

**LISA I**  
**RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE**

## 1. VETERINAARRAVIMI NIMETUS

Cardalis 2,5 mg/ 20 mg närimistabletid koertele  
Cardalis 5 mg / 40 mg närimistabletid koertele  
Cardalis 10 mg / 80 mg närimistabletid koertele

## 2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Iga tablett sisaldab:

### Toimeaine(d):

	<b>Benasepriilvesinikkloriid</b> (benazeprili HCl)	<b>Spironolaktoon</b> (spironolactonum)
Cardalis 2,5 mg / 20 mg tabletid	2,5 mg	20 mg
Cardalis 5 mg / 40 mg tabletid	5 mg	40 mg
Cardalis 10 mg / 80 mg tabletid	10 mg	80 mg

### Abiained:

Abiainete täielik loetelu on esitatud lõigus 6.1.

## 3. RAVIMVORM

Närimistablett.  
Pruunid piklikud poolitusjoonega maitsestatud närimistabletid  
Tableti saab jagada võrdseteks osadeks.

## 4. KLIINILISED ANDMED

### 4.1 Loomaliigid

Koerad.

### 4.2 Näidustused, määrates kindlaks vastavad loomaliigid

Kroonilisest degeneratiivsest südameklapirikkest tingitud südame paispuudulikkuse ravi koertel (vastavalt vajadusele koos diureetikumi toetusega).

### 4.3 Vastunäidustused

Mitte kasutada tiinuse ja imetamise ajal (vt punkt 4.7).  
Mitte kasutada aretamiseks mõeldud või kasutatavatel koertel.  
Mitte kasutada hüpoadrenokortitsismi, hüperkaleemia või hüponatreemiaga koertel.  
Mitte kasutada koos mittesteroidsete põletikuvastaste ainetega (MSPVA-dega) neerupuudulikkusega koertel.  
Mitte kasutada, kui esineb ülitundlikkus angiotensiini konverteeriva ensüümi inhibiitorite (AKE inhibiitorite) või ravimi ükskõik milliste abiainete suhtes.  
Mitte kasutada, kui esineb aordi- või kopsustenoosist tingitud südame jõudluse vähenemine.

### 4.4 Erihoiatused iga loomaliigi kohta

Ei ole.

## 4.5 Ettevaatusabinõud

### Ettevaatusabinõud kasutamisel loomadel

Enne ravi alustamist benasepriili ja spironolaktooniga tuleb hinnata neerufunktsiooni ja seerumi kaaliumisisaldust, eriti nendel koertel, kellel võib esineda hüpoadrenokortitsism, hüperkaleemia või hüponatreemia. Erinevalt inimestest ei täheldatud selle kombinatsiooni kasutamisel koertel kliinilistes katsetes hüperkaleemia suurenenud esinemist. Siiski on soovitatav regulaarselt kontrollida neerukahjustusega koertel neerufunktsiooni ja seerumi kaaliumisisaldust, sest neil võib esineda ravi ajal selle preparaadiga suurenenud risk hüperkaleemia tekkeks.

Tänu spironolaktooni antiandrogensele toimele ei ole veterinaarravimi manustamine soovitatav kasvavatele koertele.

Sihtloomadel läbiviidud uuringus täheldati soovitatava annuse korral spironolaktooniga ravitud kastreerimata isastel koertel pöörduvat esnäärme atroofiat.

Ravimit soovitatakse kasutada ettevaatlikult maksafunktsiooni häirega koertel, sest preparaat võib muuta ulatuslikult spironolaktooni biotransformatsiooni maksas.

### Ettevaatusabinõud veterinaarravimit loomale manustavale isikule

Inimesed, kes on benasepriili või spironolaktooni suhtes ülitundlikud, peavad kokkupuudet veterinaarravimiga vältima.

Rasedad naised peavad olema eriti ettevaatlikud, et vältida juhuslikku suukaudset kokkupuudet, sest AKE inhibiitoritel on näidatud raseduse ajal mõju sündimata lapsele.

Juhuslikul ravimi allaneelamisel pöörduda viivitamatult arsti poole ja näidata arstile pakendi infolehte või pakendi etiketti.

Pärast kasutamist peske käsi.

## 4.6 Kõrvaltoimed (sagedus ja tõsidus)

Spontaansetes teadetes on väga harva teatatud oksendamisest, kõhulahtisusest ja sügelusest.

Kõrvaltoimete esinemissagedus on defineeritud järgnevalt:

- Väga sage (kõrvaltoime(d) ilmnes(id) rohkem kui 1-l loomal 10-st ravitud loomast)
- Sage (rohkem kui 1-l, kuid vähem kui 10-l loomal 100-st ravitud loomast)
- Aeg-ajalt (rohkem kui 1-l, kuid vähem kui 10-l loomal 1000-st ravitud loomast)
- Harv (rohkem kui 1-l, kuid vähem kui 10-l loomal 10000-st ravitud loomast)
- Väga harv (vähem kui 1-l loomal 10000-st ravitud loomast, kaasaarvatud üksikjuhud).

## 4.7 Kasutamine tiinuse, laktatsiooni või munemise perioodil

Mitte kasutada tiinuse ja laktatsiooni ajal. Katsetes benasepriiliga täheldati laboriloomadel (rottidel) embrüotoksilisi toimeid (loote kusetee vääreng) emale mittetoksilistes annustes.

## 4.8 Koostoimed teiste ravimitega ja teised koostoimed

Furosemiidi on südamepuudulikkusega koertel kasutatud koos benasepriilvesinikkloriidi ja spironolaktooni kombinatsiooniga ilma kliiniliste viideteta kõrvaltoimetele.

Selle veterinaarravimi koosmanustamine teiste antihüpertensiivsete ravimite (nt kaltsiumikanali blokaatorid, beetablokaatorid või diureetikumid), anesteetikumide või uinutitega võib põhjustada vererõhu lisaanguse.

Selle veterinaarravimi koosmanustamine teiste kaaliumi säästvate ravimitega (nt, beetblokaatorid, kaltsiumi kanali blokaatorid, angiotensiini retseptori blokaatorid) võib põhjustada hüperkaleemiat (vt punkt 4.5).

Selle veterinaarravimi koosmanustamine MSPVA-dega võib põhjustada antihüpertensiivse ja natriureetilise toime vähenemist ning suurendada seerumi kaaliumisisaldust. Seega peab koeri, kellele manustatakse samal ajal MSPVA-sid, hoolikalt jälgima ja nõuetekohaselt hüdreerima.

Deoksükortikosterooni koosmanustamine selle ravimiga võib tuua kaasa spironolaktooni natriureetilise toime mõõduka vähenemise (naatriumi eritumise vähenemine uriiniga).

Spironolaktoon vähendab digoksiini eritumist ja seetõttu suurendab digoksiini plasmakontsentratsiooni. Kuivõrd digoksiini terapeutiline indeks on väga kitsas, siis on soovitatav jälgida neid koeri hoolikalt, kes saavad digoksiini ja benasepriilihüdrokloriidi ning spironolaktooni kombinatsiooni.

Spironolaktoon võib nii indutseerida kui ka inhibeerida tsütokroom P450 ensüüme ja võib mõjutada teiste seda metabolismirada kasutavate ainete biotransformatsiooni. Seetõttu tuleb seda ravimit kasutada ettevaatlikult koos teiste veterinaarravimitega, mis indutseerivad ja inhibeerivad neid ensüüme või mis metaboliseeruvad nende ensüümide toimel.

#### 4.9 Annustamine ja manustamisviis

Fikseeritud annusega kombinatsiooni tuleb kasutada ainult nendel koertel, kes vajavad mõlemat toimeainet koosmanustatuna selles fikseeritud annuses.

Suukaudne manustamine.

Cardalise närimistablette tuleb manustada koertele üks kord päevas, benasepriilvesinikkloriidi (HCl) 0,25 mg/kg kehamassi kohta ja spironolaktooni annuses 2 mg/kg kehamassi kohta alltoodud annustamistabeli järgi.

Tabletid tuleb manustada kas väikese koguse toiduga segatuna vahetult enne koera põhitooidukorda või koos põhitooidukorra endaga. Tabletid sisaldavad maitse parandamiseks loomaliha maitseainet. Kroonilise degeneratiivse südameklapirikkega koerte väliuuringus sõid koerad pakutud tabletid koos toiduga või ilma vabatahtlikult ja täielikult ära 92%-l juhtudest.

Koera kehamass (kg)	Manustatavate tablettide tugevus ja arv:		
	Cardalis 2,5 mg / 20 mg närimistabletid	Cardalis 5 mg / 40 mg närimistabletid	Cardalis 10 mg / 80 mg närimistabletid
2,5...5	½		
5...10	1		
10...20		1	
20...40			1
40...60			1 + ½
60...80			2

#### 4.10 Üleannustamine (sümptomid, esmaabi, antiodidid), vajadusel

Pärast kümnekordse soovitusliku annuse (2,5 mg/kg kehamassi kohta benasepriilvesinikkloriidi, 20 mg/kg kehamassi kohta spironolaktooni) manustamist tervetele koertele tuvastati annusest sõltuvad kõrvaltoimed (vt punkt 4.6).

Igapäevased üleannused tervetel koertel, st kuuekordne (1,5 mg/kg kehamassi kohta benasepriilvesinikkloriidi ja 12 mg/kg kehamassi kohta spironolaktooni) ja kümnekordne (2,5 mg/kg kehamassi kohta benasepriilvesinikkloriidi ja 20 mg/kg kehamassi kohta spironolaktooni) soovituslik annus tõi kaasa vähese erütrotsüütide massi vähenemise. See kerge vähenemine oli mööduv, erütrotsüütide mass jäi normi piiridesse ja seda leidu ei loeta kliiniliselt oluliseks. Täheledata ka annusest sõltuvat mõõdukat kompensatoorset neerupealiste *zona glomerulosa* hüpertroofiat soovituslikust kolm korda suuremate annuste juures. See hüpertroofia ei ole tõenäoliselt seotud ühegi patoloogiaga ja täheledata, et see on ravi katkestamisel pöörduv.

Kui koer neelab juhuslikult alla mitu Cardalise närimistabletti, ei ole sellele spetsiifilist antidooti või ravi. Seetõttu on soovitatav kutsuda esile oksendamise ning siis teha maoloputus (sõltuvalt riski hindamisest) ja jälgida elektrolüütide sisaldust. Tuleb tagada sümptomaatiline ravi, nt anda loomale vedelikku.

#### 4.11 Keeluaeg (-ajad)

Ei rakendata.

### 5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

Farmakoterapeutiline rühm: reniin-angiotensiinsüsteemi toimivad ained, AKE inhibiitorid, kombinatsioon  
ATCvet-kood: QC09BA07.

#### 5.1 Farmakodünaamilised omadused

Spironolaktoon ja tema aktiivsed metaboliidid (sealhulgas 7- $\alpha$ -tiometüülspironolaktoon ja kanrenoon) toimivad kui spetsiifilised aldosterooni antagonistid, seondudes konkureerivalt neerudes, südames ja veresoontes asuvate mineralokortikoidi retseptoritega. Neerudes inhibeerib spironolaktoon aldosteroonist tingitud naatriumipeetust, tuues kaasa naatriumi ja seejärel vee eritumise ning kaaliumipeetuse. Kaasnev ekstratsellulaarse mahu vähenemine vähendab südame eelkoormust ja vasaku vatsakese rõhku. Tulemuseks on südamefunktsiooni paranemine. Spironolaktoon ennetab kardiovaskulaarsüsteemis aldosterooni kahjulikke toimeid. Aldosteroon soodustab südamelihase fibroosi, müokardi ja veresoonte remodelleerumist ning endoteeli talitlushäireid, kuigi täpne toimemehhanism ei ole selgelt määratletud. Eksperimentaalsetes koertel tehtud mudelites näidati, et pikaajaline ravi aldosterooni antagonistidega ennetab progresseeruvat vasaku vatsakese talitlushäireid ja pidurdab vasaku vatsakese remodelleerumist kroonilise südamepuudulikkusega koertel.

Benasepriilvesinikkloriid on eelravim, mis *in vivo* hüdrolüüsitakse aktiivseks metaboliidiks benasepriilaadiks. Benasepriilaat on tugev ja selektiivne angiotensiini konverteeriva ensüümi (AKE) inhibiitor, takistades mitteaktiivse angiotensiin I konverteerimist aktiivseks angiotensiin II-ks. Seetõttu blokeeritakse angiotensiin II vahendatud toimed, sealhulgas nii arterite kui ka veenide ahenemine ning naatriumi- ja veepeetus neerude poolt.

Ravim põhjustab koertel pikaajalise plasma AKE aktiivsuse inhibeerimise rohkem kui 95% inhibitsiooni maksimaalse toime juures ja oluline aktiivsus (> 80%) püsib 24 tundi pärast manustamist.

Spironolaktooni ja benasepriili kooslus on kasulik, sest mõlemad toimivad reniini-angiotensiini-aldosterooni süsteemile (RAAS), kuid kaskaadi erinevatel tasemetel.

Benasepriil takistab angiotensiin II moodustumist ning inhibeerib vasokonstriksiooni kahjulikke toimeid ja aldosterooni vabanemise stimulatsiooni. Kuid aldosterooni vabanemine ei ole AKE inhibiitorite poolt täielikult kontrollitav, sest angiotensiin II toodetakse ka mitte-AKE-radade, nagu näiteks kumaaside poolt (nähtus, mida nimetatakse kui aldosterooni läbimurre). Aldosterooni vabanemist võivad stimuleerida ka teised tegurid peale angiotensiin II, eriti K<sup>+</sup> tõus või AKTH. Seega, et saavutada täielik RAAS-i üleaktiivsuse kahjustavate toimete inhibeerimine, mis ilmneb

südamepuudulikkusega, on soovitatav kasutada koos AKE inhibiitoritega aldosterooni antagonistide, näiteks spironolaktooni, et spetsiifiliselt blokeerida aldosterooni aktiivsus (sõltumata allikast) läbi mineralokortikoidretseptorite konkureeriva antagonismi.

Kliinilised katsed, milles uuriti südamepuudulikkusega koerte elulemust, näitasid, et fikseeritud kombinatsiooni kasutamine suurendas oodatavat eluiga ning 89% südamepuudulikkusesse suremuse riski langust nendel koertel, keda raviti spironolaktooni ja benasepriili (hüdrokloriidina) kombinatsiooniga võrreldes nende koertega, keda raviti ainult benasepriiliga (hüdrokloriidina) (suremus liigitati kui surm või eutanaasia seoses südamepuudulikkusega). Samuti võimaldas see kiiremat kõhast paranemist ja aktiivsust ning aeglasemat kõha, südamehelide ja isu halvenemist. Ravi saavatel koertel võib täheldada kerget aldosteroonisisalduse suurenemist veres. See on tingitud tagasiside mehhanismide aktivatsioonist ilma kahjulike kliiniliste tagajärgedeta. Suurte annuste juures võib esineda annusest sõltuv neerupealiste *zona glomerulosa* hüpertroofia. Kroonilise degeneratiivse südameklapirikkega koerte väliuuringus näitas 85% koertest 3 kuu jooksul head ravisoostumust ( $\geq 90\%$  väljakirjutatud tablettidest manustati edukalt).

## 5.2 Farmakokineetilised andmed

Spironolaktooni farmakokineetika põhineb tema metaboliitidel, sest lähteaine on testides ebastabiilne.

### Imendumine

Pärast spironolaktooni suukaudset manustamist koertele näidati, et kolm metaboliiti saavutasid taseme 32...49% manustatud annusest. Toit suurendab biosaadavust 80...90%-ni. 2...4 mg/kg suukaudse manustamise järel suureneb imendumine lineaarses vahemikus.

Kumulatsiooni ei täheldatud peale mitme 2 mg/kg spironolaktooni (koos 0,25 mg/kg benasepriilvesinikkloriidiga) annuse suukaudset manustamist 7 järjestikusel päeval.

Püsikontsentratsioonil saavutatakse peamistele metaboliitidele 7- $\alpha$ -tiometüülspironolaktoonile ja kanrenoonile keskmine  $C_{max}$  324  $\mu\text{g/l}$  ja 66  $\mu\text{g/l}$  vastavalt 2 ning 4 tunni möödudes peale manustamist. Püsikontsentratsiooni tingimused saavutatakse teiseks päevaks.

Pärast benasepriilvesinikkloriidi suukaudset manustamist saavutatakse benasepriili maksimaalne sisaldus kiiresti ja sisaldus ka väheneb kiiresti, sest ravim osaliselt metaboliseeritakse maksaensüümide poolt benasepriiladeks. Muutumatu kujul benasepriil ja hüdrofiilsed metaboliidid moodustavad ülejäänud osa. Benasepriili süsteemne biosaadavus on puudulik tänu mittetäielikule imendumisele ja esmasele passaažile. Benasepriilade farmakokineetikas ei ole olulisi erinevusi, kui benasepriili (vesinikkloriidina) manustada täis või tühja kõhuga koertele.

0,25 mg/kg benasepriilvesinikkloriidi (koos 2 mg/kg spironolaktooniga) mitme suukaudse annuse manustamise järel 7 järjestikusel päeval saavutatakse benasepriilade maksimaalne kontsentratsioon ( $C_{max}$  52,4 ng/ml)  $T_{max}$  1,4 tunniga.

### Jaotumine

7- $\alpha$ -tiometüülspironolaktooni ja kanrenooni keskmised jaotusruumalad on vastavalt umbes 153 ja 177 liitrit. Metaboliitide keskmine residentsusaeg on vahemikus 9...14 tundi ning jaotuvad eelistatult seedetrakti, neerudesse, maksa ja neerupealistesse.

Benasepriil ja benasepriilade jaotuvad kiiresti, peamiselt maksa ja neerudesse.

## Biotransformatsioon

Spironolaktoon metaboliseeritakse maksas kiiresti ja täielikult aktiivseteks metaboliitideks 7- $\alpha$ -tiometüülspironolaktooniks ja kanrenooniks, mis on koeral peamisteks metaboliitideks. Pärast spironolaktooni (2 mg/kg kehamassi kohta) ja benasepriilvesinikkloriidi 1 (0,25 mg/kg kehamassi kohta) koosmanustamist on terminaalne plasma poolväärtusaeg ( $t_{1/2}$ ) 7 tundi kanrenoonile ja 6 tundi 7- $\alpha$ -tiometüülspironolaktoonile.

Benaseprilaadi kontsentratsioonid vähenevad bifaasiliselt: esialgne kiire faas kujutab vaba ravimi eritumist, samas kui terminaalne faas peegeldab AKE-ga seotud benaseprilaadi vabanemist peamiselt kudedes. Pärast spironolaktooni (2 mg/kg kehamassi kohta) ja benasepriilvesinikkloriidi (0,25 mg/kg kehamassi kohta) koosmanustamist on terminaalne benaseprilaadi plasma poolväärtusaeg ( $t_{1/2}$ ) 18 tundi. Benasepriil ja benaseprilaat on ulatuslikult seotud plasmavalkudega ning kudedes leidub peamiselt maksas ja neerudes.

Benasepriili korduvmanustamine toob kaasa kerge benaseprilaadi bioakumulatsiooni, püsikontsentratsioon saavutatakse mõne päevaga.

## Eritumine

Spironolaktoon eritub peamiselt metaboliitidena. Kanreooni ja 7- $\alpha$ -tiometüülspironolaktooni plasmakliirensid on vastavalt 1,5 l/h/kg kehamassi kohta ja 0,9 l/h/kg kehamassi kohta. Pärast radioaktiivselt märgistatud spironolaktooni suukaudset manustamist koertele on 70% annusest roojas ja 20% uriinis.

Koertel eritub benaseprilaat sapi ja uriiniga. Benaseprilaadi kliirens ei mõjuta neerufunktsiooni häirega koertel neerufunktsiooni ja seega ei ole neerupuudulikkuse korral benasepriili annuse kohandamine vajalik.

## **6. FARMATSEUTILISED ANDMED**

### **6.1 Abiainete loetelu**

Laktoosmonohüdraat  
Mikrokristalne tselluloos  
Povidoon K30  
Kunstlik veiseliha maitseaine  
Kokkupressitud suhkur  
Krospovidoon  
Magneesiumstearaat

### **6.2 Sobimatus**

Ei rakendata.

### **6.3 Kõlblikkusaeg**

Müügipakendis veterinaarravimi kõlblikkusaeg: 2 aastat  
Kõlblikkusaeg pärast pudeli esmast avamist: 6 kuud.

### **6.4 Säilitamise eritingimused**

See veterinaarravimpreparaat ei vaja säilitamisel eritingimusi.

## **6.5 Vahetu pakendi iseloomustus ja koostis**

Valgest plastikust (HDPE) lastekindla korgiga pudel pappkarbis.

Pakendis on 30 või 90 tabletti.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

## **6.6 Erinõuded ettevaatusabinõude osas kasutamata jäänud veterinaarravimite või nende kasutamisest tekkinud jäätmete hävitamisel**

Kasutamata veterinaarravim või selle jäätmed tuleb hävitada vastavalt kohalikule seadusandlusele.

## **7. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI**

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

## **8. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)**

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

## **9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV**

Esmase müügiloa väljastamise kuupäev: 23/07/2012

Müügiloa viimase uuendamise kuupäev: 08/06/2017

## **10. TEKSTI ÜLEVAATAMISE KUUPÄEV**

Üksikasjalikku teavet antud veterinaarravimi kohta leiab Euroopa Raviameti koduleheküljelt  
<http://www.ema.europa.eu>

## **MÜÜGI, TARNIMISE JA/VÕI KASUTAMISE KEELD**

Ei rakendata.



## **LISA II**

- A. RAVIMPARTII VABASTAMISE EEST VASTUTAV(AD) TOOTJA(D)**
- B. TARNIMIS- JA KASUTAMISTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD**
- C. RAVIMJÄÄKIDE PIIRNORMID**

**A. RAVIMPARTII VABASTAMISE EEST VASTUTAV(AD) TOOTJA(D)**

Ravimpartii vabastamise eest vastutava(te) tootja(te) nimi (nimed) ja aadress(id)

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

Catalent Germany Schorndorf GmbH  
Steinbeisstrasse 2  
D-73614 Schorndorf  
Saksamaa

Ravimi trükitud pakendi infolehel peab olema vastava ravimpartii vabastamise eest vastutava tootja nimi ja aadress.

**B. TARNIMIS- JA KASUTAMISTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD**

Retseptiravim.

**C. RAVIMJÄÄKIDE PIIRNORMID**

Ei kohaldata.

**LISA III**  
**PAKENDI MÄRGISTUS JA PAKENDI INFOLEHT**

## **A. PAKENDI MÄRGISTUS**

## VÄLISPAKENDIL JA SISEPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

30 tabletiga pudel pappkarbis  
90 tabletiga pudel pappkarbis

### 1. VETERINAARRAVIMI NIMETUS

Cardalis 2,5 mg / 20 mg närimistabletid koertele  
Cardalis 5 mg / 40 mg närimistabletid koertele  
Cardalis 10 mg / 80 mg närimistabletid koertele

benasepriilvesinikkloriid/spironolaktoon

### 2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

benasepriilvesinikkloriid 2,5 mg, spironolaktoon 20 mg  
benasepriilvesinikkloriid 5 mg, spironolaktoon 40 mg  
benasepriilvesinikkloriid 10 mg, spironolaktoon 80 mg

### 3. RAVIMVORM

Närimistablett

### 4. PAKENDI SUURUS(ED)

30 tabletti  
90 tabletti

### 5. LOOMALIIGID

Koer

### 6. NÄIDUSTUS(ED)

### 7. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

### 8. KEELUAEG

**9. ERIHOIATUS(ED), KUI VAJALIK**

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

**10. KÕLBLIKKUSAEG**

EXP

Pärast pakendi avamist kasutada kuni 6 kuud.

**11. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED****12. ERINÕUDED ETTEVAATUSABINÕUDE OSAS KASUTAMATA JÄÄNUD  
PREPARAADI VÕI JÄÄTMETE HÄVITAMISEL, KUI NEED ON KEHTESTATUD**

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

**13. MÄRGE „AINULT VETERINAARSEKS KASUTAMISEKS“ NING TINGIMUSED VÕI  
PIIRANGUD TARNIMISE JA KASUTAMISE OSAS, KUI NEED ON KOHALDATUD**

Ainult veterinaarseks kasutamiseks. Retseptiravim.

**14. MÄRGE „HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS“**

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

**15. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS**

Ceva Santé Animale  
10 av. de la Ballastière  
33500 Libourne  
Prantsusmaa

**16. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)**

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

**17. TOOTJAPUOLNE PARTII NUMBER**

Lot

**MIINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA VÄIKESEL VAHETUL  
SISEPAKENDIL**

**Pudel 30 tabletiga**  
**Pudel 90 tabletiga**

**1. VETERINAARRAVIMI NIMETUS**

Cardalis 2,5 mg / 20 mg närismistabletid koertele  
Cardalis 5 mg / 40 mg närismistabletid koertele  
Cardalis 10 mg / 80 mg närismistabletid koertele

benazeprili HCl/spironolactonum

**2. TOIMEAINE(TE) KOGUS**

benazeprili HCl 2.5 mg, spironolactonum 20 mg  
benazeprili HCl 5 mg, spironolactonum 40 mg  
benazeprili HCl 10 mg, spironolactonum 80 mg

**3. PAKENDI SISU KAALU, MAHU VÕI ANNUSTE ARVU JÄRGI**

30 tabletti  
90 tabletti

**4. MANUSTAMISTEE(D)**

**5. KEELUAEG**

**6. PARTII NUMBER**

Lot

**7. KÕLBLIKKUSAEG**

EXP

**8. MÄRGE „AINULT VETERINAARSEKS KASUTAMISEKS“**

Ainult veterinaarseks kasutamiseks.

## **B. PAKENDI INFOLEHT**



**PAKENDI INFOLEHT**  
**Cardalis 2,5 mg / 20 mg n rumistabletid koertele**  
**Cardalis 5 mg / 40 mg närimistabletid koertele**  
**Cardalis 10 mg / 80 mg närimistabletid koertele**

**1. M UGILOA HOIDJA NING, KUI NEED EI KATTU, RAVIMPARTII VABASTAMISE EEST VASTUTAVA TOOTMISLOA HOIDJA NIMI JA AADDRESS**

M ugiloo hoidja:

Ceva Santé Animale  
10, av. de La Ballastierre  
33500 Libourne  
Prantsusmaa

Partii vabastamise eest vastutavad tootjad:

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

Catalent Germany Schorndorf GmbH  
Steinbeisstrasse 2  
73614 Schorndorf  
Saksamaa

**2. VETERINAARRAVIMI NIMETUS**

Cardalis 2,5 mg / 20 mg närimistabletid koertele  
2,5 mg benasepriilvesinikkloriidi, 20 mg spironolaktooni  
(benazeprili HCl/spironolactonum)

Cardalis 5 mg / 40 mg närimistabletid koertele  
5 mg benasepriilvesinikkloriidi, 40 mg spironolaktooni  
(benazeprili HCl/spironolactonum)

Cardalis 10 mg / 80 mg närimistabletid koertele  
10 mg benasepriil HCl' benasepriilvesinikkloriidi i, 80 mg spironolaktooni  
(benazeprili HCl/spironolactonum)

**3. TOIMEAINETE JA ABIAINETE SISALDUS**

Iga närimistablett sisaldab:

	<b>Benasepriilvesinikkloriid</b> (benazeprili HCl)	<b>Spironolaktoon</b> (spironolactonum)
Cardalis 2,5 mg / 20 mg tabletid	2,5 mg	20 mg
Cardalis 5 mg / 40 mg tabletid	5 mg	40 mg
Cardalis 10 mg / 80 mg tabletid	10 mg	80 mg

Tabletid on pruunid, pikliku kujuga, poolitusjoonega, maitsestatud ja n ritavad.

#### **4. NÄIDUSTUS(ED)**

Kroonilisest degeneratiivsest südameklapirikkest tingitud südame paispuudulikkuse ravi koertel (vajaduse korral diureetikumi toetusega).

#### **5. VASTUNÄIDUSTUSED**

Mitte kasutada tiinuse ja imetamise ajal (vt punkt „Tiinus ja laktatsioon“).

Mitte kasutada aretamiseks mõeldud või kasutatavatel koertel.

Mitte kasutada hüpoadrenokortitsismi, hüperkaleemia või hüponatreemiaga koertel.

Mitte kasutada koos mittesteroidsete põletikuvastaste ainetega (MSPVA-dega) neerupuudulikkusega koertel.

Mitte kasutada, kui esineb ülitundlikkus angiotensiini konverteeriva ensüümi inhibiitorite (AKE inhibiitorite) või ravimi ükskõik milliste abiainetega suhtes.

Mitte kasutada, kui esineb aordi- või kopsustenoosist tingitud südame jõudluse vähenemine.

#### **6. KÕRVALTOIMED**

Spontaansetes teadetes on väga harva teatatud oksendamisest, kõhulahtisusest ja sügelusest.

Kõrvaltoimete esinemissagedus on defineeritud järgnevalt:

- väga sage (kõrvaltoime(d) ilmnes(id) rohkem kui 1-l loomal 10-st ravitud loomast)
- sage (rohkem kui 1-l, kuid vähem kui 10-l loomal 100-st ravitud loomast)
- aeg-ajalt (rohkem kui 1-l, kuid vähem kui 10-l loomal 1000-st ravitud loomast)
- harv (rohkem kui 1-l, kuid vähem kui 10-l loomal 10000-st ravitud loomast)
- väga harv (vähem kui 1-l loomal 10000-st ravitud loomast, kaasaarvatud üksikjuhud).

Kui täheldate tõsisemaid kõrvaltoimeid või muid toimeid, mida pole käesolevas pakendi infolehes mainitud, või arvate, et veterinaarravim ei toimi, teavitage sellest oma veterinaararsti.

#### **7. LOOMALIIGID**

Koer.

#### **8. ANNUSTAMINE LOOMALIIGITI, MANUSTAMISVIISID JA -MEETOD**

Fikseeritud annusega kombinatsiooni tuleb kasutada ainult nendel koertel, kes vajavad mõlemat toimeainet koosmanustatuna selles fikseeritud annuses.

Suukaudne manustamine.

Cardalise närimistablette tuleb koerale manustada üks kord päevas, benasepriilvesinikkloriidi (HCl) 0,25 mg/kg kehamassi kohta ja spironolaktooni annuses 2 mg/kg kehamassi kohta alltoodud annustamistabeli järgi.

Koera kehamass (kg)	Manustatavate tablettide tugevus ja arv:		
	Cardalis 2,5 mg / 20 mg närimistabletid	Cardalis 5 mg / 40 mg närimistabletid	Cardalis 10 mg / 80 mg närimistabletid
2,5...5	½		
5...10	1		
10...20		1	
20...40			1
40...60			1 + ½
60...80			2

## 9. SOOVITUSED ÕIGE MANUSTAMISE OSAS

Tabletid tuleb manustada kas segatuna väikese koguse toiduga enne koera põhitoidukorda või koos toidukorra endaga. Tabletid sisaldavad maitse parandamiseks loomaliha maitseainet. Kroonilise degeneratiivse südameklapirikkega koerte väliuuringus sõid koerad pakutud tabletid koos toiduga või ilma vabatahtlikult ja täielikult ära 92%-l juhtudest.

## 10. KEELUAEG

Ei rakendata.

## 11. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

See veterinaarravim ei vaja säilitamisel eritingimusi.

Ärge kasutage veterinaarravimit pärast kõlblikkusaega, mis on märgitud pudelil. Kõlblikkusaeg pärast pudeli esmast avamist: 6 kuud.

## 12. ERIHOIATUSED

Erihoiatused iga loomaliigi kohta Enne ravi alustamist benesepriilvesinikkloriidi ja spironolaktooni tuleb hinnata neerufunktsiooni ja seerumi kaaliumisisaldust, eriti nendel koertel, kellel võib esineda hüpodrenokortitsism, hüperkaleemia või hüponatreemia. Erinevalt inimestest ei täheldatud selle kombinatsiooni kasutamisel koertel kliinilistes katsetes hüperkaleemia suurenenud esinemist. Siiski on soovitatav regulaarselt kontrollida neerukahjustusega koertel neerufunktsiooni ja seerumi kaaliumisisaldust, sest neil võib esineda ravi ajal selle preparaadiga suurenenud risk hüperkaleemia tekkeks.

Tänu spironolaktooni antiandrogensele toimele ei ole veterinaarravimi manustamine soovitatav kasvavatele koertele.

Sihtloomadel läbiviidud uuringus täheldati soovitatava annuse korral spironolaktooniga ravitud kastreerimata isastel koertel pöörduvat esnäärme atroofiat.

Ravimit soovatakse kasutada ettevaatlikult maksafunktsiooni häirega koertel, sest võib muuta ulatuslikult spironolaktooni biotransformatsiooni maksas.

Ettevaatusabinõud veterinaarravimit loomale manustavale isikule Inimesed, kes on benesepriili või spironolaktooni suhtes ülitundlikud, peavad kokkupuudet veterinaarravimiga vältima.

Rasedad naised peavad olema eriti ettevaatlikud, et vältida juhuslikku suukaudset kokkupuudet, sest AKE inhibiitoritel on näidatud raseduse ajal mõju sündimata lapsele.

Juhuslikul ravimi allaneelamisel pöörduda viivitamatult arsti poole ja näidata arstile pakendi infolehte või pakendi etiketti.

Pärast kasutamist peske käsi.

### Tiinus ja laktatsioon

Mitte kasutada tiinuse ja laktatsiooni ajal. Katsetes benasepriiliga (vesinikkloriidina) täheldati laboriloomadel (rottidel) embrüotoksilisi toimeid (loote kuseteede väärareng) emale mittetoksilistes annustes.

Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed Furosemiidi on südamepuudulikkusega koertel kasutatud koos benasepriili (vesinikkloriidina) ja spironolaktooni kombinatsiooniga ilma kliiniliste viideteta kõrvaltoimetele.

Selle veterinaarravimi koosmanustamine teiste antihüpertensiivsete ravimite (nt kaltsiumikanali blokaatorid, beetablokaatorid või diureetikumid), anesteetikumide või uinutitega võib potentsiaalselt viia vererõhu lisaanguseni.

Selle veterinaarravimi koosmanustamine teiste kaaliumi säästvate ravimitega (nt beetablokaatorid, kaltsiumikanali blokaatorid, angiotensiini retseptori blokaatorid) võib potentsiaalselt viia hüperkaleemiani (vt lõik „Erihoiatused kasutamisel loomadel“).

Selle veterinaarravimi koosmanustamine MSPVA-dega võib põhjustada antihüpertensiivse ja natriureetilise toime vähenemist ning suurendada seerumi kaaliumisisaldust. Seega peab koeri, kellele manustatakse samal ajal MSPVA-sid, hoolikalt jälgima ja nõuetekohaselt hüdreerima.

Deoksükortikosteroon koosmanustamine selle ravimiga võib tuua kaasa spironolaktooni natriureetilise toime mõõduka vähenemise (naatriumi eritumise vähenemine uriiniga).

Spironolaktoon vähendab digoksiini eritumist ja seetõttu suurendab digoksiini plasmakontsentratsiooni. Kuivõrd digoksiini terapeutiline indeks on väga kitsas, siis on soovitatav jälgida neid koeri hoolikalt, kes saavad digoksiini ja benasepriili (vesinikkloriidina) ning spironolaktooni kombinatsiooni.

Spironolaktoon võib nii indutseerida kui inhibeerida tsütokroom P450 ensüüme ja võib mõjutada teiste, seda metabolismirada kasutavate ainete biotransformatsiooni. Seetõttu tuleb seda ravimit kasutada ettevaatlikult koos teiste veterinaarravimitega, mis indutseerivad ja inhibeerivad neid ensüüme või metaboliseeruvad nende ensüümide toimel.

Üleannustamine (sümptomid, esmaabi, antidoodid) Pärast kümnekordse soovitusliku annuse (2,5 mg/kg kehamassi kohta benasepriilvesinikkloriidi, 20 mg/kg kehamassi kohta spironolaktooni) manustamist tervetele koertele tuvastati annusest sõltuvad kõrvaltoimed (vt lõik „Kõrvaltoimed“).

Igapäevased üleannused tervetel koertel, st kuuekordne (1,5 mg/kg kehamassi kohta benasepriilvesinikkloriidi ja 12 mg/kg kehamassi kohta spironolaktooni) ja kümnekordne (2,5 mg/kg kehamassi kohta benasepriilvesinikkloriidi ja 20 mg/kg kehamassi kohta spironolaktooni) soovituslik annus tõi kaasa vähese annusest sõltuva erütrotsüütide massi vähenemise. Kuid see kerge vähenemine oli mööduv, erütrotsüütide mass jäi normi piiridesse ja seda leidu ei loeta kliiniliselt oluliseks.

Täheldati ka annusest sõltuvat mõõdukat kompensatoorset neerupealiste *zona glomerulosa* hüpertroofiat soovituslikust kolm korda suuremate annuste juures. See hüpertroofia ei ole tõenäoliselt seotud ühegi patoloogiaga ja täheldati, et see on ravi katkestamisel pöörduv.

Kui koer neelab juhuslikult alla mitu Cardalise närimistabletti, ei ole sellele spetsiifilist antidooti või ravi. Seetõttu on soovitatav kutsuda esile oksendamise ja siis teha maoloputus (sõltuvalt riski hindamisest) ja jälgida elektrolüütide sisaldust. Tuleb tagada sümptomaatiline ravi, nt anda loomale vedelikku.

### **13. ERINÕUDED ETTEVAATUSABINÕUDE OSAS KASUTAMATA JÄÄNUD PREPARAADI VÕI JÄÄTMETE, KUI NEID TEKIB, HÄVITAMISEL**

Küsi palun oma loomaarstilt või apteekrilt, kuidas hävitatakse ravimeid, mida enam ei vajata. Need meetmed aitavad kaitsta keskkonda.

## 14. PAKENDI INFOLEHE VIIMASE KOOSKÕLASTAMISE KUUPÄEV

Üksikasjalikku teavet antud veterinaarravimi kohta leiab Euroopa Ravimiameti koduleheküljelt <http://www.ema.europa.eu>

## 15. LISAINFO

### Pakendi suurused

Tabletid on pakendatud 30 või 90 kaupa pudelitesse ja iga pudel paigutatud välimisse pappkarpi. Pudelid on varustatud lastekindlate korkidega.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

### **Farmakodünaamilised omadused**

Spironolaktoon ja tema aktiivsed metaboliidid (sealhulgas 7- $\alpha$ -tiometüülspironolaktoon ja kanrenoon) toimivad kui spetsiifilised aldosterooni antagonistid, seondudes konkureerivalt neerudes, südames ja veresoontes asuvate mineralokortikoidi retseptoritega. Neerudes inhibeerib spironolaktoon aldosteroonist tingitud naatriumpeetust, tuues kaasa naatriumi ja seejärel vee eritumise ning kaaliumipeetuse. Kaasnev ekstratsellulaarse mahu vähenemine vähendab südame eelkoormust ja vasaku vatsakese rõhku. Tulemuseks on südamefunktsiooni paranemine. Spironolaktoon ennetab kardiovaskulaarsüsteemis aldosterooni kahjulikke toimeid. Aldosteroon soodustab südamelihase fibroosi, müokardi ja veresoonte remodelleerumist ning endoteeli talitlushäiret, kuigi täpne toimemehhanism ei ole selgelt määratletud. Eksperimentaalsetes koertel tehtud mudelites näidati, et pikaajaline ravi aldosterooni antagonistidega ennetab progresseeruvat vasaku vatsakese talitlushäiret ja pidurdab vasaku vatsakese remodelleerumist kroonilise südamepuudulikkusega koertel.

Benasepriilvesinikkloriid on eelarvim, mis *in vivo* hüdrolüüsitakse aktiivseks metaboliidiks, benasepriilaadiks. Benasepriilaat on tugev ja selektiivne angiotensiini konverteeriva ensüümi (AKE) inhibiitor, takistades mitteaktiivse angiotensiin I konverteerimist aktiivseks angiotensiin II-ks. Seetõttu blokeeritakse angiotensiin II vahendatud toimed, sealhulgas nii arterite kui ka veenide ahenemine ning naatriumi- ja veepeetus neerude poolt.

Ravim põhjustab koertel pikaajalise plasma AKE aktiivsuse inhibeerimise rohkem kui 95% inhibitsiooni maksimaalse toime juures ja oluline aktiivsus (> 80%) püsib 24 tundi pärast manustamist. Spironolaktooni ja benasepriili kooslus on kasulik, sest mõlemad toimivad reniini-angiotensiini-aldosterooni süsteemile (RAAS), kuid kaskaadi erinevatel tasemetel.

Benasepriil takistab angiotensiin II moodustumist ning inhibeerib vasokonstriktiooni kahjulikke toimeid ja aldosterooni vabanemise stimulatsiooni. Kuid aldosterooni vabanemine ei ole AKE inhibiitorite poolt täielikult kontrollitav, sest angiotensiin II toodetakse ka mitte-AKE-radade, näiteks kümaaside poolt (nähtus, mida nimetatakse aldosterooni läbimurre). Aldosterooni vabanemist võivad stimuleerida ka teised tegurid peale angiotensiin II, eriti K<sup>+</sup> tõus või AKTH. Seega, et saavutada täielik RAAS-i üleaktiivsuse kahjustavate toimete inhibeerimine, mis ilmneb südamepuudulikkusega, on soovitatav kasutada koos AKE inhibiitoritega aldosterooni antagonistide, näiteks spironolaktooni, et spetsiifiliselt blokeerida aldosterooni aktiivsus (sõltumata allikast) läbi mineralokortikoidretseptorite konkureeriva antagonismi. Kliinilised katsed, milles uuriti südamepuudulikkusega koerte elulemust, näitasid, et fikseeritud kombinatsiooni kasutamine pikendas oodatavat eluiga ja 89% südamepuudulikkusesse suremuse riski langust nendel koertel, keda raviti spironolaktooni ja benasepriili (vesinikkloriidina) kombinatsiooniga võrreldes nende koertega, keda raviti ainult benasepriiliga (vesinikkloriidina) (suremus liigitati kui surm või eutanaasia seoses südamepuudulikkusega). Samuti võimaldas see kiiremat kõhast paranemist ja aktiivsust ning aeglasemat kõha, südamehelide ja isu halvenemist.

Ravi saavatel koertel võib täheldada kerget aldosteroonisisalduse suurenemist veres. See on tingitud tagasiside mehhanismide aktivatsioonist ilma kahjulike kliiniliste tagajärgedeta. Suurte annuste juures võib esineda annusest sõltuv neerupealiste *zona glomerulosa* hüpertroofia. Kroonilise degeneratiivse südameklapirikkega koerte väliuuringus näitas 85% koertest 3 kuu jooksul head ravisoostumust ( $\geq 90%$  väljakirjutatud tablettidest manustati edukalt).