

I PRIEDAS
VETERINARINIO VAISTO APRAŠAS

1. VETERINARINIO VAISTO PAVADINIMAS

Cardalis, 2,5 mg/20 mg, kramtomosios tabletės šunims
Cardalis, 5 mg/40 mg, kramtomosios tabletės šunims
Cardalis, 10 mg/80 mg, kramtomosios tabletės šunims

2. KOKYBINĖ IR KIEKYBINĖ SUDĖTIS

Vienoje kramtomajoje tabletėje yra:
veikliųjų medžiagų:

	benazeprilio hidrochlorido (HCl) (benazeprili HCl)	spironolaktono (spironolactonum)
Cardalis, 2,5 mg/20 mg, tabletės	2,5 mg	20 mg
Cardalis, 5 mg/40 mg, tabletės	5 mg	40 mg
Cardalis, 10 mg/80 mg, tabletės	10 mg	80 mg

pagalbinių medžiagų:

išsamų pagalbinių medžiagų sąrašą žr. 6.1 p.

3. VAISTO FORMA

Kramtomoji tabletė.
Rudos spalvos, skanios, ovalios kramtomosios tabletės su įranta.
Tabletės gali būti padalintos į dvi lygias dalis.

4. KLINIKINIAI DUOMENYS

4.1. Paskirties gyvūnų rūšis (-ys)

Šunys.

4.2. Naudojimo indikacijos, nurodant paskirties gyvūnų rūšis

Šunims gydyti, esant širdies nepakankamumui dėl lėtinės degeneracinės vožtuvų ligos (prireikus derinant su diuretikais).

4.3. Kontraindikacijos

Negalima naudoti vaikingoms patelėms ir laktacijos metu (žr. 4.7 p.).
Negalima naudoti veisiamiems ar numatytiems veisti šunims.
Negalima naudoti šunims, kuriems nustatytas hipoadrenokortizmas, hiperkalemija ar hiponatremija.
Negalima naudoti kartu su nesteroidiniais vaistais nuo uždegimo (NVNU) šunims, kuriems nustatytas inkstų nepakankamumas.
Negalima naudoti esant padidėjusiam jautrumui angiotenziną konvertuojančio fermento (AKF) inhibitoriams ar bet kuriai pagalbinei medžiagai.
Negalima naudoti šunims, kuriems sutrikęs kraujo išstūmimas iš širdies dėl aortos ar plaučių arterijos stenozės.

4.4. Specialieji išpėjimai, naudojant atskirų rūšių paskirties gyvūnams

Nėra.

4.5. Specialiosios naudojimo atsargumo priemonės

Specialiosios atsargumo priemonės, naudojant vaistą gyvūnams

Prieš pradėdant gydyti benazepriliu ir spironolaktonu, reikia įvertinti inkstų funkciją ir kalio kiekį serume, ypač šunims, kuriems nustatytas hipoadrenokorticizmas, hiperkalemija ar hiponatremija. Skirtingai nei žmonėms, klinikiniuose tyrimuose, atliktuose su šunimis naudojant minėtą derinį, hiperkalemijos dažnis nebuvo padidėjęs. Tačiau šunims, kurių inkstų funkcija yra sutrikusi, gali būti padidėjusi hiperkalemijos rizika, todėl rekomenduojama nuolat stebėti inkstų funkciją ir kalio kiekį serume.

Kadangi spironolaktonas pasižymi antiandrogeniniu poveikiu, nerekomenduojama šio veterinarinio vaisto skirti augantiems šunims.

Saugumopaskirties gyvūnų rūšims tyrimo metu spironolaktonu gydytiems nekastruotiems šunims, naudojant rekomenduojamą dozę, pastebėta grįžtama prostatos atrofija.

Šunims, kurių sutrikusi kepenų funkcija, veterinarinį vaistą reikia naudoti apdairiai, kadangi gali būti sutrikdytas spironolaktono biotransformavimas kepenyse.

Specialiosios atsargumo priemonės asmenims, naudojančiams vaistą gyvūnams

Žmonės, kuriems nustatytas padidėjęs jautrumas spironolaktonui ar benazepriliui, turi vengti sąlyčio su šiuo veterinariniu vaistu.

Nėščios moterys turėtų saugotis, kad atsitiktinai neprarytų vaisto, nes nėštumo metu angiotenziną konvertuojančio fermento (AKF) inhibitoriai gali pakenkti dar negimusiam kūdikiui.

Atsitiktinis prarijimas, ypač vaikams, gali sukelti nepalankias reakcijas, tokias kaip mieguistumas, pykinimas ir vėmimas, ir viduriavimas, ir odos bėrimas.

Atsitiktinai prarijus, būtina nedelsiant kreiptis medicininės pagalbos ir gydytojui parodyti informacinį lapelį ar etiketę.

Naudojus vaistą, reikia plauti rankas.

4.6. Nepalankios reakcijos (dažnumas ir sunkumas)

Labai retai buvo pranešama apie vėmimą, viduriavimą, niežulį, letargiją, anoreksiją, ataksiją, koordinacijos sutrikimą arba nuovargio požymius.

Labai retai, gydymo pradžioje, šunims, sergantiems lėtine inkstų liga, benazeprilis gali padidinti kreatinino koncentraciją plazmoje. Vidutinis kreatinino koncentracijos plazmoje padidėjimas, po AKF inhibitorių naudojimo, yra suderinamas su šių vaistų sukeltos glomerulų hipertenzijos sumažėjimu, todėl jei nėra kitų požymių, gydymo nutraukti nereikia.

Nepalankių reakcijų dažnumas nustatytas vadovaujantis tokia konvencija:

- labai dažna (nepalanki (-ios) reakcija (-os) pasireiškė daugiau nei 1 iš 10 gydytų gyvūnų),
- dažna (daugiau nei 1, bet mažiau nei 10 iš 100 gydytų gyvūnų),
- nedažna (daugiau nei 1, bet mažiau nei 10 iš 1 000 gydytų gyvūnų),
- reta (daugiau nei 1, bet mažiau nei 10 iš 10 000 gydytų gyvūnų),
- labai reta (mažiau nei 1 iš 10 000 gydytų gyvūnų, skaičiuojant ir atskirus pranešimus).

4.7. Naudojimas vaikingumo, laktacijos ar kiaušinių dėjimo metu

Negalima naudoti vaikingumo ir laktacijos metu. Tyrimais su laboratoriniais gyvūnais (žiurkėmis), naudojant ne toksinėmis patelėms dozėmis, nustatytas embriotoksinis benazeprilio poveikis (vaisiaus šlapimo sistemos vystymosi sutrikimas).

4.8. Sąveika su kitais vaistais ir kitos sąveikos formos

Furozemidą skyrus kartu su benazeprilio hidrochlorido ir spironolaktono deriniu šunims, turintiems širdies nepakankamumą, jokie klinikiniai nepalankios sąveikos požymiai nepasireiškė.

Šį veterinarinį vaistą skiriant kartu su kitais kraujospūdį mažinančiais vaistais (pvz., kalcio kanalų blokatoriais, β-blokatoriais ar diuretikais), anestetikais ar raminamaisiais vaistais, galima sukelti papildomą kraujospūdžio mažinamąjį poveikį.

Šį veterinarinį vaistą skiriant kartu su kitais kalį tausojančiais vaistais (tokiais kaip β-blokatoriai, kalcio kanalų blokatoriai, angiotenzino receptorių blokatoriai), galima sukelti hiperkalemiją (žr. 4.5 p.). Kartu naudojant NVNU ir šį veterinarinį vaistą, gali sumažėti jo kraujospūdžio mažinamasis bei natriuretinis poveikis ir padidėti kalio kiekis serume. Todėl šunys, šį veterinarinį vaistą gaunantys kartu su NVNU, turi būti stebimi ir tinkamai hidratuojami.

Naudojant veterinarinį vaistą kartu su deoksikortikosteronu, galima iššaukti nedidelį spironolaktono natriuretinio poveikio susilpnėjimą (natrio išskyrimo su šlapimu sumažėjimą).

Spironolaktonas slopina digoksino išskyrimą ir dėl to didina digoksino koncentraciją kraujo plazmoje. Kadangi digoksino terapinis indeksas yra labai nedidelis, šunį, gaunančius ir digoksina, ir benazeprilio hidrochlorido bei spironolaktono derinį, rekomenduojama atidžiai stebėti.

Spironolaktonas gali tiek aktyvinti, tiek ir slopinti citochromo P450 fermentus, todėl gali veikti kitų vaistų, biotransformuojamų šiuo keliu, apykaitą. Todėl šis vaistas turi būti atsargiai naudojamas su kitais veterinariniais vaistais, kurie skatina, slopina ar yra metabolizuojami šių fermentų.

4.9. Dozės ir naudojimo būdas

Šis fiksuotą derinį turintis veterinarinis vaistas turi būti duodamas tik tiems šunims, kuriems vienu metu reikia skirti abi veikliąsias medžiagas tokiomis fiksuotomis dozėmis.

Sušerti.

Rekomenduojama Cardalis kramtomosios tabletės dozė yra 0,25 mg benazeprilio hidrochlorido ir 2 mg spironolaktono 1 kg kūno svorio vieną kartą per dieną, pagal toliau pateiktą dozavimo lentelę.

Tabletes reikia sušerti su ėdesiu, sumaišius su nedideliu ėdesio kiekiu ir duodant prieš pagrindinį šėrimą arba su visu ėdesio kiekiu šėrimo metu. Tablečių sudėtyje yra jautienos kvapiosios medžiagos, kuri gerina jų skonį. Bandymų su šunimis, sergančiais lėtine degeneracine vožtuvų liga, metu 92 % šunų tabletes savanoriškai ir visiškai suėsdavo su ėdesiu ar be jo.

Šuns kūno svoris (kg)	Stiprumas ir tablečių skaičius		
	Cardalis 2,5 mg/20 mg kramtomosios tabletės	Cardalis 5 mg/40 mg kramtomosios tabletės	Cardalis 10 mg/80 mg kramtomosios tabletės
2,5–5	½		
5–10	1		
10–20		1	
20–40			1
40–60			1 + ½
60–80			2

4.10. Perdozavimas (simptomai, pirmosios pagalbos priemonės, priešnuodžiai), jei būtina

Sveikiems šunims davus iki 10 kartų didesnę nei rekomenduojama dozę (2,5 mg/kg benazeprilio hidrochlorido ir 20 mg/kg spironolaktono), buvo pastebėtas nuo dozės priklausomas nepalankus poveikis (žr. 4.6 p.).

Sveikiems šunims kasdien davus 6 kartus (1,5 mg/kg benazeprilio hidrochlorido ir 12 mg/kg spironolaktono) ir 10 kartų (2,5 mg/kg benazeprilio hidrochlorido ir 20 mg/kg spironolaktono) didesnę nei rekomenduojama dozę, sukeltas nežymus priklausomas nuo dozės raudonųjų kraujo kūnelių kiekio sumažėjimas. Tačiau šis labai nežymus raudonųjų kraujo kūnelių kiekio sumažėjimas buvo trumpalaikis, jų kiekis išliko normos ribose ir šis atradimas nebuvo įvertintas kaip kliniškai reikšmingas. Skyrus 3 kartus didesnę negu rekomenduojama dozę, taip pat buvo nustatyta nuo dozės priklausoma, bet nedidelė, kompensacinė fiziologinė antinksčių kamuolinės zonos hipertrofija. Neatrodė, kad ši hipertrofija būtų susijusi su kokia nors patologija, taip pat buvo pastebėta, kad nutraukus gydymą ji išnykdavo.

Šuniui atsitiktinai prarijus didelį kiekį Cardalis kramtomųjų tablečių, specifinio priešnuodžio ar gydymo nėra. Todėl rekomenduotina sukelti vėmimą, plauti skrandį (atsižvelgus į nustatytą riziką) ir stebėti elektrolitų kiekį. Reikia skirti simptominių gydymą, pvz., skysčių terapiją.

4.11. Išlauka

Netaikytina.

5. FARMAKOLOGINĖS SAVYBĖS

Farmakoterapinė grupė: medžiagos, veikiančios renino-angiotenzino sistemą, AKF inhibitoriai, deriniai.

ATCvet kodas: QC09BA07.

5.1. Farmakodinaminės savybės

Spironolaktonas ir aktyvūs jo metabolitai (įskaitant 7- α -tiometil-spironolaktoną ir kanrenoną) veikia kaip specifiniai aldosterono antagonistai ir jų poveikis pasireiškia konkurenciškai jungiantis prie mineralokortikoidų receptorių, esančių inkstuose, širdyje ir kraujagyslėse. Inkstuose spironolaktonas slopina aldosterono sukeltą natrio sulaikymą, todėl padidėja natrio ir vandens išskyrimas ir kalio sulaikymas. Dėl to sumažėja tarpląstelinio skysčio tūris, širdies prieškrūvis ir slėgis kairiajame prieširdyje. Todėl pagerėja širdies funkcija. Širdies ir kraujagyslių sistemoje spironolaktonas apsaugo nuo žalingo aldosterono poveikio. Nors tikslus veikimo mechanizmas dar nėra visiškai aiškus, aldosteronas skatina miokardo fibrozę, miokardo ir kraujagyslių pakitimus ir endotelio funkcijos sutrikimą. Eksperimentiniais tyrimais su šunimis buvo nustatyta, kad ilgalaikis šunų, turinčių lėtinį širdies nepakankamumą, gydymas aldosterono antagonistais apsaugo nuo progresuojančios kairiojo skilvelio disfunkcijos ir sumažina kairiojo skilvelio pakitimus.

Benazeprilio hidrochloridas yra vaisto pirmtakas, *in vivo* hidrolizuojamas į aktyvų metabolitą, benazeprilatą. Benazeprilatas yra stiprus ir selektyvus angiotenziną konvertuojančio fermento (AKF) inhibitorius, kuris užkerta kelią neaktyviam angiotenzinui I virsti į aktyvų angiotenziną II. Tokiu būdu jis sutrikdo visas reakcijas, kurioms svarbus angiotenzinas II, įskaitant vazokonstrikciją (arterijų ir venų), inkstų sugebėjimą sulaikyti natrį ir vandenį.

Vaistas užtikrina ilgalaikį AKF slopinamąjį poveikį šunų plazmoje. Piko metu inhibicija pasiekia daugiau nei 95%, o didelis aktyvumas (> 80%) išlieka 24 valandas po vaisto sudavimo.

Spirolaktono ir benazeprilio derinimas yra naudingas, nes abi veikliosios medžiagos veikia renino-angiotenzino-aldosterono sistemą (RAAS), bet skirtinguose kaskados lygiuose.

Benazeprilis, stabdydamas angiotenzino II formavimąsi, kartu stabdo žalingą vazokonstrikcijos ir aldosterono išsiskyrimo stimuliacijos poveikį. Tačiau AKF inhibitoriai nepilnai kontroliuoja aldosterono išsiskyrimą, nes angiotenzinas II yra gaminamas ir ne AKF keliu, pavyzdžiui, fermento chimazės (fenomeno, žinomo kaip „aldosterono pabėgimas“). Aldosterono išsiskyrimas gali būti stimuliuojamas ne vien tik angiotenzino II, bet ir kitų faktorių, ypač padidėjus K⁺ ar AKTH. Todėl norint pasiekti pilnesnį žalingo RAAS padidėjusio aktyvumo, kuris pasireiškia esant širdies nepakankamumui, slopinamąjį poveikį, rekomenduojama naudoti aldosterono antagonistus, tokius kaip spironolaktonas kartu su AKF inhibitoriais, norint specifiškai užblokuoti aldosterono (nepriklausomai nuo šaltinio) veikimą, konkurencinio antagonizmo principu veikiant mineralokortikoidų receptorius. Klinikiniai tyrimai, kurių tikslas buvo įvertinti išgyvenimo trukmę, parodė, kad benazeprilio (hidrochlorido) ir spironolaktono deriniu gydant šunis, turinčius širdies nepakankamą, padidėjo numatoma gyvenimo trukmė ir 89% sumažėjo gaišimo dėl širdies veiklos sutrikimų, santykinė rizika, palyginus su šunimis, kurie buvo gydyti vien tik benazepriliu (hidrochloridu) (gaišimo atvejai klasifikuoti kaip gaišimas ar eutanazija dėl širdies nepakankamumo). Taip pat dėl gydymo deriniu greičiau silpnėjo kosulys, didėjo aktyvumas ir lėčiau stiprėjo kosulys, širdies užėsiai ir nyko apetitas.

Gydymo metu gyvūnų kraujyje gali šiek tiek padidėti aldosterono kiekis. Manoma, kad tai įvyksta dėl grįžtamojo ryšio mechanizmų aktyvinimo be nepalankių klinikinių pasekmių. Kai dozės didelės, galima nuo dozės priklausoma kamuolinės antinksčių zonos hipertrofija. Bandymų su šunimis, sergančiais lėtine degeneracine vožtuvų liga, metu 85,9 % šunų gerai toleravo gydymą (≥ 90 % skirtų tablečių buvo sėkmingai sušertos) tris bandymo mėnesius.

5.2. Farmakokinetinės savybės

Spironolaktono farmakokinetika priklauso nuo jo metabolitų, nes pradinė medžiaga tyrimuose yra nestabili.

Absorbcija

Sušėrus spironolaktono šunims, buvo nustatyta, kad trys metabolitai sudarė 32–49 % skirtos dozės. Ėdesys biologinį prieinamumą padidino iki nuo 80 iki 90 %. Šėrus 2–4 mg/kg, nustatytas tiesinis absorbcijos didėjimas.

Pakartotinai šėrus 2 mg/kg spironolaktono (su 0,25 mg/kg benazeprilio hidrochlorido) 7 d. iš eilės, akumuliacijos nepastebėta. Pirminių metabolitų, 7- α -tiometil-spironolaktono ir kanrenono pastovi vidutinė C_{max} – 324 μ g/l ir 66 μ g/l, susidarė atitinkamai praėjus 2 ir 4 val. po vaisto sudavimo. Pastovioji koncentracija susidarė antrą dieną.

Sušėrus benazeprilio hidrochlorido šunims, benazeprilio pikas plazmoje greitai pasiekiamas ir sparčiai mažėja, nes vaistas iš dalies metabolizuojamas į benazeprilatą veikiant kepenų fermentams. Nustatomas ir nepakitęs benazeprilis ir hidrofiliniai jo metabolitai. Sisteminis biologinis prieinamumas yra nepilnas dėl nepilnos absorbcijos ir presisteminio metabolizmo. Didelio skirtumo benazeprilato farmakokinetikoje, kai benazeprilio hidrochloridas yra skiriamas šertiems ir alkintiems šunims, nėra.

Pakartotinai šėrus 0,25 mg/kg benazeprilio hidrochlorido su 2 mg/kg spironolaktono 7 d. iš eilės, benazeprilio koncentracijos pikas (C_{max} – 52,4 ng/ml) pasiekiamas per 1,4 val. (T_{max}).

Pasiskirstymas

7- α -tiometil-spironolaktono ir kanrenono vidutinis pasiskirstymo tūris yra atitinkamai apytiksliai 153 ir 177 litrai. Metabolitų vidutinis išlikimo laikas svyruoja nuo 9 iki 14 val. Jie labiau pasiskirsto virškinimo sistemoje, inkstuose, kepenyse ir antinksčiuose.

Benazeprilis ir benazeprilatas greitai pasiekia kepenis ir inkstus.

Biotransformacija

Spironolaktonas yra greitai ir visiškai biotransformuojamas kepenyse į aktyvius metabolitus, 7- α -tiometil-spironolaktoną ir kanrenoną, kurie šunų organizme yra pirminiai metabolitai. Pakartotinai

šėrus 2 mg/kg spironolaktone ir 0,25 mg/kg benazeprilio hidrochlorido galutinis pusinės eliminacijos laikas plazmoje ($t_{1/2}$) – 7 val., o atitinkamai kanrenone ir 7- α -tiometil-spironolaktone – 6 val.

Benazeprilio koncentracija mažėja palaipsniui: pirminė greitoji fazė atitinka laisvo vaisto eliminacija, o galutinė fazė atitinka benazeprilio atpalaidavimą, kuris (daugiausia audiniuose) buvo susijungęs su AKF. Pakartotinai šėrus 2 mg/kg spironolaktone ir 0,25 mg/kg benazeprilio hidrochlorido, galutis benazeprilato pusinės eliminacijos laikas plazmoje ($t_{1/2}$) – 18 val. Benazeprilis ir benazeprilatas gausiai jungiasi prie plazmos baltymų; daugiausia nustatomas kepenyse ir inkstuose.

Benazeprilį naudojant pakartotinai, benazeprilatas gali iš lėto kauptis, nuolatinė būseną pasiekama per keletą dienų.

Eliminacija

Spironolaktonas daugiausia išsiskiria metabolitų formos. Kanrenono plazmos klirensas – 1,5 l/h/kg, o atitinkamai 7- α -tiometil-spironolaktone – 0,9 l/h/kg. Šuniui sušėrus radionuklidais žymėto spironolaktone, 70 % dozės buvo rasta išmatose, o 20 % – šlapime.

Šunims benazeprilatas pašalinamas su tulžimi ir šlapimu. Esant pažeistai šunų inkstų funkcijai, benazeprilato šalinimo iš organizmo funkcija nėra paveikiama, todėl veterinarinį vaistą naudojant gyvūnams, turintiems inkstų nepakankamumą, jo dozių koreguoti nereikia.

6. FARMACINIAI DUOMENYS

6.1. Pagalbinių medžiagų sąrašas

Laktozės monohidratas,
mikrokristalinė celiuliozė,
Povidonas K30,
jautienos kvapioji medžiaga,
suspaudžiamas cukrus,
krospovidonas,
magnio stearatas.

6.2. Pagrindiniai nesuderinamumai

Nežinoma.

6.3. Tinkamumo laikas

Veterinarinio vaisto tinkamumo laikas, nepažeidus originalios pakuotės, – 2 metai.
Tinkamumo laikas, atidarius pirminę pakuotę, – 6 mėn.

6.4. Specialieji laikymo nurodymai

Šiam veterinariniam vaistui specialių laikymo sąlygų nereikia.

6.5. Pirminės pakuotės pobūdis ir sudedamosios dalys

Baltas plastikinis (DTPE) buteliukas su vaikų neatidaromu uždoriu, kartoninėje dėžutėje.
Pakuotės dydžiai – 30 ar 90 tablečių.
Gali būti tiekiamos ne visų dydžių pakuotės.

6.6. Specialiosios nesunaudoto veterinarinio vaisto ar su jo naudojimu susijusių atliekų naikinimo nuostatos

Nesunaudotas veterinarinis vaistas ar su juo susijusios atliekos turi būti sunaikintos pagal šalies reikalavimus.

7. REGISTRUOTOJAS

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

8. REGISTRACIJOS NUMERIS (-IAI)

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

9. REGISTRAVIMO / PERREGISTRAVIMO DATA

Registravimo data: 2012-07-23.
Perregistravimo data: 2017-06-08.

10. TEKSTO PERŽIŪROS DATA

Išsamią informaciją apie šį veterinarinį vaistą galima rasti Europos vaistų agentūros tinklalapyje <http://www.ema.europa.eu/>.

DRAUDIMAS PREKIAUTI, TIEKTI IR (ARBA) NAUDOTI

Nėra.

II PRIEDAS

- A. GAMINTOJAI, ATSAKINGI UŽ VAISTO SERIJOS IŠLEIDIMĄ**
- B. SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI DĖL TIEKIMO IR NAUDOJIMO**
- C. DUOMENYS APIE DLK**

A. GAMINTOJAI, ATSAKINGI UŽ VAISTO SERIJOS IŠLEIDIMĄ

Gamintojų, atsakingų už vaisto serijos išleidimą, pavadinimas ir adresas

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

Catalent Germany Schorndorf GmbH
Steinbeisstrasse 2
73614 Schorndorf
VOKIETIJA

Vaisto informaciniame lapelyje turi būti nurodytas gamintojo, atsakingo už konkrečios vaisto serijos išleidimą, pavadinimas ir adresas.

B. SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI DĖL TIEKIMO IR NAUDOJIMO

Parduodama tik su veterinariniu receptu.

C. DUOMENYS APIE DLK

Netaikytina.

III PRIEDAS
ŽENKLINIMAS IR INFORMACINIS LAPELIS

A. ŽENKLINIMAS

DUOMENYS, KURIE TURI BŪTI ANT ANTRINĖS PAKUOTĖS

Kartoninė dėžutė vienam 30 tablečių buteliukui
Kartoninė dėžutė vienam 90 tablečių buteliukui

1. VETERINARINIO VAISTO PAVADINIMAS

Cardalis, 2,5 mg/20 mg, kramtomosios tabletės šunims
Cardalis, 5 mg/40 mg, kramtomosios tabletės šunims
Cardalis, 10 mg/80 mg, kramtomosios tabletės šunims

benazeprilioHCl/spironolaktonas

2. VEIKLIOJI (-IOSIOS) MEDŽIAGA (-OS)

Benazeprilio HCl 2,5 mg, spironolaktono 20 mg
Benazeprilio HCl 5 mg, spironolaktono 40 mg
Benazeprilio HCl 10 mg, spironolaktono 80 mg

3. VAISTO FORMA

Kramtomoji tabletė

4. PAKUOTĖS DYDIS

30 tablečių
90 tablečių

5. PASKIRTIES GYVŪNŲ RŪŠIS (-YS)

Šunys.

6. INDIKACIJA (-OS)

7. NAUDOJIMO BŪDAS (-AI) IR METODAS

Prieš naudojant būtina perskaityti informacinį lapelį.

8. IŠLAUKA

9. SPECIALIEJI ĮSPĖJIMAI, JEI REIKIA

Prieš naudojant būtina perskaityti informacinį lapelį.

10. TINKAMUMO DATA

EXP {mėnuo/metai}

Atidarius sunaudoti per 6 mėn.

11. SPECIALIOSIOS LAIKYMO SĄLYGOS**12. SPECIALIOSIOS NESUNAUDOTO VETERINARINIO VAISTO AR ATLIEKŲ
NAIKINIMO NUOSTATOS, JEI BŪTINA**

Prieš naudojant būtina perskaityti informacinį lapelį.

**13. NUORODA „TIK VETERINARINIAM NAUDOJIMUI“ IR TIEKIMO BEI
NAUDOJIMO SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI, JEI TAIKYTINA**

Tik veterinariniam naudojimui. Parduodama tik su veterinariniu receptu.

14. NUORODA „SAUGOTI NUO VAIKŲ“

Saugoti nuo vaikų.

15. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

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

16. REGISTRACIJOS NUMERIS (-IAI)

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

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

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

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

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

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

17. GAMINTOJO SERIJOS NUMERIS

Lot

MINIMALŪS DUOMENYS, KURIE TURI BŪTI ANT MAŽŲ PIRMINIŲ PAKUOČIŲ

Buteliukas su 30 tablečių
Buteliukas su 90 tablečių

1. VETERINARINIO VAISTO PAVADINIMAS

Cardalis, 2,5 mg/20 mg, kramtomosios tabletės šunims
Cardalis, 5 mg/40 mg, kramtomosios tabletės šunims
Cardalis, 10 mg/80 mg, kramtomosios tabletės šunims

benazeprili HCl/spironolactonum

2. VEIKLIOSIOS (-IŲJŲ) MEDŽIAGOS (-Ų) KIEKIS

Benazeprili HCl 2,5 mg, spironolactonum 20 mg
Benazeprili HCl 5 mg, spironolactonum 40 mg
Benazeprili HCl 10 mg, spironolactonum 80 mg

3. KIEKIS (SVORIS, TŪRIS AR DOZIŲ SKAIČIUS)

30 tablečių
90 tablečių

4. NAUDOJIMO BŪDAS (-AI)

5. IŠLAUKA

6. SERIJOS NUMERIS

Lot

7. TINKAMUMO DATA

EXP {mėnuo/metai}

8. NUORODA „TIK VETERINARINIAM NAUDOJIMUI“

Tik veterinariniam naudojimui.

B. INFORMACINIS LAPELIS

INFORMACINIS LAPELIS

Cardalis, 2,5 mg/20 mg, kramtomosios tabletės šunims

Cardalis, 5 mg/40 mg, kramtomosios tabletės šunims

Cardalis, 10 mg/80 mg, kramtomosios tabletės šunims

1. REGISTRUOTOJO IR UŽ VAISTO SERIJOS IŠLEIDIMĄ EEE ŠALYSE ATSAKINGO GAMINTOJO, JEI JIE SKIRTINGI, PAVADINIMAS IR ADRESAS

Registruotojas

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

Gamintojai, atsakingi už vaisto serijos išleidimą

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

Catalent Germany Schorndorf GmbH
Steinbeisstrasse 2
73614 Schorndorf
VOKIETIJA

2. VETERINARINIO VAISTO PAVADINIMAS

Cardalis, 2,5 mg/20 mg, kramtomosios tabletės šunims
Benazeprilio hidrochlorido 2,5 mg, spironolaktono 20 mg

Cardalis, 5 mg/40 mg, kramtomosios tabletės šunims
Benazeprilio hidrochlorido 5 mg, spironolaktono 40 mg

Cardalis, 10 mg/80 mg, kramtomosios tabletės šunims
Benazeprilio hidrochlorido 10 mg, spironolaktono 80 mg

3. VEIKLIOJI (-IOSIOS) IR KITOS MEDŽIAGOS

Vienoje kramtomajoje tabletėje yra:

	Benazeprilio hidrochlorido (HCl) (benazeprili HCl)	Spironolaktono (spironolactonum)
Cardalis, 2,5 mg/20 mg, tabletės	2,5 mg	20 mg
Cardalis, 5 mg/40 mg, tabletės	5 mg	40 mg
Cardalis, 10 mg/80 mg, tabletės	10 mg	80 mg

Tabletės yra rudos spalvos, skanios, ovalios formos, su įranta ir kramtomos.

4. INDIKACIJA (-OS)

Šunims gydyti, esant širdies nepakankamumui dėl lėtinės degeneracinės vožtuvų ligos (prireikus derinant su diuretikais).

5. KONTRAINDIKACIJOS

Negalima naudoti vaikingoms patelėms ir laktacijos metu. (žr. skyrių „Vaikingumas ir laktacija“).

Negalima naudoti veisiamiems ar numatytiems veisti šunims.

Negalima naudoti šunims, kuriems nustatytas hipoadrenokorticizmas, hiperkalemija ar hiponatremija.

Negalima naudoti kartu su nesteroidiniais vaistais nuo uždegimo (NVNU) šunims, kuriems nustatytas inkstų nepakankamumas.

Negalima naudoti esant padidėjusiam jautrumui angiotenziną konvertuojančio fermento (AKF) inhibitoriams ar bet kuriai pagalbinei medžiagai.

Negalima naudoti šunims, kuriems sutrikęs kraujotaka iš širdies dėl aortos ar plaučių arterijos stenozės.

6. NEPALANKIOS REAKCIJOS

Labai retai buvo pranešama apie vėmimą, viduriavimą, niežulį, letargiją, anoreksiją, ataksiją, koordinacijos sutrikimo arba nuovargio požymius.

Labai retai, gydymo pradžioje, šunims, sergantiems lėtine inkstų liga, benazeprilis gali padidinti kreatinino koncentraciją plazmoje. Vidutinis kreatinino koncentracijos plazmoje padidėjimas, po AKF inhibitorių naudojimo, yra suderinamas su šių vaistų sukeltos glomerulų hipertenzijos sumažėjimu, todėl jei nėra kitų požymių, gydymo nutraukti nereikia.

Nepalankių reakcijų dažnumas nustatytas vadovaujantis tokia konvencija:

- labai dažna (nepalankios reakcijos pasireiškė daugiau nei 1 iš 10 gydytų gyvūnų),
- dažna (daugiau nei 1, bet mažiau nei 10 iš 100 gydytų gyvūnų),
- nedažna (daugiau nei 1, bet mažiau nei 10 iš 1 000 gydytų gyvūnų),
- reta (daugiau nei 1, bet mažiau nei 10 iš 10 000 gydytų gyvūnų),
- labai reta (mažiau nei 1 iš 10 000 gydytų gyvūnų, skaičiuojant ir atskirus pranešimus).

Pastebėjus bet kokį šalutinį poveikį, net ir nepaminėtą šiame informaciniame lapelyje, arba manant, kad vaistas neveikė, būtina informuoti veterinarinį gydytoją.

7. PASKIRTIES GYVŪNŲ RŪŠIS (-YS)

Šunys.

8. DOZĖS, NAUDOJIMO BŪDAS (-AI) IR METODAS KIEKVIENAI RŪŠIAI

Šis fiksuotą derinį turintis veterinarinis vaistas turi būti duodamas tik tiems šunims, kuriems vienu metu reikia skirti abi veikliąsias medžiagas tokiomis fiksuotomis dozėmis.

Sušerti.

Rekomenduojama Cardalis kramtomųjų tablečių dozė yra 0,25 mg benazeprilio hidroklorido ir 2 mg spironolaktono 1 kg kūno svorio vieną kartą per dieną, pagal toliau pateiktą dozavimo lentelę.

Šuns kūno svoris (kg)	Stiprumas ir tablečių skaičius		
	Cardalis 2,5 mg/20 mg kramtomosios tabletės	Cardalis 5 mg/40 mg kramtomosios tabletės	Cardalis 10 mg/80 mg kramtomosios tabletės
2,5–5	½		
5–10	1		
10–20		1	
20–40			1
40–60			1 + ½
60–80			2

9. NUORODOS DĖL TINKAMO NAUDOJIMO

Tabletes reikia sušerti su ėdesiu, sumaišius su nedideliu ėdesio kiekiu ir duodant prieš pagrindinį šėrimą arba su visu ėdesio kiekiu šėrimo metu. Tablečių sudėtyje yra jautienos kvapiosios medžiagos, kuri gerina jų skonį. Bandymų su šunimis, sergančiais lėtine degeneracine vožtuvų liga, metu 92 % šunų tabletes savanoriškai ir visiškai suėsdavo su ėdesiu ar be jo.

10. IŠLAUKA

Netaikytina.

11. SPECIALIEJI LAIKYMO NURODYMAI

Saugoti nuo vaikų.

Šiam veterinariniam vaistui specialių laikymo sąlygų nereikia.

Šio veterinarinio vaisto negalima naudoti pasibaigus tinkamumo laikui, nurodytam ant buteliuko.

Tinkamumo laikas, pirmą kartą atidarius buteliuką, – 6 mėn.

12. SPECIALIEJI ĮSPĖJIMAI

Specialiosios atsargumo priemonės, naudojant vaistą gyvūnams

Prieš pradėdant gydyti benazepriliu (hidrochloridu) ir spironolaktone, reikia įvertinti inkstų funkciją ir kalio kiekį serume, ypač šunims, kuriems nustatytas hipoadrenokortizmas, hiperkalemija ar hiponatremija. Skirtingai nei žmonėms, klinikiniuose tyrimuose, atliktuose su šunimis naudojant minėtą derinį, hiperkalemijos dažnis nebuvo padidėjęs. Tačiau šunims, kurių inkstų funkcija yra sutrikusi, gali būti padidėjusi hiperkalemijos rizika, todėl rekomenduojama nuolat stebėti inkstų funkciją ir kalio kiekį serume.

Kadangi spironolaktonas pasižymi antiandrogeniniu poveikiu, nerekomenduojama šio vaisto skirti augantiems šunims.

Saugumo paskirties gyvūnų rūšims tyrimo metu spironolaktone gydytiems nekastruotiems šunims, naudojant rekomenduojamą dozę, pastebėta grįžtama prostatos atrofija.

Šunims, kurių sutrikusi kepenų funkcija, veterinarinį vaistą reikia naudoti apdairiai, kadangi gali būti sutrikdytas spironolaktono biotransformavimas kepenyse.

Specialiosios atsargumo priemonės asmenims, naudojančioms vaistą gyvūnams

Žmonės, kuriems nustatytas padidėjęs jautrumas spironolaktonei ar benazepriliui, turi vengti sąlyčio su šiuo veterinariniu vaistu.

Nėščios moterys turėtų saugotis, kad atsitiktinai neprarytų vaisto, nes nėštumo metu angiotenziną konvertuojančio fermento (AKF) inhibitoriai gali pakenkti dar negimusiam kūdikiui.

Atsitiktinis prarijimas, ypač vaikams, gali sukelti nepalankias reakcijas, tokias kaip mieguistumas, pykinimas ir vėmimas, ir viduriavimas, ir odos bėrimas.

Atsitiktinai prarijus, būtina nedelsiant kreiptis medicininės pagalbos ir gydytojui parodyti informacinį lapelį ar etiketę.

Naudojus vaistą, reikia plauti rankas.

Vaikingumas ir laktacija

Negalima naudoti vaikingumo ir laktacijos metu. Tyrimais su laboratoriniais gyvūnais (žiurkėmis), naudojant ne toksinėmis patelė dozėmis, nustatytas embriotoksinis benazeprilio poveikis (vaisiaus šlapimo sistemos vystymosi sutrikimas).

Sąveika su kitais vaistais ir kitos sąveikos formos

Furozemidą skyrus kartu su benazeprilio (hidrochlorido) ir spironolaktono deriniu šunims, turintiems širdies nepakankamumą, jokie klinikiniai nepalankios sąveikos požymiai nepasireiškė.

Šį veterinarinį vaistą skiriant kartu su kitais kraujospūdį mažinančiais vaistais (pvz., kalcio kanalų blokatoriais, β -blokatoriais ar diuretikais), anestetikais ar raminamaisiais vaistais, galima sukelti papildomą kraujospūdžio mažinamąjį poveikį.

Šį veterinarinį vaistą skiriant kartu su kitais kalį tausojančiais vaistais (tokiais kaip β -blokatoriai, kalcio kanalų blokatoriai, angiotenzino receptorių blokatoriai), galima sukelti hiperkalemiją (žr. skyrių „Specialiosios atsargumo priemonės, naudojant vaistą gyvūnams“).

Kartu naudojant NVNU ir šį veterinarinį vaistą, gali sumažėti jo kraujospūdžio mažinamasis bei spironolaktono natriuretinis poveikis ir padidėti kalio kiekis serume. Todėl šunys, šį veterinarinį vaistą gaunantys kartu su NVNU, turi būti stebimi ir tinkamai hidratuojami. Naudojant veterinarinį vaistą kartu su deoksikortikosteronu, galima iššaukti nedidelį spironolaktono natriuretinio poveikio susilpnėjimą (natrio išskyrimo su šlapimu sumažėjimą).

Spironolaktonas slopina digoksino išskyrimą ir dėl to didina digoksino koncentraciją kraujo plazmoje. Kadangi digoksino terapinio indeksas yra labai nedidelis, šunis, gaunančius ir digoksina, ir benazeprilio (hidrochlorido) bei spironolaktono derinį, rekomenduojama atidžiai stebėti.

Spironolaktonas gali tiek aktyvinti, tiek ir slopinti citochromo P450 fermentus, todėl gali veikti kitų vaistų, biotransformuojamų šiuo keliu, apykaitą. Todėl šis vaistas turi būti atsargiai naudojamas su kitais veterinariniais vaistais, kurie skatina, slopina ar yra metabolizuojami šių fermentų.

Perdozavimas (simptomai, pirmosios pagalbos priemonės, priešnuodžiai)

Sveikiems šunims davus iki 10 kartų didesnę nei rekomenduojama dozę (2,5 mg/kg benazeprilio hidrochlorido ir 20 mg/kg spironolaktono), buvo pastebėtas nuo dozės priklausomas nepalankus poveikis, žr. skyrių „Nepalankios reakcijos“.

Sveikiems šunims kasdien davus 6 kartus (1,5 mg/kg benazeprilio hidrochlorido ir 12 mg/kg spironolaktono) ar 10 kartų (2,5 mg/kg benazeprilio hidrochlorido ir 20 mg/kg spironolaktono) didesnę nei rekomenduojama dozę, sukeltas nežymus priklausomas nuo dozės raudonųjų kraujo kūnelių kiekio sumažėjimas. Tačiau šis labai nežymus raudonųjų kraujo kūnelių kiekio sumažėjimas buvo trumpalaikis, jų kiekis išliko normos ribose ir šis atradimas nebuvo įvertintas kaip kliniškai reikšmingas. Skyrus 3 kartus didesnę negu rekomenduojama dozę, taip pat buvo nustatyta nuo dozės priklausoma, bet nedidelė, kompensacinė fiziologinė antinksčių kamuolinės zonos hipertrofija. Neatrodė, kad ši hipertrofija būtų susijusi su kokia nors patologija, taip pat buvo pastebėta, kad nutraukus gydymą ji išnykdavo.

Šuniui atsitiktinai prarijus didelį kiekį Cardalis tablečių, specifinio priešnuodžio ar gydymo nėra. Todėl rekomenduotina sukelti vėmimą, plauti skrandį (atsižvelgus į nustatytą riziką) ir stebėti elektrolitų kiekį. Reikia skirti simptominių gydymą, pvz., skysčių terapiją.

13. SPECIALIOSIOS NESUNAUDOTO VETERINARINIO VAISTO AR ATLIEKŲ NAIKINIMO NUOSTATOS, JEI BŪTINA

Veterinarijos gydytojas gali patarti, ką daryti su nereikalingais vaistais. Tai turėtų padėti saugoti aplinką.

14. INFORMACINIO LAPELIO PASKUTINIO PATVIRTINIMO DATA

Išsamią informaciją apie šį veterinarinį vaistą galima rasti Europos vaistų agentūros tinklalapyje <http://www.ema.europa.eu/>.

15. KITA INFORMACIJA

Pakuotės

Tabletės supakuotos po 30 ar 90 tablečių buteliuke, kartoninėje dėžutėje. Buteliukai yra su vaikų neatidaromais uždariais.

Gali būti tiekiamos ne visų dydžių pakuotės.

Farmakodinaminės savybės

Spironolaktonas ir aktyvūs jo metabolitai (įskaitant 7- α -tiometil-spironolaktoną ir kanrenoną) veikia kaip specifiniai aldosterono antagonistai ir jų poveikis pasireiškia konkurenciškai jungiantis prie mineralkortikoidų receptorių, esančių inkstuose, širdyje ir kraujagyslėse. Inkstuose spironolaktonas slopina aldosterono sukeltą natrio sulaikymą, todėl padidėja natrio ir vandens išskyrimas ir kalio sulaikymas. Dėl to sumažėja tarpląstelinio skysčio tūris, širdies prieškrūvis ir slėgis kairiajame prieširdyje. Todėl pagerėja širdies funkcija. Širdies ir kraujagyslių sistemoje spironolaktonas apsaugo nuo žalingo aldosterono poveikio. Nors tikslus veikimo mechanizmas dar nėra visiškai aiškus, aldosteronas skatina miokardo fibrozę, miokardo ir kraujagyslių pakitimus ir endotelio funkcijos sutrikimą. Eksperimentiniais tyrimais su šunimis buvo nustatyta, kad ilgalaikis šunų, turinčių lėtinį širdies nepakankamumą, gydymas aldosterono antagonistais apsaugo nuo progresuojančios kairiojo skilvelio disfunkcijos ir sumažina kairiojo skilvelio pakitimus. Benazeprilio hidrochloridas yra vaisto pirmtakas, *in vivo* hidrolizuojamas į aktyvų metabolitą, benazeprilatą. Benazeprilatas yra stiprus ir selektyvus angiotenziną konvertuojančio fermento (AKF) inhibitorius, kuris užkerta kelią neaktyviam angiotenzinui I virsti į aktyvų angiotenziną II. Tokiu būdu jis sutrikdo visas reakcijas, kurioms svarbus angiotenzinas II, įskaitant vazokonstrikciją (arterijų ir venų), inkstų sugebėjimą sulaikyti natrį ir vandenį.

Vaistas užtikrina ilgalaikį AKF slopinamąjį poveikį šunų plazmoje. Piko metu inhibicija pasiekia daugiau nei 95 %, o didelis aktyvumas (> 80%) išlieka 24 valandas po vaisto sudavimo. Spirolaktono ir benazeprilio derinimas yra naudingas, nes abi veikliosios medžiagos veikia renino-angiotenzino-aldosterono sistemą (RAAS), bet skirtinguose kaskados lygiuose. Benazeprilis, stabdydamas angiotenzino II formavimąsi, kartu stabdo žalingą vazokonstrikcijos ir aldosterono išsiskyrimo stimuliacijos poveikį. Tačiau AKF inhibitoriai nepilnai kontroliuoja aldosterono išsiskyrimą, nes angiotenzinas II yra gaminamas ir ne AKF keliu, pavyzdžiui fermento chimazės (fenomeno, žinomo kaip „aldosterono pabėgimas“). Aldosterono išsiskyrimas gali būti stimuliuojamas ne vien tik angiotenzino II, bet ir kitų faktorių, ypač padidėjus K⁺ ar AKTH. Todėl norint pasiekti pilnesnį žalingo RAAS padidėjusio aktyvumo, kuris pasireiškia esant širdies nepakankamumui, slopinamąjį poveikį, rekomenduojama naudoti aldosterono antagonistus, tokius kaip spironolaktonas kartu su AKF inhibitoriais, norint specifiskai užblokuoti aldosterono (nepriklausomai nuo šaltinio) veikimą, konkurencinio antagonizmo principu veikiant mineralkortikoidų receptorių. Klinikiniai tyrimai, kurių tikslas buvo įvertinti išgyvenimo trukmę, parodė, kad benazeprilio (hidrochlorido) ir spironolaktono deriniu gydant šunis, turinčius širdies nepakankamumą, padidėjo numatoma gyvenimo trukmė ir 89% sumažėjo gaišimo dėl širdies veiklos sutrikimų, santykinė rizika, palyginus su šunimis, kurie buvo gydyti vien tik benazepriliu (hidrochloridu) (gaišimo atvejai klasifikuoti kaip gaišimas ar eutanazija dėl širdies nepakankamumo). Taip pat dėl gydymo deriniu greičiau silpnėjo kosulys, didėjo aktyvumas ir lėčiau stiprėjo kosulys, širdies užvesiai ir nyko apetitas.

Gydymo metu kraujyje gali šiek tiek padidėti aldosterono kiekis. Manoma, kad tai įvyksta dėl grįžtamojo ryšio mechanizmų aktyvinimo be nepalankių klinikinių pasekmių. Kai dozės didelės, galima nuo dozės priklausoma kamuolinės antinksčių zonos hipertrofija. Bandymų su šunimis, sergančiais lėtine degeneracine vožtuvų liga, metu 85,9 % šunų gerai toleravo gydymą (≥ 90 % skirtų tablečių buvo sėkmingai sušertos) tris bandymo mėnesius.