

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ Ι
ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΚΤΗΝΙΑΤΡΙΚΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Cardalis 2,5 mg/20 mg μασώμενα δισκία για σκύλους

Cardalis 5 mg/40 mg μασώμενα δισκία για σκύλους

Cardalis 10 mg/80 mg μασώμενα δισκία για σκύλους

2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Κάθε μασώμενο δισκίο περιέχει:

Δραστικά συστατικά:

	Βεναζεπρίλη υδροχλωρική (benazepril HCl)	Σπειρονολακτόνη (spironolactone)
Cardalis 2,5 mg/20 mg δισκία	2,5 mg	20 mg
Cardalis 5 mg/40 mg δισκία	5 mg	40 mg
Cardalis 10 mg/80 mg δισκία	10 mg	80 mg

Έκδοχα:

Βλέπετε τον πλήρη κατάλογο εκδόχων στο κεφάλαιο 6.1.

3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Μασώμενο δισκίο.

Επιμήκη εύγευστα καστανόχρωμα μασώμενα δισκία με γραμμή κοπής.

Τα δισκία μπορούν να διαιρεθούν σε δύο ίσα μέρη.

4. ΚΛΙΝΙΚΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

4.1 Είδη ζώων

Σκύλοι.

4.2 Θεραπευτικές ενδείξεις, προσδιορίζοντας τα είδη ζώων

Για τη θεραπεία της συμφορητικής καρδιακής ανεπάρκειας των σκύλων που οφείλεται σε χρόνια εκφυλιστική βαλβιδοπάθεια (με την κατάλληλη υποστηρικτική θεραπεία με διουρητικά).

4.3 Αντενδείξεις

Να μη χορηγείται κατά την κύηση και τη γαλουχία (βλέπετε κεφάλαιο 4.7).

Να μη χορηγείται σε σκύλους που χρησιμοποιούνται ή πρόκειται να χρησιμοποιηθούν για αναπαραγωγή.

Να μη χορηγείται σε σκύλους με υποφλοιοεπινεφριδισμό, υπερκαλιαιμία ή υπονατρίαemia.

Να μη χορηγείται σε συνδυασμό με Μη Στεροειδή Αντιφλεγμονώδη Φάρμακα (ΜΣΑΦ) σε σκύλους με νεφρική ανεπάρκεια.

Να μη χορηγείται σε περίπτωση υπερευαισθησίας στους αναστολείς του Μετατρεπτικού Ενζύμου της Αγγειοτενσίνης (αναστολείς ΜΕΑ) ή σε κάποιο από τα έκδοχα.

Να μη χορηγείται σε περιπτώσεις καρδιακής ανεπάρκειας που οφείλεται σε αορτική ή πνευμονική στένωση.

4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις για κάθε είδος ζώου

Καμία.

4.5 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη χρήση

Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη χρήση σε ζώα

Πριν την εφαρμογή της θεραπείας με βεναζεπρίλη και σπειρονολακτόνη θα πρέπει να ελέγχονται η νεφρική λειτουργία και το κάλιο στον ορό του αίματος, ειδικά σε σκύλους με υποφλοιοεπινεφριδισμό, υπερκαλιαιμία ή υπονατριαιμία. Σε αντίθεση με τους ανθρώπους, στις κλινικές μελέτες που διεξήχθησαν σε σκύλους με το συνδυασμό αυτό δεν παρατηρήθηκαν αυξημένα περιστατικά υπερκαλιαιμίας. Ωστόσο, σε σκύλους με νεφρική βλάβη συνιστάται τακτική παρακολούθηση της νεφρικής λειτουργίας και του καλίου στον ορό του αίματος, καθώς παρουσιάζουν αυξημένο κίνδυνο υπερκαλιαιμίας κατά τη διάρκεια της θεραπείας με αυτό το προϊόν.

Καθώς η σπειρονολακτόνη έχει αντιανδρογόνο δράση, δεν συνιστάται η χορήγηση του κτηνιατρικού φαρμακευτικού προϊόντος σε αναπτυσσόμενους σκύλους.

Σε μελέτη ασφαλείας στο είδος στόχο με τη συνιστώμενη δόση σπειρονολακτόνης, παρατηρήθηκε αναστρέψιμη ατροφία του προστάτη σε μη ευνουχισμένους αρσενικούς σκύλους.

Επειδή η σπειρονολακτόνη υφίσταται εκτεταμένη ηπατική βιομετατροπή, να χορηγείται με προσοχή σε σκύλους με ηπατική βλάβη.

Ιδιαίτερες προφυλάξεις που πρέπει να λαμβάνονται από το άτομο που χορηγεί το φαρμακευτικό προϊόν σε ζώα

Άτομα με γνωστή υπερευαισθησία στη σπειρονολακτόνη ή τη βεναζεπρίλη θα πρέπει να αποφεύγουν την επαφή με το κτηνιατρικό φαρμακευτικό προϊόν.

Οι έγκυες γυναίκες θα πρέπει να προσέχουν ιδιαίτερα μη λάβουν από το στόμα κατά λάθος το προϊόν, διότι οι αναστολείς ΜΕΑ έχει βρεθεί ότι επηρεάζουν το έμβρυο κατά τη διάρκεια της κυοφορίας στον άνθρωπο.

Η κατά λάθος κατάποση, ειδικά από παιδιά, μπορεί να οδηγήσει σε ανεπιθύμητες ενέργειες, όπως υπνηλία, ναυτία, έμετο και διάρροια και εξάνθημα.

Σε περίπτωση κατά λάθος κατάποσης των δισκίων, αναζητήστε αμέσως ιατρική συμβουλή και δείξτε στον ιατρό το φύλλο οδηγιών χρήσης.

Πλύνετε τα χέρια μετά το χειρισμό του προϊόντος.

4.6 Ανεπιθύμητες ενέργειες (συχνότητα και σοβαρότητα)

Υπάρχουν πολύ σπάνια αναφορές για έμετο, διάρροια, κνησμό, λήθαργο, ανορεξία, αταξία, ασυντόνιστες κινήσεις ή σημεία κούρασης.

Πολύ σπάνια σε σκύλους με χρόνια νεφρική νόσο, η βεναζεπρίλη μπορεί στην αρχή της θεραπείας να αυξήσει τις συγκεντρώσεις της κρεατινίνης στο πλάσμα. Μετά από χορήγηση αναστολέων ΜΕΑ, μέτρια αύξηση των συγκεντρώσεων της κρεατινίνης στο πλάσμα είναι συμβατή με μείωση της πειραματικής υπέρτασης που προκαλείται από αυτούς τους παράγοντες και επομένως δεν αποτελεί απαραίτητα λόγο διακοπής της θεραπείας απουσία άλλων σημείων.

Η συχνότητα των ανεπιθύμητων ενεργειών καθορίζεται ως ακολούθως:

- πολύ συχνή (περισσότερο από 1 στα 10 υπό θεραπεία ζώα παρουσιάζουν ανεπιθύμητες ενέργειες)
- συχνή (περισσότερο από 1 αλλά λιγότερο από 10 ζώα στα 100 υπό θεραπεία ζώα)
- μη συνηθισμένη (περισσότερο από 1 αλλά λιγότερο από 10 ζώα στα 1.000 υπό θεραπεία ζώα)
- σπάνια (περισσότερο από 1 αλλά λιγότερο από 10 ζώα στα 10.000 υπό θεραπεία ζώα)

- πολύ σπάνια (λιγότερο από 1 στα 10.000 υπό θεραπεία ζώα, συμπεριλαμβανομένων μεμονωμένων αναφορών).

4.7 Χρήση κατά την κύηση, τη γαλουχία ή την ωοτοκία

Να μη χορηγείται σε ζώα που κυοφορούν ή γαλουχούν. Μελέτες σε ζώα εργαστηρίου (επίμυες) έδειξαν εμβρυοτοξική δράση (εμβρυϊκή διαμαρτία διάπλασης του ουροποιητικού) της βεναζεπρίλης σε δόσεις μη τοξικές για τη μητέρα.

4.8 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης

Φουροσεμίδη χορηγήθηκε με το συνδυασμό βεναζεπρίλη υδροχλωρική και σπειρονολακτόνη σε σκύλους με καρδιακή ανεπάρκεια χωρίς κλινική ένδειξη εμφάνισης ανεπιθύμητων ενεργειών.

Η ταυτόχρονη χορήγηση του κτηνιατρικού φαρμακευτικού προϊόντος με άλλους αντι-υπερτασικούς παράγοντες (π.χ. αναστολείς των διαύλων ασβεστίου, β-αναστολείς ή διουρητικά), αναισθητικά ή ηρεμιστικά μπορεί δυνητικά να οδηγήσει σε επιπλέον υποτασικά αποτελέσματα.

Η ταυτόχρονη χορήγηση του κτηνιατρικού φαρμακευτικού προϊόντος με άλλες θεραπείες που εκλύουν κάλιο (όπως β-αναστολείς, αναστολείς των διαύλων ασβεστίου, αναστολείς των υποδοχέων της αγγειοτενσίνης) μπορεί δυνητικά να οδηγήσει σε υπερκαλιαιμία (βλέπετε κεφάλαιο 4.5).

Η ταυτόχρονη χορήγηση ΜΣΑΦ με το κτηνιατρικό φαρμακευτικό προϊόν μπορεί να μειώσει την αντι-υπερτασική του δράση, τη νατριουρητική του δράση και να αυξήσει το επίπεδο καλίου στον ορό του αίματος. Γι' αυτό, σκύλοι που θεραπεύονται ταυτόχρονα με κάποιο ΜΣΑΦ θα πρέπει να παρακολουθούνται προσεκτικά και να ενυδατώνονται σωστά.

Η χορήγηση δεσοξυκορτικοστερόνης με το προϊόν μπορεί να οδηγήσει σε μέτρια μείωση της νατριουρητικής δράσης (μείωση της αποβολής του νατρίου με το ούρο) της σπειρονολακτόνης.

Η σπειρονολακτόνη μειώνει την αποβολή της διγοξίνης και συνεπώς αυξάνει τη συγκέντρωσή της στο πλάσμα του αίματος. Καθώς ο θεραπευτικός δείκτης της διγοξίνης είναι πολύ περιορισμένος, συνιστάται οι σκύλοι που λαμβάνουν ταυτόχρονα διγοξίνη και το συνδυασμό βεναζεπρίλη υδροχλωρική και σπειρονολακτόνη να παρακολουθούνται προσεκτικά.

Η σπειρονολακτόνη μπορεί να προκαλέσει τόσο έναρξη όσο και αναστολή της δράσης των ενζύμων του κυτοχρώματος P450 και για το λόγο αυτό θα μπορούσε να επηρεάσει το μεταβολισμό άλλων ουσιών που χρησιμοποιούν τις ίδιες μεταβολικές οδούς. Γι' αυτό, το προϊόν θα πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή με άλλα κτηνιατρικά φαρμακευτικά προϊόντα που προκαλούν έναρξη, ή αναστολή της δράσης αυτών των ενζύμων, ή μεταβολίζονται με αυτά τα ένζυμα.

4.9 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Το προϊόν αυτό θα πρέπει να χρησιμοποιείται μόνο σε σκύλους στους οποίους απαιτείται ταυτόχρονη χορήγηση και των δύο δραστικών ουσιών σε αυτή τη σταθερή δόση.

Χορήγηση από το στόμα.

Τα μασώμενα δισκία Cardalis θα πρέπει να χορηγούνται στο σκύλο μια φορά την ημέρα στη δόση των 0,25 mg/kg σωματικού βάρους βεναζεπρίλη υδροχλωρική και 2 mg/kg σωματικού βάρους σπειρονολακτόνη, σύμφωνα με τον ακόλουθο δοσολογικό πίνακα.

Τα δισκία θα πρέπει να χορηγούνται με την τροφή, ή να αναμειγνύονται με μικρή ποσότητα τροφής και να δίνονται στο σκύλο αμέσως πριν το κύριο γεύμα, ή να δίνονται με το ίδιο το γεύμα. Τα δισκία περιέχουν άρωμα βοδινού για τη βελτίωση της γεύσης και σε μια κλινική μελέτη που διεξήχθη σε σκύλους με χρόνια εκφυλιστική βαλβιδοπάθεια καταναλώθηκαν οικειοθελώς και πλήρως στο 92% των περιπτώσεων όταν χορηγήθηκαν με ή χωρίς τροφή.

Σωματικό βάρος (kg) σκύλου	Αριθμός δισκίων		
	Cardalis 2,5 mg/20 mg μασώμενα δισκία	Cardalis 5 mg/40 mg μασώμενα δισκία	Cardalis 10 mg/80 mg μασώμενα δισκία
2,5 - 5	½		
5 - 10	1		
10 - 20		1	
20 - 40			1
40 - 60			1 + ½
60 - 80			2

4.10 Υπερδοσολογία (συμπτώματα, μέτρα αντιμετώπισης, αντίδοτα, εάν είναι απαραίτητα)

Μετά από χορήγηση σε υγιείς σκύλους δόσης 10πλάσιας της συνιστώμενης (2,5 mg/kg σ.β. βεναζεπρίλη υδροχλωρική, 20 mg/kg σ.β. σπειρονολακτόνη), παρατηρήθηκαν δοσοεξαρτώμενες ανεπιθύμητες ενέργειες (βλέπετε κεφάλαιο 4.6).

Ημερήσια χορήγηση σε υγιείς σκύλους δόσεων 6πλάσιων (1,5 mg/kg σ.β. βεναζεπρίλη υδροχλωρική και 12 mg/kg σ.β. σπειρονολακτόνη) και 10πλάσιων (2,5 mg/kg σ.β. βεναζεπρίλη υδροχλωρική και 20 mg/kg σ.β. σπειρονολακτόνη) της συνιστώμενης, οδήγησαν σε ελαφρά δοσοεξαρτώμενη μείωση της μάζας των ερυθροκυττάρων. Αυτή η πολύ ελαφρά μείωση ήταν παροδική, η μάζα των ερυθροκυττάρων παρέμεινε μέσα στα φυσιολογικά όρια και το εύρημα αυτό δε θεωρήθηκε ιδιαίτερου κλινικού ενδιαφέροντος. Επίσης παρατηρήθηκε δοσοεξαρτώμενη αλλά μέτρια αντισταθμιστική φυσιολογική υπερτροφία της *μυελώδους μοίρας* των επινεφριδίων σε δόσεις 3πλάσιες και υψηλότερες της συνιστώμενης. Αυτή η υπερτροφία δεν φαίνεται να συνδέεται με οποιαδήποτε παθολογική εκδήλωση και είναι αναστρέψιμη όταν διακοπεί η θεραπεία.

Σε περίπτωση κατά λάθος κατάποσης μεγάλης ποσότητας μασώμενων δισκίων Cardalis από ένα σκύλο, δεν υπάρχει ειδικό αντίδοτο ή θεραπεία. Για το λόγο αυτό συνιστάται να προκληθεί έμετος και στη συνέχεια πλύση στομάχου (εξαρτάται από την εκτίμηση του κινδύνου) και έλεγχος των ηλεκτρολυτών. Θα πρέπει, επίσης, να εφαρμόζεται συμπτωματική θεραπεία, π.χ., χορήγηση υγρών.

4.11 Χρόνος αναμονής

Δεν εφαρμόζεται.

5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

Φαρμακοθεραπευτική ομάδα: Παράγοντες που δρουν στο σύστημα ρενίνης-αγγειοτενσίνης, αναστολείς του Μετατρεπτικού Ενζύμου της Αγγειοτενσίνης, συνδυασμοί.
ATCvet code: QC09BA07

5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Η σπειρονολακτόνη και οι δραστικοί μεταβολίτες της (συμπεριλαμβάνονται οι 7-α-θειομέθυλο-σπειρονολακτόνη και κανρενόνη) δρουν ως ειδικοί ανταγωνιστές της αλδοστερόνης συνδεδεμένοι ανταγωνιστικά στους υποδοχείς αλατοκορτικοειδών που βρίσκονται στους νεφρούς, καρδιά και αιμοφόρα αγγεία. Στους νεφρούς, η σπειρονολακτόνη αναστέλλει την κατακράτηση νατρίου που προκαλείται από την αλδοστερόνη με αποτέλεσμα αύξηση της αποβολής νατρίου και επομένως νερού και κατακράτηση καλίου. Η απορρέουσα ελάττωση του εξωκυττάρου όγκου μειώνει το καρδιακό προφορτίο και την πίεση στον αριστερό κόλπο. Το αποτέλεσμα είναι βελτίωση της καρδιακής λειτουργίας. Στο καρδιαγγειακό σύστημα, η σπειρονολακτόνη προλαμβάνει τις επιβλαβείς δράσεις της αλδοστερόνης. Αν και ο ακριβής μηχανισμός δράσης της αλδοστερόνης δεν έχει ακόμη προσδιοριστεί επακριβώς, προκαλεί η αλδοστερόνη ίνωση του μυοκαρδίου, ιστικές μεταβολές του

μυοκαρδίου και των αγγείων και δυσλειτουργία του ενδοθελίου. Σε πειραματικά πρότυπα σε σκύλους, καταδείχθηκε ότι μακροχρόνια θεραπεία με έναν ανταγωνιστή της αλδοστερόνης προλαμβάνει την προοδευτική δυσλειτουργία της αριστερής κοιλίας και μετριάξει τις ιστικές μεταβολές της σε σκύλους με χρόνια καρδιακή ανεπάρκεια.

Η βεναζεπρίλη υδροχλωρική είναι προ-φάρμακο που υδρολύεται *in vivo* στο δραστικό μεταβολίτη της, βεναζεπριλάτη. Η βεναζεπριλάτη είναι ιδιαίτερα ισχυρός και εκλεκτικός αναστολέας του μετατρεπτικού ενζύμου της αγγειοτενσίνης (ΜΕΑ), εμποδίζοντας έτσι τη μετατροπή της μη δραστικής αγγειοτενσίνης Ι στη δραστική αγγειοτενσίνη ΙΙ. Με αυτό τον τρόπο, αναστέλλει τα αποτελέσματα της δράσης της αγγειοτενσίνης ΙΙ, συμπεριλαμβανομένης της αγγειοσύσπασης των αρτηριών και φλεβών, της κατακράτησης νατρίου και νερού από τους νεφρούς.

Το προϊόν προκαλεί στους σκύλους μακράς διάρκειας αναστολή της δράσης στο πλάσμα του ΜΕΑ, με περισσότερο από 95% αναστολή ως μέγιστο αποτέλεσμα και σημαντική δράση (>80%) παραμένουσα 24 ώρες μετά τη χορήγηση.

Ο συνδυασμός σπειρονολακτόνη-βεναζεπρίλη είναι επωφελής καθώς και οι δύο ουσίες δρουν στο σύστημα ρενίνη-αγγειοτενσίνη-αλδοστερόνη (RAAS) αλλά σε διαφορετικά επίπεδα κατά μήκος της αλληλουχίας.

Η βεναζεπρίλη, εμποδίζοντας το σχηματισμό της αγγειοτενσίνης-ΙΙ, αναστέλλει τα επιβλαβή αποτελέσματα της αγγειοσύσπασης και της ενεργοποίησης της απελευθέρωσης αλδοστερόνης. Εν τούτοις, η απελευθέρωση αλδοστερόνης δεν ελέγχεται πλήρως από τους αναστολείς ΜΕΑ, διότι η αγγειοτενσίνη-ΙΙ παράγεται επίσης από οδούς εκτός ΜΕΑ, όπως της χυμάσης (φαινόμενο γνωστό ως «aldosterone breakthrough»). Η έκκριση της αλδοστερόνης μπορεί επίσης να ενεργοποιηθεί από παράγοντες άλλους εκτός της αγγειοτενσίνης-ΙΙ, ιδίως από την αύξηση του καλίου στο αίμα (K⁺) ή από την αδρενοκορτικοτρόπο ορμόνη (ACTH). Επομένως, για την επίτευξη μια πιο πλήρους αναστολής των επιβλαβών συνεπειών από την υπερδραστηριότητα του συστήματος ρενίνη-αγγειοτενσίνη-αλδοστερόνη κατά την καρδιακή ανεπάρκεια, συνιστάται να χορηγούνται ανταγωνιστές της αλδοστερόνης, όπως η σπειρονολακτόνη, ταυτόχρονα με αναστολείς ΜΕΑ για να ανακόπτεται ειδικά η δράση της αλδοστερόνης (ανεξαρτήτως πηγής παραγωγής της), διαμέσου συναγωνιστικού ανταγωνισμού στους υποδοχείς αλατοκορτικοειδών.

Σε κλινικές μελέτες όπου μελετήθηκε ο χρόνος επιβίωσης σκύλων με συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια, βρέθηκε ότι ο σταθερός συνδυασμός των δύο ουσιών αύξησε το προσδόκιμο επιβίωσης με 89% μείωση του σχετικού κινδύνου θνησιμότητας εκτιμώμενης σε σκύλους που θεραπεύτηκαν με σπειρονολακτόνη σε συνδυασμό με βεναζεπρίλη (ως υδροχλωρική) σε σύγκριση με σκύλους που θεραπεύτηκαν με βεναζεπρίλη (ως υδροχλωρική) μόνο (η θνησιμότητα ορίστηκε ως ο θάνατος ή η ευθανασία του ζώου λόγω καρδιακής ανεπάρκειας).

Επίσης παρατηρήθηκε ταχύτερη βελτίωση του βήχα και της δραστηριότητας του ζώου και βραδύτερη αποδόμηση του βήχα, των καρδιακών τόνων και της όρεξης.

Μπορεί να παρατηρηθεί ελαφρά αύξηση της αλδοστερόνης στο αίμα ζώων που βρίσκονται υπό θεραπεία. Αυτό πιστεύεται ότι οφείλεται στη δραστηριοποίηση των μηχανισμών ανάδρασης χωρίς την εκδήλωση κλινικά ανεπιθύμητων ενεργειών. Σε υψηλές δόσεις μπορεί να παρατηρηθεί μια δοσοεξαρτώμενη υπερτροφία της *μυελώδους μοίρας* των επινεφριδίων. Σε μια κλινική μελέτη που διεξήχθη σε σκύλους με χρόνια εκφυλιστική βαλβιδοπάθεια, το 85,9% των σκύλων έδειξαν καλή συμμόρφωση στη θεραπεία (= επιτυχής χορήγηση του 90% των συνταγογραφούμενων δισκίων) για περίοδο τριών μηνών.

5.2 Φαρμακοκινητικά στοιχεία

Η φαρμακοκινητική της σπειρονολακτόνης βασίζεται στους μεταβολίτες της, καθώς η μητρική ένωση είναι ασταθής στις δοκιμές.

Απορρόφηση

Μετά από χορήγηση σπειρονολακτόνης σε σκύλους από το στόμα, καταδείχθηκε ότι οι τρεις μεταβολίτες έφθασαν σε επίπεδα από 32 έως 49% της χορηγηθείσας δόσης. Η τροφή αυξάνει τη βιοδιαθεσιμότητα σε 80 έως 90%. Μετά από χορήγηση από το στόμα 2 έως 4 mg/kg σ.β., η απορρόφηση αυξάνει γραμμικά πάνω από το εύρος τιμών.

Δεν παρατηρείται συσσώρευση μετά από χορήγηση από το στόμα πολλαπλών δόσεων 2 mg σπειρονολακτόνη ανά kg (με 0,25 mg βεναζεπρίλη υδροχλωρική ανά kg σ.β.) για 7 συνεχόμενες ημέρες. Σε σταθερή συγκέντρωση, οι μέσες τιμές C_{max} των 324 μg/l και 66 μg/l των κύριων μεταβολιτών, 7-α-θειομέθυλο-σπειρονολακτόνη και κανρενόνη, επιτυγχάνονται 2 και 4 ώρες μετά τη χορήγηση, αντιστοίχως. Η συγκέντρωση παραμένει σταθερή από τη 2^η ημέρα.

Μετά από χορήγηση από το στόμα βεναζεπρίλης υδροχλωρικής, επιτυγχάνεται ταχέως το μέγιστο επίπεδο συγκέντρωσης της βεναζεπρίλης και ταχέως μειώνεται καθώς μεταβολίζεται μερικώς από ηπατικά ένζυμα σε βεναζεπριλάτη. Ως υπόλοιπο υπολογίζεται η αμετάβλητη βεναζεπρίλη και υδρόφιλοι μεταβολίτες. Η διασυστημική βιοδιαθεσιμότητα της βεναζεπρίλης είναι ελλιπής λόγω της ελλιπούς απορρόφησης και της πρώτης οδού μεταβολισμού. Δεν υπάρχει σημαντική διαφορά στη φαρμακοκινητική της βεναζεπριλάτης όταν η βεναζεπρίλη (ως υδροχλωρική) χορηγείται σε σκύλους με την τροφή ή νηστικούς.

Μετά από χορήγηση από το στόμα πολλαπλών δόσεων 0,25 mg βεναζεπρίλη υδροχλωρική ανά kg σ.β. (με 2 mg σπειρονολακτόνη ανά kg σ.β.) για 7 συνεχόμενες ημέρες, η μέγιστη συγκέντρωση βεναζεπριλάτης (C_{max} 52,4 ng/ml) επιτυγχάνεται σε μέγιστο χρόνο (T_{max}) 1,4 ώρες.

Κατανομή

Οι μέσοι όγκοι κατανομής (V_{ss}) των 7-α-θειομέθυλο-σπειρονολακτόνης και κανρενόνης είναι περίπου 153 λίτρα και 177 λίτρα, αντιστοίχως. Ο μέσος χρόνος παραμονής των μεταβολιτών κυμαίνεται από 9 έως 14 ώρες και κατανέμονται επιλεκτικά στο γαστρεντερικό σωλήνα, τους νεφρούς, το ήπαρ και τα επινεφρίδια.

Η βεναζεπρίλη και η βεναζεπριλάτη κατανέμονται ταχέως, κυρίως στο ήπαρ και τους νεφρούς.

Μεταβολισμός

Η σπειρονολακτόνη μεταβολίζεται ταχέως και πλήρως στο ήπαρ στους δραστικούς της μεταβολίτες, 7-α-θειομέθυλο-σπειρονολακτόνη και κανρενόνη, που είναι οι πρωτεύοντες μεταβολίτες στο σκύλο. Μετά από ταυτόχρονη χορήγηση σπειρονολακτόνης (2 mg/kg σ.β.) και βεναζεπρίλης υδροχλωρικής (0,25 mg/kg σ.β.) οι τελικοί χρόνοι ημίσειας ζωής στο πλάσμα ($t_{1/2}$) ήταν 7 ώρες και 6 ώρες για την κανρενόνη και την 7-α-θειομέθυλο-σπειρονολακτόνη, αντιστοίχως.

Οι συγκεντρώσεις της βεναζεπριλάτης μειώνονται σε δύο φάσεις: την αρχική ταχεία φάση που αντιπροσωπεύει την αποβολή του ελεύθερου φαρμάκου και την τελική φάση που αντανακλά την απελευθέρωση της βεναζεπριλάτης της συνδεδεμένης με MEA, κυρίως στους ιστούς. Μετά από ταυτόχρονη χορήγηση σπειρονολακτόνης (2 mg/kg σ.β.) και βεναζεπρίλης υδροχλωρικής (0,25 mg/kg σ.β.) ο τελικός χρόνος ημίσειας ζωής στο πλάσμα της βεναζεπριλάτης ($t_{1/2}$) ήταν 18 ώρες. Η βεναζεπρίλη και η βεναζεπριλάτη συνδέονται με τις πρωτεΐνες του πλάσματος σε μεγάλο βαθμό και στους ιστούς βρίσκονται κυρίως στο ήπαρ και τους νεφρούς.

Επαναλαμβανόμενη χορήγηση βεναζεπρίλης οδηγεί σε ελαφρά συσσώρευση βεναζεπριλάτης, με τη σταθερή συγκέντρωση να επιτυγχάνεται σε μερικές ημέρες.

Αποβολή

Η σπειρονολακτόνη αποβάλλεται κυρίως με τη μορφή των μεταβολιτών της. Η κάθαρση από το πλάσμα του αίματος της κανρενόνης και της 7-α-θειομέθυλο-σπειρονολακτόνης είναι 1,5 l/h/kg σ.β. και 0,9 l/h/kg σ.β., αντιστοίχως. Μετά από χορήγηση από το στόμα στο σκύλο ραδιοσημασμένης σπειρονολακτόνης, 70% της δόσης βρίσκεται στα κόπρανα και 20% στο ούρο.

Η βεναζεπριλάτη αποβάλλεται στους σκύλους με τη χολική απέκκριση και με το ούρο. Η κάθαρση της βεναζεπριλάτης στους σκύλους δεν επηρεάζεται από βλάβη της νεφρικής λειτουργίας και ως εκ τούτου δεν απαιτείται ρύθμιση της δόσης της βεναζεπρίλης σε περιπτώσεις νεφρικής ανεπάρκειας.

6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

6.1 Κατάλογος εκδόχων

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

6.2 Κύριες ασυμβατότητες

Δεν εφαρμόζεται.

6.3 Διάρκεια ζωής

Διάρκεια ζωής του κτηνιατρικού φαρμακευτικού προϊόντος στη συσκευασία προς πώληση: 2 έτη.
Διάρκεια ζωής μετά το πρώτο άνοιγμα της φιάλης: 6 μήνες.

6.4. Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη φύλαξη του προϊόντος

Δεν υπάρχουν ειδικές οδηγίες διατήρησης για αυτό το κτηνιατρικό φαρμακευτικό προϊόν.

6.5 Φύση και σύνθεση της στοιχειώδους συσκευασίας

Λευκή πλαστική (HDPE) φιάλη με πάμα ασφαλείας για παιδιά σε χάρτινο κουτί.

Συσκευασία των 30 ή 90 δισκίων.

Μπορεί να μην κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

6.6 Ειδικές προφυλάξεις απόρριψης ενός χρησιμοποιηθέντος κτηνιατρικού φαρμακευτικού προϊόντος ή άλλων υλικών που προέρχονται από τη χρήση του προϊόντος, εάν υπάρχουν

Κάθε μη χρησιμοποιηθέν κτηνιατρικό φαρμακευτικό προϊόν ή μη χρησιμοποιηθέντα υπολείμματα του πρέπει να απορρίπτονται σύμφωνα με τις ισχύουσες εθνικές απαιτήσεις.

7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

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

8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

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

9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ / ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ

Ημερομηνία 1^{ης} έγκρισης: 23/07/2012

Ημερομηνία τελευταίας ανανέωσης: 08/06/2017

10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ

Λεπτομερείς πληροφορίες για το εν λόγω κτηνιατρικό φαρμακευτικό προϊόν διατίθενται στον δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων <http://www.ema.europa.eu>

ΑΠΑΓΟΡΕΥΣΗ ΠΩΛΗΣΗΣ, ΔΙΑΘΕΣΗΣ ΚΑΙ / Ή ΧΡΗΣΗΣ

Δεν ισχύει.

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ II

- A. ΚΑΤΟΧΟΙ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΠΑΡΑΣΚΕΥΗΣ, ΥΠΕΥΘΥΝΟΙ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΔΕΣΜΕΥΣΗ ΤΩΝ ΠΑΡΤΙΔΩΝ**
- B. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ ΠΟΥ ΑΦΟΡΟΥΝ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ ΚΑΙ ΤΗ ΧΡΗΣΗ**
- Γ. ΕΝΔΕΙΞΗ ΤΩΝ ΑΝΩΤΑΤΩΝ ΟΡΙΩΝ ΚΑΤΑΛΟΙΠΩΝ (ΑΟΚ)**

A. ΚΑΤΟΧΟΙ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΠΑΡΑΣΚΕΥΗΣ, ΥΠΕΥΘΥΝΟΙ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΔΕΣΜΕΥΣΗ ΤΩΝ ΠΑΡΤΙΔΩΝ

Όνομα και διεύθυνση του παρασκευαστή που είναι υπεύθυνος για την αποδέσμευση των παρτίδων

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

Catalent Germany Schorndorf GmbH
Steinbeisstrasse 2
73614 Schorndorf
ΓΕΡΜΑΝΙΑ

Στο έντυπο φύλλο οδηγιών χρήσης του φαρμακευτικού προϊόντος πρέπει να αναγράφεται το όνομα και η διεύθυνση του παρασκευαστή που είναι υπεύθυνος για την αποδέσμευση της σχετικής παρτίδας.

B. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΣΜΟΙ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ ΠΟΥ ΑΦΟΡΟΥΝ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ ΚΑΙ ΤΗ ΧΡΗΣΗ

Χορηγείται με κτηνιατρική συνταγή.

Γ. ΕΝΔΕΙΞΗ ΤΩΝ ΑΝΩΤΑΤΩΝ ΟΡΙΩΝ ΚΑΤΑΛΟΙΠΩΝ (ΑΟΚ)

Δεν απαιτούνται.

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΙΙΙ
ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ ΚΑΙ ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ

Α. ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ

**ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ
ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ**

Κουτί χάρτινο με 1 φιάλη 30 δισκίων

Κουτί χάρτινο με 1 φιάλη 90 δισκίων

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΚΤΗΝΙΑΤΡΙΚΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Cardalis 2,5 mg/20 mg μασώμενα δισκία για σκύλους

Cardalis 5 mg/40 mg μασώμενα δισκία για σκύλους

Cardalis 10 mg/80 mg μασώμενα δισκία για σκύλους

βенаζεπρίλη υδροχλωρική/σπειρονολακτόνη

2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΟ ΚΑΙ ΑΛΛΑ ΣΥΣΤΑΤΙΚΑ

βенаζεπρίλη υδροχλωρική 2,5 mg, σπειρονολακτόνη 20 mg

βенаζεπρίλη υδροχλωρική 5 mg, σπειρονολακτόνη 40 mg

βенаζεπρίλη υδροχλωρική 10 mg, σπειρονολακτόνη 80 mg

3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Μασώμενο δισκίο

4. ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ

30 δισκία

90 δισκία

5. ΕΙΔΟΣ(Η) ΖΩΟΥ(ΩΝ)

Σκύλοι

6. ΕΝΔΕΙΞΗ(ΕΙΣ)

7. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης, πριν από τη χρήση.

8. ΧΡΟΝΟΣ(ΟΙ) ΑΝΑΜΟΝΗΣ

9. ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης, πριν από τη χρήση.

10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

EXP {μήνας/χρόνος}

Μετά το πρώτο άνοιγμα, χρήση εντός 6 μηνών.

11. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΔΙΑΤΗΡΗΣΗΣ

12. ΕΙΔΙΚΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΑΠΟΡΡΙΨΗΣ ΕΝΟΣ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΟΣ ΚΤΗΝΙΑΤΡΙΚΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ Ή ΑΛΛΩΝ ΥΛΙΚΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΤΟ ΠΡΟΪΟΝ, ΑΝ ΥΠΑΡΧΟΥΝ

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης, πριν από τη χρήση.

13. ΟΙ ΛΕΞΕΙΣ «ΑΠΟΚΛΕΙΣΤΙΚΑ ΓΙΑ ΚΤΗΝΙΑΤΡΙΚΗ ΧΡΗΣΗ» ΚΑΙ ΟΙ ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΠΟΥ ΙΣΧΥΟΥΝ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ ΚΑΙ ΤΗ ΧΡΗΣΗ, ΑΝ ΥΠΑΡΧΟΥΝ

Αποκλειστικά για κτηνιατρική χρήση. Να χορηγείται μόνον με κτηνιατρική συνταγή.

14. ΟΙ ΛΕΞΕΙΣ «ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ»

Να φυλάσσεται σε θέση την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

15. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΤΟΥ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

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

16. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/2/12/142/01 (1 x 30 δισκία 2,5 mg/20mg)
EU/2/12/142/02 (1 x 90 δισκία 2,5 mg/20mg)
EU/2/12/142/03 (1 x 30 δισκία 5 mg/40mg)
EU/2/12/142/04 (1 x 90 δισκία 5 mg/40mg)
EU/2/12/142/05 (1 x 30 δισκία 10 mg/80mg)
EU/2/12/142/06 (1 x 90 δισκία 10 mg/80mg)

17. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ ΠΑΡΑΓΩΓΗΣ
--

Lot {αριθμός}

ΕΛΑΧΙΣΤΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΙΣ ΜΙΚΡΕΣ ΣΤΟΙΧΕΙΩΔΕΙΣ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΕΣ

Φιάλη 30 δισκίων

Φιάλη 90 δισκίων

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΚΤΗΝΙΑΤΡΙΚΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Cardalis 2,5 mg/20 mg μασώμενα δισκία για σκύλους

Cardalis 5 mg/40 mg μασώμενα δισκία για σκύλους

Cardalis 10 mg/80 mg μασώμενα δισκία για σκύλους

benazepril HCl/spironolactone

2. ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΟ(Α) ΣΥΣΤΑΤΙΚΟ(Α)

benazepril HCl 2,5 mg, spironolactone 20 mg

benazepril HCl 5 mg, spironolactone 40 mg

benazepril HCl 10 mg, spironolactone 80 mg

3. ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ ΚΑΤΑ ΒΑΡΟΣ, ΚΑΤ' ΟΓΚΟ Ή ΚΑΤ' ΑΡΙΘΜΟ ΔΟΣΕΩΝ

30 δισκία

90 δισκία

4. ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

5. ΧΡΟΝΟΣ(ΟΙ) ΑΝΑΜΟΝΗΣ

6. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Lot {αριθμός}

7. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

EXP {μήνας/χρόνος}

8. ΟΙ ΛΕΞΕΙΣ «ΑΠΟΚΛΕΙΣΤΙΚΑ ΓΙΑ ΚΤΗΝΙΑΤΡΙΚΗ ΧΡΗΣΗ»

Αποκλειστικά για κτηνιατρική χρήση.

B. ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ

ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ

Cardalis 2,5 mg/20 mg μασώμενα δισκία για σκύλους

Cardalis 5 mg/40 mg μασώμενα δισκία για σκύλους

Cardalis 10 mg/80 mg μασώμενα δισκία για σκύλους

1. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΤΟΥ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ ΚΑΙ ΤΟΥ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΠΑΡΑΓΩΓΗΣ ΠΟΥ ΕΙΝΑΙ ΥΠΕΥΘΥΝΟΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΔΕΣΜΕΥΣΗ ΠΑΡΤΙΔΩΝ ΣΤΟΝ ΕΟΧ, ΕΦΟΣΟΝ ΕΙΝΑΙ ΔΙΑΦΟΡΕΤΙΚΟΙ

Κάτοχος της άδειας κυκλοφορίας:

Ceva Santé Animale

10, av. de La Ballastière

33500 Libourne

Γαλλία

Παρασκευαστής υπεύθυνος για την αποδέσμευση των παρτίδων:

Ceva Santé Animale

Z.I. Très le Bois

22600 Loudéac

Γαλλία

Catalent Germany Schorndorf GmbH

Steinbeisstrasse 2

73614 Schorndorf

Γερμανία

2. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΚΤΗΝΙΑΤΡΙΚΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Cardalis 2,5 mg/20 mg μασώμενα δισκία για σκύλους

Βεναζεπρίλη υδροχλωρική 2,5 mg, σπειρονολακτόνη 20 mg
(benazepril HCl/spironolactone)

Cardalis 5 mg/40 mg μασώμενα δισκία για σκύλους

Βεναζεπρίλη υδροχλωρική 5 mg, σπειρονολακτόνη 40 mg
(benazepril HCl/spironolactone)

Cardalis 10 mg/80 mg μασώμενα δισκία για σκύλους

Βεναζεπρίλη υδροχλωρική 10 mg, σπειρονολακτόνη 80 mg
(benazepril HCl/spironolactone)

3. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΟ(Α) ΣΥΣΤΑΤΙΚΟ(Α) ΚΑΙ ΑΛΛΕΣ ΟΥΣΙΕΣ

Κάθε μασώμενο δισκίο περιέχει:

	Βεναζεπρίλη υδροχλωρική (benazepril HCl)	Σπειρονολακτόνη (spironolactone)
Cardalis 2,5 mg/20 mg δισκία	2,5 mg	20 mg
Cardalis 5 mg/40 mg δισκία	5 mg	40 mg
Cardalis 10 mg/80 mg δισκία	10 mg	80 mg

Τα δισκία είναι καστανόχρωμα, εύγευστα, επιμήκη με γραμμή κοπής και μασώμενα.

4. ΕΝΔΕΙΞΗ

Για τη θεραπεία της συμφορητικής καρδιακής ανεπάρκειας των σκύλων που οφείλεται σε χρόνια εκφυλιστική βαλβιδοπάθεια (με την κατάλληλη υποστηρικτική θεραπεία με διουρητικά).

5. ΑΝΤΕΝΔΕΙΞΕΙΣ

Να μη χορηγείται κατά την κύηση και τη γαλουχία (βλέπετε κεφάλαιο «Κύηση και γαλουχία»).

Να μη χορηγείται σε σκύλους που χρησιμοποιούνται ή πρόκειται να χρησιμοποιηθούν για αναπαραγωγή.

Να μη χορηγείται σε σκύλους με υποφλοιοεπινεφριδισμό, υπερκαλιαιμία ή υπονατριαιμία.

Να μη χορηγείται σε συνδυασμό με Μη Στεροειδή Αντιφλεγμονώδη Φάρμακα (ΜΣΑΦ) σε σκύλους με νεφρική ανεπάρκεια.

Να μη χορηγείται σε περίπτωση υπερευαισθησίας στους αναστολείς του Μετατρεπτικού Ενζύμου της Αγγειοτενσίνης (αναστολείς ΜΕΑ) ή σε κάποιο από τα έκδοχα.

Να μη χορηγείται σε περιπτώσεις καρδιακής ανεπάρκειας που οφείλεται σε αορτική ή πνευμονική στένωση.

6. ΑΝΕΠΙΘΥΜΗΤΕΣ ΕΝΕΡΓΕΙΕΣ

Υπάρχουν πολύ σπάνια αναφορές για έμετο, διάρροια, κνησμό, λήθαργο, ανορεξία, αταξία, ασυντόνιστες κινήσεις ή σημεία κόπωσης.

Πολύ σπάνια σε σκύλους με χρόνια νεφρική νόσο, η βεναζεπρίλη μπορεί στην αρχή της θεραπείας να αυξήσει τις συγκεντρώσεις της κρεατινίνης στο πλάσμα. Μετά από χορήγηση αναστολέων ΜΕΑ, μέτρια αύξηση των συγκεντρώσεων της κρεατινίνης στο πλάσμα είναι συμβατή με μείωση της σπειραματικής υπέρτασης που προκαλείται από αυτούς τους παράγοντες και επομένως δεν αποτελεί απαραίτητα λόγο διακοπής της θεραπείας απουσία άλλων σημείων.

Η συχνότητα των ανεπιθύμητων ενεργειών καθορίζεται ως ακολούθως:

- πολύ συχνή (περισσότερο από 1 στα 10 υπό θεραπεία ζώα παρουσιάζουν ανεπιθύμητες ενέργειες)
- συχνή (περισσότερο από 1 αλλά λιγότερο από 10 ζώα στα 100 υπό θεραπεία ζώα)
- μη συνηθισμένη (περισσότερο από 1 αλλά λιγότερο από 10 ζώα στα 1.000 υπό θεραπεία ζώα)
- σπάνια (περισσότερο από 1 αλλά λιγότερο από 10 ζώα στα 10.000 υπό θεραπεία ζώα)
- πολύ σπάνια (λιγότερο από 1 στα 10.000 υπό θεραπεία ζώα, συμπεριλαμβανομένων μεμονωμένων αναφορών).

Εάν παρατηρήσετε οποιαδήποτε ανεπιθύμητη ενέργεια, ακόμα και αν δεν αναφέρεται στο εσώκλειστο φύλλο οδηγιών χρήσης ή αμφιβάλετε για την αποτελεσματικότητα του φαρμάκου, παρακαλείσθε να ενημερώσετε σχετικά τον κτηνίατρό σας.

7. ΕΙΔΗ ΖΩΩΝ

Σκύλοι.

8. ΔΟΣΟΛΟΓΙΑ ΓΙΑ ΚΑΘΕ ΕΙΔΟΣ, ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Το προϊόν αυτό θα πρέπει να χρησιμοποιείται μόνο σε σκύλους στους οποίους απαιτείται ταυτόχρονη χορήγηση και των δύο δραστικών ουσιών σε αυτή τη σταθερή δόση.

Χορήγηση από το στόμα.

Τα μασώμενα δισκία Cardalis θα πρέπει να χορηγούνται στο σκύλο μια φορά την ημέρα στη δόση των 0.25 mg/kg σωματικού βάρους βεναζεπρίλη υδροχλωρική και 2 mg/kg σωματικού βάρους σπειρονολακτόνη, σύμφωνα με τον ακόλουθο δοσολογικό πίνακα.

Σωματικό βάρος (kg) σκύλου	Αριθμός δισκίων		
	Cardalis 2,5 mg/20 mg μασώμενα δισκία	Cardalis 5 mg/40 mg μασώμενα δισκία	Cardalis 10 mg/80 mg μασώμενα δισκία
2,5 - 5	½		
5 - 10	1		
10 - 20		1	
20 - 40			1
40 - 60			1 + ½
60 - 80			2

9. ΟΔΗΓΙΕΣ ΓΙΑ ΤΗ ΣΩΣΤΗ ΧΟΡΗΓΗΣΗ

Τα δισκία θα πρέπει να χορηγούνται με την τροφή, ή να αναμειγνύονται με μικρή ποσότητα τροφής και να δίνονται στο σκύλο αμέσως πριν το κύριο γεύμα, ή να δίνονται με το ίδιο το γεύμα. Τα δισκία περιέχουν άρωμα βοδινού για τη βελτίωση της γεύσης και σε μια κλινική μελέτη που διεξήχθη σε σκύλους με χρόνια εκφυλιστική βαλβιδοπάθεια καταναλώθηκαν οικειοθελώς και πλήρως στο 92% των περιπτώσεων όταν χορηγήθηκαν με ή χωρίς τροφή.

10. ΧΡΟΝΟΣ ΑΝΑΜΟΝΗΣ

Δεν εφαρμόζεται.

11. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΔΙΑΤΗΡΗΣΗΣ

Να φυλάσσεται σε θέση την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

Δεν υπάρχουν ειδικές οδηγίες διατήρησης για αυτό το κτηνιατρικό φαρμακευτικό προϊόν.

Να μη χρησιμοποιείται αυτό το κτηνιατρικό φαρμακευτικό προϊόν μετά την ημερομηνία λήξης που αναγράφεται στη φιάλη.

Διάρκεια ζωής μετά το πρώτο άνοιγμα της φιάλης: 6 μήνες.

12. ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ)

Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη χρήση σε ζώα

Πριν την εφαρμογή της θεραπείας με βεναζεπρίλη (υδροχλωρική) και σπειρονολακτόνη θα πρέπει να ελέγχονται η νεφρική λειτουργία και το κάλιο στον ορό του αίματος, ειδικά σε σκύλους με υποφλοιοεπινεφριδισμό, υπερκαλιαιμία ή υπονατρίαζαίμια. Σε αντίθεση με τους ανθρώπους, στις κλινικές μελέτες που διεξήχθησαν σε σκύλους με το συνδυασμό αυτό δεν παρατηρήθηκαν αυξημένα περιστατικά υπερκαλιαιμίας. Ωστόσο, σε σκύλους με νεφρική βλάβη συνιστάται τακτική παρακολούθηση της νεφρικής λειτουργίας και του καλίου στον ορό του αίματος, καθώς παρουσιάζουν αυξημένο κίνδυνο υπερκαλιαιμίας κατά τη διάρκεια της θεραπείας με αυτό το προϊόν.

Καθώς η σπειρονολακτόνη έχει αντιανδρογόνο δράση, δεν συνιστάται η χορήγηση του κτηνιατρικού φαρμακευτικού προϊόντος σε αναπτυσσόμενους σκύλους.

Σε μελέτη ασφαλείας στο είδος στόχο με τη συνιστώμενη δόση σπειρονολακτόνης, παρατηρήθηκε αναστρέψιμη ατροφία του προστάτη σε μη ευνουχισμένους αρσενικούς σκύλους.

Επειδή η σπειρονολακτόνη υφίσταται εκτεταμένη ηπατική βιομετατροπή, να χορηγείται με προσοχή σε σκύλους με ηπατική βλάβη.

Ιδιαίτερες προφυλάξεις που πρέπει να λαμβάνονται από το άτομο που χορηγεί το φαρμακευτικό προϊόν σε ζώα

Άτομα με γνωστή υπερευαισθησία στη σπειρονολακτόνη ή τη βεναζεπρίλη θα πρέπει να αποφεύγουν την επαφή με το κτηνιατρικό φαρμακευτικό προϊόν.

Οι έγκυες γυναίκες θα πρέπει να προσέχουν ιδιαίτερα μη λάβουν από το στόμα κατά λάθος το προϊόν, διότι οι αναστολές ΜΕΑ έχει βρεθεί ότι επηρεάζουν το έμβρυο κατά τη διάρκεια της κυοφορίας στον άνθρωπο.

Η κατά λάθος κατάποση, ειδικά από παιδιά, μπορεί να οδηγήσει σε ανεπιθύμητες ενέργειες, όπως υπνηλία, ναυτία, έμετο και διάρροια και εξάνθημα.

Σε περίπτωση κατά λάθος κατάποσης των δισκίων, αναζητήστε αμέσως ιατρική συμβουλή και δείξτε στον ιατρό το φύλλο οδηγιών χρήσης.

Πλύνετε τα χέρια μετά το χειρισμό του προϊόντος.

Κύηση και γαλουχία

Να μη χορηγείται σε ζώα που κυοφορούν ή γαλουχούν. Μελέτες σε ζώα εργαστηρίου (επίμυες) έδειξαν εμβρυοτοξική δράση (εμβρυϊκή διαμαρτία διάπλασης του ουροποιητικού) της βεναζεπρίλης (ως υδροχλωρική) σε δόσεις μη τοξικές για τη μητέρα.

Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης

Φουροσεμίδα χορηγήθηκε με το συνδυασμό βεναζεπρίλη (υδροχλωρική) και σπειρονολακτόνη σε σκύλους με καρδιακή ανεπάρκεια χωρίς κλινική ένδειξη εμφάνισης ανεπιθύμητων ενεργειών.

Η ταυτόχρονη χορήγηση του κτηνιατρικού φαρμακευτικού προϊόντος με άλλους αντι-υπερτασικούς παράγοντες (π.χ. αναστολείς των διαύλων ασβεστίου, β-αναστολείς ή διουρητικά), αναισθητικά ή ηρεμιστικά μπορεί δυνητικά να οδηγήσει σε επιπλέον υποτασικά αποτελέσματα.

Η ταυτόχρονη χορήγηση του κτηνιατρικού φαρμακευτικού προϊόντος με άλλες θεραπείες που εκλύουν κάλιο (όπως β-αναστολείς, αναστολείς των διαύλων ασβεστίου, αναστολείς των υποδοχέων της αγγειοτενσίνης) μπορεί δυνητικά να οδηγήσει σε υπερκαλιαιμία (βλέπετε κεφάλαιο «Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη χρήση σε ζώα»).

Η ταυτόχρονη χορήγηση ΜΣΑΦ με το κτηνιατρικό φαρμακευτικό προϊόν μπορεί να μειώσει την αντι-υπερτασική του δράση, τη νατριοουρητική του δράση και να αυξήσει το επίπεδο καλίου στον ορό του αίματος. Γι' αυτό, σκύλοι που θεραπεύονται ταυτόχρονα με κάποιο ΜΣΑΦ θα πρέπει να παρακολουθούνται προσεκτικά και να ενυδατώνονται σωστά.

Η χορήγηση δεσοξυκορτικοστερόνης με το προϊόν μπορεί να οδηγήσει σε μέτρια μείωση της νατριοουρητικής δράσης (μείωση της αποβολής του νατρίου με το ούρο) της σπειρονολακτόνης.

Η σπειρονολακτόνη μειώνει την αποβολή της διγοξίνης και συνεπώς αυξάνει τη συγκέντρωσή της στο πλάσμα του αίματος. Καθώς ο θεραπευτικός δείκτης της διγοξίνης είναι πολύ περιορισμένος, συνιστάται οι σκύλοι που λαμβάνουν ταυτόχρονα διγοξίνη και το συνδυασμό βεναζεπρίλη (υδροχλωρική) και σπειρονολακτόνη να παρακολουθούνται προσεκτικά.

Η σπειρονολακτόνη μπορεί να προκαλέσει τόσο έναρξη όσο και αναστολή της δράσης των ενζύμων του κυτοχρώματος P450 και για το λόγο αυτό θα μπορούσε να επηρεάσει το μεταβολισμό άλλων ουσιών που χρησιμοποιούν τις ίδιες μεταβολικές οδούς. Γι' αυτό, το προϊόν θα πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή με άλλα κτηνιατρικά φαρμακευτικά προϊόντα που προκαλούν έναρξη, ή αναστολή της δράσης αυτών των ενζύμων, ή μεταβολίζονται με αυτά τα ένζυμα.

Υπερδοσολογία (συμπτώματα, μέτρα αντιμετώπισης, αντίδοτα)

Μετά από χορήγηση σε υγιείς σκύλους δόσης 10πλάσιας της συνιστώμενης (2,5 mg/kg σ.β. βεναζεπρίλη υδροχλωρική, 20 mg/kg σ.β. σπειρονολακτόνη), παρατηρήθηκαν δόσοεξαρτώμενες ανεπιθύμητες ενέργειες (βλέπετε κεφάλαιο «Ανεπιθύμητες ενέργειες»).

Ημερήσια χορήγηση σε υγιείς σκύλους δόσεων 6πλάσιων (1.5 mg/kg σ.β. βεναζεπρίλη υδροχλωρική, 12 mg/kg σ.β. σπειρονολακτόνη) και 10πλάσιων (2,5 mg/kg σ.β. βεναζεπρίλη υδροχλωρική, 20 mg/kg σ.β. σπειρονολακτόνη) της συνιστώμενης, οδήγησαν σε ελαφρά δόσοεξαρτώμενη μείωση της μάζας των ερυθροκυττάρων. Αυτή η πολύ ελαφρά μείωση ήταν παροδική, η μάζα των ερυθροκυττάρων παρέμεινε μέσα στα φυσιολογικά όρια και το εύρημα αυτό δεν θεωρήθηκε ιδιαίτερου κλινικού

ενδιαφέροντος. Επίσης παρατηρήθηκε δοσοεξαρτώμενη αλλά μέτρια αντισταθμιστική φυσιολογική υπερτροφία της *μυελώδους μοίρας* των επινεφριδίων σε δόσεις 3πλάσιες και υψηλότερες της συνιστώμενης. Αυτή η υπερτροφία δεν φαίνεται να συνδέεται με οποιαδήποτε παθολογική εκδήλωση και είναι αναστρέψιμη όταν διακοπεί η θεραπεία.

Σε περίπτωση κατά λάθος κατάποσης μεγάλης ποσότητας μασώμενων δισκίων Cardalis από ένα σκύλο, δεν υπάρχει ειδικό αντίδοτο ή θεραπεία. Για το λόγο αυτό συνιστάται να προκληθεί έμετος και στη συνέχεια πλύση στομάχου (εξαρτάται από την εκτίμηση του κινδύνου) και έλεγχος των ηλεκτρολυτών. Θα πρέπει, επίσης, να εφαρμόζεται συμπτωματική θεραπεία, π.χ., χορήγηση υγρών.

13. ΕΙΔΙΚΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΑΠΟΡΡΙΨΗΣ ΕΝΟΣ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΟΣ ΚΤΗΝΙΑΤΡΙΚΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ Ή ΑΛΛΩΝ ΥΛΙΚΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΤΗ ΧΡΗΣΗ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ, ΕΑΝ ΥΠΑΡΧΟΥΝ

Συμβουλευθείτε τον κτηνίατρο ή τον φαρμακοποιό σας για τον τρόπο απόρριψης των χρησιμοποιηθέντων φαρμάκων. Τα μέτρα αυτά αποσκοπούν στην προστασία του περιβάλλοντος.

14. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΤΗΣ ΤΕΛΕΥΤΑΙΑΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ ΤΟΥ ΦΥΛΛΟΥ ΟΛΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ

Λεπτομερείς πληροφορίες για το παρόν κτηνιατρικό φαρμακευτικό προϊόν διατίθενται στον δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων στη διεύθυνση <http://www.ema.europa.eu>

15. ΑΛΛΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

Συσκευασία

Φιάλη των 30 ή 90 δισκίων με πόμα ασφαλείας για παιδιά σε χάρτινο κουτί.

Μπορεί να μην κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Η σπειρονολακτόνη και οι δραστικοί μεταβολίτες της (συμπεριλαμβάνονται οι 7-α-θειομέθυλο-σπειρονολακτόνη και κανρενόνη) δρουν ως ειδικοί ανταγωνιστές της αλδοστερόνης συνδεδεμένοι ανταγωνιστικά στους υποδοχείς αλατοκορτικοειδών που βρίσκονται στους νεφρούς, καρδιά και αιμοφόρα αγγεία. Στους νεφρούς, η σπειρονολακτόνη αναστέλλει την κατακράτηση νατρίου που προκαλείται από την αλδοστερόνη με αποτέλεσμα αύξηση της αποβολής νατρίου και επομένως νερού και κατακράτηση καλίου. Η απορρέουσα ελάττωση του εξωκυττάριου όγκου μειώνει το καρδιακό προφορτίο και την πίεση στον αριστερό κόλπο. Το αποτέλεσμα είναι βελτίωση της καρδιακής λειτουργίας. Στο καρδιαγγειακό σύστημα, η σπειρονολακτόνη προλαμβάνει τις επιβλαβείς δράσεις της αλδοστερόνης. Αν και ο ακριβής μηχανισμός δράσης της αλδοστερόνης δεν έχει ακόμη προσδιοριστεί επακριβώς, προκαλεί η αλδοστερόνη ίνωση του μυοκαρδίου, ιστικές μεταβολές του μυοκαρδίου και των αγγείων και δυσλειτουργία του ενδοθηλίου. Σε πειραματικά πρότυπα σε σκύλους, καταδείχθηκε ότι μακροχρόνια θεραπεία με έναν ανταγωνιστή της αλδοστερόνης προλαμβάνει την προοδευτική δυσλειτουργία της αριστερής κοιλίας και μετριάξει τις ιστικές μεταβολές της σε σκύλους με χρόνια καρδιακή ανεπάρκεια.

Η βεναζεπρίλη υδροχλωρική είναι προ-φάρμακο που υδρολύεται *in vivo* στο δραστικό μεταβολίτη της, βεναζεπριλάτη. Η βεναζεπριλάτη είναι ιδιαίτερα ισχυρός και εκλεκτικός αναστολέας του μετατρεπτικού ενζύμου της αγγιοτενσίνης (ΜΕΑ), εμποδίζοντας έτσι τη μετατροπή της μη δραστικής αγγιοτενσίνης Ι στη δραστική αγγιοτενσίνη ΙΙ. Με αυτό τον τρόπο, αναστέλλει τα αποτελέσματα της δράσης της αγγιοτενσίνης ΙΙ, συμπεριλαμβανομένης της αγγειοσυσπάσης των αρτηριών και φλεβών, της κατακράτησης νατρίου και νερού από τους νεφρούς.

Το προϊόν προκαλεί στους σκύλους μακράς διάρκειας αναστολή της δράσης στο πλάσμα του ΜΕΑ, με περισσότερο από 95% αναστολή ως μέγιστο αποτέλεσμα και σημαντική δράση (>80%) παραμένουσα 24 ώρες μετά τη χορήγηση.

Ο συνδυασμός σπειρονολακτόνη-βεναζεπρίλη είναι επωφελής καθώς και οι δύο ουσίες δρουν στο σύστημα ρενίνη-αγγειοτενσίνη-αλδοστερόνη (RAAS) αλλά σε διαφορετικά επίπεδα κατά μήκος της αλληλουχίας.

Η βεναζεπρίλη, εμποδίζοντας το σχηματισμό της αγγειοτενσίνης-II, αναστέλλει τα επιβλαβή αποτελέσματα της αγγειοσύσπασης και της ενεργοποίησης της απελευθέρωσης αλδοστερόνης. Εν τούτοις, η απελευθέρωση αλδοστερόνης δεν ελέγχεται πλήρως από τους αναστολείς ΜΕΑ, διότι η αγγειοτενσίνη-II παράγεται επίσης από οδούς εκτός ΜΕΑ, όπως της χυμάσης (φαινόμενο γνωστό ως «aldosterone breakthrough»). Η έκκριση της αλδοστερόνης μπορεί επίσης να ενεργοποιηθεί από παράγοντες άλλους εκτός της αγγειοτενσίνης-II, ιδίως από την αύξηση του καλίου στο αίμα (K⁺) ή από την αδρενοκορτικοτρόπο ορμόνη (ACTH). Επομένως, για την επίτευξη μια πιο πλήρους αναστολής των επιβλαβών συνεπειών από την υπερδραστηριότητα του συστήματος ρενίνη-αγγειοτενσίνη-αλδοστερόνη κατά την καρδιακή ανεπάρκεια, συνιστάται να χορηγούνται ανταγωνιστές της αλδοστερόνης, όπως η σπειρονολακτόνη, ταυτόχρονα με αναστολείς ΜΕΑ για να ανακόπτεται ειδικά η δράση της αλδοστερόνης (ανεξαρτήτως πηγής παραγωγής της), διαμέσου συναγωνιστικού ανταγωνισμού στους υποδοχείς αλατοκορτικοειδών.

Σε κλινικές μελέτες όπου μελετήθηκε ο χρόνος επιβίωσης σκύλων με συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια, βρέθηκε ότι ο σταθερός συνδυασμός των δύο ουσιών αύξησε το προσδόκιμο επιβίωσης με 89% μείωση του σχετικού κινδύνου θνησιμότητας εκτιμώμενης σε σκύλους που θεραπεύτηκαν με σπειρονολακτόνη σε συνδυασμό με βεναζεπρίλη (υδροχλωρική) σε σύγκριση με σκύλους που θεραπεύτηκαν με βεναζεπρίλη (υδροχλωρική) μόνο (η θνησιμότητα ορίστηκε ως ο θάνατος ή η ευθανασία του ζώου λόγω καρδιακής ανεπάρκειας). Επίσης παρατηρήθηκε ταχύτερη βελτίωση του βήχα και της δραστηριότητας του ζώου και βραδύτερη αποδόμηση του βήχα, των καρδιακών τόνων και της όρεξης.

Μπορεί να παρατηρηθεί ελαφρά αύξηση της αλδοστερόνης στο αίμα ζώων που βρίσκονται υπό θεραπεία. Αυτό πιστεύεται ότι οφείλεται στη δραστηριοποίηση των μηχανισμών ανάδρασης χωρίς την εκδήλωση κλινικά ανεπιθύμητων ενεργειών. Σε υψηλές δόσεις μπορεί να παρατηρηθεί μια δοσοεξαρτώμενη υπερτροφία της *μυελώδους μοίρας* των επινεφριδίων. Σε μια κλινική μελέτη που διεξήχθη σε σκύλους με χρόνια εκφυλιστική βαλβιδοπάθεια, το 85,9% των σκύλων έδειξαν καλή συμμόρφωση στη θεραπεία (= επιτυχής χορήγηση του 90% των συνταγογραφούμενων δισκίων) για περίοδο τριών μηνών.