

ANEKS I

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO WETERYNARYJNEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO WETERYNARYJNEGO

Cardalis 2,5 mg/ 20 mg tabletki do rozgryzania i żucia dla psów
Cardalis 5 mg/ 40 mg tabletki do rozgryzania i żucia dla psów
Cardalis 10 mg/ 80 mg tabletki do rozgryzania i żucia dla psów

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda tabletki do rozgryzania i żucia zawiera:

Substancje czynne:

	Benazeprylu chlorowodorek (HCl) (benazepryl HCl)	Spirolakton (spironolactone)
Cardalis 2,5 mg/20 mg tabletki	2,5 mg	20 mg
Cardalis 5 mg/40 mg tabletki	5 mg	40 mg
Cardalis 10 mg/80 mg tabletki	10 mg	80 mg

Substancje pomocnicze:

Wykaz wszystkich substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletka do rozgryzania i żucia

Brązowa, smakowita, podłużna tabletki do rozgryzania i żucia z linią podziału

Tabletki można podzielić na dwie równe części.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Docelowe gatunki zwierząt

Psy

4.2 Wskazania lecznicze dla poszczególnych docelowych gatunków zwierząt

Leczenie zastoinowej niewydolności serca u psów, spowodowanej przewlekłą chorobą zwyrodnieniową zastawek (w połączeniu ze środkami moczopędnymi, jeśli konieczne).

4.3 Przeciwwskazania

Nie stosować w czasie ciąży i laktacji (patrz punkt 4.7).

Nie stosować u psów używanych lub przeznaczonych do hodowli.

Nie stosować u psów z hipoadrenokortycyzmem, hiperkaliemią lub hiponatremią.

Nie stosować w połączeniu z niesterydowymi lekami przeciwzapalnymi (NLPZ) u psów z niewydolnością nerek.

Nie stosować w przypadku nadwrażliwości na inhibitory konwertazy angiotensyny (inhibitory ACE) lub na dowolną substancję pomocniczą.

Nie stosować w przypadku zaburzeń pojemności minutowej serca, powodowanych zwężeniem aorty lub płuc.

4.4 Specjalne ostrzeżenia dla każdego z docelowych gatunków zwierząt

Brak

4.5 Specjalne środki ostrożności dotyczące stosowania

Specjalne środki ostrożności dotyczące stosowania u zwierząt

Przed rozpoczęciem leczenia za pomocą benazeprylu i spironolaktonu należy sprawdzić funkcję nerek oraz poziom potasu w surowicy krwi, szczególnie u psów mogących cierpieć na hipoadrenokortycyzm, hiperkaliemię lub hiponatremię. Jak wynika z badań klinicznych, u psów, odwrotnie niż u ludzi, podanie powyższej kombinacji leków, nie powoduje zwiększenia częstotliwości występowania hiperkaliemii. Jednakże u psów z niewydolnością nerek należy regularnie monitorować funkcję nerek oraz poziom potasu w surowicy krwi, ponieważ może zaistnieć podwyższone ryzyko wystąpienia hiperkaliemii w trakcie leczenia tym produktem.

Nie zaleca się stosowania produktu u rosnących psów, z uwagi na działanie antyandrogenne spironolaktonu.

Podczas badań bezpieczeństwa zwierząt docelowych u psów samców leczonych spironolaktonem obserwowano odwracalną atrofię prostaty po podaniu zalecanej dawki.

Należy zachować ostrożność stosując produkt u psów z zaburzeniami czynności wątroby, ponieważ może być zaburzona ekstensywna biotransformacja spironolaktonu w tym narządzie.

Specjalne środki ostrożności dla osób podających produkt leczniczy weterynaryjny zwierzętom

Osoby o znanej nadwrażliwości na benazepryl lub spironolakton powinny unikać kontaktu z produktem leczniczym weterynaryjnym.

Kobiety w ciąży powinny stosować produkt z zachowaniem szczególnej ostrożności w celu uniknięcia przypadkowego połknięcia, ponieważ inhibitory ACE wywierają wpływ na nienarodzone dziecko u ludzi.

Przypadkowe połknięcie, zwłaszcza przez dzieci, może prowadzić do zdarzeń niepożądanych, takich jak senność, nudności, wymioty i biegunka oraz wysypka skórna.

Po przypadkowym połknięciu należy niezwłocznie zwrócić się o pomoc lekarską oraz przedstawić lekarzowi ulotkę informacyjną lub opakowanie.

Po użyciu umyć ręce.

4.6 Działania niepożądane (częstotliwość i stopień nasilenia)

Bardzo rzadko w zgłoszeniach spontanicznych raportowano wystąpienie wymiotów, biegunki i świądu.

Częstotliwość występowania działań niepożądanych przedstawia się zgodnie z poniższą regułą:

- bardzo często (więcej niż 1 na 10 leczonych zwierząt wykazujących działanie(a) niepożądane)
- często (więcej niż 1, ale mniej niż 10 na 100 leczonych zwierząt)
- niezbyt często (więcej niż 1, ale mniej niż 10 na 1000 leczonych zwierząt)
- rzadko (więcej niż 1, ale mniej niż 10 na 10000 leczonych zwierząt)
- bardzo rzadko (mniej niż 1 na 10000 leczonych zwierząt, włączając pojedyncze raporty).

4.7 Stosowanie w ciąży, laktacji lub w okresie nieśności

Nie stosować w czasie ciąży i laktacji. Badania benazeprylu na zwierzętach laboratoryjnych (szczury), podanego w dawkach nietoksycznych dla matki, wykazały działanie embriotoksyczne (wady rozwojowe dróg moczowych płodu).

4.8 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Furosemid stosowany był łącznie z kombinacją chlorowodoru benazeprylu i spironolaktonu u psów z niewydolnością serca bez jakichkolwiek klinicznych objawów działań niepożądanych.

Jednoczesne podawanie niniejszego produktu leczniczego weterynaryjnego z innymi środkami przeciw nadciśnieniowymi (np. blokery kanałów wapniowych, β -blokery czy diuretyki), lekami znieczulającymi lub uspokajającymi, może potencjalnie prowadzić do sumowania efektu hipotensyjnego.

Jednoczesne podawanie niniejszego produktu leczniczego weterynaryjnego z innymi lekami oszczędzającymi potas (takimi jak: β -blokery, blokery kanałów wapniowych, blokery receptorów angiotensyny), może potencjalnie prowadzić do hiperkaliemii (patrz punkt 4.5).

Jednoczesne podawanie NLPZ z niniejszym produktem leczniczym weterynaryjnym może osłabiać jego działanie przeciw nadciśnieniowe i natriuretyczne oraz zwiększać poziom potasu w surowicy krwi. Z tego względu psy leczone równocześnie NLPZ powinny być ściśle monitorowane i prawidłowo nawadniane.

Podawanie dezoksykortykosteronu łącznie z produktem może prowadzić do umiarkowanej redukcji właściwości natriuretycznych (redukcja wydalania sodu z moczem) spironolaktonu.

Spironolakton zmniejsza wydalanie digoksyn, przez co zwiększa ich stężenie w osoczu. Ponieważ indeks terapeutyczny digoksyn jest bardzo wąski, zaleca się dokładne kontrolowanie psów otrzymujących zarówno digoksynę jak i kombinację chlorowodoru benazeprylu ze spironolaktonem.

Spironolakton może powodować zarówno indukcję, jak i inhibicję enzymów cytochromu P450, a przez to wpływać na metabolizm innych leków, wykorzystujących te drogi przemian metabolicznych. Z tego względu produkt należy stosować ostrożnie z innymi produktami leczniczymi weterynaryjnymi indukującymi, hamującymi lub metabolizowanymi przez te enzymy.

4.9 Dawkowanie i droga(i) podawania

Produkt o ustalonym połączeniu powinien być stosowany tylko u psów wymagających jednoczesnego podania obu substancji czynnych w ustalonych dawkach.

Podanie doustne

Tabletki do rozgryzania i żucia Cardalis należy podawać psu raz dziennie w dawce 0,25 mg/kg m.c. chlorowodoru benazeprylu (HCl) i 2 mg/kg m.c. spironolaktonu, zgodnie z poniższą tabelą.

Tabletki należy podawać albo zmieszane z niewielką ilością jedzenia i podane przed głównym posiłkiem albo podane razem z jedzeniem. Do tabletek dodano aromat mięsa wołowego zwiększający smakowitość. Badania terenowe prowadzone na psach z przewlekłą chorobą zwyrodnieniową zastawek wykazały, że tabletki były dobrowolnie i całkowicie zjadane w 92% przypadków podań (podanie z jedzeniem jak i bez).

Masa ciała (kg) psa	Moc i ilość tabletek do podania:		
	Cardalis 2,5 mg/20 mg tabletki do rozgryzania i żucia	Cardalis 5 mg/40 mg tabletki do rozgryzania i żucia	Cardalis 10 mg/80 mg tabletki do rozgryzania i żucia
2,5 - 5	½		
5 - 10	1		

10 - 20		1	
20 - 40			1
40 - 60			1 + ½
60 - 80			2

4.10 Przedawkowanie (objawy, sposób postępowania przy udzielaniu natychmiastowej pomocy, odtrutki), jeśli konieczne

Po podaniu 10-krotnie większej dawki (2,5 mg/kg m.c. chlorowodoru benazeprylu, 20 mg/kg m.c. spironolaktonu) zdrowym psom obserwowano działania niepożądane zależne od wielkości dawki (patrz punkt 4.6).

Dzienne przedawkowanie u zdrowych psów, poprzez podanie 6-krotności (1,5 mg/kg m.c. chlorowodoru benazeprylu i 12 mg/kg m.c. spironolaktonu) oraz 10-krotności (2,5 mg/kg m.c. chlorowodoru benazeprylu i 20 mg/kg m.c. spironolaktonu) zalecanej dawki, prowadziło do niewielkiego, zależnego od dawki, spadku masy czerwonych krwinek. Jednakże z uwagi na fakt, iż ten niewielki spadek był przejściowy, a masa krwinki czerwonej pozostawała w granicach normy, wynik ten nie został uznany za istotny klinicznie.

Po podaniu produktu w dawce 3-krotnie większej od zalecanej i większej, obserwowano zależny od dawki, umiarkowany, fizjologiczny, wyrównawczy przerost warstwy kłębkowej nadnerczy. Przerost ten nie wiąże się z żadną patologią i zgodnie z obserwacjami jest odwracalny po zaprzestaniu podawania leku.

W razie przypadkowego spożycia dużej ilości tabletek do rozgryzania i żucia Cardalis przez psa brak jest specyficznego antidotum czy sposobu leczenia. Z tego względu zaleca się prowokowanie wymiotów, płukanie żołądka (zależnie od oceny ryzyka) oraz monitorowanie poziomu elektrolitów. Należy także stosować leczenie objawowe, np. nawadnianie.

4.11 Okres (-y) karencji

Nie dotyczy

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

Grupa farmakoterapeutyczna: środki działające na układ renina-angiotensyna, inhibitory ACE, kombinacje.

Kod ATC vet: QC09BA07.

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Spironolakton i jego aktywne metabolity (włączając 7 α -tiometyl-spironolakton i kanrenon) działają jako specyficzni antagoniści aldosteronu, poprzez wiązanie konkurencyjne z receptorami mineralokortykoidu zlokalizowanymi w nerkach, sercu i naczyniach krwionośnych. W nerkach spironolakton hamuje retencję sodu indukowaną przez aldosteron, co prowadzi do wzrostu wydalania sodu, a przez to także wody oraz zatrzymywania potasu. Efektem tego jest redukcja ilości płynu zewnątrzkomórkowego, co zmniejsza obciążenie wstępne serca i ciśnienie w lewym przedsionku. Prowadzi to do polepszenia akcji serca. W układzie sercowo-naczyniowym, spironolakton zapobiega szkodliwemu działaniu aldosteronu. Pomimo, iż mechanizm działania nie został jeszcze precyzyjnie określony, aldosteron wpływa na zwłóknienie mięśnia sercowego, przebudowę mięśnia sercowego i naczyń oraz dysfunkcję śródbłona. W doświadczeniach prowadzonych na psach wykazano, że długotrwała terapia antagonistami aldosteronu zapobiega postępującej dysfunkcji lewej komory i osłabia jej przebudowę u zwierząt z przewlekłą niewydolnością serca.

Chlorowodorek benazeprylu jest prolekiem, hydrolizowanym *in vivo* do aktywnego metabolitu – benazeprylatu.

Benazeprylat jest bardzo silnym i selektywnym inhibitorem konwertazy angiotensyny (ACE), zapobiegającym przejściu nieaktywnej angiotensyny I do aktywnej angiotensyny II. Przez to blokuje on efekty działania angiotensyny II, włączając zwężenie naczyń, zarówno tętniczych jak i żylnych, retencję sodu i wody przez nerki.

Produkt powoduje długotrwałe zahamowanie aktywności ACE w osoczu u psów, wynoszące ponad 95% inhibicji w szczycie działania i znaczną aktywność (> 80%) utrzymującą się 24 godziny po podaniu.

Połączenie spironolaktonu i benazeprylu jest korzystne, ponieważ obie substancje wywierają wpływ na układ renina-angiotensyna-aldosteron (RAAS), lecz na różnych poziomach kaskady.

Benazepryl, zapobiegając powstaniu angiotensyny II, hamuje szkodliwe skutki zwężenia naczyń i pobudzenia uwalniania aldosteronu. Jednakże wydzielanie aldosteronu nie jest całkowicie kontrolowane przez inhibitory ACE, ponieważ angiotensyna II jest także wytwarzana przez szlaki nie związane z ACE, jak chymaza (fenomen znany jako „przełom aldosteronu“). Wydzielanie aldosteronu może być także stymulowane przez czynniki inne niż angiotensyna II, szczególnie wzrost K⁺ lub ACTH. Dlatego w celu osiągnięcia bardziej kompletnego hamowania szkodliwego działania nadaktywności RAAS, objawiającej się przy niewydolności serca, zaleca się stosowanie antagonistów aldosteronu, np. spironolaktonu łącznie z inhibitorami ACE, w celu zablokowania aktywności aldosteronu (niezależnie od pochodzenia), poprzez antagonizm kompetycyjny z receptorami mineralokortykoidu.

Badania kliniczne, mające na celu sprawdzenie czasu przeżywalności wykazały, iż podanie ustalonej kombinacji zwiększało długość życia psów z zastoinową niewydolnością serca, z 89% redukcją relatywnego ryzyka śmierci z powodu chorób serca u psów leczonych spironolaktonem w połączeniu z benazeprylem (w postaci chlorowodorku) w porównaniu do psów leczonych tylko benazeprylem (w postaci chlorowodorku) (upadki oraz eutanazja z powodu niewydolności serca klasyfikowane były jako śmiertelność).

Pozwoliło to także na szybszą poprawę objawów związanych z kaszlem i aktywnością oraz spowolniło pogorszenie kaszlu, tonów serca oraz apetytu.

U leczonych zwierząt może wystąpić niewielki wzrost poziomu aldosteronu we krwi. Uważa się, iż jest to powodowane aktywacją mechanizmu sprzężenia zwrotnego, bez niepożądanych konsekwencji klinicznych. Podczas stosowania wysokich dawek produktu może dojść do, zależnej od wielkości dawki, hipertrofii warstwy kłębkowatej kory nadnerczy. W ciągu trzech miesięcy badań terenowych prowadzonych na psach z przewlekłą chorobą zwyrodnieniową zastawek wykazano, iż u 85,9% zwierząt nie było problemu z podaniem produktu (≥ 90% przepisanych tabletek podano zgodnie z zaleceniami).

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Z powodu niestabilności spironolaktonu podczas analiz, farmakokinetyczne właściwości są oparte na jego metabolitach.

Wchłanianie

Po podaniu doustnym spironolaktonu psom wykazano, iż 3 metabolity osiągnęły poziom 32 do 49 % podanej dawki. Pokarm zwiększał biodostępność do 80 – 90%. Po podaniu doustnym 2 do 4 mg/kg, obserwowano liniowy wzrost absorpcji.

Nie obserwowano akumulacji po wielokrotnym podaniu doustnym spironolaktonu w dawce 2 mg na kg m. c. (z 0,25 mg chlorowodorku benazeprylu na kg) przez 7 kolejnych dni. W stanie równowagi dynamicznej średnie C_{max} wynoszące 324 µg/l i 66 µg/l, osiągnięto dla podstawowych metabolitów spironolaktonu, 7α-tiometyl-spironolaktonu i kanrenonu, odpowiednio 2 i 4 godziny po podaniu. Warunki stanu równowagi dynamicznej osiągnięte zostały drugiego dnia.

Po podaniu doustnym chlorowodorku benazeprylu maksymalny poziom benazeprylu osiągany był szybko i szybko opadał, gdyż lek jest częściowo metabolizowany przez enzymy wątrobowe do

benazeprylatu. Niezmieniony benazepryl i hydrofilne metabolity stanowią resztę. Biodostępność układowa benazeprylu jest niezupełna z powodu niepełnego wchłaniania i metabolizmu pierwszego przejścia. Brak istotnych różnic w farmakokinetyce benazeprylatu, gdy benazepryl (w postaci chlorowodoru) podawany jest psom karmionym czy na czczo.

Po wielokrotnym podaniu doustnym chlorowodoru benazeprylu w dawce 0,25 mg na kg m. c. (z 2 mg spironolaktonu na kg) przez 7 kolejnych dni, maksymalne stężenie benazeprylatu (C_{max} wynoszące 52,4 ng/ml) osiągnięte było w T_{max} 1,4 godz.

Dystrybucja

Średnie wielkości dystrybucji 7 α -tiometyl-spirolaktonu i kanrenonu to w przybliżeniu odpowiednio 153 litry i 177 litrów.

Średni czas obecności metabolitów leku mieści się w zakresie od 9 do 14 godzin i są one głównie rozprowadzone w układzie pokarmowym, nerkach, wątrobie i nadnerczach.

Benazepryl i benazeprylat są szybko rozprowadzane, głównie w wątrobie i nerkach.

Biotransformacja

Spirolakton ulega szybkiemu i całkowitemu metabolizmowi w wątrobie do aktywnych metabolitów: 7 α -tiometyl-spirolaktonu i kanrenonu, które u psów są metabolitami podstawowymi. Po jednoczesnym podaniu spironolaktonu (2 mg/ kg m.c) i chlorowodoru benazeprylu (0,25 mg/kg m.c.), końcowy okres półtrwania w osoczu ($t_{1/2}$) wynosił odpowiednio 7 godzin i 6 godzin dla kanrenonu i 7 α -tiometyl-spirolaktonu.

Stężenie benazeprylatu spada dwufazowo: pierwsza szybka faza odpowiada eliminacji wolnego leku, zaś faza końcowa odzwierciedla uwolnienie benazeprylatu, który był związany z ACE, głównie w tkankach. Po jednoczesnym podaniu spironolaktonu (2 mg/ kg m.c) i chlorowodoru benazeprylu (0,25 mg/kg m.c.), końcowy okres półtrwania benazeprylatu w osoczu ($t_{1/2}$) wynosił 18 godzin. Benazepryl i benazeprylat są silnie wiązane z białkami osocza, a w tkankach znajdują się głównie w wątrobie i nerkach.

Wielokrotne podanie benazeprylu prowadzi do niewielkiej bioakumulacji benazeprylatu. Warunki stanu równowagi dynamicznej osiągnięte były w ciągu kilku dni.

Wydalenie

Spirolakton jest głównie wydalany w postaci metabolitów. Klirens osocza kanrenonu wynosi 1,5 l/h/kg m.c., a 7 α -tiometyl-spirolaktonu wynosi 0,9 l/h/kg m.c.. Po podaniu doustnym znakowanego radiologicznie spironolaktonu psom 70 % dawki znajdowano w kale, a 20% w moczu.

Benazeprylat jest wydalany u psów z żółcią oraz drogą moczową. Klirens benazeprylatu nie ulega zaburzeniu u psów z upośledzoną funkcją nerek i dlatego nie ma konieczności dostosowania dawki benazeprylu dla psów z niewydolnością nerek.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Laktozy jednowodzian
Celuloza mikrokrystaliczna
Powidon K30
Sztuczny aromat mięsa wołowego
Ściśliwy cukier
Krospowidon
Stearynian magnezu

6.2 Główne niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy

6.3 Okres ważności

Okres ważności produktu leczniczego weterynaryjnego zapakowanego do sprzedaży: 3 lata.
Okres ważności po pierwszym otwarciu butelki: 6 miesięcy.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Brak specjalnych środków ostrożności dotyczących przechowywania.

6.5 Rodzaj i skład opakowania bezpośredniego

Biała plastikowa (HDPE) butelka, z zamknięciem zabezpieczającym przed dziećmi, w pudełku tekturowym.

Wielkości opakowań: 30 lub 90 tabletek.

Niektóre wielkości opakowań mogą nie być dostępne w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania niezużytego produktu leczniczego weterynaryjnego lub pochodzących z niego odpadów

Niewykorzystany produkt leczniczy weterynaryjny lub jego odpady należy usunąć w sposób zgodny z obowiązującymi przepisami.

7. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

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

8. NUMER(-Y) POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

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

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

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

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

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

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU/DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 23/07/2012

Data przedłużenia pozwolenia: 08/06/2017

**10. DATA OSTATNIEJ AKTUALIZACJI TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU
LECZNICZEGO WETERYNARYJNEGO**

Szczegółowe informacje dotyczące powyższego produktu leczniczego weterynaryjnego są dostępne na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <http://www.ema.europa.eu/>.

**ZAKAZ WYTWARZANIA, IMPORTU, POSIADANIA, SPRZEDAŻY, DOSTAWY I/LUB
STOSOWANIA**

Nie dotyczy

ANEKS II

- A. WYTWÓRCY ODPOWIEDZIALNI ZA ZWOLNIENIE SERII**
- B. WARUNKI I OGRANICZENIA POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU DOTYCZĄCE DOSTAWY I STOSOWANIA**
- C. USTALENIE MAKSYMALNYCH LIMITÓW POZOSTAŁOŚCI (MRL)**

A. WYTWÓRCY ODPOWIEDZIALNI ZA ZWOLNIENIE SERII

Nazwa i adres wytwórców odpowiedzialnych za zwolnienie serii

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

Catalent Germany Schorndorf GmbH
Steinbeisstrasse 2
D-73614 Schorndorf
Niemcy

Wydrukowana ulotka informacyjna produktu leczniczego weterynaryjnego musi zawierać nazwę i adres wytwórcy odpowiedzialnego za zwolnienie danej serii.

B. WARUNKI I OGRANICZENIA POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU DOTYCZĄCE DOSTAWY I STOSOWANIA

Wydawany z przepisu lekarza - Rp.

C. USTALENIE MAKSYMALNYCH LIMITÓW POZOSTAŁOŚCI (MRL)

Nie dotyczy

ANEKS III

OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ I ULOTKA INFORMACYJNA

A. OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIU ZEWNĘTRZNYM

Tekturowe pudełko z 1 butelką zawierającą 30 tabletek
Tekturowe pudełko z 1 butelką zawierającą 90 tabletek

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO WETERYNARYJNEGO

Cardalis 2,5 mg/ 20 mg tabletki do rozgryzania i żucia dla psów
Cardalis 5 mg/ 40 mg tabletki do rozgryzania i żucia dla psów
Cardalis 10 mg/ 80 mg tabletki do rozgryzania i żucia dla psów

benazeprylu HCl/spironolakton

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNYCH

benazeprylu HCl 2,5 mg, spironolakton 20 mg
benazeprylu HCl 5 mg, spironolakton 40 mg
benazeprylu HCl 10 mg, spironolakton 80 mg

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletka do rozgryzania i żucia

4. WIELKOŚĆ OPAKOWANIA

30 tabletek
90 tabletek

5. DOCELOWE GATUNKI ZWIERZĄT

Psy

6. WSKAZANIA LECZNICZE

7. SPOSÓB I DROGA (-I) PODANIA

Przed użyciem należy przeczytać ulotkę.

8. OKRES(-Y) KARENCJI

9. SPECJALNE OSTRZEŻENIA, JEŚLI KONIECZNE

Przed użyciem należy przeczytać ulotkę.

10. TERMIN WAŻNOŚCI SERII

Termin ważności {miesiąc/rok}
Po otwarciu zużyć w ciągu 6 miesięcy.

11. WARUNKI PRZECHOWYWANIA**12. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO WETERYNARYJNEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI MA TO ZASTOSOWANIE**

Przed użyciem należy przeczytać ulotkę.

13. NAPIS " WYŁĄCZNIE DLA ZWIERZĄT" ORAZ WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE DOSTAWY I STOSOWANIA, JEŚLI DOTYCZY

Wyłącznie dla zwierząt
Wydawany z przepisu lekarza - Rp.

14. NAPIS „PRZECHOWYWAĆ W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI”

Przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

15. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

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

16. NUMER (-Y) POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

17. NUMER SERII

Nr serii {numer}

**MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA MAŁYCH OPAKOWANIACH
BEZPOŚREDNICH**

Butelka zawierająca 30 tabletek

Butelka zawierająca 90 tabletek

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO WETERYNARYJNEGO

Cardalis 2,5 mg/ 20 mg tabletki do rozgryzania i żucia dla psów

Cardalis 5 mg/ 40 mg tabletki do rozgryzania i żucia dla psów

Cardalis 10 mg/ 80 mg tabletki do rozgryzania i żucia dla psów

benazepril HCl/spironolactone

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ (-YCH)

benazepril HCl 2,5 mg, spironolactone 20 mg

benazepril HCl 5 mg, spironolactone 40 mg

benazepril HCl 10 mg, spironolactone 80 mg

**3. ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA Z PODANIEM MASY, OBJĘTOŚCI LUB LICZBY
DAWEK**

30 tabletek

90 tabletek

4. DROGA (-I) PODANIA

5. OKRES(-Y) KARENCCI

6. NUMER SERII

Lot {numer}

7. TERMIN WAŻNOŚCI SERII

EXP {miesiąc/rok}

8. NAPIS "WYŁĄCZNIE DLA ZWIERZĄT"

Wyłącznie dla zwierząt

B. ULOTKA INFORMACYJNA

ULOTKA INFORMACYJNA

Cardalis 2,5 mg/ 20 mg tabletki do rozgryzania i żucia dla psów

Cardalis 5 mg/ 40 mg tabletki do rozgryzania i żucia dla psów

Cardalis 10 mg/ 80 mg tabletki do rozgryzania i żucia dla psów

1. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO ORAZ WYTWÓRCY ODPOWIEDZIALNEGO ZA ZWOLNIENIE SERII, JEŚLI JEST INNY

Podmiot odpowiedzialny:

Ceva Santé Animale

10, av. de La Ballastière

33500 Libourne

Francja

Wytwórca odpowiedzialny za zwolnienie serii:

Ceva Santé Animale

Z.I. Très le Bois

22600 Loudéac

Francja

Catalent Germany Schorndorf GmbH

Steinbeisstrasse 2

73614 Schorndorf

Niemcy

2. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO WETERYNARYJNEGO

Cardalis 2,5 mg/ 20 mg tabletki do rozgryzania i żucia dla psów

Benazeprylu chlorowodorek 2,5 mg, spironolakton 20 mg

(benazepril HCl/spironolactone)

Cardalis 5 mg/ 40 mg tabletki do rozgryzania i żucia dla psów

Benazeprylu chlorowodorek 5 mg, spironolakton 40 mg

(benazepril HCl/spironolactone)

Cardalis 10 mg/ 80 mg tabletki do rozgryzania i żucia dla psów

Benazeprylu chlorowodorek 10 mg, spironolakton 80 mg

(benazepril HCl/spironolactone)

3. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ (-CH) I INNYCH SUBSTANCJI

Każda tabletki do rozgryzania i żucia zawiera:

	Benazeprylu chlorowodorek (HCl) (benazepryl HCl)	Spironolakton (spironolactone)
Cardalis 2,5 mg/20 mg tabletki	2,5 mg	20 mg
Cardalis 5 mg/40 mg tabletki	5 mg	40 mg
Cardalis 10 mg/80 mg tabletki	10 mg	80 mg

Tabletki do rozgryzania i żucia są koloru brązowego, smakowite, o podłużnym kształcie i z linią podziału.

4. WSKAZANIA LECZNICZE

Leczenie zastoinowej niewydolności serca u psów, spowodowanej przewlekłą chorobą zwyrodnieniową zastawek (w połączeniu ze środkami moczopędnymi, jeśli konieczne).

5. PRZECIWWSKAZANIA

Nie stosować w czasie ciąży i laktacji (patrz punkt „Cięża i laktacja”).

Nie stosować u psów używanych lub przeznaczonych do hodowli.

Nie stosować u psów z hipoadrenokortycyzmem, hiperkaliemią lub hiponatremią.

Nie stosować w połączeniu z niesterydowymi lekami przeciwzapalnymi (NLPZ) u psów z niewydolnością nerek.

Nie stosować w przypadku nadwrażliwości na inhibitory konwertazy angiotensyny (inhibitory ACE) lub na dowolną substancję pomocniczą.

Nie stosować w przypadku zaburzeń pojemności minutowej serca, powodowanych zwężeniem aorty lub płuc.

6. DZIAŁANIA NIEPOŻĄDANE

Bardzo rzadko w zgłoszeniach spontanicznych raportowano wystąpienie wymiotów, biegunki i świądu.

Częstotliwość występowania działań niepożądanych przedstawia się zgodnie z poniższą regułą:

- bardzo często (więcej niż 1 na 10 leczonych zwierząt wykazujących działanie(a) niepożądane)
- często (więcej niż 1, ale mniej niż 10 na 100 leczonych zwierząt)
- niezbyt często (więcej niż 1, ale mniej niż 10 na 1000 leczonych zwierząt)
- rzadko (więcej niż 1, ale mniej niż 10 na 10000 leczonych zwierząt)
- bardzo rzadko (mniej niż 1 na 10000 leczonych zwierząt włączając pojedyncze raporty).

W razie zaobserwowania działań niepożądanych, również niewymienionych w ulotce informacyjnej, lub w przypadku podejrzenia braku działania produktu, poinformuj o tym lekarza weterynarii.

7. DOCELOWE GATUNKI ZWIERZĄT

Psy

8. DAWKOWANIE DLA KAŻDEGO GATUNKU, DROGA (-I) I SPOSÓB PODANIA

Produkt o ustalonym połączeniu powinien być stosowany tylko u psów wymagających jednoczesnego podania obu substancji czynnych w ustalonych dawkach.

Podanie doustne

Tabletki do rozgryzania i zucia Cardalis należy podawać psu raz dziennie w dawce 0,25 mg/kg m.c. chlorowodoru benazeprylu (HCl) i 2 mg/kg m.c. spironolaktonu, zgodnie z poniższą tabelą.

Masa ciała (kg) psa	Moc i ilość tabletek do podania:		
	Cardalis 2,5 mg/20 mg tabletki do rozgryzania i żucia	Cardalis 5 mg/40 mg tabletki do rozgryzania i żucia	Cardalis 10 mg/80 mg tabletki do rozgryzania i żucia
2,5 - 5	½		
5 - 10	1		
10 - 20		1	
20 - 40			1
40 - 60			1 + ½
60 - 80			2

9. ZALECENIA DLA PRAWIDŁOWEGO PODANIA

Tabletki należy podawać razem z jedzeniem, albo zmieszane z niewielką ilością jedzenia i podane przed głównym posiłkiem albo podane razem z jedzeniem. Do tabletek dodano aromat mięsa wołowego zwiększający smakowitość. Badania terenowe prowadzone na psach z przewlekłą chorobą zwyrodnieniową zastawek wykazały, że tabletki były dobrowolnie i całkowicie zjadane w 92% przypadków podań (podanie z jedzeniem jak i bez).

10. OKRES(-Y) KARENCJI

Nie dotyczy

11. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI PODCZAS PRZECHOWYWANIA

Przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

Brak specjalnych środków ostrożności dotyczących przechowywania.

Nie używać tego produktu leczniczego weterynaryjnego po upływie terminu ważności podanego na butelce.

Okres ważności po pierwszym otwarciu butelki: 6 miesięcy.

12. SPECJALNE OSTRZEŻENIA

Specjalne środki ostrożności dotyczące stosowania u zwierząt

Przed rozpoczęciem leczenia za pomocą benazeprylu (chlorowodorku) i spironolaktonu należy sprawdzić funkcję nerek oraz poziom potasu w surowicy krwi, szczególnie u psów mogących cierpieć na hipoadrenokortycyzm, hiperkaliemię lub hiponatremię. Jak wynika z badań klinicznych, u psów, odwrotnie niż u ludzi, podanie powyższej kombinacji leków, nie powoduje zwiększenia częstotliwości występowania hiperkaliemii. Jednakże u psów z niewydolnością nerek należy regularnie monitorować funkcję nerek oraz poziom potasu w surowicy krwi, ponieważ może zaistnieć podwyższone ryzyko wystąpienia hiperkaliemii w trakcie leczenia tym produktem.

Nie zaleca się stosowania produktu u rosnących psów, z uwagi na działanie antyandrogenne spironolaktonu.

Podczas badań bezpieczeństwa zwierząt docelowych u psów samców leczonych spironolaktonem obserwowano odwracalną atrofię prostaty po podaniu zalecanej dawki.

Należy zachować ostrożność stosując produkt u psów z zaburzeniami czynności wątroby, ponieważ może być zaburzona ekstensywna biotransformacja spironolaktonu w tym narządzie.

Specjalne środki ostrożności dla osób podających produkt leczniczy weterynaryjny zwierzętom
Osoby o znanej nadwrażliwości na benazepryl lub spironolakton powinny unikać kontaktu z produktem leczniczym weterynaryjnym.

Kobiety w ciąży powinny stosować produkt z zachowaniem szczególnej ostrożności w celu uniknięcia przypadkowego połknięcia, ponieważ inhibitory ACE wywierają wpływ na nienarodzone dziecko u ludzi.

Przypadkowe połknięcie, zwłaszcza przez dzieci, może prowadzić do zdarzeń niepożądanych, takich jak senność, nudności, wymioty i biegunka oraz wysypka skórna.

Po przypadkowym połknięciu należy niezwłocznie zwrócić się o pomoc lekarską oraz przedstawić lekarzowi ulotkę informacyjną lub opakowanie.

Po użyciu umyć ręce.

Ciąża i laktacja

Nie stosować w czasie ciąży i laktacji. Badania benazeprylu (w postaci chlorowodoru) na zwierzętach laboratoryjnych (szczury), podanego w dawkach nietoksycznych dla matki, wykazały działanie embriotoksyczne (wady rozwojowe dróg moczowych płodu).

Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Furosemid stosowany był łącznie z kombinacją benazeprylu (chlorowodoru) i spironolaktonu u psów z niewydolnością serca bez jakichkolwiek klinicznych objawów działań niepożądanych.

Jednoczesne podawanie niniejszego produktu leczniczego weterynaryjnego z innymi środkami przeciw nadciśnieniowym (np. blokery kanałów wapniowych, β -blokery czy diuretyki), lekami znieczulającymi lub uspokajającymi, może potencjalnie prowadzić do sumowania efektu hipotensyjnego.

Jednoczesne podawanie niniejszego produktu leczniczego weterynaryjnego z innymi lekami oszczędzającymi potas (takimi jak: β -blokery, blokery kanałów wapniowych, blokery receptorów angiotensyny), może potencjalnie prowadzić do hiperkaliemii (patrz punkt „Specjalne środki ostrożności dotyczące stosowania”).

Jednoczesne podawanie NLPZ z niniejszym produktem leczniczym weterynaryjnym może osłabiać jego działanie przeciw nadciśnieniowe i natriuretyczne oraz zwiększać poziom potasu w surowicy krwi. Z tego względu psy leczone równocześnie NLPZ powinny być ściśle monitorowane i prawidłowo nawadniane.

Podawanie dezoksykortykosteronu łącznie z produktem może prowadzić do umiarkowanej redukcji właściwości natriuretycznych (redukcja wydalania sodu z moczem) spironolaktonu.

Spironolakton zmniejsza wydalanie digoksyn, przez co zwiększa ich stężenie w osoczu. Ponieważ indeks terapeutyczny digoksyn jest bardzo wąski, zaleca się dokładne kontrolowanie psów otrzymujących zarówno digoksynę i kombinację benazeprylu (chlorowodoru) ze spironolaktonem. Spironolakton może powodować zarówno indukcję, jak i inhibicję enzymów cytochromu P450, a przez to wpływać na metabolizm innych leków, wykorzystujących te drogi przemian metabolicznych. Z tego względu produkt należy stosować ostrożnie z innymi produktami leczniczymi weterynaryjnymi indukującymi, hamującymi lub metabolizowanymi przez te enzymy.

Przedawkowanie (objawy, sposób postępowania przy udzielaniu natychmiastowej pomocy, odtrutki):

Po podaniu 10-krotnie większej dawki (2,5 mg/kg m.c. chlorowodoru benazeprylu, 20 mg/kg m.c. spironolaktonu) zdrowym psom obserwowano działania niepożądane zależne od wielkości dawki (patrz punkt „Działania niepożądane”).

Dzienne przedawkowanie u zdrowych psów, poprzez podanie 6-krotności (1,5 mg/kg m.c. chlorowodoru benazeprylu, 12 mg/kg m.c. spironolaktonu) oraz 10-krotności (2,5 mg/kg m.c. chlorowodoru benazeprylu, 20 mg/kg m.c. spironolaktonu) zalecanej dawki, prowadziło do niewielkiego, zależnego od dawki, spadku masy czerwonych krwinek. Jednakże z uwagi na fakt, iż ten niewielki spadek był przejściowy, a masa krwinki czerwonej pozostawała w granicach normy, wynik ten nie został uznany za istotny klinicznie. Po podaniu produktu w dawce 3-krotnie większej od zalecanej i większej, obserwowano zależny od dawki, umiarkowany, fizjologiczny, wyrównawczy

przerost warstwy kłębkowatej nadnerczy. Przerost ten nie wiąże się z żadną patologią i zgodnie z obserwacjami jest odwracalny po zaprzestaniu podawania leku.

W razie przypadkowego spożycia dużej ilości tabletek do rozgryzania i żucia Cardalis przez psa brak jest specyficznego antidotum czy sposobu leczenia. Z tego względu zaleca się prowokowanie wymiotów, płukanie żołądka (zależnie od oceny ryzyka) oraz monitorowanie poziomu elektrolitów. Należy także stosować leczenie objawowe, np. nawadnianie.

13. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO WETERYNARYJNEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI MA TO ZASTOSOWANIE

O sposoby usunięcia niepotrzebnych leków zapytaj lekarza weterynarii. Pomogą one chronić środowisko.

14. DATA ZATWIERDZENIA LUB OSTATNIEJ ZMIANY TEKSTU ULOTKI

Szczegółowe informacje dotyczące powyższego produktu leczniczego weterynaryjnego są dostępne na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <http://www.ema.europa.eu>.

15. INNE INFORMACJE

Wielkości opakowań:

Tabletki pakowane są w butelki po 30 lub 90 sztuk, a każda butelka pakowana jest w pudełko tekturowe. Butelki zamykane są zamknięciem zabezpieczającym przed dziećmi.

Niektóre wielkości opakowań mogą nie być dostępne w obrocie.

Właściwości farmakodynamiczne

Spironolakton i jego aktywne metabolity (włączając 7 α -tiometyl-spironolakton i kanrenon) działają jako specyficzni antagoniści aldosteronu, poprzez wiązanie konkurencyjne z receptorami mineralokortykoidu zlokalizowanymi w nerkach, sercu i naczyniach krwionośnych. W nerkach spironolakton hamuje retencję sodu indukowaną przez aldosteron, co prowadzi do wzrostu wydalania sodu, a przez to także wody oraz zatrzymywania potasu. Efektem tego jest redukcja ilości płynu zewnątrzkomórkowego, co zmniejsza obciążenie wstępne serca i ciśnienie w lewym przedsionku. Prowadzi to do polepszenia akcji serca. W układzie sercowo-naczyniowym, spironolakton zapobiega szkodliwemu działaniu aldosteronu. Pomimo, iż mechanizm działania nie został jeszcze precyzyjnie określony, aldosteron wpływa na zwłóknienie mięśnia sercowego, przebudowę mięśnia sercowego i naczyń oraz dysfunkcję śródbłonna. W doświadczeniach prowadzonych na psach wykazano, że długotrwała terapia antagonistami aldosteronu zapobiega postępującej dysfunkcji lewej komory i osłabia jej przebudowę u zwierząt z przewlekłą niewydolnością serca.

Chlorowodorek benazeprylu jest prolekiem, hydrolizowanym *in vivo* do aktywnego metabolitu – benazeprylatu.

Benazeprylat jest bardzo silnym i selektywnym inhibitorem konwertazy angiotensyny (ACE), zapobiegającym przejściu nieaktywnej angiotensyny I do aktywnej angiotensyny II. Przez to blokuje on efekty działania angiotensyny II, włączając zwężenie naczyń, zarówno tętniczych jak i żylnych, retencję sodu i wody przez nerki.

Produkt powoduje długotrwałe zahamowanie aktywności ACE w osoczu u psów, wynoszące ponad 95% inhibicji w szczycie działania i znaczną aktywność (> 80%) utrzymującą się 24 godziny po podaniu.

Połączenie spironolaktonu i benazeprylu jest korzystne, ponieważ obie substancje wywierają wpływ na układ renina-angiotensyna-aldosteron (RAAS), lecz na różnych poziomach kaskady.

Benazepryl, zapobiegając powstaniu angiotensyny II, hamuje szkodliwe skutki zwężenia naczyń i pobudzenia uwalniania aldosteronu. Jednakże wydzielanie aldosteronu nie jest całkowicie kontrolowane przez inhibitory ACE, ponieważ angiotensyna II jest także wytwarzana przez szlaki nie związane z ACE, jak chymaza (fenomen znany jako „przełom aldosteronu“). Wydzielanie aldosteronu

może być także stymulowane przez czynniki inne niż angiotensyna II, szczególnie wzrost K⁺ lub ACTH. Dlatego w celu osiągnięcia bardziej kompletnego hamowania szkodliwego działania nadaktywności RAAS, objawiającej się przy niewydolności serca, zaleca się stosowanie antagonistów aldosteronu, np. spironolaktonu łącznie z inhibitorami ACE, w celu zablokowania aktywności aldosteronu (niezależnie od pochodzenia), poprzez antagonizm kompetycyjny z receptorami mineralokortykoidu.

Badania kliniczne, mające na celu sprawdzenie czasu przeżywalności wykazały, iż podanie ustalonej kombinacji zwiększało długość życia psów z zastoinową niewydolnością serca, z 89% redukcją relatywnego ryzyka śmierci z powodu chorób serca u psów leczonych spironolaktonem w połączeniu z benazeprylem (w postaci chlorowodoru) w porównaniu do psów leczonych tylko benazeprylem (w postaci chlorowodoru) (upadki oraz eutanazja z powodu niewydolności serca klasyfikowane były jako śmiertelność). Pozwoliło to także na szybszą poprawę objawów związanych z kaszlem i aktywnością oraz spowolniło pogorszenie kaszlu, tonów serca oraz apetytu.

U leczonych zwierząt może wystąpić niewielki wzrost poziomu aldosteronu we krwi. Uważa się, iż jest to powodowane aktywacją mechanizmu sprzężenia zwrotnego, bez niepożądanych konsekwencji klinicznych. Podczas stosowania wysokich dawek produktu może dojść do, zależnej od wielkości dawki, hipertrofii warstwy kłębkowatej kory nadnerczy. W ciągu trzech miesięcy badań terenowych prowadzonych na psach z przewlekłą chorobą zwyrodnieniową zastawek wykazano, iż u 85,9% zwierząt nie było problemu z podaniem produktu ($\geq 90\%$ przepisanych tabletek podano zgodnie z zaleceniami).