený stav je dosažen během několika dní.

Eliminace

Spironolakton je vylučován hlavně ve formě svých metabolitů. Plazmatická clearance kanrenonu je 1,5 l/h/kg ž.hm. a pro 7- α -thiomethyl-spironolakton je 0,9 l/h/kg ž.hm. Po perorálním podání izotopově značeného spironolaktonu psovi je 70% dávky vyloučeno trusem a 20% močí.

Benazeprilát je u psů vylučován žlučí a močí. Clearance benazeprilátu není u psů se sníženou funkcí ledvin ovlivněna a proto není nutná úprava dávky v případě renální insuficience.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

monohydrát laktosy
mikrokrytalická celulóza
povidon K30
umělé aroma hovězího masa
stlačitelná sacharosa

krospovidon
magnesium-stearát

6.2 Hlavní inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

Doba použitelnosti veterinárního léčivého přípravku v neporušeném obalu: 2 roky

Doba použitelnosti po prvním otevření lahvičky: 6 měsíců

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Tento veterinární léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky pro uchovávání.

6.5 Druh a složení vnitřního obalu

Bílá plastová (HDPE) lahvička s dětským bezpečnostním uzávěrem v papírové krabici.

Velikost balení 30 nebo 90 tablet.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro zneškodňování nepoužitého veterinárního léčivého přípravku nebo odpadu, který pochází z tohoto přípravku

Všechn nepoužitý veterinární léčivý přípravek nebo odpad, který pochází z tohoto přípravku, musí být likvidován podle místních právních předpisů.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)

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

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

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

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

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

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

9. DATUM REGISTRACE/ PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum registrace: 23/07/2012

Datum posledního prodloužení: 08/06/2017

10. DATUM REVIZE TEXTU

Podrobné informace o tomto veterinárním léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky (<http://www.ema.europa.eu/>).

ZÁKAZ PRODEJE, VÝDEJE A/NEBO POUŽITÍ

Neuplatňuje se.

PŘÍLOHA II

- A. VÝROBCIODPOVĚDNÍ ZA UVOLNĚNÍ ŠARŽE**
- B. PODMÍNKY REGISTRACE NEBO OMEZENÍ TÝKAJÍCÍ SE VÝDEJE A POUŽITÍ**
- C. DEKLARACE HODNOT MRL**

A. VÝROBCI ODPOVĚDNÍ ZA UVOLNĚNÍ ŠARŽE

Jméno a adresa výrobců odpovědných za uvolnění šarže

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

Catalent Germany Schorndorf GmbH
Steinbeisstrasse 2
73614 Schorndorf
Německo

V příbalové informaci k léčivému přípravku musí být uvedeno jméno a adresa výrobce odpovědného za uvolnění dané šarže.

B. PODMÍNKY REGISTRACE NEBO OMEZENÍ TÝKAJÍCÍ SE VÝDEJE A POUŽITÍ

Veterinární léčivý přípravek je vydáván pouze na předpis

C. DEKLARACE HODNOT MRL

Není určeno pro potravinová zvířata.

PŘÍLOHA III
OZNAČENÍ NA OBALU A PŘÍBALOVÁ INFORMACE

A. OZNAČENÍ NA OBALU

PODROBNÉ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

Papírová krabička 1 lahvička s 30 tabletami
Papírová krabička 1 lahvička s 90 tabletami

1. NÁZEV VETERINÁRNÍHO LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Cardalis 2,5 mg/20 mg žvýkací tablety pro psy
Cardalis 5 mg/40 mg žvýkací tablety pro psy
Cardalis 10 mg/80 mg žvýkací tablety pro psy

Benazeprili HCl/Spironolactonum

2. OBSAH LÉČIVÝCH LÁTEK

Benazeprili hydrochloridum 2,5 mg, Spironolactonum 20 mg
Benazeprili hydrochloridum 5 mg, Spironolactonum 40 mg
Benazeprili hydrochloridum 10 mg, Spironolactonum 80 mg

3. LÉKOVÁ FORMA

Žvýkací tableta

4. VELIKOST BALENÍ

30 tablet
90 tablet

5. CÍLOVÝ DRUH ZVÍŘAT

Psi

6. INDIKACE

7. ZPŮSOB A CESTA PODÁNÍ

Před použitím čtěte příbalovou informaci.

8. OCHRANNÁ LHŮTA

9. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE (JSOU) NUTNÉ(Á)

Před použitím čtěte příbalovou informaci.

10. DATUM EXSPIRACE

EXP: {měsíc/rok}

Po 1. otevření spotřebujte do 6 měsíců

11. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

12. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO ZNEŠKODŇOVÁNÍ NEPOUŽITÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU, POKUD JE JICH TŘEBA

Před použitím čtěte příbalovou informaci.

13. OZNAČENÍ „POUZE PRO ZVÍŘATA“ A PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ TÝKAJÍCÍ SE VÝDEJE A POUŽITÍ, POKUD JE JICH TŘEBA

Pouze pro zvířata. Veterinární léčivý přípravek je vydáván pouze na předpis.

14. OZNAČENÍ „UCHOVÁVAT MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ“

Uchovávat mimo dohled a dosah dětí.

15. JMÉNO A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

16. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)

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

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

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

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

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

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

17. ČÍSLO ŠARŽE OD VÝROBCE

Lot {číslo}

MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNITŘNÍM OBALU MALÉ VELIKOSTI

Lahvička s 30 tabletami

Lahvička s 90 tabletami

1. NÁZEV VETERINÁRNÍHO LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Cardalis 2,5 mg/20 mg žvýkací tablety pro psy

Cardalis 5 mg/40 mg žvýkací tablety pro psy

Cardalis 10 mg/80 mg žvýkací tablety pro psy

Benazeprili HCl/Spironolactonum

2. MNOŽSTVÍ LÉČIVÉ(ÝCH) LÁTKY(EK)

Benazeprili hydrochloridum 2,5 mg, Spironolactonum 20 mg

Benazeprili hydrochloridum 5 mg, Spironolactonum 40 mg

Benazeprili hydrochloridum 10 mg, Spironolactonum 80 mg

3. OBSAH VYJÁDŘENÝ HMOTNOSTÍ, OBJEMEM NEBO POČTEM DÁVEK

30 tablet

90 tablet

4. CESTA(Y) PODÁNÍ

5. OCHRANNÁ LHŮTA

6. ČÍSLO ŠARŽE

Lot {číslo}

7. DATUM EXSPIRACE

EXP: {měsíc/rok}

8. OZNAČENÍ „POUZE PRO ZVÍŘATA“

Pouze pro zvířata.

B. PŘÍBALOVÁ INFORMACE

PŘÍBALOVÁ INFORMACE

Cardalis 2,5 mg/20 mg žvýkáci tablety pro psy

Cardalis 5 mg/40 mg žvýkáci tablety pro psy

Cardalis 10 mg/80 mg žvýkáci tablety pro psy

1. JMÉNO A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI A DRŽITELE POVOLENÍ K VÝROBĚ ODPOVĚDNÉHO ZA UVOLNĚNÍ ŠARŽE, POKUD SE NESHODUJE

Držitel rozhodnutí o registraci:

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

Výrobce odpovědný za uvolnění šarže:

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

Catalent Germany Schorndorf GmbH
Steinbeisstrasse 2
73614 Schorndorf
Německo

2. NÁZEV VETERINÁRNÍHO LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Cardalis 2,5 mg/20 mg žvýkáci tablety pro psy
Benazeprili hydrochloridum 2,5 mg, Spironolactonum 20 mg

Cardalis 5 mg/40 mg žvýkáci tablety pro psy
Benazeprili hydrochloridum 5 mg, Spironolactonum 40 mg

Cardalis 10 mg/80 mg žvýkáci tablety pro psy
Benazeprili hydrochloridum 10 mg, Spironolactonum 80 mg

3. OBSAH LÉČIVÝCH A OSTATNÍCH LÁTEK

Každá žvýkáci tableta obsahuje:

	Benazeprili hydrochloridum	Spironolactonum
Cardalis 2,5 mg/20 mg tablety	2,5 mg	20 mg
Cardalis 5 mg/40 mg tablety	5 mg	40 mg
Cardalis 10 mg/80 mg tablety	10 mg	80 mg

Hnědé podlouhlé, ochucené, perorální žvýkáci tablety s půlicí rýhou.

4. INDIKACE

Léčba srdečního selhání z důvodu chronického degenerativního onemocnění chlopní u psů (v indikovaných případech s podporou diurézy).

5. KONTRAINDIKACE

Nepoužívat během březosti a laktace (viz bod “ Březost a laktace“).

Nepoužívat u psů, u kterých se předpokládá použití k chovu nebo u chovných psů.

Nepoužívat u psů trpících hypoadrenokorticismem, hyperkalémií nebo hyponatrémií.

Psům trpícím renální insuficiencí nepodávat spolu s nesteroidními protizánětlivými léky (NSAID).

Nepoužívat v případě přecitlivělosti na inhibitory angiotensin konvertujícího enzymu (ACE inhibitory), nebo na některou z pomocných látek.

Nepoužívat v případě snížení srdečního výdeje v důsledku aortální nebo pulmonální stenózy.

6. NEŽÁDOUCÍ ÚČINKY

Velmi vzácně byly hlášeny případy, kdy došlo ke zvracení, průjmům, svědění, letargii, anorexii, nekoordinovanosti nebo známám únavy.

U psů s chronickým onemocněním ledvin může benazepril na začátku léčby velmi vzácně zvýšit plazmatické koncentrace kreatininu. Mírné zvýšení plazmatických koncentrací kreatininu po podání ACE inhibitorů je kompatibilní se snížením glomerulární hypertenze vyvolané těmito látkami, a proto není nutně důvodem k ukončení léčby při absenci jiných příznaků.

Četnost nežádoucích účinků je charakterizována podle následujících pravidel:

- velmi časté (nežádoucí účinek(nky) se projevil(y) u více než 1 z 10 ošetřených zvířat)
- časté (u více než 1, ale méně než 10 ze 100 ošetřených zvířat)
- neobvyklé (u více než 1, ale méně než 10 z 1000 ošetřených zvířat)
- vzácné (u více než 1, ale méně než 10 z 10000 ošetřených zvířat)
- velmi vzácné (u méně než 1 z 10000 ošetřených zvířat, včetně ojedinělých hlášení).

Jestliže zaznamenáte kterýkoliv z nežádoucích účinků a to i takové, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci, nebo si myslíte, že léčivo nefunguje, oznamte to, prosím, vašemu veterinárnímu lékaři.

7. CÍLOVÝ DRUH ZVÍŘAT

Psi

8. DÁVKOVÁNÍ PRO KAŽDÝ DRUH, CESTA(Y) A ZPŮSOB PODÁNÍ

Tento kombinovaný přípravek by měl být používán pouze u psů, u kterých je nutné podávat během léčby obě léčivé látky v dávce s daným poměrem léčivých látek.

Perorální podání.

Žvýkácké tablety Cardalis by se měly podávat psům jedenkrát denně v dávce 0,25 mg benazepril-hydrochloridu/kg živé hmotnosti a 2 mg spironolaktonu/kg živé hmotnosti (ž.hm.) podle následující tabulky.

Živá hmotnost (kg) psa	Síla a počet podávaných tablet:		
	Cardalis 2,5 mg/20 mg žvýkací tablety	Cardalis 5 mg/40 mg žvýkací tablety	Cardalis 10 mg/80 mg žvýkací tablety
2,5 - 5	½		
5 - 10	1		
10 - 20		1	
20 - 40			1
40 - 60			1 + ½
60 - 80			2

9. POKYNY PRO SPRÁVNÉ PODÁNÍ

Tablety by se měly podávat s krmivem, buď zamíchané do malého množství krmiva, které se nabídne psovi před hlavním krmením, nebo se podá v krmivu samotném. Tablety obsahují hovězí příchuť pro zlepšení chutnosti a v terénní studii u psů s chronickým degenerativním onemocněním chlopni tablety byly dobrovolně a zcela přijímány v 92% případů, ať už byly nabízeny s krmivem nebo samotně.

10. OCHRANNÁ LHŮTA

Není určeno pro potravinová zvířata.

11. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO UCHOVÁVÁNÍ

Uchovávat mimo dohled a dosah dětí.

Tento veterinární léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky pro uchovávání.

Nepoužívejte veterinární léčivý přípravek po uplynutí doby použitelnosti uvedené na lahvičce.

Doba použitelnosti po prvním otevření lahvičky: 6 měsíců.

12. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ

Zvláštní opatření pro použití u zvířat

Před zahájením léčby benazeprilem (hydrochloridem) a spironolaktonem je třeba vyhodnotit funkci ledvin a hladinu draslíku, zvláště u psů, kteří mohou trpět hypoadrenokorticismem, hyperkalémií nebo hyponatrémií. Na rozdíl od lidí se v klinických studiích s touto kombinací u psů nepozorovala zvýšená incidence hyperkalémie. Přesto se doporučuje pravidelně sledovat funkci ledvin a hladinu draslíku v séru u psů s narušenou funkcí ledvin, protože během léčby tímto přípravkem hrozí zvýšené riziko hyperkalémie.

Vzhledem k antiandrogennímu účinku spironolaktonu, se nedoporučuje podávat veterinární léčivý přípravek rostoucím psům.

Ve studii snášenlivosti u cílových druhů byla u psů léčených spironolaktonem v doporučených dávkách zaznamenána reverzibilní atrofie prostaty.

Psům trpícím poruchou funkce jater by měl být přípravek podáván obezřetně, protože u nich může dojít k narušení intenzivní biotransformace spironolaktonu v játrech.

Zvláštní opatření určené osobám, které podávají veterinární léčivý přípravek zvířatům

Lidé se známou přecitlivělostí na benazepril nebo spironolakton by se měli vyhnout kontaktu s veterinárním léčivým přípravkem.

Těhotné ženy by měly zvláště dbát na to, aby se vyhnuly náhodnému perorálnímu užití, protože bylo zjištěno, že inhibitory angiotensin konvertujícího enzymu (ACE) mají vliv na nenarozené dítě v průběhu těhotenství u lidí.

V případě náhodného požití vyhledejte ihned lékařskou pomoc a ukažte příbalovou informaci nebo etiketu praktickému lékaři.

Po použití si umyjte ruce.

Březost a laktace

Nepodávat v průběhu březosti a laktace. Laboratorní studie s benazeprilem u potkanů prokázaly embryotoxický účinek (malformace močových cest plodu) v dávkách netoxických pro matky.

Interakce s dalšími léčivými přípravky a další formy interakce:

Použití furosemidu s kombinací benazeprilu (hydrochloridu) a spironolaktonu u psů se srdečním selháním nevedlo k žádným klinicky zjevným nežádoucím interakcím.

Současné podávání tohoto veterinárního léčivého přípravku s ostatními antihypertenzními léčivy (např. blokátory kalciových kanálů, β -blokátory nebo diuretika), anestetiky nebo sedativy může vést k zvýšení hypotenzních účinků.

Současné podávání tohoto veterinárního léčivého přípravku s další draslík šetřící léčbou (jako jsou β -blokátory, blokátory kalciových kanálů, blokátory receptorů angiotensinu) může vést k hyperkalémii (viz. bod „Zvláštní opatření pro použití u zvířat“).

Současné podávání NSAID s tímto veterinárním léčivým přípravkem může omezit jeho antihypertenzní účinek, jeho natriuretický účinek a zvýšit hladinu draslíku v séru. Proto je třeba psy léčené současně NSAID pečlivě monitorovat a vhodně hydratovat.

Podávání deoxykortikosteronu s přípravkem může vést k mírnému snížení natriuretického účinku (snížení vylučování sodíku močí) spironolaktonu.

Spironolakton snižuje vylučování dioxinu, a tím zvyšuje jeho plazmatickou koncentraci. Vzhledem k tomu, že terapeutický index digoxinu je velmi úzký, doporučuje se bedlivě monitorovat psy léčené současně digoxinem a kombinaci benazeprilu (hydrochloridu) a spironolaktonu.

Spironolakton může vyvolat jak indukci, tak inhibici enzymů cytochromu P450 a může tak ovlivnit metabolismus jiných látek využívajících tyto metabolické cesty. Proto by měl být přípravek používán s opatrností s dalšími veterinárními léčivými přípravky, které indukují, inhibují tyto enzymy, nebo které jsou těmito enzymy metabolizovány.

Předávkování (symptomy, první pomoc, antidota), pokud je to nutné

Po podání dávky 10 násobku doporučené dávky (2,5 mg benazepril-hydrochloridu/kg ž.hm., 20 mg spironolaktonu/kg ž.hm.) zdravým psům byly zaznamenány nežádoucí účinky závislé na dávce, uvedené v bodě „Nežádoucí účinky“.

Denní předávkování zdravých psů 6násobkem (1,5 mg benazepril-hydrochloridu/kg ž.hm. a 12 mg spironolaktonu/kg ž.hm.) a 10násobkem (2,5 mg benazepril-hydrochloridu/kg ž.hm. a 20 mg spironolaktonu/kg ž.hm.) doporučené dávky, vedlo k mírnému, na dávce závislému, poklesu celkové erytrocytární hmotnosti. Nicméně byl tento velmi mírný pokles přechodný, celková erytrocytární hmotnost zůstala v normálním rozsahu hodnot a nález byl považován za klinicky nevýznamný. Při trojnásobném a vyšším překročení doporučené dávky byla pozorována na dávce závislá mírná kompenzační fyziologická hypertrofie *zona glomerulosa* nadledvin. Tato hypertrofie není spojena s žádným patologickým jevem a po ukončení léčby dochází k návratu do normálního stavu.

Jestliže pes náhodně pozře množství žvýkaček tablet Cardalis, není dostupné žádné specifické antidotum ani léčba. Doporučuje se proto vyvolat zvracení, následný výplach žaludku

(po vyhodnocení rizika) a sledování elektrolytů. Provádí se symptomatická léčba, např. podávání tekutin.

13. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO ZNEŠKODŇOVÁNÍ NEPOUŽITÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU, POKUD JE JICH TŘEBA

O možnostech likvidace nepotřebných léčivých přípravků se poraďte s vaším veterinárním lékařem nebo lékárníkem. Tato opatření napomáhají chránit životní prostředí.

14. DATUM POSLEDNÍ REVIZE PŘÍBALOVÉ INFORMACE

Podrobné informace o tomto veterinárním léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky (<http://www.ema.europa.eu/>).

15. DALŠÍ INFORMACE

Velikosti balení:

Tablety jsou baleny v lahvičkách po 30 tabletách nebo 90 tabletách, a každá lahvička je zabalena ve vnější papírové krabičce. Lahvičky jsou uzavřeny dětským bezpečnostním uzávěrem.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

Farmakodynamické vlastnosti

Spironolakton a jeho aktivní metabolity (zahrnující 7 α -thiomethyl-spironolakton a kanrenon) působí jako specifictí antagonisté aldosteronu, přičemž jejich aktivita je daná kompetitivní vazbou na receptory mineralokortikoidů lokalizované v ledvinách, srdci a cévách. V ledvinách spironolakton inhibuje retenci sodíku způsobenou aldosteronem, což vede ke zvýšenému vylučování sodíku a následně vody a retenci draslíku. Výsledné snížení extracelulárního objemu snižuje srdeční zátěž a tlak v levé předsíni. Výsledkem je zlepšení srdeční funkce. V kardiovaskulárním systému spironolakton brání nežádoucím účinkům aldosteronu. Přestože není ještě přesný mechanismus účinku jasně definován, aldosteron se podílí na myokardiální fibróze, myokardiální a vaskulární remodelaci a endoteliální dysfunkci. V experimentálních modelech u psů bylo prokázáno, že dlouhodobá léčba antagonistou aldosteronu brání progresivní dysfunkci levé komory a zmírňuje remodelaci levé komory u psů s chronickým srdečním selháním.

Benazepril-hydrochlorid je prodrug (lékový prekurzor) hydrolyzovaný *in vivo* na svůj aktivní metabolit benazeprilát. Benazeprilát je vysoce účinný a selektivní inhibitor angiotensin konvertujícího enzymu (ACE), a proto brání přeměně z neaktivního angiotensinu I na aktivní angiotensin II. Proto blokuje účinky zprostředkované angiotensinem II, včetně vazokonstrikce tepen a žil a zadržování sodíku a vody ledvinami.

Přípravek způsobuje u psů dlouhodobou inhibici účinku ACE v plazmě, s více než 95% inhibicí maximálního účinku a významnou účinností (> 80%) přetrvávající 24 hodin po podání.

Spojení spironolaktonu a benazeprilu je prospěšné společným působením na renin-angiotensin-aldosteronový systém (RAAS), ale na různých úrovních této kaskády.

Benazepril tím, že zabraňuje vzniku angiotensinu II, brání nežádoucím účinkům jako je vazokonstrikce a stimulace uvolňování aldosteronu. Nicméně uvolňování aldosteronu není plně kontrolováno ACE inhibitory, protože angiotensin II je také produkován bez vlivu ACE, a to účinkem chymázy (fenomén známý jako "únik aldosteronu"). Sekrece aldosteronu může být také stimulována jinými faktory než angiotensinem II, zejména zvýšením K⁺ nebo ACTH. Proto se pro dosažení úplné inhibice škodlivých účinků zvýšeného působení RAAS, které se při srdečním selhání vyskytuje, doporučuje použití antagonistů aldosteronu, jako je spironolakton, současně s ACE inhibitory, a tak specificky blokovat účinek aldosteronu (bez ohledu na původ) cestou kompetitivního antagonismu na mineralokortikoidních receptorech. Klinické studie zaměřené na dobu přežití demonstrovali,

že kombinace látek prodloužila průměrnou délku života psů s chronickým srdečním selháním s 89% snížením relativního rizika úhynu z důvodů onemocnění srdce hodnoceným u psů léčených spironolaktonem v kombinaci s benazeprilem (jako hydrochlorid) ve srovnání se psy léčenými samotným benazeprilem (hydrochloridem) (úmrtnost byla klasifikována jako smrt nebo eutanazie v důsledku srdečního selhání). To také umožnilo rychlejší zlepšení kašle a aktivity a pomalejší zhoršování kašle, srdečních ozev a chuti k jídlu.

Při léčbě může být pozorováno mírné zvýšení hladiny aldosteronu v krvi u zvířat. To je pravděpodobně vyvoláno aktivací mechanismů zpětné vazby bez nepříznivých klinických účinků. Při vysokých dávkách může dojít k hypertrofii *zona glomerulosa* nadledvin závislé na dávce. V terénní studii psů s chronickým degenerativním onemocněním chlopní 85,9% psů mělo dobrou odezvu na léčbu ($\geq 90\%$ předepsaných tablet bylo podáno úspěšně) po dobu tří měsíců.