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

Kiekvienoje kramtomojoje tabletėje yra:

veikliosios medžiagos:

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

pagalbinės medžiagos:

Kokybinė pagalbinių medžiagų ir kitų sudedamųjų medžiagų sudėtis
Laktozė monohidratas
Celiuliozė, mikrokristalinė
Povidonas K30
Jautienos kvapioji medžiaga
Suspaudžiamas cukrus
Krospovidonas
Magnio stearatas

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

3. KLINIKINĖ INFORMACIJA

3.1. Paskirties gyvūnų rūšys

Šunys.

3.2. Naudojimo indikacijos, nurodant paskirties gyvūnų rūšis

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

3.3. Kontraindikacijos

Negalima naudoti vaikingoms patelėms ir laktacijos metu (žr. 3.7 p.).
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 kraujo išstūmimas iš širdies dėl aortos ar plaučių arterijos stenozės.

3.4. Specialieji įspėjimai

Nėra.

3.5. Specialiosios naudojimo atsargumo priemonės

Specialiosios atsargumo priemonės, naudojant vaistą paskirties gyvūnų rūšims

Prieš pradedant 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 naudojant šį veterinarinį vaistą, todėl rekomenduojama nuolat stebėti inkstų funkciją ir kalio kiekį serume.

Kadangi spironolaktonas pasižymi antiandrogeniniu poveikiu, nerekomenduojama šio veterinarinio vaisto skirti augantiems šunims.
Saugumo paskirties gyvūnų rūšims tyrimo metu spirolaktonu gydytiems nekastruotiems šunims, naudojus 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, naudojantiems 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 nepageidaujamus reiškinius, tokius kaip mieguistumas, pykinimas ir vėmimas, ir viduriavimas, ir odos bėrimas.

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

Naudojus vaistą, reikia plauti rankas.

Specialiosios aplinkos apsaugos atsargumo priemonės

Netaikytinos.

3.6. Nepageidaujami reiškiniai

Šunys:

Labai reta (<1 gyvūnas iš 10 000 gydytų gyvūnų, įskaitant atskirus pranešimus)	Vėmimas, viduriavimas Niežulys Letargija, nuovargis, anoreksija Ataksija, koordinacijos sutrikimas Padidėjusi kreatinino koncentracija[1]

[1] Gydymo pradžioje, šunims, sergantiems lėtine inkstų liga, dėl benazeprilio veikimo. 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.

Svarbu teikti informaciją apie nepageidaujamus reiškinius. Tai leidžia nuolat stebėti veterinarinio vaisto saugumą. Pranešimus, pageidautina, turėtų siųsti veterinarijos gydytojas registruotojui arba nacionalinei kompetentingai institucijai per nacionalinę pranešimų teikimo sistemą. Taip pat žr. atitinkamus kontaktinius duomenis pakuotės lapelyje.

3.7. Naudojimas vaikingumo, laktacijos ar kiaušinių dėjimo metu

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

3.8. 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. 3.5 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 spirolaktono 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, šunis, gaunančius ir digoksiną, 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 veterinarinis vaistas turi būti atsargiai naudojamas su kitais veterinariniais vaistais, kurie skatina, slopina ar yra metabolizuojami šių fermentų.

3.9. Dozės ir naudojimo būdas

Sušerti.

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

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.

Kramtomąsias tabletes reikia sušerti su ėdesiu, sumaišius su nedideliu ėdesio kiekiu ir duodant prieš pagrindinį šėrimą arba su visu ėdesio kiekiu šėrimo metu. Kramtomųjų tablečių sudėtyje yra jautienos kvapiosios medžiagos, kurios gerina jų skonį. Bandymų su šunimis, sergančiais lėtine degeneracine

vožtuvų liga, metu 92 % šunų kramtomąsias tabletes savanoriškai ir visiškai suėsdavo su ėdesiu ar be jo.

Šuns kūno svoris (kg)	**Stiprumas ir kramtomųjų 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

3.10. Perdozavimo simptomai (pirmosios pagalbos priemonės ir 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 pastebėtos nuo dozės priklausomi nepageidaujami reiškiniai (žr. 3.6 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. Neatrodo, kad ši hipertrofija būtų susijusi su kokia nors patologija, taip pat buvo pastebėta, kad nutraukus gydymą ji išnykdavo.

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

3.11. Specialieji naudojimo apribojimai ir specialiosios naudojimo sąlygos, įskaitant antimikrobinių ir antiparazitinių veterinarinių vaistų naudojimo apribojimus, kuriais siekiama apriboti atsparumo išsivystymo riziką

Netaikytinos.

3.12. Išlauka

Netaikytina.

4. FARMAKOLOGINĖS SAVYBĖS

4.1. ATCvet kodas: QC09BA07.

4.2. Farmakodinamika

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 sukeliamą 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 akyvų 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.

Veterinarinis 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 mineralkortikoidų 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 ūžesiai 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 kramtomųjų tablečių buvo sėkmingai sušertos) tris bandymo mėnesius.

4.3. Farmakokinetika

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

<u>Absorbcija</u>
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 µg/l ir 66 µg/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 veiklioji medžiaga 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 spirolaktono ir 0,25 mg/kg benazeprilio hidrochlorido galutinis pusinės eliminacijos laikas plazmoje ($t_{½}$) – 7 val., o atitinkamai kanrenono ir 7-7-α-tiometil-spironolaktono – 6 val.

Benazeprilio koncentracija mažėja palaipsniui: pirminė greitoji fazė atitinka laisvos veikliosios medžiagos eliminacija, o galutinė fazė atitinka benazeprilio atpalaidavimą, kuris (daugiausia audiniuose) buvo susijungęs su AKF. Pakartotinai šėrus 2 mg/kg spironolaktono ir 0,25 mg/kg benazeprilio hidrochlorido, galutis benazeprilato pusinės eliminacijos laikas plazmoje ($t_{½}$) – 18 val. Benazeprilis ir benazeprilatas gausiai jungiasi prie plazmos baltymų; daugiausia nustatomas kepenyse ir inkstuose.

Benazeprilį naudojant pakartotinai, benazeprilatas gali iš lėto kauptis, nuolatinė būsena pasiekiama per keletą dienų.

Eliminacija
Spironolaktonas daugiausia išsiskiria metabolitų formos. Kanrenono plazmos klirensas – 1,5 l/h/kg, o atitinkamai 7-α-tiometil-spironolaktono – 0,9 l/h/kg. Šuniui sušėrus radionuklidais žymėto spironolaktono, 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.

5. FARMACINIAI DUOMENYS

5.1. Pagrindiniai nesuderinamumai

Nežinoma.

5.2. Tinkamumo laikas

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

5.3. Specialieji laikymo nurodymai

Šiam veterinariniam vaistui specialių laikymo sąlygų nereikia.

5.4. Pirminės pakuotės pobūdis ir sudedamosios dalys

Baltas plastikinis (DTPE) buteliukas su vaikų neatidaromu uždoriu, kartoninėje dėžutėje.
Pakuotės dydžiai – 30 ar 90 kramtomųjų tablečių, po 2,5 mg/20 mg, 5 mg/40 mg arba 10 mg/80 mg.
Gali būti tiekiamos ne visų dydžių pakuotės.

5.5. Specialiosios nesunaudotų veterinarinių vaistų ar su jų naudojimu susijusių atliekų naikinimo nuostatos

Vaistų negalima išmesti į kanalizaciją ar su buitinėmis atliekomis.

Nesunaudotas veterinarinis vaistas ar su juo susijusios atliekos turi būti sunaikintos pagal šalies reikalavimus ir visas atitinkamam veterinariniam vaistui taikytinas nacionalines surinkimo sistemas.

6. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS

Ceva Santé Animale

7. REGISTRACIJOS NUMERIS (-IAI)

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

8. REGISTRAVIMO DATA

Registravimo data 2012-07-23

9. PASKUTINĖ VETERINARINIO VAISTO APRAŠO PERŽIŪROS DATA

MMMM-mm-dd

10. VETERINARINIŲ VAISTŲ KLASIFIKACIJA

Parduodama tik su veterinariniu receptu.

Išsamią informaciją apie šį veterinarinį vaistą galima rasti Sąjungos vaistų duomenų bazėje (https://medicines.health.europa.eu/veterinary).

II PRIEDAS

KITOS REGISTRACIJOS SĄLYGOS IR REIKALAVIMAI

Nėra.

III PRIEDAS

ŽENKLINIMAS IR PAKUOTĖS LAPELIS

A. ŽENKLINIMAS

DUOMENYS, KURIE TURI BŪTI ANT ANTRINĖS PAKUOTĖS

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

2. VEIKLIOJI (-IOSIOS) MEDŽIAGA (-OS)

Kiekvienoje kramtomojoje tabletėje yra:

Šuns svoris nuo 2,5 kg iki 10 kg: benazeprilio HCl 2,5 mg, spironolaktono 20 mg
Šuns svoris nuo 10 kg iki 20 kg: benazeprilio HCl 5 mg, spironolaktono 40 mg
Šuns svoris nuo 20 kg iki 80 kg: benazeprilio HCl 10 mg, spironolaktono 80 mg

3. PAKUOTĖS DYDIS

30 kramtomųjų tablečių
90 kramtomųjų tablečių

4. PASKIRTIES GYVŪNŲ RŪŠIS (-YS)

Šunys.

5. INDIKACIJA (-OS)

6. NAUDOJIMO BŪDAS (-AI)

Sušerti.

7. IŠLAUKA

8. TINKAMUMO DATA

Exp. {mėnuo/metai}
Atidarius sunaudoti per 6 mėn.
Atidarius sunaudoti iki...

9. SPECIALIEJI LAIKYMO NURODYMAI

10. NUORODA „PRIEŠ NAUDOJIMĄ PERSKAITYTI PAKUOTĖS LAPELĮ“

Prieš naudojimą perskaityti pakuotės lapelį.

11. NUORODA „TIK VETERINARINIAM NAUDOJIMUI“

Tik veterinariniam naudojimui.

12. NUORODA „SAUGOTI NUO VAIKŲ“

Saugoti nuo vaikų.

13. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS

Ceva Santé Animale

14. REGISTRACIJOS NUMERIS (-IAI)

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

15. SERIJOS NUMERIS

Lot {numeris}

MINIMALŪS DUOMENYS, KURIE TURI BŪTI ANT MAŽŲ PIRMINIŲ PAKUOČIŲ
Buteliukas su 30 kramtomųjų tablečių
Buteliukas su 90 kramtomųjų tablečių

1. VETERINARINIO VAISTO PAVADINIMAS

Cardalis 2,5-10 kg
Cardalis 10-20 kg
Cardalis 20-80 kg

2. VEIKLIŲJŲ MEDŽIAGŲ KIEKYBINĖ INFORMACIJA

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

3. SERIJOS NUMERIS

Lot {numeris}

4. TINKAMUMO DATA

Exp. {mėnuo/metai}
Atidarius sunaudoti iki...

B. PAKUOTĖS LAPELIS

PAKUOTĖS LAPELIS

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. Sudėtis

Kiekvienoje kramtomojoje tabletėje yra:

veikliosios medžiagos:

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

Tabletės yra rudos spalvos, skanios, ovalios formos, su įranta ir kramtomos.
Kramtomosios tabletės gali būti padalintos į dvi lygias dalis.

3. Paskirties gyvūnų rūšys

Šunys.

4. Naudojimo indikacijos

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

5. Kontraindikacijos

Negalima naudoti vaikingoms patelėms ir laktacijos metu (žr. „Vaikingumas ir laktacija“ p.).
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 kraujo išstūmimas iš širdies dėl aortos ar plaučių arterijos stenozės.

6. Specialieji įspėjimai

Specialiosios atsargumo priemonės, siekiant užtikrinti saugų naudojimą paskirties rūšių gyvūnams
Prieš pradedant 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 naudojant šį veterinarinį vaistą, todėl rekomenduojama nuolat stebėti inkstų funkciją ir kalio kiekį serume.

Kadangi spironolaktonas pasižymi antiandrogeniniu poveikiu, nerekomenduojama šio veterinarinio vaisto skirti augantiems šunims.
Saugumo paskirties gyvūnų rūšims tyrimo metu spirolaktonu gydytiems nekastruotiems šunims, naudojus 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, naudojantiems 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 nepageidaujamus reiškinius, tokius kaip mieguistumas, pykinimas ir vėmimas, ir viduriavimas, ir odos bėrimas.

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

Naudojus vaistą, reikia plauti rankas.

Vaikingumas ir laktacija
Negalima naudoti vaikingumo ir laktacijos metu. Tyrimais su laboratoriniais gyvūnais (žiurkėmis), naudojus ne toksinėmis patelei 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. „Specialiosios atsargumo priemonės, siekiant užtikrinti saugų naudojimą paskirties rūšių gyvūnams“ 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 spirolaktono 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, šunis, gaunančius ir digoksiną, 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 veterinarinis vaistas turi būti atsargiai

naudojamas su kitais veterinariniais vaistais, kurie skatina, slopina ar yra metabolizuojami šių fermentų.

Perdozavimas
Sveikiems šunims davus iki 10 kartų didesnę nei rekomenduojama dozę (2,5 mg/kg benazeprilio hidrochlorido ir 20 mg/kg spironolaktono), buvo pastebėtos nuo dozės priklausomi nepageidaujami reiškiniai (žr. „Nepageidaujami reiškiniai“ 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. Neatrodo, kad ši hipertrofija būtų susijusi su kokia nors patologija, taip pat buvo pastebėta, kad nutraukus gydymą ji išnykdavo.
Šuniui atsitiktinai prarijus didelį kiekį veterinarinio vaisto kramtomųjų tablečių, specifinio priešnuodžio ar gydymo nėra. Todėl rekomenduotina sukelti vėmimą, plauti skrandį (atsižvelgus į nustatytą riziką) ir stebėti elektrolitų kiekį. Reikia skirti simptominį gydymą, pvz., skysčių terapiją.

7. Nepageidaujami reiškiniai

Šunys:

Labai reta (<1 gyvūnas iš 10 000 gydytų gyvūnų, įskaitant atskirus pranešimus)	Vėmimas, viduriavimas Niežulys Letargija, nuovargis, anoreksija Ataksija, koordinacijos sutrikimas Padidėjusi kreatinino koncentracija[1]

[1] Gydymo pradžioje, šunims, sergantiems lėtine inkstų liga, dėl benazeprilio veikimo. 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.

Svarbu teikti informaciją apie nepageidaujamus reiškinius. Tai leidžia nuolat stebėti veterinarinio vaisto saugumą. Pastebėjus bet kokį šalutinį poveikį, net ir nepaminėtą šiame pakuotės lapelyje, arba manant, kad vaistas neveikė, pirmiausia būtina informuoti veterinarijos gydytoją. Apie bet kokias nepageidaujamus reiškinius taip pat galite pranešti registruotojui naudodamiesi šio lapelio pabaigoje pateiktais kontaktiniais duomenimis arba perduodami informaciją per savo nacionalinę pranešimų sistemą: https://vmvt.lrv.lt/lt/fb/

8. Dozės, naudojimo būdai 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 hidrochlorido ir 2 mg spironolaktono 1 kg kūno svorio vieną kartą per dieną, pagal toliau pateiktą dozavimo lentelę.

Šuns kūno svoris (kg)	Stiprumas ir kramtomųjų 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

Kramtomąsias tabletes reikia sušerti su ėdesiu, sumaišius su nedideliu ėdesio kiekiu ir duodant prieš pagrindinį šėrimą arba su visu ėdesio kiekiu šėrimo metu. Kramtomųjų tablečių sudėtyje yra jautienos kvapiosios medžiagos, kuri gerina jų skonį. Bandymų su šunimis, sergančiais lėtine degeneracine vožtuvų liga, metu 92 % šunų kramtomąsias 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 kartoninės dėžutės ir buteliuko po Exp. Vaistas tinkamas naudoti iki paskutinės nurodyto mėnesio dienos.

Tinkamumo laikas, pirmą kartą atidarius pirminę pakuotę, – 6 mėn.

12. Specialiosios atliekų naikinimo nuostatos

Vaistų negalima išmesti į kanalizaciją ar su buitinėmis atliekomis.

Nesunaudotas veterinarinis vaistas ar su juo susijusios atliekos turi būti sunaikintos pagal šalies reikalavimus ir visas atitinkamam veterinariniam vaistui taikytinas nacionalines surinkimo sistemas. Šios priemonės turi padėti apsaugoti aplinką.

Veterinarijos gydytojas arba vaistininkas gali patarti, ką daryti su nereikalingais vaistais.

13. Veterinarinių vaistų klasifikacija

Parduodama tik su veterinariniu receptu.

14. Registracijos numeriai ir pakuočių dydžiai

EU/2/12/142/001-006
Kramtomosios tabletės po 2,5 mg/20 mg, 5 mg/40 mg arba 10 mg/80 mg supakuotos po 30 ar 90 tablečių buteliuke, kartoninėje dėžutėje. Buteliukai yra su vaikų neatidaromais uždoriais.

Gali būti tiekiamos ne visų dydžių pakuotės.

15. Pakuotės lapelio paskutinės peržiūros data

2025-10

Išsamią informaciją apie šį veterinarinį vaistą galima rasti Sąjungos vaistų duomenų bazėje (https://medicines.health.europa.eu/veterinary).

16. Kontaktiniai duomenys

Registruotojas ir kontaktiniai duomenys, skirti pranešti apie įtariamas nepageidaujamas reakcijas:

Ceva Santé Animale
8 rue de Logrono33500 Libourne
Prancūzija
Tel: +800 35 22 11 51
E-mail: pharmacovigilance@ceva.com

Gamintojas, atsakingas už vaisto serijos išleidimą:

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

Catalent Germany Schorndorf GmbH
Steinbeisstrasse 2
D-73614 Schorndorf
Germany

Ceva Santé Animale
Boulevard de la Communication - Zone Autoroutière
53950 Louverné
France

17. Kita informacija

Farmakodinamika
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 sukeliamą 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 akyvų 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.
Veterinarinis 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 mineralkortikoidų 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 ūžesiai 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 kramtomųjų tablečių buvo sėkmingai sušertos) tris bandymo mėnesius.