

PRÍLOHA I
SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. NÁZOV VETERINÁRNEHO LIEKU

Cardalis 2,5 mg/20 mg žuvacie tablety pre psy
Cardalis 5 mg/40 mg žuvacie tablety pre psy
Cardalis 10 mg/80 mg žuvacie tablety pre psy

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Každá žuvacia tableta obsahuje:

Účinné látky:

| | Benazepril hydrochlorid (HCl) (benazeprili HCl) | Spironolakton(spironolactonum) |
|-------------------------------|--|---------------------------------------|
| Cardalis 2,5 mg/20 mg tablety | 2,5 mg | 20 mg |
| Cardalis 5 mg/40 mg tablety | 5 mg | 40 mg |
| Cardalis 10 mg/80 mg tablety | 10 mg | 80 mg |

Pomocné látky:

Úplný zoznam pomocných látok je uvedený v časti 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Žuvacie tablety.

Hnedé, ochutené, podlhovasté žuvacie tablety s deliacou ryhou.

Tablety sa môžu rozdeliť na dve rovnaké polovice.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Cieľový druh

Psy.

4.2 Indikácie pre použitie so špecifikovaním cieľového druhu

Liečba kongestívneho zlyhania srdca z dôvodu chronického degeneratívneho ochorenia chlopní u psov (primerane podporovaná diuretikami).

4.3 Kontraindikácie

Nepoužívať počas gravidity a laktácie (viď bod 4.7).

Nepoužívať u psov, určených na chov.

Nepoužívať u psov trpiacich hypoadrenokorticizmom, hyperkalémiou, hyponatrémiou.

Psom s renálnou insuficienciou nepodávať spolu s nesteroidnými protizápalovými liekmi (NSAIDs).

Nepodávať v prípade precitlivenosti na inhibítory Angiotensin-Converting Enzyme (ACE inhibítory) alebo na niektorú z pomocných látok.

Nepoužívať v prípadoch zníženia výkonu srdca v dôsledku aortálnej alebo pulmonálnej stenózy.

4.4 Osobitné upozornenia pre každý cieľový druh

Žiadne.

4.5 Osobitné bezpečnostné opatrenia na používanie

Osobitné bezpečnostné opatrenia na používanie u zvierat

Pred začatím liečby benazeprilom a spironolaktómom, by mala byť prehodnotená funkcia obličiek a hladina draslíka v sére, zvlášť u psov, ktoré môžu trpieť hypoadrenokorticismom, hyperkalémiou alebo hyponatrémiou. Na rozdiel od ľudí, u psov, v klinických štúdiách s touto kombináciou nebol pozorovaný zvýšený výskyt hyperkalémie. Napriek tomu sa odporúča pravidelne sledovať funkciu obličiek a hladinu sérového draslíka u psov s narušenou funkciou obličiek, pretože pri liečbe je zvýšené riziko hyperkalémie.

Vzhľadom k antiandrogenickému účinku spironolaktónu, neodporúča sa podávať liekrastúcim psom. V bezpečnostnej štúdii u cieľového druhu, bola u psov liečených spironolaktómom v odporúčaných dávkach zaznamenaná reverzibilná atrofia prostaty.

U psov trpiacich poruchou funkcie pečene by mal byť veterinárny liek použitý s veľkou opatnosťou, pretože môže dôjsť k rozsiahlej biotransformácii spironolaktónu v pečeni.

Osobitné bezpečnostné opatrenia, ktoré má urobiť osoba podávajúca liek zvieratám

Ľudia so známou precitlivosťou na benazepril alebo spironolaktón, by sa mali vyhnúť kontaktu s veterinárnym liekom.

Tehotné ženy by mali byť zvlášť opatrné a zamedziť náhodnému požitiu lieku lebo sa zistilo, že ACE inhibítory môžu mať vplyv na nenarodené dieťa.

V prípade požitia lieku okamžite vyhľadajte lekársku pomoc a ukážte písomnú informáciu pre používateľov alebo obal ošetrojúcemu lekárovi.

Náhodné požitie, zvlášť deťmi, môže vyvolať nežiaduce účinky ako sú ospalosť, nevoľnosť, zvracanie a hnačka a začervenanie kože.

Po použití si umyte ruky.

4.6 Nežiaduce účinky (frekvencia výskytu a závažnosť)

Veľmi zriedkavo boli zaznamenané hlásenia kedy došlo ku zvracaniu, hnačke a pruritu zvierat.

Frekvencia výskytu nežiaducich účinkov sa definuje použitím nasledujúceho pravidla:

- veľmi časté (nežiaduce účinky sa prejavili u viac ako 1 z 10 liečených zvierat)
- časté (u viac ako 1 ale menej ako 10 zo 100 liečených zvierat)
- menej časté (u viac ako 1 ale menej ako 10 z 1 000 liečených zvierat)
- zriedkavé (u viac ako 1 ale menej ako 10 z 10 000 liečených zvierat)
- veľmi zriedkavé (u menej ako 1 z 10 000 liečených zvierat, vrátane ojedinelých hlásení)

4.7 Použitie počas gravidity, laktácie, znášky

Nepodávať počas gravidity a laktácie. V štúdiách s benazeprilom na laboratórnych zvieratách (potkan) boli pozorované embryotoxické účinky (malformácia močových ciest plodu), podávané boli dávkynetoxické pre gravidné samice.

4.8 Liekové interakcie a iné formy vzájomného pôsobenia

Pri kombinácii furosemidu s benazepril hydrochloridom a spironolaktómom u psov so srdcovým zlyhaním nedochádza k nežiaducim interakciám.

Súčasné podávanie tohto veterinárneho lieku s anti-hypertenzívami (napr. blokátor kalciových kanálov, β -blokátor alebo diuretiká), anestetikami alebo sedatívami môže viesť k druhotným hypotenzným reakciám.

Súčasné podávanie tohto veterinárneho lieku s ostatnými draslík-šetriacimi liekmi (ako súβ-blokátory, blokátory kalciových kanálov, blokátory angiotenzných receptorov) môžu viesť k hyperkalémii (viď bod 4.5).

Súčasné podávanie NSAIDs s týmto veterinárnym liekom môže obmedziť jeho anti-hypertenzívny účinok, jeho účinok na vylučovanie sodíka a zvýšiť hladinu draslíka v sére. Preto psy súčasne liečené s NSAID, by mali byť pozorne monitorované a správne hydratované.

Podávanie deoxykortikosterónu s veterinárnym liekom môže viesť k miernemu zníženiu účinku na sodík (zníženie vylučovania sodíka močom) spironolaktómom.

Spironolaktón znižuje vylučovanie digoxínu a preto zvyšuje plazmatickú koncentráciu digoxínu. Keďže terapeutický index digoxínu je veľmi úzky, je vhodné pozorne sledovať prijímanie digoxínu a kombináciu benazepril hydrochloridu a spironolaktónu.

Spironolaktón môže spôsobiť aj indukciu aj inhibíciu cytochrómu P450 a mohol by ovplyvniť metabolizmus iných látok využívajúcich tieto metabolické cesty. Preto by liek mal byť opatrne používaný s ďalšími liekmi, ktoré vyvolávajú, potláčajú alebo ktoré sú metabolizované týmito enzýmami.

4.9 Dávkovanie a spôsob podania lieku

Liek by mal byť použitý iba u psov, u ktorých sú potrebné na liečbu obe zložky lieku v danom pomere.

Perorálne použitie.

Cardalis žuvacie tablety by sa mali podávať psom jedenkrát denne v dávke 0,25 mg/kg živej hmotnosti benazepril hydrochloridu (HCl) a 2 mg/kg živej hmotnosti spironolaktónu, podľa nasledujúcej tabuľky.

Tablety by sa mali podávať spolu s krmivom, alebo tiež zamiešané do krmiva, alebo zamiešané do malého množstva krmiva, ktoré sa podá psovi pred hlavným kŕmením. Tablety obsahujú hovädziu príchuť na zlepšenie chutnosti a v terénnej štúdiu u psov s chronickým degeneratívnym ochorením chlopní tablety boli u 92 % psov dobrovoľne a úplne prijímané, keď boli ponúkané s krmivom alebo samotné.

| Živá hmotnosť (kg) psa | Sila a počet podávaných tabliet: | | |
|---------------------------|--|---|--|
| | Cardalis 2,5 mg/20 mg žuvacie tablety | Cardalis 5 mg/40 mg žuvacie tablety | Cardalis 10 mg/80 mg žuvacie tablety |
| 2,5 - 5 | ½ | | |
| 5 - 10 | 1 | | |
| 10 - 20 | | 1 | |
| 20 - 40 | | | 1 |
| 40 - 60 | | | 1 + ½ |
| 60 - 80 | | | 2 |

4.10 Predávkovanie (príznaky, núdzové postupy, antidotá) ak sú potrebné

Po podaní dávky 10-krát vyššej ako je odporúčané (2,5 mg/kg ž.hm. benazepril hydrochloridu, 20 mg/kg ž.hm. spironolaktónu,) u zdravých psov boli zaznamenané nežiaduce účinky uvedené v bode 4.6.

Denné predávkovanie zdravých psov 6-násobkom odporúčanej dávky, (1,5 mg/kg ž.hm. benazepril hydrochloridu a 12 mg/kg ž.hm. spironolaktónu) a 10-násobkom odporúčanej dávky (2,5 mg/kg ž.hm. benazepril hydrochloridu a 20 mg/kg ž.hm. spironolaktónu), viedlo k miernemu poklesu červených krviniek závislému od dávky. Avšak, jedná sa o veľmi mierny pokles, červené krvinky dosahujú fyziologické hodnoty a nález bol považovaný za klinicky nevýznamný. Pri trojnásobnom a vyššom prekročení odporúčanej dávky bola pozorovaná kompenzačná fyziologická hypertrofia *zona glomerulosa* nadobličiek. Hypertrofia nie je spojená so žiadnym patologickým javom a po ukončení liečby bol pozorovaný reverzibilný proces.

V prípade náhodného požitia Cardalis žuvacích tabliet psom, nie je žiadne špecifické antidotum ani liečba. V tom prípade je odporúčané navodiť zvracanie a následný výplach žalúdka (v závislosti od zhodnoteného rizika), a sledovať elektrolyty. Symptomatická liečba, napr., podanie tekutín.

4.11 Ochranná (-é)lehota(-y)

Neuplatňuje sa

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

Farmakoterapeutická skupina: Látky pôsobiace na renín-angiotenzínový systém, ACE inhibítor, kombinácie.

ATCvet kód: QC09BA07

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Spironolaktón a jeho aktívne metabolity (zahrňujúce 7 α -thiomethyl-spironolaktón a canrenone) pôsobia ako špecifickí antagonisti aldosterónu kompetitívnou väzbou na receptory mineralokortikoidov lokalizované v obličkách, srdci a cievach. V obličkách spironolaktón inhibuje aldosterónom vyvolanú retenciu sodíka, čo vedie k zvýšeniu hladiny sodíka, následnému vylúčeniu vody a retencii draslíka. Výsledné zníženie extracelulárneho objemu znižuje predpätie srdca a tlak ľavej predsieni. Výsledkom je zlepšenie srdcovej funkcie. V kardiovaskulárnom systéme, spironolaktón bráni nežiaducim účinkom aldosterónu. Aldosterón spôsobuje fibrózu myokardu, cievne remodelácie a endoteliálne dysfunkcie, ale presný mechanizmus účinku nie je doteraz jasne definovaný. V experimentálnej liečbe u psov bolo preukázané, že dlhodobá liečba antagonistom aldosterónu bráni progresívnej dysfunkcii ľavej komory a zmiernuje remodeláciu ľavej komory u psov s chronickým srdcovým zlyhaním.

Benazepril hydrochlorid je prekursor hydrolyzovaný *in vivo* do jeho aktívneho metabolitu, benazeprilátu. Benazeprilát vysoko účinný a selektívny inhibítor angiotenzín konvertujúceho enzýmu (ACE), tak predchádza premene z neaktívneho angiotenzínu I na aktívny angiotenzín II. Preto blokuje účinky sprostredkované angiotenzínom II, vrátane vazokonstrikcie oboch tepien a žíl a zadržiava sodík a vodu obličkami.

Veterinárny liek spôsobuje dlhodobú inhibíciu plazmy ACE aktivity u psov, s viac ako 95% inhibíciou vrcholového účinku a a významnej aktivity (>80%) perzistujúcej 24 hodín po podaní.

Spojenie spironolaktónu a benazeprilu je prospešné pôsobením na renín-angiotensín-aldosterón systém (RAAS) ale na rôznych úrovniach pozdĺž kaskády.

Benazepril, tým, že zabraňuje vzniku angiotenzínu-II, bráni nežiaducim účinkom ako je vazokonstrikcia a stimulácia uvoľňovania aldosterónu. Avšak, uvoľnenie aldosterónu nie plne kontrované ACE inhibítormi lebo angiotenzín-II je tiež produkovaný non-ACE cestou tak ako chymáza (fenomén známy ako "aldosterone breakthrough"). Sekrécia aldosterónu môže byť tiež stimulovaná inými faktormi než angiotenzín-II, najmä K⁺ zvýšením alebo ACTH. Preto, ak chceme dosiahnuť úplnú inhibíciu nežiaducich účinkov RAAS hyperaktivity, ktorá sa vyskytuje so srdcovým zlyhaním, odporúča sa použiť antagonistov aldosterónu, ako je spironolaktón, súčasne s ACE

inhibítormi blokujúcimi konkrétne činnosť aldosterónu (bez ohľadu na pôvod), cez konkurenčných antagonistov na mineralokortikoidné receptory. Klinické štúdie vyšetrujúce čas prežitia demonštrovali, že fixná kombinácia zvýšila priemernú dĺžku života u psov s chronickým srdcovým zlyhaním s 89% znížením relatívneho rizika srdcového úmrtia hodnotená u psov liečených spironolaktónom v kombinácii s benazeprilom(ako hydrochlorid) v porovnaní so psami liečenými benazeprilom(ako hydrochlorid) samostatne (úmrtnosť bola klasifikovaná ako smrť alebo eutanázia v dôsledku srdcového zlyhania). To tiež umožnilo rýchlejšie zlepšenie kašľa a aktivity a pomalšiu degradáciu kašľa, srdcových oziev a chuť k jedlu.

Pri liečbe môže byť pozorované mierne zvýšenie hladiny aldosterónu v krvizvierat. Predstava je vykonať aktiváciu mechanizmov spätnej väzby bez nepriaznivých klinických účinkov. Môže sa objaviť od dávky závislá hypertrofia *glomerulosa* nadobličiek pri vysokých dávkach. V terénnej štúdiipsov s chronickým degeneratívnym ochorením chlopní, 85,9% psov malo dobrú odozvu na liečbu ($\geq 90\%$ predpísaných tabliet podávaných úspešne) po dobu troch mesiacov.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Farmakokinetika spironolaktónu je založená na jeho metabolitoch, lebo materská zlúčenina je nestabilná.

Absorpcia

Po perorálnom podaní spironolaktónu psom, bolo preukázané, že až tri metabolity dosahujú 32-49% z podanej dávky. Krmivo zvyšuje biologickú dostupnosť o 80-90%. Po perorálnom podaní 2-4 mg/kg, sa absorpcia zvyšuje v lineárnom rozmedzí.

Po opakovanom perorálnom podaní 2 mg spironolaktónu na kg (s 0,25 mg benazepril hydrochloridu na kg) počas 7 nasledujúcich dní, nie je pozorovaná kumulácia. V ustálenom stave, je priemerná C_{max} 324 $\mu\text{g/l}$ a 66 $\mu\text{g/l}$ dosiahnutá u primárnych metabolitov, 7 α -thiomethyl-spirinolaktón a canrenone, za 2 a 4 hodiny po podaní, jednotlivo. Ustálený stav je dosiahnutý na druhý deň.

Po perorálnom podaní benazepril hydrochloridu sú maximálne hodnoty dosiahnuté veľmi rýchlo a tiež rýchlo klesajú ako je liek v pečeni enzymaticky metabolizovaný na benazeprilát. Benazepril sa ďalej nemení a zvyšok tvoria hydrofilné metabolity. Systémová biologická dostupnosť benazeprilu je neúplná vzhľadom k neúplnej absorpcii prvých metabolitov. Neexistuje žiadny významný rozdiel vo farmakokinetike benazeprilu keď je benazepril (vo forme hydrochloridu) podávaný nalačno alebo spolu s krmivom.

Po opakovaných perorálnych dávkach 0,25 mg benazepril hydrochloridu na kg (s 2 mg spironolaktónu) počas 7 nasledujúcich dní, maximálna koncentrácia benazeprilátu (C_{max} 52,4ng/ml) je dosiahnutá s T_{max} za 1,4 h.

Distribúcia

Priemerný objem distribúcie na 7 α -thiomethyl-spirinolaktón a canrenone je približne 153 litrov a 177 litrov, jednotlivo. Priemerná doba metabolitov sa pohybuje od 9 do 14 hodín a sú prednostne distribuované do gastrointestinálneho traktu, obličiek, pečene a nadobličiek.

Benazepril a benazeprilát sú rýchlo distribuované, najmä v pečeni a obličkách.

Biotransformácia

Spirinolaktón je rýchlo a úplne metabolizovaný v pečeni na jeho aktívne metabolity 7- α -thiomethyl-spirinolaktón a canrenone, ktoré sú primárnymi metabolitmi u psov. Po súčasnom podaní spironolaktónu (2 mg/kg ž. hm.) a benazepril hydrochloridu (0,25 mg/kg ž. hm.) terminálny polčas bol v plazme ($t_{1/2}$) 7 a 6 hodín u canrenone a 7- α -thiomethyl-spirinolaktón, jednotlivo.

Koncentrácia benazeprilátu klesá dvojfázovo: Počiatočná rýchla fáza predstavuje odstránenie voľného lieku, pričom terminálna fáza odráža uvoľnenie benazeprilu, ktorý bol viazaný na ACE, predovšetkým v tkanivách. Po súčasnom podaní spironolaktónu (2 mg/kg ž. hm.) a benazepril hydrochloridu (0,25 mg/kg ž. hm.) terminárny plazmatický polčas benazeprilátu ($t_{1/2}$) bol 18 hodín. Benazepril and benazeprilát sa výrazne viažu na plazmatické bielkoviny, a v tkanivách sa nachádzajú hlavne v pečeni a obličkách.

Opakované podávanie benazeprilu vedie k miernej bioakumulácii benazeprilu, ustálený stav je dosiahnutý v priebehu niekoľkých dní.

Vylučovanie

Spironolaktón je vylučovaný hlavne v podobe jeho metabolitov. Plazmatický klírens canrenonu a 7- α -thiomethyl-spironolaktónu sú 1,5 l/h/kg ž. hm. a 0,9 l/h/kg ž. hm. , jednotlivito. Po perorálnom podaní rádioaktívneho spironolaktónu psom, 70% dávky je vylúčená trusom a 20% močom.

Benazeprilát je vylučovaný žlčou a močom u psov. Klírens benazeprilátu nie je ovplyvnený u psovsozhoršenou funkciou obličiek a preto nie je nutná úprava dávky v prípade renálnej insuficiencie.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Zoznam pomocných látok

Monohydrát laktózy
Mikrokryštalická celulóza
Povidon K30
Umelá príchuť hovädzieho mäsa
Stlačiteľná sacharóza
Krospovidon
Magneziumstearát

6.2 Závažné inkompatibility

Neuplatňuje sa.

6.3 Čas použiteľnosti

Čas použiteľnosti veterinárneho lieku zabaleného v pôvodnom obale: 2 roky.
Čas použiteľnosti po prvom otvorení vnútorného balenia: 6 mesiacov.

6.4. Osobitné bezpečnostné opatrenia na uchovávanie

Tento veterinárny liek nevyžaduje žiadne zvláštne podmienky na uchovávanie.

6.5 Charakter a zloženie vnútorného obalu

Biela plastová (HDPE) fľaša s detským bezpečnostným uzáverom v papierovej škatuľke.
Veľkosť balenia 30 alebo 90 tabliet.
Nie všetky veľkosti balenia sa musia uvádzať na trh.

6.6 Osobitné bezpečnostné opatrenia na zneškodňovanie nepoužitých veterinárnych liekov, prípadne odpadových materiálov vytvorených pri používaní týchto liekov.

Každý nepoužitý veterinárny liek alebo odpadové materiály z tohto veterinárneho lieku musia byť zlikvidované v súlade s platnými predpismi.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO (A)

EU/2/12/142/001 (1 x 30 tabliet, 2.5 mg/20 mg)
EU/2/12/142/002 (1 x 90 tabliet, 2.5 mg/20 mg)
EU/2/12/142/003 (1 x 30 tabliet, 5 mg/40 mg)
EU/2/12/142/004 (1 x 90 tabliet, 5 mg/40 mg)
EU/2/12/142/005 (1 x 30 tabliet, 10 mg/80 mg)
EU/2/12/142/006 (1 x 90 tabliet, 10 mg/80 mg)

9. DÁTUM PRVÉHO ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII ALEBO DÁTUM PREDĽŽENIA PLATNOSTI ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Dátum prvej registrácie: 23/07/2012
Dátum posledného predĺženia: 08/06/2017

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

Podrobné informácie o tomto veterinárnom lieku sú uvedené na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky <http://www.ema.europa.eu>

ZÁKAZ PREDAJA, DODÁVOK A/ALEBO POUŽÍVANIA

Neuplatňuje sa.