

LISA I
RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

1. VETERINAARRAVIMI NIMETUS

Cardalis 2,5 mg/ 20 mg närimistabletid koertele
Cardalis 5 mg / 40 mg närimistabletid koertele
Cardalis 10 mg / 80 mg närimistabletid koertele

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Iga tablett sisaldab:

Toimeaine(d):

	Benasepriilvesinikkloriid (benazeprili HCl)	Spironolaktoon (spironolactonum)
Cardalis 2,5 mg / 20 mg tabletid	2,5 mg	20 mg
Cardalis 5 mg / 40 mg tabletid	5 mg	40 mg
Cardalis 10 mg / 80 mg tabletid	10 mg	80 mg

Abiained:

Abiainete täielik loetelu on esitatud lõigus 6.1.

3. RAVIMVORM

Närimistablett.

Pruunid piklikud poolitusjoonega maitsestatud närimistabletid

Tableti saab jagada võrdseteks osadeks.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Loomaliigid

Koerad.

4.2 Näidustused, määrates kindlaks vastavad loomaliigid

Kroonilisest degeneratiivsest südameklapirikkest tingitud südame paispuudulikkuse ravi koertel (vastavalt vajadusele koos diureetikumi toetusega).

4.3 Vastunäidustused

Mitte kasutada tiinuse ja imetamise ajal (vt punkt 4.7).

Mitte kasutada aretamiseks mõeldud või kasutatavatel koertel.

Mitte kasutada hüpoadrenokortitsismi, hüperkaleemia või hüponatreemiaga koertel.

Mitte kasutada koos mittesteroidsete põletikuvastaste ainetega (MSPVA-dega) neerupuudulikkusega koertel.

Mitte kasutada, kui esineb ülitundlikkus angiotensiini konverteeriva ensüümi inhibiitorite (AKE inhibiitorite) või ravimi ükskõik milliste abiainete suhtes.

Mitte kasutada, kui esineb aordi- või kopsustenoosist tingitud südame jõudluse vähenemine.

4.4 Erihoiatused iga loomaliigi kohta

Ei ole.

4.5 Ettevaatusabinõud

Ettevaatusabinõud kasutamisel loomadel

Enne ravi alustamist benasepriili ja spironolaktooniga tuleb hinnata neerufunktsiooni ja seerumi kaaliumisisaldust, eriti nendel koertel, kellel võib esineda hüpoadrenokortitsism, hüperkaleemia või hüponatreemia. Erinevalt inimestest ei täheldatud selle kombinatsiooni kasutamisel koertel kliinilistes katsetes hüperkaleemia suurenenud esinemist. Siiski on soovitatav regulaarselt kontrollida neerukahjustusega koertel neerufunktsiooni ja seerumi kaaliumisisaldust, sest neil võib esineda ravi ajal selle preparaadiga suurenenud risk hüperkaleemia tekkeks.

Tänu spironolaktooni antiandrogensele toimele ei ole veterinaarravimi manustamine soovitatav kasvavatele koertele.

Sihtloomadel läbiviidud uuringus täheldati soovitatava annuse korral spironolaktooniga ravitud kastreerimata isastel koertel pöörduvat esnäärme atroofiat.

Ravimit soovitatakse kasutada ettevaatlikult maksafunktsiooni häirega koertel, sest preparaat võib muuta ulatuslikult spironolaktooni biotransformatsiooni maksas.

Ettevaatusabinõud veterinaarravimit loomale manustavale isikule

Inimesed, kes on benasepriili või spironolaktooni suhtes ülitundlikud, peavad kokkupuudet veterinaarravimiga vältima.

Rasedad naised peavad olema eriti ettevaatlikud, et vältida juhuslikku suukaudset kokkupuudet, sest AKE inhibiitoritel on näidatud raseduse ajal mõju sündimata lapsele.

Juhuslikul ravimi allaneelamisel pöörduda viivitamatult arsti poole ja näidata arstile pakendi infolehte või pakendi etiketti.

Pärast kasutamist peske käsi.

4.6 Kõrvaltoimed (sagedus ja tõsidus)

Väga harva on teatatud oksendamisest, kõhulahtisusest, sügelusest, letargiast, anoreksiast, ataksiast, koordinatsioonihäiretest ja väsimuse nähtudest.

Kroonilise neeruhaigusega koertel võib benasepriil väga harva suurendada plasma kreatiniinisaldust ravi alguses. AKE inhibiitorite manustamise järgne mõõdukas plasma kreatiniinisalduse suurenemine on kooskõlas glomerulaarse hüpertensiooni vähenemisega, mida sellised preparaadid esile kutsuvad, ja seega pole tingimata ravi katkestamise põhjuseks muude nähtude puudumisel.

Kõrvaltoimete esinemissagedus on defineeritud järgnevalt:

- Väga sage (kõrvaltoime(d) ilmnes(id) rohkem kui 1-l loomal 10-st ravitud loomast)
- Sage (rohkem kui 1-l, kuid vähem kui 10-l loomal 100-st ravitud loomast)
- Aeg-ajalt (rohkem kui 1-l, kuid vähem kui 10-l loomal 1000-st ravitud loomast)
- Harv (rohkem kui 1-l, kuid vähem kui 10-l loomal 10000-st ravitud loomast)
- Väga harv (vähem kui 1-l loomal 10000-st ravitud loomast, kaasaarvatud üksikjuhud).

4.7 Kasutamine tiinuse, laktatsiooni või munemise perioodil

Mitte kasutada tiinuse ja laktatsiooni ajal. Katsetes benasepriiliga täheldati laboriloomadel (rottidel) embrüotoksilisi toimeid (loote kuseteede väärareng) emale mittetoksilistes annustes.

4.8 Koostoimed teiste ravimitega ja teised koostoimed

Furosemiidi on südamepuudulikkusega koertel kasutatud koos benasepriilvesinikkloriidi ja spironolaktooni kombinatsiooniga ilma kliiniliste viideteta kõrvaltoimetele.

Selle veterinaarravimi koosmanustamine teiste antihüpertensiivsete ravimite (nt kaltsiumikanali blokaatorid, beetablokaatorid või diureetikumid), anesteetikumide või uinutitega võib põhjustada vererõhu lisa languse.

Selle veterinaarravimi koosmanustamine teiste kaaliumi säästvate ravimitega (nt, beetablokaatorid, kaltsiumi kanali blokaatorid, angiotensiini retseptori blokaatorid) võib põhjustada hüperkaleemiat (vt punkt 4.5).

Selle veterinaarravimi koosmanustamine MSPVA-dega võib põhjustada antihüpertensiivse ja natriureetilise toime vähenemist ning suurendada seerumi kaaliumisisaldust. Seega peab koeri, kellele manustatakse samal ajal MSPVA-sid, hoolikalt jälgima ja nõuetekohaselt hüdreerima.

Deoksükortikosterooni koosmanustamine selle ravimiga võib tuua kaasa spironolaktooni natriureetilise toime mõõduka vähenemise (naatriumi eritumise vähenemine uriiniga).

Spironolaktoon vähendab digoksiini eritumist ja seetõttu suurendab digoksiini plasmakontsentratsiooni. Kui võrd digoksiini terapeutiline indeks on väga kitsas, siis on soovitatav jälgida neid koeri hoolikalt, kes saavad digoksiini ja benasepriilihüdrokloriidi ning spironolaktooni kombinatsiooni.

Spironolaktoon võib nii indutseerida kui ka inhibeerida tsütokroom P450 ensüüme ja võib mõjutada teiste seda metabolismirada kasutavate ainete biotransformatsiooni. Seetõttu tuleb seda ravimit kasutada ettevaatlikult koos teiste veterinaarravimitega, mis indutseerivad ja inhibeerivad neid ensüüme või mis metaboliseeruvad nende ensüümide toimetel.

4.9 Annustamine ja manustamisviis

Fikseeritud annusega kombinatsiooni tuleb kasutada ainult nendel koertel, kes vajavad mõlemat toimeainet koosmanustatuna selles fikseeritud annuses.

Suukaudne manustamine.

Cardalise närimistablette tuleb manustada koertele üks kord päevas, benasepriilvesinikkloriidi (HCl) 0,25 mg/kg kehamassi kohta ja spironolaktooni annuses 2 mg/kg kehamassi kohta alltoodud annustamistabeli järgi.

Tabletid tuleb manustada kas väikese koguse toiduga segatuna vahetult enne koera põhitoidukorda või koos põhitoidukorra endaga. Tabletid sisaldavad maitse parandamiseks loomaliha maitseainet. Kroonilise degeneratiivse südameklapirikkega koerte väliuuringus sõid koerad pakutud tabletid koos toiduga või ilma vabatahtlikult ja täielikult ära 92%-l juhtudest.

Koera kehamass (kg)	Manustatavate tablettide tugevus ja arv:		
	Cardalis 2,5 mg / 20 mg närimistabletid	Cardalis 5 mg / 40 mg närimistabletid	Cardalis 10 mg / 80 mg närimistabletid
2,5...5	½		
5...10	1		
10...20		1	
20...40			1
40...60			1 + ½
60...80			2

4.10 Üleannustamine (sümptomid, esmaabi, antioodid), vajadusel

Pärast kümnekordse soovitusliku annuse (2,5 mg/kg kehamassi kohta benasepriilvesinikkloriidi, 20 mg/kg kehamassi kohta spironolaktooni) manustamist tervetele koertele tuvastati annusest sõltuvad kõrvaltoimed (vt punkt 4.6).

Igapäevased üleannused tervetel koertel, st kuuekordne (1,5 mg/kg kehamassi kohta benasepriilvesinikkloriidi ja 12 mg/kg kehamassi kohta spironolaktooni) ja kümnekordne (2,5 mg/kg kehamassi kohta benasepriilvesinikkloriidi ja 20 mg/kg kehamassi kohta spironolaktooni) soovituslik annus tõi kaasa vähese erütrotsüütide massi vähenemise. See kerge vähenemine oli mööduv, erütrotsüütide mass jäi normi piiridesse ja seda leidu ei loeta kliiniliselt oluliseks. Täheledatai ka annusest sõltuvat möödukat kompensatoorset neerupealiste *zona glomerulosa* hüpertroofiat soovituslikust kolm korda suuremate annuste juures. See hüpertroofia ei ole tõenäoliselt seotud ühegi patoloogiaga ja täheledatai, et see on ravi katkestamisel pöörduv.

Kui koer neelab juhuslikult alla mitu Cardalise närimistabletti, ei ole sellele spetsiifilist antidooti või ravi. Seetõttu on soovitatav kutsuda esile oksendamise ning siis teha maoloputus (sõltuvalt riski hindamisest) ja jälgida elektrolüütide sisaldust. Tuleb tagada sümptomaatiline ravi, nt anda loomale vedelikku.

4.11 Keeluaeg (-ajad)

Ei rakendata.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

Farmakoterapeutiline rühm: reniin-angiotensiinsüsteemi toimivad ained, AKE inhibiitorid, kombinatsioon
ATCvet-kood: QC09BA07.

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Spironolaktoon ja tema aktiivsed metaboliidid (sealhulgas 7- α -tiometüülspironolaktoon ja kanrenoon) toimivad kui spetsiifilised aldosterooni antagonistid, seondudes konkureerivalt neerudes, südames ja veresoontes asuvate mineralokortikoidi retseptoritega. Neerudes inhibeerib spironolaktoon aldosteroonist tingitud naatriumipeetust, tuues kaasa naatriumi ja seejärel vee eritumise ning kaaliumipeetuse. Kaasnev ekstratsellulaarse mahu vähenemine vähendab südame eelkoormust ja vasaku vatsakese rõhku. Tulemuseks on südamefunktsiooni paranemine. Spironolaktoon ennetab kardiovaskulaarsüsteemis aldosterooni kahjulikke toimeid. Aldosteroon soodustab südamelihase fibroosi, müokardi ja veresoonte remodelleerumist ning endoteeli talitlushäireid, kuigi täpne toimemehhanism ei ole selgelt määratletud. Eksperimentaalsetes koertel tehtud mudelites näidati, et pikaajaline ravi aldosterooni antagonistidega ennetab progresseeruvat vasaku vatsakese talitlushäireid ja pidurdab vasaku vatsakese remodelleerumist kroonilise südamepuudulikkusega koertel.

Benasepriilvesinikkloriid on eelravim, mis *in vivo* hüdrolyüsitakse aktiivseks metaboliidiks benasepriilaadiks. Benasepriilaat on tugev ja selektiivne angiotensiini konverteeriva ensüümi (AKE) inhibiitor, takistades mitteaktiivse angiotensiin I konverteerimist aktiivseks angiotensiin II-ks. Seetõttu blokeeritakse angiotensiin II vahendatud toimed, sealhulgas nii arterite kui ka veenide ahenemine ning naatriumi- ja veepeetus neerude poolt.

Ravim põhjustab koertel pikaajalise plasma AKE aktiivsuse inhibeerimise rohkem kui 95% inhibitsiooni maksimaalse toime juures ja oluline aktiivsus (> 80%) püsib 24 tundi pärast manustamist.

Spironolaktooni ja benasepriili kooslus on kasulik, sest mõlemad toimivad reniini-angiotensiini-aldosterooni süsteemile (RAAS), kuid kaskaadi erinevatel tasemetel.

Benasepriil takistab angiotensiin II moodustumist ning inhibeerib vasokonstriksiooni kahjulikke toimeid ja aldosterooni vabanemise stimulatsiooni. Kuid aldosterooni vabanemine ei ole AKE inhibiitorite poolt täielikult kontrollitav, sest angiotensiin II toodetakse ka mitte-AKE-radade, nagu näiteks kumaaside poolt (nähtus, mida nimetatakse kui aldosterooni läbimurre). Aldosterooni vabanemist võivad stimuleerida ka teised tegurid peale angiotensiin II, eriti K⁺ tõus või AKTH. Seega, et saavutada täielik RAAS-i üleaktiivsuse kahjustavate toimete inhibeerimine, mis ilmneb südamepuudulikkusega, on soovitatav kasutada koos AKE inhibiitoritega aldosterooni antagonistide, näiteks spironolaktooni, et spetsiifiliselt blokeerida aldosterooni aktiivsus (sõltumata allikast) läbi mineralokortikoidretseptorite konkureeriva antagonismi.

Kliinilised katsed, milles uuriti südamepuudulikkusega koerte elulemust, näitasid, et fikseeritud kombinatsiooni kasutamine suurendas oodatavat eluiga ning 89% südamepuudulikkusesse suremuse riski langust nendel koertel, keda raviti spironolaktooni ja benasepriili (hüdrokloriidina) kombinatsiooniga võrreldes nende koertega, keda raviti ainult benasepriiliga (hüdrokloriidina) (suremus liigitati kui surm või eutanaasia seoses südamepuudulikkusega). Samuti võimaldas see kiiremat kõhast paranemist ja aktiivsust ning aeglasemat kõha, südamehelide ja isu halvenemist. Ravi saavatel koertel võib täheldada kerget aldosteroonisisalduse suurenemist veres. See on tingitud tagasiside mehhanismide aktivatsioonist ilma kahjulike kliiniliste tagajärgedeta. Suurte annuste juures võib esineda annusest sõltuv neerupealiste *zona glomerulosa* hüpertroofia. Kroonilise degeneratiivse südameklapirikkega koerte väliuuringus näitas 85% koertest 3 kuu jooksul head ravisoostumust ($\geq 90\%$ väljakirjutatud tablettidest manustati edukalt).

5.2 Farmakokineetilised andmed

Spironolaktooni farmakokineetika põhineb tema metaboliitidel, sest lähteaine on testides ebastabiilne.

Imendumine

Pärast spironolaktooni suukaudset manustamist koertele näidati, et kolm metaboliiti saavutasid taseme 32...49% manustatud annusest. Toit suurendab biosaadavust 80...90%-ni. 2...4 mg/kg suukaudse manustamise järel suureneb imendumine lineaarses vahemikus.

Kumulatsiooni ei täheldatud peale mitme 2 mg/kg spironolaktooni (koos 0,25 mg/kg benasepriilvesinikkloriidiga) annuse suukaudset manustamist 7 järjestikusel päeval. Püsikontsentratsioonil saavutatakse peamistele metaboliitidele 7- α -tiometüülspironolaktoonile ja kanrenoonile keskmine C_{max} 324 $\mu\text{g/l}$ ja 66 $\mu\text{g/l}$ vastavalt 2 ning 4 tunni möödudes peale manustamist. Püsikontsentratsiooni tingimused saavutatakse teiseks päevaks.

Pärast benasepriilvesinikkloriidi suukaudset manustamist saavutatakse benasepriili maksimaalne sisaldus kiiresti ja sisaldus ka väheneb kiiresti, sest ravim osaliselt metaboliseeritakse maksaensüümide poolt benaseprilaadiks. Muutumatu kujul benasepriil ja hüdrofiilsed metaboliidid moodustavad ülejäänud osa. Benasepriili süsteemne biosaadavus on puudulik tänu mittetäielikule imendumisele ja esmasele passaažile. Benaseprilaadi farmakokineetikas ei ole olulisi erinevusi, kui benasepriili (vesinikkloriidina) manustada täis või tühja kõhuga koertele.

0,25 mg/kg benasepriilvesinikkloriidi (koos 2 mg/kg spironolaktooniga) mitme suukaudse annuse manustamise järel 7 järjestikusel päeval saavutatakse benaseprilaadi maksimaalne kontsentratsioon (C_{max} 52,4 ng/ml) T_{max} 1,4 tunniga.

Jaotumine

7- α -tiometüülspironolaktooni ja kanrenooni keskmised jaotusruumalad on vastavalt umbes 153 ja 177 liitrit. Metaboliitide keskmine residentsusaeg on vahemikus 9...14 tundi ning jaotuvad eelistatult seedetrakti, neerudesse, maksa ja neerupealistesse.

Benasepriil ja benaseprilaat jaotuvad kiiresti, peamiselt maksa ja neerudesse.

Biotransformatsioon

Spiroonolaktoon metaboliseeritakse maksas kiiresti ja täielikult aktiivseteks metaboliitideks 7- α -tiometüülspiroonolaktooniks ja kanreooniks, mis on koeral peamiseks metaboliitideks. Pärast spiroonolaktooni (2 mg/kg kehamassi kohta) ja benasepriilvesinikkloriidi 1 (0,25 mg/kg kehamassi kohta) koosmanustamist on terminaalne plasma poolväärtusaeg ($t_{1/2}$) 7 tundi kanreoonile ja 6 tundi 7- α -tiometüülspiroonolaktoonile.

Benasepriilaadi kontsentratsioonid vähenevad bifaasiliselt: esialgne kiire faas kujutab vaba ravimi eritumist, samas kui terminaalne faas peegeldab AKE-ga seotud benasepriilaadi vabanemist peamiselt kudedes. Pärast spiroonolaktooni (2 mg/kg kehamassi kohta) ja benasepriilvesinikkloriidi (0,25 mg/kg kehamassi kohta) koosmanustamist on terminaalne benasepriilaadi plasma poolväärtusaeg ($t_{1/2}$) 18 tundi. Benasepriil ja benasepriilaat on ulatuslikult seotud plasmavalkudega ning kudedes leidub peamiselt maksas ja neerudes.

Benasepriili korduvmanustamine toob kaasa kerge benasepriilaadi bioakumulatsiooni, püsikontsentratsioon saavutatakse mõne päevaga.

Eritumine

Spiroonolaktoon eritub peamiselt metaboliitidena. Kanreooni ja 7- α -tiometüülspiroonolaktooni plasmakliirensid on vastavalt 1,5 l/h/kg kehamassi kohta ja 0,9 l/h/kg kehamassi kohta. Pärast radioaktiivselt märgistatud spiroonolaktooni suukaudset manustamist koertele on 70% annusest roojas ja 20% uriinis.

Koertel eritub benasepriilaat sapi ja uriiniga. Benasepriilaadi kliirens ei mõjuta neerufunktsiooni häirega koertel neerufunktsiooni ja seega ei ole neerupuudulikkuse korral benasepriili annuse kohandamine vajalik.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Laktoosmonohüdraat
Mikrokristalne tselluloos
Povidoon K30
Kunstlik veiseliha maitseaine
Kokkupressitud suhkur
Krospovidoon
Magneesiumstearaat

6.2 Sobimatus

Ei rakendata.

6.3 Kõlblikkusaeg

Müügipakendis veterinaarravimi kõlblikkusaeg: 2 aastat
Kõlblikkusaeg pärast pudeli esmast avamist: 6 kuud.

6.4 Säilitamise eritingimused

See veterinaarravimipreparaat ei vaja säilitamisel eritingimusi.

6.5 Vahetu pakendi iseloomustus ja koostis

Valgest plastikust (HDPE) lastekindla korgiga pudel pappkarbis.

Pakendis on 30 või 90 tabletti.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

6.6 Erinõuded ettevaatusabinõude osas kasutamata jäänud veterinaarravimite või nende kasutamisest tekkinud jäätmete hävitamisel

Kasutamata veterinaarravim või selle jäätmed tuleb hävitada vastavalt kohalikule seadusandlusele.

7. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI

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

8. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

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

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Esmase müügiloa väljastamise kuupäev: 23/07/2012

Müügiloa viimase uuendamise kuupäev: 08/06/2017

10. TEKSTI ÜLEVAATAMISE KUUPÄEV

Üksikasjalikku teavet antud veterinaarravimi kohta leiab Euroopa Raviameti koduleheküljelt
<http://www.ema.europa.eu>

MÜÜGI, TARNIMISE JA/VÕI KASUTAMISE KEELD

Ei rakendata.

LISA II

- A. RAVIMPARTII VABASTAMISE EEST VASTUTAV(AD) TOOTJA(D)**
- B. TARNIMIS- JA KASUTAMISTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD**
- C. RAVIMJÄÄKIDE PIIRNORMID**

A. RAVIMPARTII VABASTAMISE EEST VASTUTAV(AD) TOOTJA(D)

Ravimpartii vabastamise eest vastutava(te) tootja(te) nimi (nimed) ja aadress(id)

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

Catalent Germany Schorndorf GmbH
Steinbeisstrasse 2
D-73614 Schorndorf
Saksamaa

Ravimi trükitud pakendi infolehel peab olema vastava ravimpartii vabastamise eest vastutava tootja nimi ja aadress.

B. TARNIMIS- JA KASUTAMISTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD

Retseptiravim.

C. RAVIMJÄÄKIDE PIIRNORMID

Ei kohaldata.

LISA III
PAKENDI MÄRGISTUS JA PAKENDI INFOLEHT

A. PAKENDI MÄRGISTUS

VÄLISPAKENDIL JA SISEPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

30 tabletiga pudel pappkarbis

90 tabletiga pudel pappkarbis

1. VETERINAARRAVIMI NIMETUS

Cardalis 2,5 mg / 20 mg närimistabletid koertele

Cardalis 5 mg / 40 mg närimistabletid koertele

Cardalis 10 mg / 80 mg närimistabletid koertele

benasepriilvesinikkloriid/spironolaktoon

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

benasepriilvesinikkloriid 2,5 mg, spironolaktoon 20 mg

benasepriilvesinikkloriid 5 mg, spironolaktoon 40 mg

benasepriilvesinikkloriid 10 mg, spironolaktoon 80 mg

3. RAVIMVORM

Närimistablett

4. PAKENDI SUURUS(ED)

30 tabletti

90 tabletti

5. LOOMALIIGID

Koer

6. NÄIDUSTUS(ED)

7. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

8. KEELUAEG

9. ERIHOIATUS(ED), KUI VAJALIK

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

10. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

Pärast pakendi avamist kasutada kuni 6 kuud.

11. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

**12. ERINÕUDED ETTEVAATUSABINÕUDE OSAS KASUTAMATA JÄÄNUD
PREPARAADI VÕI JÄÄTMETE HÄVITAMISEL, KUI NEED ON KEHTESTATUD**

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

**13. MÄRGE „AINULT VETERINAARSEKS KASUTAMISEKS“ NING TINGIMUSED VÕI
PIIRANGUD TARNIMISE JA KASUTAMISE OSAS, KUI NEED ON KOHALDATUD**

Ainult veterinaarseks kasutamiseks. Retseptiravim.

14. MÄRGE „HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS“

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

15. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

Ceva Santé Animale
10 av. de la Ballastière
33500 Libourne
Prantsusmaa

16. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

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

17. TOOTJAPUOLNE PARTII NUMBER

Lot

**MIINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA VÄIKESEL VAHETUL
SISEPAKENDIL**

Pudel 30 tabletiga
Pudel 90 tabletiga

1. VETERINAARRAVIMI NIMETUS

Cardalis 2,5 mg / 20 mg närismistabletid koertele
Cardalis 5 mg / 40 mg närismistabletid koertele
Cardalis 10 mg / 80 mg närismistabletid koertele

benazeprili HCl/spironolactonum

2. TOIMEAINE(TE) KOGUS

benazeprili HCl 2.5 mg, spironolactonum 20 mg
benazeprili HCl 5 mg, spironolactonum 40 mg
benazeprili HCl 10 mg, spironolactonum 80 mg

3. PAKENDI SISU KAALU, MAHU VÕI ANNUSTE ARVU JÄRGI

30 tabletti
90 tabletti

4. MANUSTAMISTEE(D)

5. KEELUAEG

6. PARTII NUMBER

Lot

7. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

8. MÄRGE „AINULT VETERINAARSEKS KASUTAMISEKS“

Ainult veterinaarseks kasutamiseks.

B. PAKENDI INFOLEHT

PAKENDI INFOLEHT
Cardalis 2,5 mg / 20 mg n rumistabletid koertele
Cardalis 5 mg / 40 mg närimistabletid koertele
Cardalis 10 mg / 80 mg närimistabletid koertele

1. M UGILOA HOIDJA NING, KUI NEED EI KATTU, RAVIMPARTII VABASTAMISE EEST VASTUTAVA TOOTMISLOA HOIDJA NIMI JA AADDRESS

M ugiloo hoidja:

Ceva Santé Animale
10, av. de La Ballast re
33500 Libourne
Prantsusmaa

Partii vabastamise eest vastutavad tootjad:

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

Catalent Germany Schorndorf GmbH
Steinbeisstrasse 2
73614 Schorndorf
Saksamaa

2. VETERINAARRAVIMI NIMETUS

Cardalis 2,5 mg / 20 mg närimistabletid koertele
2,5 mg benasepriilvesinikkloriidi, 20 mg spironolaktooni
(benazeprili HCl/spironolactonum)

Cardalis 5 mg / 40 mg närimistabletid koertele
5 mg benasepriilvesinikkloriidi, 40 mg spironolaktooni
(benazeprili HCl/spironolactonum)

Cardalis 10 mg / 80 mg närimistabletid koertele
10 mg benasepriil HCl⁷ benasepriilvesinikkloriidi i, 80 mg spironolaktooni
(benazeprili HCl/spironolactonum)

3. TOIMEAINETE JA ABIAINETE SISALDUS

Iga närimistablett sisaldab:

	Benasepriilvesinikkloriid (benazeprili HCl)	Spironolaktoon (spironolactonum)
Cardalis 2,5 mg / 20 mg tabletid	2,5 mg	20 mg
Cardalis 5 mg / 40 mg tabletid	5 mg	40 mg
Cardalis 10 mg / 80 mg tabletid	10 mg	80 mg

Tabletid on pruunid, pikliku kujuga, poolitusjoonega, maitsestatud ja n ritavad.

4. NÄIDUSTUS(ED)

Kroonilisest degeneratiivsest südameklapirikkest tingitud südame paispuudulikkuse ravi koertel (vajaduse korral diureetikumi toetusega).

5. VASTUNÄIDUSTUSED

Mitte kasutada tiinuse ja imetamise ajal (vt punkt „Tiinus ja laktatsioon“).

Mitte kasutada aretamiseks mõeldud või kasutatavatel koertel.

Mitte kasutada hüpoadrenokortitsismi, hüperkaleemia või hüponatreemiaga koertel.

Mitte kasutada koos mittesteroidsete põletikuvastaste ainetega (MSPVA-dega) neerupuudulikkusega koertel.

Mitte kasutada, kui esineb ülitundlikkus angiotensiini konverteeriva ensüümi inhibiitorite (AKE inhibiitorite) või ravimi ükskõik milliste abiainetega suhtes.

Mitte kasutada, kui esineb aordi- või kopsustenoosist tingitud südame jõudluse vähenemine.

6. KÕRVALTOIMED

Väga harva on teatatud oksendamisest, kõhulahtisusest, sügelusest, letargiast, anoreksiast, ataksiast, koordinatsioonihäiretest ja väsimuse nähtudest.

Kroonilise neeruhaigusega koertel võib benasepriil väga harva suurendada plasma kreatiniinisaldust ravi alguses. AKE inhibiitorite manustamise järgne mõõdukas plasma kreatiniinisalduse suurenemine on kooskõlas glomerulaarse hüpertensiooni vähenemisega, mida sellised preparaadid esile kutsuvad, ja seega pole tingimata ravi katkestamise põhjuseks muude nähtude puudumisel.

Kõrvaltoimete esinemissagedus on defineeritud järgnevalt:

- väga sage (kõrvaltoime(d) ilmnes(id) rohkem kui 1-l loomal 10-st ravitud loomast)
- sage (rohkem kui 1-l, kuid vähem kui 10-l loomal 100-st ravitud loomast)
- aeg-ajalt (rohkem kui 1-l, kuid vähem kui 10-l loomal 1000-st ravitud loomast)
- harv (rohkem kui 1-l, kuid vähem kui 10-l loomal 10000-st ravitud loomast)
- väga harv (vähem kui 1-l loomal 10000-st ravitud loomast, kaasaarvatud üksikjuhud).

Kui täheldate tõsiseid kõrvaltoimeid või muid toimeid, mida pole käesolevas pakendi infolehes mainitud, või arvate, et veterinaararv ei toimi, teavitage sellest oma veterinaararsti.

7. LOOMALIIGID

Koer.

8. ANNUSTAMINE LOOMALIIGITI, MANUSTAMISVIISID JA -MEETOD

Fikseeritud annusega kombinatsiooni tuleb kasutada ainult nendel koertel, kes vajavad mõlemat toimeainet koosmanustatuna selles fikseeritud annuses.

Suukaudne manustamine.

Cardalise närimistablette tuleb koerale manustada üks kord päevas, benasepriilvesinikkloriidi (HCl) 0,25 mg/kg kehamassi kohta ja spironolaktooni annuses 2 mg/kg kehamassi kohta alltoodud annustamistabeli järgi.

Koera kehamass (kg)	Manustatavate tablettide tugevus ja arv:		
	Cardalis 2,5 mg / 20 mg närimistabletid	Cardalis 5 mg / 40 mg närimistabletid	Cardalis 10 mg / 80 mg närimistabletid
2,5...5	½		
5...10	1		
10...20		1	
20...40			1
40...60			1 + ½
60...80			2

9. SOOVITUSED ÕIGE MANUSTAMISE OSAS

Tabletid tuleb manustada kas segatuna väikese koguse toiduga enne koera põhitoidukorda või koos toidukorra endaga. Tabletid sisaldavad maitse parandamiseks loomaliha maitseainet. Kroonilise degeneratiivse südameklapirikkega koerte väliuuringus sõid koerad pakutud tabletid koos toiduga või ilma vabatahtlikult ja täielikult ära 92%-l juhtudest.

10. KEELUAEG

Ei rakendata.

11. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

See veterinaarravim ei vaja säilitamisel eritingimusi.

Ärge kasutage veterinaarravimit pärast kõlblikkusaega, mis on märgitud pudelil. Kõlblikkusaeg pärast pudeli esmast avamist: 6 kuud.

12. ERIHOIATUSED

Erihoiatused iga loomaliigi kohta

Enne ravi alustamist benesepriilvesinikkloriidi ja spironolaktooni tuleb hinnata neerufunktsiooni ja seerumi kaaliumisisaldust, eriti nendel koertel, kellel võib esineda hüpoadrenokortitsism, hüperkaleemia või hüponatreemia. Erinevalt inimestest ei täheldatud selle kombinatsiooni kasutamisel koertel kliinilistes katsetes hüperkaleemia suurenenud esinemist. Siiski on soovitatav regulaarselt kontrollida neerukahjustusega koertel neerufunktsiooni ja seerumi kaaliumisisaldust, sest neil võib esineda ravi ajal selle preparaadiga suurenenud risk hüperkaleemia tekkeks.

Tänu spironolaktooni antiandrogensele toimele ei ole veterinaarravimi manustamine soovitatav kasvavatele koertele.

Sihtloomadel läbiviidud uuringus täheldati soovitatava annuse korral spironolaktooniga ravitud kastreerimata isastel koertel pöörduvat esnäärme atroofiat.

Ravimit soovitatakse kasutada ettevaatlikult maksafunktsiooni häirega koertel, sest võib muuta ulatuslikult spironolaktooni biotransformatsiooni maksas.

Ettevaatusabinõud veterinaarravimit loomale manustavale isikule

Inimesed, kes on benesepriili või spironolaktooni suhtes ülitundlikud, peavad kokkupuudet veterinaarravimiga vältima.

Rasedad naised peavad olema eriti ettevaatlikud, et vältida juhuslikku suukaudset kokkupuudet, sest AKE inhibiitoritel on näidatud raseduse ajal mõju sündimata lapsele.

Juhuslikul ravimi allaneelamisel pöörduda viivitamatult arsti poole ja näidata arstile pakendi infolehte või pakendi etiketti.

Pärast kasutamist peske käsi.

Tiinus ja laktatsioon

Mitte kasutada tiinuse ja laktatsiooni ajal. Katsetes benasepriiliga (vesinikkloriidina) täheldati laboriloomadel (rottidel) embrüotoksilisi toimeid (loote kuseteede väärareng) emale mittetoksilistes annustes.

Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Furosemiidi on südamepuudulikkusega koertel kasutatud koos benasepriili (vesinikkloriidina) ja spironolaktooni kombinatsiooniga ilma kliiniliste viideteta kõrvaltoimetele.

Selle veterinaarravimi koosmanustamine teiste antihüpertensiivsete ravimite (nt kaltsiumikanali blokaatorid, beetablokaatorid või diureetikumid), anesteetikumide või uinutitega võib potentsiaalselt viia vererõhu lisalanguseni.

Selle veterinaarravimi koosmanustamine teiste kaaliumi säästvate ravimitega (nt beetablokaatorid, kaltsiumikanali blokaatorid, angiotensiini retseptori blokaatorid) võib potentsiaalselt viia hüperkaleemiani (vt lõik „Erihoiatused kasutamisel loomadel“).

Selle veterinaarravimi koosmanustamine MSPVA-dega võib põhjustada antihüpertensiivse ja natriureetilise toime vähenemist ning suurendada seerumi kaaliumisisaldust. Seega peab koeri, kellele manustatakse samal ajal MSPVA-sid, hoolikalt jälgima ja nõuetekohaselt hüdreerima.

Deoksükortikosterooni koosmanustamine selle ravimiga võib tuua kaasa spironolaktooni natriureetilise toime mõõduka vähenemise (naatriumi eritumise vähenemine uriiniga).

Spironolaktoon vähendab digoksiini eritumist ja seetõttu suurendab digoksiini plasmakontsentratsiooni. Kuivõrd digoksiini terapeutiline indeks on väga kitsas, siis on soovitatav jälgida neid koeri hoolikalt, kes saavad digoksiini ja benasepriili (vesinikkloriidina) ning spironolaktooni kombinatsiooni.

Spironolaktoon võib nii indutseerida kui inhibeerida tsütokroom P450 ensüüme ja võib mõjutada teiste, seda metabolismirada kasutavate ainete biotransformatsiooni. Seetõttu tuleb seda ravimit kasutada ettevaatlikult koos teiste veterinaarravimitega, mis indutseerivad ja inhibeerivad neid ensüüme või metaboliseeruvad nende ensüümide toimel.

Üleannustamine (sümptomid, esmaabi, antidoodid)

Pärast kümnekordse soovitusliku annuse (2,5 mg/kg kehamassi kohta benasepriilvesinikkloriidi, 20 mg/kg kehamassi kohta spironolaktooni) manustamist tervetele koertele tuvastati annusest sõltuvad kõrvaltoimed (vt lõik „Kõrvaltoimed“).

Igapäevased üleannused tervetel koertel, st kuuekordne (1,5 mg/kg kehamassi kohta benasepriilvesinikkloriidi ja 12 mg/kg kehamassi kohta spironolaktooni ja) ja kümnekordne (2,5 mg/kg kehamassi kohta benasepriilvesinikkloriidi ja 20 mg/kg kehamassi kohta spironolaktooni) soovituslik annus tõi kaasa vähese annusest sõltuva erütrotsüütide massi vähenemise. Kuid see kerge vähenemine oli mööduv, erütrotsüütide mass jäi normi piiridesse ja seda leidu ei loeta kliiniliselt oluliseks.

Täheldati ka annusest sõltuvat mõõdukat kompensatoorset neerupealiste *zona glomerulosa* hüpertroofiat soovituslikust kolm korda suuremate annuste juures. See hüpertroofia ei ole tõenäoliselt seotud ühegi patoloogiaga ja täheldati, et see on ravi katkestamisel pöörduv.

Kui koer neelab juhuslikult alla mitu Cardalise närimistabletti, ei ole sellele spetsiifilist antidooti või ravi. Seetõttu on soovitatav kutsuda esile oksendamine ja siis teha maoloputus (sõltuvalt riski hindamisest) ja jälgida elektrolüütide sisaldust. Tuleb tagada sümptomaatiline ravi, nt anda loomale vedelikku.

13. ERINÕUDED ETTEVAATUSABINÕUDE OSAS KASUTAMATA JÄÄNUD PREPARAADI VÕI JÄÄTMETE, KUI NEID TEKIB, HÄVITAMISEL

Küsi palun oma loomaarstilt või apteekrilt, kuidas hävitatakse ravimeid, mida enam ei vajata. Need meetmed aitavad kaitsta keskkonda.

14. PAKENDI INFOLEHE VIIMASE KOOSKÕLASTAMISE KUUPÄEV

Üksikasjalikku teavet antud veterinaarravimi kohta leiab Euroopa Ravimiameti koduleheküljelt <http://www.ema.europa.eu>

15. LISAINFO

Pakendi suurused

Tabletid on pakendatud 30 või 90 kaupa pudelitesse ja iga pudel paigutatud välimisse pappkarpi. Pudelid on varustatud lastekindlate korkidega.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

Farmakodünaamilised omadused

Spironolaktoon ja tema aktiivsed metaboliidid (sealhulgas 7- α -tiometüülspronolaktoon ja kanrenoon) toimivad kui spetsiifilised aldosterooni antagonistid, seondudes konkureerivalt neerudes, südames ja veresoontes asuvate mineralokortikoidi retseptoritega. Neerudes inhibeerib spironolaktoon aldosteroonist tingitud naatriumpeetust, tuues kaasa naatriumi ja seejärel vee eritumise ning kaaliumipeetuse. Kaasnev ekstratsellulaarse mahu vähenemine vähendab südame eelkoormust ja vasaku vatsakese rõhku. Tulemuseks on südamefunktsiooni paranemine. Spironolaktoon ennetab kardiovaskulaarsüsteemis aldosterooni kahjulikke toimeid. Aldosteroon soodustab südamelihase fibroosi, müokardi ja veresoonte remodelleerumist ning endoteeli talitlushäiret, kuigi täpne toimemehhanism ei ole selgelt määratletud. Eksperimentaalsetes koertel tehtud mudelites näidati, et pikaajaline ravi aldosterooni antagonistidega ennetab progresseeruvat vasaku vatsakese talitlushäiret ja pidurdab vasaku vatsakese remodelleerumist kroonilise südamepuudulikkusega koertel.

Benasepriilvesinikkloriid on eelravim, mis *in vivo* hüdrolyüsitakse aktiivseks metaboliidiks, benasepriilaadiks. Benasepriilaat on tugev ja selektiivne angiotensiini konverteeriva ensüümi (AKE) inhibiitor, takistades mitteaktiivse angiotensiin I konverteerimist aktiivseks angiotensiin II-ks. Seetõttu blokeeritakse angiotensiin II vahendatud toimed, sealhulgas nii arterite kui ka veenide ahenemine ning naatriumi- ja veepeetus neerude poolt.

Ravim põhjustab koertel pikaajalise plasma AKE aktiivsuse inhibeerimise rohkem kui 95% inhibitsiooni maksimaalse toime juures ja oluline aktiivsus (> 80%) püsib 24 tundi pärast manustamist. Spironolaktooni ja benasepriili kooslus on kasulik, sest mõlemad toimivad reniini-angiotensiini-aldosterooni süsteemile (RAAS), kuid kaskaadi erinevatel tasemetel.

Benasepriil takistab angiotensiin II moodustumist ning inhibeerib vasokonstriksiooni kahjulikke toimeid ja aldosterooni vabanemise stimulatsiooni. Kuid aldosterooni vabanemine ei ole AKE inhibiitorite poolt täielikult kontrollitav, sest angiotensiin II toodetakse ka mitte-AKE-radade, näiteks kümaaside poolt (nähtus, mida nimetatakse aldosterooni läbimurre). Aldosterooni vabanemist võivad stimuleerida ka teised tegurid peale angiotensiin II, eriti K⁺ tõus või AKTH. Seega, et saavutada täielik RAAS-i üleaktiivsuse kahjustavate toimete inhibeerimine, mis ilmneb südamepuudulikkusega, on soovitatav kasutada koos AKE inhibiitoritega aldosterooni antagonistide, näiteks spironolaktooni, et spetsiifiliselt blokeerida aldosterooni aktiivsus (sõltumata allikast) läbi mineralokortikoidretseptorite konkureeriva antagonismi. Kliinilised katsed, milles uuriti südamepuudulikkusega koerte elulemust, näitasid, et fikseeritud kombinatsiooni kasutamine pikendas oodatavat eluiga ja 89% südamepuudulikkusesse suremuse riski langust nendel koertel, keda raviti spironolaktooni ja benasepriili (vesinikkloriidina) kombinatsiooniga võrreldes nende koertega, keda raviti ainult benasepriiliga (vesinikkloriidina) (suremus liigitati kui surm või eutanaasia seoses südamepuudulikkusega). Samuti võimaldas see kiiremat kõhast paranemist ja aktiivsust ning aeglasemat kõha, südamehelide ja isu halvenemist.

Ravi saavatel koertel võib täheldada kerget aldosteroonisisalduse suurenemist veres. See on tingitud tagasiside mehhanismide aktivatsioonist ilma kahjulike kliiniliste tagajärgedeta. Suurte annuste juures võib esineda annusest sõltuv neerupealiste *zona glomerulosa* hüpertroofia. Kroonilise degeneratiivse südameklapirikkega koerte väliuuringus näitas 85% koertest 3 kuu jooksul head ravisoostumust ($\geq 90\%$ väljakirjutatud tablettidest manustati edukalt).