

PRILOGA I
POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA ZA UPORABO V VETERINARSKI MEDICINI

Cardalis 2,5 mg/20 mg žvečljive tablete za pse
Cardalis 5 mg/40 mg žvečljive tablete za pse
Cardalis 10 mg/80 mg žvečljive tablete za pse

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Vsaka žvečljiva tableta vsebuje:

Učinkovine:

	Benazepriljev klorid (HCl) (benazeprilum HCl)	Spironolakton (spironolactonum)
Cardalis 2,5 mg/20 mg tablete	2,5 mg	20 mg
Cardalis 5 mg/40 mg tablete	5 mg	40 mg
Cardalis 10 mg/80 mg tablete	10 mg	80 mg

Pomožne snovi:

Za celoten seznam pomožnih snovi, glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

Žvečljive tablete.

Rjave okusne ovalne žvečljive tablete z zarezo.

Tablete lahko razpolovimo na dva enaka dela.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Ciljne živalske vrste

Psi.

4.2 Indikacije za uporabo pri ciljnih živalskih vrstah

Zdravljenje kongestivnega srčnega popuščanja zaradi kronične degenerativne bolezni zaklopk pri psih (z diuretično podporo, če je to potrebno).

4.3 Kontraindikacije

Ne uporabite v obdobju brejosti in laktacije (glej poglavje 4.7).

Ne uporabite pri psih, ki se jih uporablja ali so namenjeni za vzrejo.

Ne uporabite pri psih s hipoadrenokorticismom, hiperkaliemijo ali hiponatriemijo.

Ne uporabite skupaj z nesteroidnimi protivnetnimi zdravili (NSAID) pri psih z insuficienco ledvic.

Ne uporabite v primerih preobčutljivosti na zaviralce angiotenzin konvertirajočega encima (zaviralci ACE) ali na katerokoli pomožno snov.

Ne uporabite v primeru srčnega popuščanja zaradi aortne ali pulmonarne stenoze.

4.4 Posebna opozorila za vsako ciljno živalsko vrsto

Jih ni.

4.5 Posebni previdnostni ukrepi

Posebni previdnostni ukrepi za uporabo pri živalih

Pred začetkom zdravljenja s benazeprilom in spironolaktonom, je potrebno oceniti delovanje ledvic in nivo serumskega kalija, še posebno pri psih, ki so lahko obboleli za hipoadrenokorticismom, hiperkaliemijo ali hiponatriemijo. V nasprotju z ljudmi, pri kliničnih preizkusih s to kombinacijo ni bilo opaziti povečanega pojava hiperkaliemije pri psih. Kljub temu, pa se priporoča redna kontrola delovanja ledvic in nivoja serumskega kalija pri psih z ledvično okvaro, saj je pri njih povečana verjetnost pojava hiperkaliemije med zdravljenjem s tem zdravilom za uporabo v veterinarski medicini.

Zaradi antiandrogenega učinka spironolaktona, ni priporočljiva uporaba zdravila za uporabo v veterinarski medicini pri rastočih psih.

V varnostni študiji na ciljnih živalskih vrstah je bila opažena reverzibilna atrofija prostate pri psih samcih zdravljenih s spironolaktonom v priporočenem odmerku.

Zdravilo je potrebno uporabljati previdno pri psih z motnjami v delovanju jeter, saj lahko pride do sprememb obsežne biotransformacije spironolaktona v jetrih.

Posebni previdnostni ukrepi, ki jih mora izvajati oseba, ki živalim daje zdravilo

Osebe z znano preobčutljivostjo na benazepril ali spironolakton naj se izogibajo stiku z zdravilom za uporabo v veterinarski medicini.

Nosečnice naj pazijo, da ne pride do nenamerne peroralne izpostavljenosti, saj je bilo ugotovljeno, da zaviralci ACE vplivajo na nerojenega otroka med nosečnostjo pri ljudeh.

Nenamerno zaužitje lahko, še posebni pri otrocih, vodi do neželenih pojavov kot so zaspanost, slabost, bruhanje, driska in kožni izpuščaji.

V primeru nenamernega zaužitja, se takoj posvetujte z zdravnikom in mu pokažite navodila za uporabo ali ovojnino.

Po uporabi si umijte roke.

4.6 Neželeni učinki (pogostost in resnost)

O bruhanju, driski, srbenju (pruritus), letargiji, anoreksiji, ataksiji, nekoordiniranosti ali znakih utrujenosti so poročali zelo redko.

Pri psih s kronično ledvično boleznijo lahko benazepril zelo redko poveča plazemsko koncentracijo kreatinina na začetku zdravljenja. Zmerno povečanje plazemskih koncentracij kreatinina po uporabi zaviralcev ACE je združljivo z zmanjšanjem glomerularne hipertenzije, ki jo povzročijo ta zdravila, in zato ni nujno razlog za prekinitev zdravljenja, če ni prisotnih drugih znakov.

Pogostnost neželenih učinkov je opredeljena z naslednjim dogovorom:

- zelo pogosti (neželeni učinki se pokažejo pri več kot 1 od 10 zdravljenih živali)
- pogosti (pri več kot 1, toda manj kot 10 živali od 100 zdravljenih živali)
- občasni (pri več kot 1, toda manj kot 10 živali od 1.000 zdravljenih živali)
- redki (pri več kot 1, toda manj kot 10 živali od 10.000 zdravljenih živali)
- zelo redki (pri manj kot 1 živali od 10.000 zdravljenih živali, vključno s posameznimi primeri).

4.7 Uporaba v obdobju brejosti, laktacije ali nesnosti

Ne uporabite v obdobju brejosti in laktacije. Z laboratorijskimi študijami z benazeprilom na laboratorijskih živalih (podganah) so bili dokazani embriotoksični učinki (deformacija sečil plodu) pri odmerkih, ki niso toksični za mater.

4.8 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Furosemid je bil uporabljen v kombinaciji s benazeprilijevim kloridom in spironolaktonom pri psih s srčnim popuščanjem brez pojava kliničnih znakov neželenega medsebojnega delovanja.

Sočasna uporaba tega zdravila za uporabo v veterinarski medicini z drugimi anti-hipertenzivnimi zdravili (npr. zaviralci kalcijevih kanalčkov, β zaviralci ali diuretiki), anestetiki ali sedativi lahko vodi do dodatnih hipotenzivnih učinkov.

Sočasna uporaba tega zdravila za uporabo v veterinarski medicini z drugimi zdravili, ki zadržujejo kalij (kot so β zaviralci, zaviralci kalcijevih kanalčkov, zaviralci angiotenzin receptorjev) lahko vodi do hiperkaliemije (glej poglavje 4.5).

Sočasna uporaba tega zdravila za uporabo v veterinarski medicini z NSAIDi lahko zmanjša njegovo anti-hipertenzično delovanje, natriuretični učinek in poviša nivo serumskega kalija. Zato je potrebno pse, sočasno zdravljene z NSAIDi, pazljivo kontrolirati in pravilno hidrirati.

Dajanje deoksikortikosterona skupaj s tem zdravilom za uporabo v veterinarski medicini lahko vodi do zmerne zmanjšanja natriuretičnega učinka (zmanjšanje izločanja urinskega natrija) spironolaktona.

Spironolakton zmanjša izločanje digoksina in zato poviša nivo plazemskega digoksina. Ker je terapevtski indeks za digoksin zelo ozek, je priporočljivo pazljivo spremljanje stanja živali, ki prejemajo digoksin in kombinacijo spironolaktona in benazeprilijevega klorida.

Spironolakton lahko povzroči indukcijo in inhibicijo encima citokroma P450 in lahko vpliva na presnovo drugih snovi v tej metabolični poti. Zato naj se zdravilo za uporabo v veterinarski medicini previdno uporablja skupaj z drugimi zdravili za uporabo v veterinarski medicini, ki inducirajo, zavirajo ali se presnavljajo s temi encimi.

4.9 Odmerjanje in pot uporabe

Zdravilo za uporabo v veterinarski medicini s to kombinacijo naj se uporablja samo pri psih, ki potrebujejo obe zdravilni učinkovini sočasno v določenem odmerku.

Peroralna uporaba.

Cardalis žvečljive tablete dajemo psom enkrat dnevno v odmerku 0.25 mg/kg telesne mase benazeprilijevega klorida (HCl) in 2 mg/kg telesne mase (t.m.) spironolaktona, po spodnji tabeli odmerjanja.

Tablete dajemo skupaj s hrano, pomešane z manjšo količino hrane, ponujene psu tik pred glavnim obrokom ali pa skupaj s samim obrokom. Tablete vsebujejo govejo aromo za izboljšanje okusnosti in so jih v terenski študiji, narejeni pri psih s kronično degenerativno boleznijo zaklopk, psi v 92% vzeli v celoti in prostovoljno skupaj z ali brez hrane.

Telesna masa (kg) psa	Jakost in število tablet, ki jih damo psu:		
	Cardalis 2,5 mg/20 mg žvečljive tablete	Cardalis 5 mg/40 mg žvečljive tablete	Cardalis 10 mg/80 mg žvečljive tablete
2,5 - 5	½		
5 - 10	1		
10 - 20		1	
20 - 40			1
40 - 60			1 + ½
60 - 80			2

4.10 Preveliko odmerjanje (simptomi, nujni ukrepi, protistrupi) (če je potrebno)

Po dajanju do 10 krat večjega odmerka od priporočenega (20 mg/kg t.m. spironolaktona, 2,5 mg/kg t.m. benazeprilijevega klorida) zdravemu psu, so bili opaženi od odmerka odvisni neželeni učinki (glej poglavje 4.6).

Dnevno preveliko odmerjanje zdravim psom, to je, 6 kratni (12 mg/kg t.m. spironolaktona in 1.5 mg/kg t.m. benazeprilijevega klorida) in 10 kratni (20 mg/kg t.m. spironolaktona, 2,5 mg/kg t.m. benazeprilijevega klorida) priporočeni odmerek, je vodilo do zmerne, od odmerka odvisne, padca mase rdečih krvnih celic.

Ta zelo zmeren padec je bil prehodnega značaja, masa rdečih krvnih celic je ostala znotraj normale in ugotovitev ne šteje za klinično pomembno. Prav tako je bila opažena od odmerka odvisna, a zmerna kompenzatorna fiziološka hipertrofija *cone glomeruloze* nadledvične žleze, pri 3 kratnem in večjem odmerku od priporočenega odmerka. Ta hipertrofija ni povezana z nobeno patologijo in je bila reverzibilna po prekinitvi zdravljenja.

V primeru, da pes nenamerno zaužije večje število Cardalis žvečljivih tablet, ni specifičnega protistrupa ali zdravljenja. Priporočljivo je sprožiti bruhanje in izprati želodec (odvisno od ocene tveganja) in kontrolirati elektrolite. Prav tako se uvede simptomatsko zdravljenje, npr. tekočinsko terapijo.

4.11 Karenca

Ni smiselno.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

Farmakoterapevtska skupina: Zdravila z delovanjem na renin-angiotenzinski sistem, zaviralci angiotenzinske konvertaze, kombinacije.
Oznaka ATC vet: QC09BA07.

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Spironolakton in njegovi aktivni metaboliti (vključno z 7- α -tiometil-spironolaktonom in kanrenonom) delujejo kot specifični antagonisti aldosterona, ki svoje učinke kažejo s kompetitivno vezavo na mineralokortikoidne receptorje v ledvicah, srcu in krvnih žilah. V ledvicah spironolakton inhibira aldosteronsko inducirano zadrževanje natrija, kar vodi k zvečanemu izločanju natrija in posledično izločanju vode in zadrževanju kalija. Posledično zmanjšanje ekstracelularnega volumna zmanjša pritok v srce in pritisk v levem atriju. Rezultat je izboljšanje srčne funkcije. V kardiovaskularnem sistemu spironolakton prepreči škodljive učinke aldosterona. Čeprav natančen mehanizem delovanja še ni definiran, aldosteron pospešuje miokardialno fibrozo, miokardialno in vaskularno preoblikovanje in endotelialno disfunkcijo. Pri eksperimentalnih vzorcih pri psih se je pokazalo, da dolgotrajno zdravljenje z antagonisti aldosterona prepreči progresivno disfunkcijo in zmanjša preoblikovanje levega prekata pri psih s kronično srčno odpovedjo.

Benazepriljev klorid je prekurzor, ki se hidrolizira *in vivo* v aktiven metabolit, benazeprilat. Benazeprilat je močan in selektiven zaviralec angiotenzin-konvertirajočega encima (ACE), s čimer preprečuje pretvorbo neaktivnega angiotenzina I v aktivni angiotenzin II. Zato zavira učinke angiotenzina II, ki vključujejo vazokonstrikcijo arterij in ven, zadrževanje natrija in vode v ledvicah.

Zdravilo povzroči dolgotrajno zaviranje aktivnosti ACE v plazmi pri psih, z več kot 95% zaviranjem ob najvišjem učinku in pomembno aktivnostjo (>80%) še 24 ur po odmerku.

Kombinacija spironolaktona in benazeprila je koristna, saj oba delujeta na renin-angiotenzin-aldosteron sistem (RAAS), vendar na različnih nivojih kaskade.

Benazepril deluje tako, da preprečuje nastajanje angiotenzina II, zavira škodljive učinke vazokonstrikcije in stimulira sproščanje aldosterona. Vendar sproščanje aldosterona ni popolnoma kontrolirano z zaviralci ACE, saj angiotenzin II nastaja tudi v ne ACE poteh kot je himaza (fenomen poznan kot "preboj aldosterona"). Sproščanje aldosterona lahko stimulirajo tudi drugi faktorji, ne le angiotenzin II, opazno povišanje K^+ ali ACTH. Da bi dosegli bolj popolno zaviranje škodljivih učinkov prevelike aktivnosti RAAS, ki se pojavi ob srčnem popuščanju, je priporočljivo uporabiti antagonist aldosterona, kot je spironolakton, sočasno z ACE zaviralci, da se specifično blokira učinke aldosterona (ne glede na izvor), preko kompetitivnega antagonizma na mineralokortikoidnih receptorjih. Klinične študije časa preživetja so pokazale, da taka kombinacija poveča pričakovano življenjsko dobo psov s kongestivnim srčnim popuščanjem z 89% zmanjšanjem relativnega tveganja za srčno smrt, ocenjeno pri psih, zdravljenih s spironolaktonom v kombinaciji z benazeprilom (kot klorid), v primerjavi s psi, zdravljenimi z benazeprilom (kot klorid) samim (umrljivost je bila klasificirana kot smrt ali evtanazija zaradi odpovedi srca). Prav tako je opaženo hitrejše izboljšanje kašlja in aktivnosti in počasnejša degradacija kašlja, srčnih zvokov in apetita.

Pri zdravljenih živalih lahko opazimo rahlo povišanje aldosterona v krvi. To naj bi se pojavilo zaradi aktivacije povratnih mehanizmov brez neželenih kliničnih posledic. Lahko se pojavi od odmerka odvisna hipertrofija nadledvične zone *glomeruloze* pri visokih odmerkih. V terenski študiji, narejeni pri psih s kronično degenerativno boleznijo zaklopka, je 85,9% psov pokazalo dobro skladnost z zdravljenjem ($\geq 90\%$ predpisanih tablet je bilo uspešno odmerjenih) v obdobju treh mesecev.

5.2 Farmakokinetični podatki

Farmakokinetika spironolaktona temelji na njegovih metabolitih, ker je sam spironolakton nestabilen.

Absorpcija

Po peroralnem dajanju spironolaktona psom se je pokazalo, da trije metaboliti dosežejo nivoje od 32% do 49% danega odmerka. Hrana poviša biodostopnost od 80% do 90 %. Po peroralnem dajanju 2 to 4 mg/kg, se absorpcija poviša linearno.

Po večkratnih peroralnih odmerkih 2 mg spironolaktona na kg (z 0.25 mg benazeprilijevega klorida na kg) 7 zaporednih dni, ni bilo opaziti akumulacije. V stabilnem stanju najvišjo C_{max} 324 $\mu\text{g/l}$ in 66 $\mu\text{g/l}$ dosežeta primarna metabolita, 7- α -tiometil-spironolakton in kanrenon, v 2 in 4 urah po odmerjanju. Stabilno stanje je doseženo v 2 dneh.

Po peroralnem zaužitju benazeprilijevega klorida so najvišje vrednosti benazeprila dosežene hitro in se hitro znižajo, ko jetrni encimi zdravilo delno pretvorijo v benazeprilat. Preostanek sestavljajo nespremenjen benazepril in hidrofilni metaboliti. Sistemska biorazpoložljivost benazeprila je nepopolna zaradi nepopolne absorpcije in metabolizma prvega prehoda. Ni pomembne razlike v farmakokinetiki benazeprila, če benazepril (kot klorid) damo nahranjenemu ali teščemu psu.

Po večkratnih peroralnih odmerkih 0.25 mg benazeprilijevega klorida na kg (z 2 mg spironolaktona na kg) 7 zaporednih dni, je najvišja koncentracija benazeprila (C_{max} 52,4 ng/ml) dosežena v T_{max} 1,4 urah.

Distribucija

Volumna distribucije 7- α -tiometil-spironolaktona in kanrenona sta približno 153 in 177 litrov. Čas obstanka metabolitov je od 9 do 14 ur in se preferenčno distribuirajo v gastrointestinalni trakt, ledvice, jetra in nadledvične žleze.

Benazepril in benazeprilat se hitro distribuirata, v glavnem v jetra in ledvice.

Biotransformacija

Spironolakton se hitro in v celoti metabolizira v jetrih v aktivna metabolita, 7- α -tiometil-spironolakton in kanrenon, ki sta primarna metabolita pri psih. Po hkratnem dajanju benazeprilijevega klorida

(0.25 mg/kg t.m.) in spironolaktona (2 mg/kg t.m.) je bil terminalni razpolovni plazemski čas ($t_{1/2}$) 7 ur in 6 ur za kanrenon in 7- α -tiometil-spironolakton.

Koncentracije benazeprilata se znižajo v dveh fazah: začetna hitra faza predstavlja izločitev prostega zdravila, končna faza pa odraža sprostitev benazeprilata, ki je bil vezan na ACE, predvsem v tkivih. Po hkratnem dajanju benazeprilijevega klorida (0.25 mg/kg t.m.) in spironolaktona (2 mg/kg t.m.) je terminalni razpolovni plazemski čas benazeprila ($t_{1/2}$) 18 ur. Benazepril in benazeprilat se v veliki meri vežeta na proteine v plazmi, v tkivih pa se nahajata predvsem v jetrih in ledvicah.

Večkratno dajanje benazeprila vodi do rahle bioakumulacije benazeprilata. Stalno stanje je doseženo v nekaj dneh.

Izločanje

Spironolakton se največ izloča v obliki metabolitov. Plazemski klirens kanrenona in 7- α -tiometil-spironolaktona je 1.5 l/h/kg in 0.9 l/h/kg. Po peroralnem dajanju radiološko označenega spironolaktona psom so ugotovili 70 % odmerka v blatu in 20 % v urinu.

Benazeprilat se izloča preko žolča in urina pri psih. Izločanje benazeprilata pri psih z okvaro ledvic ni ovirano, zato v primeru okvare ledvic ni potrebno prilagajati odmerka benazeprila.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1. Seznam pomožnih snovi

Laktoza monohidrat
Celuloza, mikrokristalna
Povidon K30
Umetni okus govedine
Stisnjen sladkor
Krospovidon
Magnezijev stearat

6.2 Glavne inkompatibilnosti

Ni smiselno.

6.3 Rok uporabnosti

Rok uporabnosti zdravila v pakiranju za prodajo: 2 leti.
Rok uporabnosti po prvem odprtju stične ovojnine: 6 mesecev.

6.4. Posebna navodila za shranjevanje

Za shranjevanje zdravila niso potrebna posebna navodila.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Bela plastična (HDPE) plastenka z zapiralom varnim pred otroki v kartonski škatli.

Velikosti pakiranja po 30 in 90 tablet.

Ni nujno, da so v prometu vsa navedena pakiranja.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje neporabljenega zdravila ali odpadnih snovi, ki nastanejo pri uporabi teh zdravil

Vsako neporabljeno zdravilo za uporabo v veterinarski medicini ali odpadne snovi, ki nastanejo iz teh zdravil, je treba odstraniti v skladu z lokalnimi zahtevami.

7. IMETNIK(I) DOVOLJENJ(A) ZA PROMET

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

8. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJ(A) ZA PROMET

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

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET

Datum pridobitve dovoljenja za promet: 23/07/2012
Datum zadnjega podaljšanja dovoljenja za promet: 08/06/2017

10. DATUM REVIZIJE BESEDILA

Podrobne informacije o tem zdravilu so na voljo na spletni strani Evropske agencije za zdravila (European Medicines Agency) (<http://www.ema.europa.eu/>).

PREPOVED PRODAJE, OSKRBE IN/ALI UPORABE

Ni smiselno.

PRILOGA II

- A. PROIZVAJALCI ZDRAVILA ODGOVORNI ZA SPROŠČANJE SERIJ**
- B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE**
- C. NAVEDBA NAJVIŠJIH DOVOLJENIH KOLIČIN OSTANKOV ZDRAVILA (MRL)**

A. PROIZVAJALCI ZDRAVILA ODGOVORNI ZA SPROŠČANJE SERIJ

Ime in naslov proizvajalcev zdravila, odgovornih za sproščanje serij

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

Catalent Germany Schorndorf GmbH
Steinbeisstrasse 2
D-73614 Schorndorf
Nemčija

V natisnjem navodilu za uporabo zdravila mora biti navedeno ime in naslov proizvajalca, odgovornega za sproščanje zadevne serije.

B. POGOJI TER OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE

Rp-Vet

C. NAVEDBA NAJVIŠJIH DOVOLJENIH KOLIČIN OSTANKOV ZDRAVILA (MRL)

Ni smiselno.

PRILOGA III
OZNAČEVANJE IN NAVODILO ZA UPORABO

A. OZNAČEVANJE

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI**Kartonska škatla z 1 platenko po 30 tablet****Kartonska škatla z 1 platenko po 90 tablet****1. IME ZDRAVILA ZA UPORABO V VETERINARSKI MEDICINI**

Cardalis 2,5 mg/20 mg žvečljive tablete za pse

Cardalis 5 mg/40 mg žvečljive tablete za pse

Cardalis 10 mg/80 mg žvečljive tablete za pse

benazeprilijev HCl/spironolakton

2. NAVEDBA UČINKOVIN(E)

benazeprilijev HCl 2,5 mg, spironolakton 20 mg

benazeprilijev HCl 5 mg, spironolakton 40 mg

benazeprilijev HCl 10 mg, spironolakton 80 mg

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

Žvečljive tablete

4. VELIKOST PAKIRANJA

30 tablet

90 tablet

5. CILJNE ŽIVALSKÉ VRSTE

Psi

6. INDIKACIJA(E)**7. NAČIN IN POT(I) UPORABE**

Pred uporabo preberite navodilo za uporabo.

8. KARENCA

9. POSEBNO(A) OPOZORILO(A), ČE JE/SO POTREBNO(A)

Pred uporabo preberite navodilo za uporabo.

10. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP {mesec/leto}

Načeto/odprto zdravilo porabite v 6 mesecih.

11. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

12. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEPORABLJENEGA ZDRAVILA ALI ODPADNIH SNOVI, ČE OBSTAJAJO

Pred uporabo preberite navodilo za uporabo.

13. BESEDILO “SAMO ZA ŽIVALI” IN POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE, ČE JE SMISELNO

Samo za živali. Rp-Vet.

14. BESEDILO “ZDRAVILO SHRANJUJTE NEDOSEGLJIVO OTROKOM ”

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom.

15. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

16. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJ(A) ZA PROMET

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

17. PROIZVAJALČEVA ŠTEVILKA SERIJE

Lot {številka}

PODATKI NA STIČNI OZ. PRIMARNI OVOJNINI**Plastenka po 30 tablet****Plastenka po 90 tablet****1. IME ZDRAVILA ZA UPORABO V VETERINARSKI MEDICINI**

Cardalis 2,5 mg/20 mg žvečljive tablete za pse

Cardalis 5 mg/40 mg žvečljive tablete za pse

Cardalis 10 mg/80 mg žvečljive tablete za pse

benazeprili HCl/spironolactonum

2. KOLIČINA UČINKOVIN(E)

benazeprili HCl 2,5 mg, spironolactonum 20 mg

benazeprili HCl 5 mg, spironolactonum 40 mg

benazeprili HCl 10 mg, spironolactonum 80 mg

3. VSEBINA, IZRAŽENA Z MASO, PROSTORNINO ALI ŠTEVILOM ODMERKOV

30 tablet

90 tablet

4. POT(I) UPORABE ZDRAVILA**5. KARENCA****6. ŠTEVILKA SERIJE**

Lot {številka}

7. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP {mesec/leto}

8. BESEDILO "SAMO ZA ŽIVALI"

Samo za živali.

B. NAVODILO ZA UPORABO

NAVODILO ZA UPORABO

Cardalis 2,5 mg/20 mg žvečljive tablete za pse
Cardalis 5 mg/40 mg žvečljive tablete za pse
Cardalis 10 mg/80 mg žvečljive tablete za pse

1. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM TER PROIZVAJALEC ZDRAVILA, ODGOVOREN ZA SPROŠČANJE SERIJ, ČE STA RAZLIČNA

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom:

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

Proizvajalec, odgovoren za sproščanje serij:

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

Catalent Germany Schorndorf GmbH
Steinbeisstrasse 2
D-73614 Schorndorf
Nemčija

2. IME ZDRAVILA ZA UPORABO V VETERINARSKI MEDICINI

Cardalis 2,5 mg/20 mg žvečljive tablete za pse
Benazeprilijev klorid 2,5 mg, spironolakton 20 mg

Cardalis 5 mg/40 mg žvečljive tablete za pse
Benazeprilijev klorid 5 mg, spironolakton 40 mg

Cardalis 10 mg/80 mg žvečljive tablete za pse
Benazeprilijev klorid 10 mg, spironolakton 80 mg

3. NAVEDBA UČINKOVIN IN DRUGIH SESTAVIN

Vsaka žvečljiva tableta vsebuje:

	Benazeprilijev klorid (HCl) (benazeprilium HCl)	Spironolakton (spironolactonum)
Cardalis 2,5 mg/20 mg tablete	2,5 mg	20 mg
Cardalis 5 mg/40 mg tablete	5 mg	40 mg
Cardalis 10 mg/80 mg tablete	10 mg	80 mg

Tablete so rjave, okusne, ovalne oblike, z zarezo in žvečljive.

4. INDIKACIJA(E)

Zdravljenje kongestivnega srčnega popuščanja zaradi kronične degenerativne bolezni zaklopk pri psih (z diuretično podporo, če je to potrebno).

5. KONTRAINDIKACIJE

Ne uporabite v obdobju brejosti in laktacije (glej poglavje "Brejost in laktacija").

Ne uporabite pri psih, ki se jih uporablja ali so namenjeni za vzrejo.

Ne uporabite pri psih s hipoadrenokorticismom, hiperkaliemijo ali hiponatriemijo.

Ne uporabite skupaj z nesteroidnimi protivnetnimi zdravili (NSAID) pri psih z insuficienco ledvic.

Ne uporabite v primeru preobčutljivosti na zaviralce angiotenzin konvertirajočega encima (zaviralci ACE) ali na katerokoli pomožno snov.

Ne uporabite v primeru srčnega popuščanja zaradi aortne ali pulmonarne stenoze.

6. NEŽELENI UČINKI

O bruhanju, driski, srbenju (pruritus), letargiji, anoreksiji, ataksiji, nekoordiniranosti ali znakih utrujenosti so poročali zelo redko.

Pri psih s kronično ledvično boleznijo lahko benazepril zelo redko poveča plazemsko koncentracijo kreatinina na začetku zdravljenja. Zmerno povečanje plazemskih koncentracij kreatinina po uporabi zaviralcev ACE je združljivo z zmanjšanjem glomerularne hipertenzije, ki jo povzročijo ta zdravila, in zato ni nujno razlog za prekinitev zdravljenja, če ni prisotnih drugih znakov.

Pogostost neželenih učinkov je določena po naslednjem dogovoru:

- zelo pogosti (neželeni učinki se pokažejo pri več kot 1 od 10 zdravljenih živali)
- pogosti (pri več kot 1, toda manj kot 10 živali od 100 zdravljenih živali)
- občasni (pri več kot 1, toda manj kot 10 živali od 1.000 zdravljenih živali)
- redki (pri več kot 1, toda manj kot 10 živali od 10.000 zdravljenih živali)
- zelo redki (pri manj kot 1 živali od 10.000 zdravljenih živali, vključno s posameznimi primeri).

Če opazite kakršne koli stranske učinke, tudi tiste, ki niso navedeni v tem navodilu za uporabo ali mislite, da zdravilo ni delovalo, obvestite svojega veterinarja.

7. CILJNE ŽIVALSKÉ VRSTE

Psi.

8. ODMERKI ZA POSAMEZNE ŽIVALSKÉ VRSTE TER POT(I) IN NAČIN UPORABE ZDRAVILA

Zdravilo za uporabo v veterinarski medicini s to kombinacijo naj se uporablja samo pri psih, ki potrebujejo obe zdravilni učinkovini sočasno v določenem odmerku.

Peroralna uporaba.

Cardalis žvečljive tablete dajemo psom enkrat dnevno v odmerku 0.25 mg/kg telesne mase benazepriljevega klorida (HCl) in 2 mg/kg telesne mase (t.m.) spironolaktona, po spodnji tabeli odmerjanja.

Telesna masa (kg) psa	Jakost in število tablet, ki jih damo psu:		
	Cardalis 2,5 mg/20 mg žvečljive tablete	Cardalis 5 mg/40 mg žvečljive tablete	Cardalis 10 mg/80 mg žvečljive tablete
2,5 - 5	½		
5 - 10	1		
10 - 20		1	
20 - 40			1
40 - 60			1 + ½
60 - 80			2

9. NASVET O PRAVILNI UPORABI ZDRAVILA

Tablete dajemo pomešane z manjšo količino hrane ponujene psu tik pred glavnim obrokom ali pa s samim obrokom. Tablete vsebujejo govejo aromo za izboljšanje okusnosti in so jih v terenski študiji, narejeni pri psih s kronično degenerativno boleznijo zaklopka, psi v 92% vzeli v celoti in prostovoljno skupaj z ali brez hrane.

10. KARENCA

Ni smiselno.

11. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom.

Za shranjevanje zdravila niso potrebna posebna navodila. Tega zdravila ne smete uporabljati po datumu izteka roka uporabnosti, navedenega na platenki.

Rok uporabnosti po prvem odpiranju vsebnika: 6 mesecev.

12. POSEBNA OPOZORILA

Posebni previdnostni ukrepi za uporabo pri živalih

Pred začetkom zdravljenja s benazeprilom in spironolaktonom, je potrebno oceniti delovanje ledvic in nivo serumskega kalija, še posebno pri psih, ki so lahko obboleli za hipoadrenokorticismom, hiperkaliemijo ali hiponatriemijo. V nasprotju z ljudmi, pri kliničnih preizkusih s to kombinacijo, ni bilo opaziti povečanega pojava hiperkaliemije pri psih. Kljub temu, pa se priporoča redna kontrola delovanja ledvic in nivoja serumskega kalija pri psih z ledvično okvaro, saj je pri njih povečana verjetnost pojava hiperkaliemije med zdravljenjem s tem zdravilom za uporabo v veterinarski medicini.

Zaradi antiandrogenega učinka spironolaktona, ni priporočljiva uporaba zdravila za uporabo v veterinarski medicini pri rastočih psih.

V varnostni študiji na ciljnih živalskih vrstah je bila opažena reverzibilna atrofija prostate pri psih samcih zdravljenih s spironolaktonom v priporočenem odmerku.

Zdravilo je potrebno uporabljati previdno pri psih z motnjami v delovanju jeter, saj lahko pride do sprememb obsežne biotransformacije spironolaktona v jetrih.

Posebni previdnostni ukrepi, ki jih mora izvajati oseba, ki živalim daje zdravilo

Osebe z znano preobčutljivostjo na benazepril ali spironolakton naj se izogibajo stiku z zdravilom za uporabo v veterinarski medicini.

Nosečnice naj pazijo, da ne pride do nenamerne peroralne izpostavljenosti, saj je bilo ugotovljeno, da zaviralci ACE vplivajo na nerojenega otroka med nosečnostjo pri ljudeh.

Nenamerno zaužitje lahko, še posebni pri otrocih, vodi do neželenih pojavov kot so zaspanost, slabost, bruhanje, driska in kožni izpuščaji.

V primeru nenamernega zaužitja, se takoj posvetujte z zdravnikom in mu pokažite navodila za uporabo ali ovojnino.

Po uporabi si umijte roke.

Brežost in laktacija

Ne uporabite v obdobju brežosti in laktacije. Z laboratorijskimi študijami z benazeprilom (kot hidroklorid) na laboratorijskih živalih (podganah) so bili dokazani embriotoksični učinki (deformacija sečil plodu) pri odmerkih, ki niso toksični za mater.

Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Furosemid je bil uporabljen v kombinaciji s benazepriljevim kloridom in spironolaktonom pri psih s srčnim popuščanjem brez pojava kliničnih znakov neželenega medsebojnega delovanja.

Sočasna uporaba tega zdravila za uporabo v veterinarski medicini z drugimi anti-hipertenzivnimi zdravili (npr. zaviralci kalcijevih kanalčkov, β zaviralci ali diuretiki), anestetiki ali sedativi lahko vodi do dodatnih hipotenzivnih učinkov.

Sočasna uporaba tega zdravila za uporabo v veterinarski medicini z drugimi zdravili, ki zadržujejo kalij (kot so β zaviralci, zaviralci kalcijevih kanalčkov, zaviralci angiotenzin receptorjev) lahko vodi do hiperkaliemije (glej poglavje "Posebni previdnostni ukrepi za uporabo pri živalih").

Sočasna uporaba tega zdravila za uporabo v veterinarski medicini z NSAIDi lahko zmanjša njegovo anti-hipertenzično delovanje, natriuretični učinek in poviša nivo serumskega kalija. Zato je potrebno pse, sočasno zdravljene z NSAIDi, pazljivo kontrolirati in pravilno hidrirati.

Dajanje deoksikortikosterona skupaj s tem zdravilom za uporabo v veterinarski medicini lahko vodi do zmerne zmanjšanja natriuretičnega učinka (zmanjšanje izločanja urinskega natrija) spironolaktona. Spironolakton zmanjša izločanje digoksina in zato poviša nivo plazemskega digoksina. Ker je terapevtski indeks za digoksin zelo ozek, je priporočljivo pazljivo spremljanje stanja živali, ki prejemajo digoksin in kombinacijo benazeprila (klorid) in spironolaktona.

Spironolakton lahko povzroči indukcijo in inhibicijo encima citokroma P450 in lahko vpliva na presnovo drugih snovi v tej metabolični poti. Zato naj se zdravilo za uporabo v veterinarski medicini previdno uporablja skupaj z drugimi zdravili za uporabo v veterinarski medicini, ki inducirajo, zavirajo ali se presnavljajo s temi encimi.

Preveliko odmerjanje (simptomi, nujni ukrepi, protistrupi)

Po dajanju do 10 krat večjega odmerka od priporočenega (20 mg/kg t.m. spironolaktona, 2,5 mg/kg t.m. benazepriljevega klorida) zdravemu psu, so bili opaženi od odmerka odvisni neželeni učinki (glej poglavje "Neželeni učinki").

Dnevno preveliko odmerjanje zdravim psom, to je, 6 kratni (12 mg/kg t.m. spironolaktona in 1.5 mg/kg t.m. benazepriljevega klorida) in 10 kratni (20 mg/kg t.m. spironolaktona, 2,5 mg/kg t.m. benazepriljevega klorida) priporočeni odmerek, je vodilo do zmerne, od odmerka odvisnega, padca mase rdečih krvnih celic.

Ta zelo zmeren padec je bil prehodnega značaja, masa rdečih krvnih celic je ostala znotraj normale in ugotovitev ne šteje za klinično pomembno. Prav tako je bila opažena od odmerka odvisna, a zmerne kompenzatorna fiziološka hipertrofija *cone glomeruloze* nadledvične žleze, pri 3 kratnem in večjem odmerku od priporočenega odmerka. Ta hipertrofija ni povezana z nobeno patologijo in je bila reverzibilna po prekinitvi zdravljenja.

V primeru, da pes nenamerno zaužije večje število Cardalis žvečljivih tablet, ni specifičnega protistrupa ali zdravljenja. Priporočljivo je sprožiti bruhanje in izprati želodec (odvisno od ocene tveganja) in kontrolirati elektrolite. Prav tako se uvede simptomatsko zdravljenje, npr. tekočinsko terapijo.

13. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEPORABLJENEGA ZDRAVILA ALI ODPADNIH SNOVI, ČE OBSTAJAJO

Glede odstranjevanja zdravil, ki jih ne uporabljate več, se posvetujte z veterinarjem. Ti ukrepi pomagajo varovati okolje.

14. DATUM ZADNJE ODOBROITVE NAVODIL ZA UPORABO

Podrobne informacije o tem zdravilu so na voljo na spletni strani Evropske agencije za zdravila (European Medicines Agency) (<http://www.ema.europa.eu/>).

15. DRUGE INFORMACIJE

Velikost pakiranja

Tablete so pakirane v plastenki po 30 tablet ali 90 tablet, vsaka plastenka je v kartonski škatli. Plastenka ima zapiralo varno pred otroki.

Ni nujno, da so v prometu vsa navedena pakiranja.

Farmakodinamične lastnosti

Spironolakton in njegovi aktivni metaboliti (vključno z 7- α -tiometil-spironolaktonom in kanrenonom) delujejo kot specifični antagonisti aldosterona, ki svoje učinke kažejo s kompetitivno vezavo na mineralokortikoidne receptorje v ledvicah, srcu in krvnih žilah. V ledvicah spironolakton inhibira aldosteronsko inducirano zadrževanje natrija, kar vodi k zvečanemu izločanju natrija in posledično izločanju vode in zadrževanju kalija. Posledično zmanjšanje ekstracelularnega volumna zmanjša pritok v srce in pritisk v levem atriju. Rezultat je izboljšanje srčne funkcije. V kardiovaskularnem sistemu spironolakton prepreči škodljive učinke aldosterona. Čeprav natančen mehanizem delovanja še ni definiran, aldosteron pospešuje miokardialno fibrozo, miokardialno in vaskularno preoblikovanje in endotelialno disfunkcijo. Pri eksperimentalnih vzorcih pri psih se je pokazalo, da dolgotrajno zdravljenje z antagonisti aldosterona prepreči progresivno disfunkcijo in zmanjša preoblikovanje levega prekata pri psih s kronično srčno odpovedjo.

Benazepriljev klorid je prekursor, ki se hidrolizira *in vivo* v aktiven metabolit, benazeprilat.

Benazeprilat je močan in selektiven zaviralec angiotenzin-konvertirajočega encima (ACE), s čimer preprečuje pretvorbo neaktivnega angiotenzina I v aktivni angiotenzin II. Zato zavira učinke angiotenzina II, ki vključujejo vazokonstrikcijo arterij in ven, zadrževanje natrija in vode v ledvicah. Zdravilo povzroči dolgotrajno zaviranje aktivnosti ACE v plazmi pri psih, z več kot 95% zaviranjem ob najvišjem učinku in pomembno aktivnostjo (>80%) še 24 ur po odmerku.

Kombinacija spironolaktona in benazeprila je koristna, saj oba delujeta na renin-angiotenzin-aldosteron sistem (RAAS), vendar na različnih nivojih kaskade.

Benazepril deluje tako, da preprečuje nastajanje angiotenzina II, zavira škodljive učinke vazokonstrikcije in stimulira sproščanje aldosterona. Vendar sproščanje aldosterona ni popolnoma kontrolirano z zaviralci ACE, saj angiotenzin II nastaja tudi v ne ACE poteh kot je himaza (fenomen poznan kot "preboj aldosterona"). Sproščanje aldosterona lahko stimulirajo tudi drugi faktorji, ne le angiotenzin II, opazno povišanje K⁺ ali ACTH. Da bi dosegli bolj popolno zaviranje škodljivih učinkov prevelike aktivnosti RAAS, ki se pojavi ob srčnem popuščanju, je priporočljivo uporabiti antagoniste aldosterona, kot je spironolakton, sočasno z ACE zaviralci, da se specifično blokira učinke aldosterona (ne glede na izvor), preko kompetitivnega antagonizma na mineralokortikoidnih receptorjih. Klinične študije časa preživetja so pokazale, da taka kombinacija poveča pričakovano življenjsko dobo psov s kongestivnim srčnim popuščanjem z 89% zmanjšanjem relativnega tveganja za srčno smrt, ocenjeno pri psih, zdravljenih s spironolaktonom v kombinaciji z benazeprilom (kot klorid), v primerjavi s psi, zdravljenimi z benazeprilom (kot klorid) samim (umrljivost je bila klasificirana kot smrt ali evtanazija zaradi odpovedi srca). Prav tako je opaženo hitrejšo izboljšanje kašlja in aktivnosti in počasnejša degradacija kašlja, srčnih zvokov in apetita.

Pri zdravljenih živalih lahko opazimo rahlo povišanje aldosterona v krvi. To naj bi se pojavilo zaradi aktivacije povratnih mehanizmov brez neželenih kliničnih posledic. Lahko se pojavi od odmerka

odvisna hipertrofija nadledvične *cone glomeruloze* pri visokih odmerkih. V terenski študiji, narejeni pri psih s kronično degenerativno boleznijo zaklopk, je 85,9% psov pokazalo dobro skladnost z zdravljenjem ($\geq 90\%$ predpisanih tablet je bilo uspešno odmerjenih) v obdobju treh mesecev.