

ULOTKA INFORMACYJNA
Cardalis 2,5 mg/ 20 mg tabletki dla psów
Cardalis 5 mg/ 40 mg tabletki dla psów
Cardalis 10 mg/ 80 mg tabletki 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 dla psów
Benazeprilu chlorowoderek 2,5 mg, spironolakton 20 mg
(benazepril HCl/spironolactone)

Cardalis 5 mg/ 40 mg tabletki dla psów
Benazeprilu chlorowoderek 5 mg, spironolakton 40 mg
(benazepril HCl/spironolactone)

Cardalis 10 mg/ 80 mg tabletki dla psów
Benazeprilu chlorowoderek 10 mg, spironolakton 80 mg
(benazepril HCl/spironolactone)

**3. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY SUBSTANCJI CZYNNEJ (-CH) I INNYCH
SUBSTANCJI**

Cardali to brązowe, smakowe, doustne tabletki, o podłużnym kształcie i z linią podziału.

	Benazeprilu chlorowoderek (HCl) (benazepril 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

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 Stosowanie w ciąży, laktacji lub w okresie nieśności).

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

U samców leczonych spironolaktonem często obserwowano odwracalną atrofię prostaty.

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 Cardalis należy podawać psu raz dziennie w dawce 0,25 mg/kg m.c. chlorowodoru benazeprilu (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	Cardalis 5 mg/40 mg tabletki	Cardalis 10 mg/80 mg tabletki
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.

10. OKRES KARENCJI

11. SZCZEGÓLNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI PRZY PRZECHOWYWANIU

Przechowywać w miejscu niedostępnym i niewidocznym dla dzieci.
Brak specjalnych środków ostrożności dotyczących przechowywania.
Nie używać po upływie daty ważności podanym na butelce.
Okres przechowywania po pierwszym otwarciu butelki: 6 miesięcy.

12. SPECJALNE OSTRZEŻENIA

Specjalne środki ostrożności dotyczące stosowania u zwierząt

Przed rozpoczęciem leczenia za pomocą benazeprilu (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.

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

Specjalne środki ostrożności dla osób podających produkty lecznicze weterynaryjne zwierzętom
Po użyciu umyć ręce.

Osoby o znanej nadwrażliwości na benazepril 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.

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

Stosowanie w ciąży, laktacji lub w okresie nieśności

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

Interakcje z innymi produktami leczniczymi lub inne rodzaje interakcji

Furosemid stosowany był łącznie z kombinacją benazeprilu (chlorowodorku) 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 „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 benazeprilu (chlorowodorku) 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

Po podaniu 10-krotnie większej dawki (2,5 mg/kg m.c. chlorowodorku benazeprilu, 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. chlorowodorku benazeprilu, 12 mg/kg m.c. spironolaktonu) oraz 10-krotności (2,5 mg/kg m.c. chlorowodorku benazeprilu, 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 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 PRZY UNIESZKODLIWIANIU NIE ZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB ODPADÓW POCHODZĄCYCH Z TEGO PRODUKTÓW, JEŻELI MA TO ZASTOSOWANIE

O sposoby usunięcia bezużytecznych leków zapytaj swojego lekarza weterynarii. Pozwolą one na lepszą ochronę środowiska.

14. DATA ZATWIERDZENIA LUB OSTATNIEJ ZMIANY TEKSTU ULOTKI.

Szczegółowe informacje dotyczące powyższego produktu leczniczego weterynaryjnego są dostępne w witrynie internetowej Europejskiej Agencji Leków (EMA) <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 kartonowe pudełko. Butelki zamykane są zamknięciem zabezpieczającym przed dziećmi.

Niektóre wielkości opakowań mogą nie być dostępne w obrocie.

Właściwości farmakodynamiczne

Spirolakton i jego aktywne metabolity (włączając 7 α -tiometyl-spirolakton 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.

Chlorowoderek benazeprilu jest prolekiem, hydrolizowanym *in vivo* do aktywnego metabolitu – benazeprilatu.

Benazeprilat 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 benazeprilu jest korzystne, ponieważ obie substancje wywierają wpływ na układ renina-angiotensyna-aldosteron (RAAS), lecz na różnych poziomach kaskady.

Benazepril, 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 benazeprilem (w postaci chlorowodoru) w porównaniu do psów leczonych tylko benazeprilem (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.