

PŘÍLOHA I
SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

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

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Každá žvýkací tableta obsahuje:

Léčivé látky:

	Benazeprili hydrochloridum (HCl) (benazeprilum HCl)	Spirolactonum (spironolactonum)
Cardalis 2,5 mg/20 mg žvýkací tablety	2,5 mg	20 mg
Cardalis 5 mg/40 mg žvýkací tablety	5 mg	40 mg
Cardalis 10 mg/80 mg žvýkací tablety	10 mg	80 mg

Pomocné látky:

Kvalitativní složení pomocných látek a dalších složek
Monohydrát laktosy
Mikrokrytalická celuloza
Povidon K30
Umělé aroma hovězího masa
Stlačitelná sacharosa
Krospovidon
Magnesium-stearát

Hnědé, ochucené, podlouhlé žvýkací tablety s půlicí rýhou.

Žvýkací tablety lze dělit na dvě stejné poloviny.

3. KLINICKÉ INFORMACE

3.1 Cílové druhy zvířat

Psi.

3.2 Indikace pro použití pro každý cílový druh zvířat

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

3.3 Kontraindikace

Nepoužívat během březosti a laktace (viz bod 3.7).

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 případech 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.

3.4 Zvláštní upozornění

Nejsou.

3.5 Zvláštní opatření pro použití

Zvláštní opatření pro bezpečné použití u cílových druhů 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 veterinárním léčivým 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 veterinární léčivý přípravek podáván obezřetně, protože u nich může dojít k narušení intenzivní biotransformace spironolaktonu v játrech.

Zvláštní opatření pro osobu, která podává 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.

Náhodné požití, zejména dětmi, může vést k nežádoucím účinkům, jako je ospalost, nevolnost a zvracení a průjem a kožní vyrážky.

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

Po použití si umyjte ruce.

Zvláštní opatření pro ochranu životního prostředí:

Neuplatňuje se.

3.6 Nežádoucí účinky

Psi:

Velmi vzácné (<1 zvíře / 10 000 ošetřených zvířat, včetně ojedinělých hlášení):	Zvracení, průjem, Pruritus, Letargie, únava, anorexie, Ataxie, nekoordinovanost Zvýšení kreatininu ¹
---------------------------------------------------------------------------------	-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

¹ Může se objevit na začátku léčby u psů s chronickým onemocněním ledvin v důsledku působení benazeprilu. 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.

Hlášení nežádoucích účinků je důležité. Umožňuje nepřetržité sledování bezpečnosti veterinárního léčivého přípravku. Hlášení je třeba zaslat, pokud možno, prostřednictvím veterinárního lékaře, buď držiteli rozhodnutí o registraci, nebo příslušnému vnitrostátnímu orgánu prostřednictvím národního systému hlášení. Podrobné kontaktní údaje naleznete v příbalové informaci.

3.7 Použití v průběhu březosti, laktace nebo snášky

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.

3.8 Interakce s jinými 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 3.5).

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 veterinárním léčivým 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 veterinární léčivý přípravek používán s opatrností s dalšími veterinárními léčivými přípravky, které indukují, inhibují tyto enzymy, nebo které jsou těmito enzymy metabolizovány.

3.9 Cesty podání a dávkování

Perorální podání.

Tento kombinovaný veterinární léčivý 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.

Žvýkácí tablety 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.

Žvýkácí 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. Žvýkácí tablety obsahují hovězí příchut' pro zlepšení chutnosti a v terénní studii u psů s chronickým degenerativním onemocněním chlopni žvýkácí 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 žvýkacích 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

3.10 Příznaky předávkování (a kde je relevantní, první pomoc a antidota)

Po podání 10násobku doporučené dávky (2,5 mg benazepril-hydrochloridu/kg ž.hm., 20 mg spironolaktону/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 spironolaktону/kg ž.hm.) a 10násobkem (2,5 mg benazepril-hydrochloridu/kg ž.hm. a 20 mg spironolaktону/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 mnoho žvýkacích tablet tohoto veterinárního léčivého přípravku, 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.

3.11 Zvláštní omezení pro použití a zvláštní podmínky pro použití, včetně omezení používání antimikrobních a antiparazitárních veterinárních léčivých přípravků, za účelem snížení rizika rozvoje rezistence

Neuplatňuje se.

3.12 Ochranné lhůty

Neuplatňuje se.

4. FARMAKOLOGICKÉ INFORMACE

4.1 ATCvet kód: QC09BA07

4.2 Farmakodynamika

Spironolakton a jeho aktivní metabolity (zahrnující 7 α -thiomethyl-spironolakton a kanrenon) působí jako specifické antagonisty 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.

Veterinární léčivý 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 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 žvýkacích tablet bylo podáno úspěšně) po dobu tří měsíců.

4.3 Farmakokinetika

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 léčivá látka v játrech metabolizována 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 volné léčivé látky, 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.

5. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

5.1 Hlavní inkompatibility

Neuplatňuje se.

5.2 Doba použitelnosti

Doba použitelnosti veterinárního léčivého přípravku v neporušeném obalu: 2 roky

Doba použitelnosti po prvním otevření vnitřního obalu: 6 měsíců

5.3 Zvláštní opatření pro uchovávání

Tento veterinární léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky pro uchovávání.

5.4 Druh a složení vnitřního obalu

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

Velikost balení 30 nebo 90 žvýkacích tablet 2,5 mg/20 mg, 5 mg/40 mg nebo 10 mg/80 mg.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

5.5 Zvláštní opatření pro likvidaci nepoužitých veterinárních léčivých přípravků nebo odpadů, které pochází z těchto přípravků

Léčivé přípravky se nesmí likvidovat prostřednictvím odpadní vody či domovního odpadu.

Všechny nepoužité veterinární léčivé přípravky nebo odpady, které pochází z tohoto přípravku, likvidujte odevzdáním v souladu s místními požadavky a národními systémy sběru, které jsou platné pro příslušný veterinární léčivý přípravek.

6. JMÉNO DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Ceva Santé Animale

7. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)

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

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

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

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

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

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

8. DATUM PRVNÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 23/07/2012

9. DATUM POSLEDNÍ AKTUALIZACE SOUHRNU ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

10. KLASIFIKACE VETERINÁRNÍCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ

Veterinární léčivý přípravek je vydáván pouze na předpis.

Podrobné informace o tomto veterinárním léčivém přípravku jsou k dispozici v databázi přípravků Unie (<https://medicines.health.europa.eu/veterinary>).

PŘÍLOHA II
DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE

Žádné.

PŘÍLOHA III
OZNAČENÍ NA OBALU A PŘÍBALOVÁ INFORMACE

A. OZNAČENÍ NA OBALU

PODROBNÉ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

Papírová krabička 1 lahvička s 30 žvýkacími tabletami

Papírová krabička 1 lahvička s 90 žvýkacími tabletami

1. NÁZEV VETERINÁRNÍHO LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Cardalis 2,5 mg/20 mg žvýkací tablety

Cardalis 5 mg/40 mg žvýkací tablety

Cardalis 10 mg/80 mg žvýkací tablety

2. OBSAH LÉČIVÝCH LÁTEK

Každá žvýkací tableta obsahuje:

Psy o hmotnosti 2,5 – 10 kg: benazeprilum HCL 2,5 mg, spironolactonum 20 mg

Psy o hmotnosti 10 – 20 kg: benazeprilum HCL 5 mg, spironolactonum 40 mg

Psy o hmotnosti 20 – 80 kg: benazeprilum HCL 10 mg, spironolactonum 80 mg

3. VELIKOST BALENÍ

30 žvýkacích tablet

90 žvýkacích tablet

4. CÍLOVÉ DRUHY ZVÍŘAT

Psi.

5. INDIKACE

6. CESTY PODÁNÍ

Perorální podání.

7. OCHRANNÉ LHŮTY

8. DATUM EXSPIRACE

Exp. {mm/rrrr}

Po 1. otevření spotřebujte do 6 měsíců.

Po 1. otevření spotřebujte do: ___ / ___ / ___

9. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO UCHOVÁVÁNÍ

10. OZNAČENÍ „PŘED POUŽITÍM SI PŘEČTĚTE PŘÍBALOVOU INFORMACI“

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

11. OZNAČENÍ „POUZE PRO ZVÍŘATA“

Pouze pro zvířata.

12. OZNAČENÍ „UCHOVÁVEJTE MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ“

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

13. JMÉNO DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI



Ceva Santé Animale

14. REGISTRAČNÍ ČÍSLA

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

15. ČÍSLO ŠARŽE

Lot {číslo}

PODROBNÉ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNITŘNÍM OBALU

Lahvička s 30 žvýkacími tabletami

Lahvička s 90 žvýkacími tabletami

1. NÁZEV VETERINÁRNÍHO LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Cardalis 2,5 mg/20 mg žvýkací tablety

Cardalis 5 mg/40 mg žvýkací tablety

Cardalis 10 mg/80 mg žvýkací tablety

2. OBSAH LÉČIVÝCH LÁTEK

Každá žvýkací tableta obsahuje:

Psy o hmotnosti 2,5 – 10 kg: benazeprilum HCL 2,5 mg, spironolactonum 20 mg

Psy o hmotnosti 10 – 20 kg: benazeprilum HCL 5 mg, spironolactonum 40 mg

Psy o hmotnosti 20 – 80 kg: benazeprilum HCL 10 mg, spironolactonum 80 mg

3. CÍLOVÉ DRUHY ZVÍŘAT

Psi.

4. CESTY PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

5. OCHRANNÉ LHŮTY

6. DATUM EXSPIRACE

Exp. {mm/rrrr}

Po 1. otevření spotřebujte do: ___ / ___ / ___

7. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO UCHOVÁVÁNÍ

8. JMÉNO DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI



Ceva Santé Animale

9. ČÍSLO ŠARŽE

Lot {číslo}

B. PŘÍBALOVÁ INFORMACE

PŘÍBALOVÁ INFORMACE

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

2. Složení

Každá žvýkací tableta obsahuje:

Léčivé látky:

	Benazeprili hydrochloridum (HCl) (benazeprilum HCl)	Spirolactonum (spironolactonum)
Cardalis 2,5 mg/20 mg žvýkací tablety	2,5 mg	20 mg
Cardalis 5 mg/40 mg žvýkací tablety	5 mg	40 mg
Cardalis 10 mg/80 mg žvýkací tablety	10 mg	80 mg

Hnědý podlouhlý, ochucený, perorální žvýkací tablety s půlicí rýhou.
Žvýkací tablety lze dělit na dvě stejné poloviny.

3. Cílové druhy zvířat

Psi.

4. Indikace pro použití

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 případech 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. Zvláštní upozornění

Zvláštní opatření pro bezpečné použití u cílových druhů 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 veterinárním léčivým přípravkem hrozí zvýšené riziko hyperkalémie.

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

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

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

Zvláštní opatření pro osobu, která podává veterinární léčivý přípravek zvířatům:

Lidé se známou přecitlivělostí na benazepril nebo spironolaktон 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.

Náhodné požití, zejména dětmi, může vést k nežádoucím účinkům, jako je ospalost, nevolnost a zvracení a průjem a kožní vyrážky.

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 jinými léčivými přípravky a další formy interakce:

Použití furosemidu s kombinací benazepril-hydrochloridu a spironolaktону 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 „Zvláštní opatření pro bezpečné použití u cílových druhů 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 veterinárním léčivým přípravkem může vést k mírnému snížení natriuretického účinku (snížení vylučování sodíku močí) spironolaktону.

Spironolaktон 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 spironolaktону.

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

Předávkování:

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 mnoho žvýkacích tablet tohoto veterinárního léčivého přípravku, 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.

7. Nežádoucí účinky

Psi:

Velmi vzácné (<1 zvíře / 10 000 ošetřených zvířat, včetně ojedinělých hlášení):	Zvracení, průjem, Svědění, Letargie, únava, anorexie, Ataxie, nekoordinovanost Zvýšení kreatininu ¹
---------------------------------------------------------------------------------	----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

¹ Může se objevit na začátku léčby u psů s chronickým onemocněním ledvin v důsledku působení benazeprilu. 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.

Hlášení nežádoucích účinků je důležité. Umožňuje nepřetržité sledování bezpečnosti přípravku. Jestliže zaznamenáte jakékoliv nežádoucí účinky, a to i takové, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci, nebo si myslíte, že léčivo nefunguje, obraťte se prosím nejprve na svého veterinárního lékaře. Nežádoucí účinky můžete hlásit také držiteli rozhodnutí o registraci s využitím kontaktních údajů uvedených na konci této příbalové informace nebo prostřednictvím národního systému hlášení nežádoucích účinků: {údaje o národním systému}

8. Dávkování pro každý druh, cesty a způsob podání

Tento kombinovaný veterinární léčivý 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.

Žvýkací tablety 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.

Živá hmotnost (kg) psa	Síla a počet podávaných žvýkacích 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. Informace o správném podávání

Žvýkací 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. Žvýkací tablety obsahují hovězí příchuť pro zlepšení chutnosti a v terénní studii u psů s chronickým degenerativním onemocněním chlopni žvýkací tablety byly dobrovolně a zcela přijímány v 92% případů, ať už byly nabízeny s krmivem nebo samostatně.

10. Ochranné lhůty

Neuplatňuje se.

11. Zvláštní opatření pro uchovávání

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

Tento veterinární léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky pro uchovávání.

Nepoužívejte tento veterinární léčivý přípravek po uplynutí doby použitelnosti uvedené na krabici a lahvi po Exp. Doba použitelnosti končí posledním dnem v uvedeném měsíci.

Doba použitelnosti po prvním otevření vnitřního obalu: 6 měsíců

12. Zvláštní opatření pro likvidaci

Léčivé přípravky se nesmí likvidovat prostřednictvím odpadní vody či domovního odpadu.

Všechny nepoužité veterinární léčivé přípravky nebo odpad, který pochází z tohoto přípravku, likvidujte odevzdáním v souladu s místními požadavky a platnými národními systémy sběru. Tato opatření napomáhají chránit životní prostředí.

O možnostech likvidace nepotřebných léčivých přípravků se poraďte s vaším veterinárním lékařem nebo lékárníkem.

13. Klasifikace veterinárních léčivých přípravků

Veterinární léčivý přípravek je vydáván pouze na předpis.

14. Registrační čísla a velikosti balení

EU/2/12/142/001-006

Papírová krabička obsahující 30 nebo 90 žvýkacích tablet 2,5 mg/20 mg, 5 mg/40 mg nebo 10 mg/80 mg.

Lahvičky jsou uzavřeny dětským bezpečnostním uzávěrem.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

15. Datum poslední revize příbalové informace

Podrobné informace o tomto veterinárním léčivém přípravku jsou k dispozici v databázi přípravků Unie (<https://medicines.health.europa.eu/veterinary>).

16. Kontaktní údaje

Držitel rozhodnutí o registraci a výrobce odpovědný za uvolnění šarže a kontaktní údaje pro hlášení podezření na nežádoucí účinky:

Ceva Santé Animale

10, av. de La Ballastière

33500 Libourne

Francie

Tel: +800 35 22 11 51

E-mail: pharmacovigilance@ceva.com

17. Další informace

Farmakodynamika

Spironolakton a jeho aktivní metabolity (zahrnující 7 α -thiomethyl-spironolakton a kanrenon) působí jako specifický 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.

Veterinární léčivý 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

specifiky 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 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 žvýkacích tablet bylo podáno úspěšně) po dobu tří měsíců.