

LIITE I
VALMISTEYHTEENVETO

1. ELÄINLÄÄKKEEN NIMI

Cardalis 2,5 mg/20 mg purutabletit koirille

Cardalis 5 mg/40 mg purutabletit koirille

Cardalis 10 mg/80 mg purutabletit koirille

2. LAADULLINEN JA MÄÄRÄLLINEN KOOSTUMUS

Jokainen purutabletti sisältää:

Vaikuttavat aineet:

	Benatseprilihydrokloridi (HCl) (benazeprili HCl)	Spironolaktoni (spironolactonum)
Cardalis 2,5 mg/20 mg tabletit	2,5 mg	20 mg
Cardalis 5 mg/40 mg tabletit	5 mg	40 mg
Cardalis 10 mg/80 mg tabletit	10 mg	80 mg

Apuaineet:

Täydellinen apuaineluettelo, katso kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Purutabletti

Suun kautta nautittavia ruskeita, soikeita, pureskeltavia, jakoviivalla varustettuja tabletteja.

Tabletit voidaan jakaa kahteen yhtä suureen osaan.

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Kohde-eläinlaji

Koira.

4.2 Käyttöaiheet kohde-eläinlajeittain

Kroonisesta degeneratiivisesta läppäsairaudesta johtuvan kongestiivisen sydämen vajaatoiminnan hoito koirilla silloin, kun samanaikainen nesteenoistoahoito on tarkoituksenmukainen.

4.3 Vasta-aiheet

Ei saa käyttää tiineyden tai imettämisen aikana (katso kohta 4.7)

Ei saa käyttää siitoskoirille tai siitokseen aiotuille koirille.

Ei saa käyttää koirille, joilla on hypoadrenokortisismi, hyperkalemia (veren kaliumrunsus) tai hyponatremia (veren natriumvajaus).

Ei saa antaa yhdessä steroideihin kuulumattomien tulehduskipulääkkeiden (NSAID) kanssa koirille, joilla on munuaisten vajaatoiminta.

Ei saa käyttää, jos esiintyy yliherkkyyttä angiotensiiniä muuttavan entsyymin (ACE-estäjät) estäjälle tai millekään apuaineelle.

Ei saa käyttää, jos on todettu sydämen vajaatoiminta, joka johtuu aortta- tai keuhkohtaumasta.

4.4 Erityisvaroitukset

Ei ole.

4.5 Käyttöön liittyvät erityisvarotoimet

Eläimiä koskevat erityiset varotoimet

Munuaisten toiminta ja seerumin kaliumpitoisuus on määritettävä ennen kuin hoito benatsepriililla ja spironolaktonilla aloitetaan, varsinkin koirilla, joilla saattaa olla hypoadrenokortisismi, hyperkalemia tai hyponatremia. Tällä lääkeaineyhdistelmällä suoritetuissa kliinisissä kokeissa koirilla ei havaittu hyperkalemian esiintyvyyden lisääntymistä, toisin kuin ihmisillä. Munuaisten toiminnan ja seerumin kaliumpitoisuuden säännöllistä seuranta suositellaan kuitenkin koirilla, joilla on munuaisten vajaatoimintaa, sillä niillä saattaa esiintyä lisääntynyt hyperkalemian vaara tällä valmisteella hoidettaessa.

Spironolaktonin antiandrogenisestä vaikutuksesta johtuen tätä eläinlääkevalmistetta ei suositella kasvaville koirille.

Kohde-eläimille tehdyssä turvallisuustutkimuksessa havaittiin kastroimattomilla uroskoirilla ohimenevää eturauhasen surkastumista hoidettaessa spironolaktonin suositellulla annoksella.

Valmistetta tulee käyttää varoen koirilla, joilla on maksan vajaatoiminta, koska se voi muuttaa spironolaktonin muuntumista maksassa.

Erytyiset varotoimenpiteet, joita eläinlääkevalmistetta antavan henkilön on noudatettava

Henkilöiden, jotka ovat yliherkkiä benatsepriilille tai spironolaktonille, tulee välttää kosketusta eläinlääkevalmisteen kanssa.

Raskaana olevien naisten tulisi erityisesti välttää vahingossa suun kautta tapahtuvaa altistusta, koska ACE-estäjien on todettu vaikuttavan syntymättömään lapseen.

Valmisteen nieleminen vahingossa saattaa etenkin lapsilla aiheuttaa haittavaikutuksia, kuten uneliaisuutta, pahoinvointia ja oksentelua ja ripulia, sekä ihottumaa.

Jos vahingossa nielet valmistetta, käänny välittömästi lääkärin puoleen ja näytä hänelle pakkausseloste tai myyntipäällys.

Pese kädet käytön jälkeen.

4.6 Haittavaikutukset (yleisyys ja vakavuus)

Oksentelua on raportoitu hyvin harvoin spontaaneissa (omaehtoisissa) raporteissa.

Haittavaikutusten esiintyvyys määritellään seuraavasti:

- hyvin yleinen (useampi kuin 1/10 hoidettua eläintä saa haittavaikutuksen)
- yleinen (useampi kuin 1 mutta alle 10 /100 hoidettua eläintä)
- melko harvinainen (useampi kuin 1 mutta alle 10 / 1000 hoidettua eläintä)
- harvinainen (useampi kuin 1 mutta alle 10 / 10.000 hoidettua eläintä)
- hyvin harvinainen (alle 1 / 10.000 hoidettua eläintä, mukaan lukien yksittäiset ilmoitukset)

4.7 Käyttö tiineyden, imetyksen tai muninnan aikana

Ei saa käyttää tiineyden tai imetyksen aikana. Sikiölle myrkyllisiä vaikutuksia (sikiön virtsateiden epämuodostuma) on todettu benatsepriilitutkimuksissa laboratorioeläimillä (rotta) pitoisuuksilla, jotka eivät vahingoita emää.

4.8 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Furosemidia on käytetty tämän benatsepriilihydrokloridi- ja spironolaktoniyhdistelmän kanssa koirilla, joilla on sydämen vajaatoiminta, ilman kliinisiä merkkejä haitallisista yhteisvaikutuksista.

Tämän eläinlääkevalmisteen samanaikainen anto muiden verenpainetta alentavien lääkkeiden (esim. kalsiumkanavasalpaajat, beetasalpaajat tai diureetit), anesteettien tai sedatiivien kanssa saattaa mahdollisesti johtaa lisääntyneeseen verenpaineen alenemiseen.

Tämän eläinlääkevalmisteen samanaikainen anto muun kaliumia säästävän lääkityksen (kuten beetasalpaajien, kalsiumkanavasalpaajien, angiotensiinireseptorien salpaajien) kanssa saattaa mahdollisesti johtaa hyperkalemiaan (katso kohta 4.5)

NSAID:ien samanaikainen käyttö tämän eläinlääkevalmisteen kanssa saattaa vähentää sen verenpainetta laskevaa vaikutusta, natriureettista vaikutusta ja lisätä seerumin kaliumpitoisuutta. Siksi koiria, joita hoidetaan samanaikaisesti jollain NSAID:lla, tulisi seurata tarkkaan ja niiden nestetasapainosta tulisi huolehtia.

Deoksikortikosteronin anto valmisteen kanssa saattaa johtaa spironolaktonin natriureettisten vaikutusten lievään vähenemiseen (virtsan natriumerityksen väheneminen).

Spironolaktoni vähentää digoksiinin poistumista ja lisää siten digoksiinin pitoisuutta plasmassa. Koska digoksiinin terapeutinen indeksi on hyvin kapea, on suositeltavaa seurata tarkkaan koiria, jotka saavat sekä digoksiinia että benatsepriilihydrokloridin ja spironolaktonin yhdistelmää.

Spironolaktoni saattaa aiheuttaa sekä sytokromi P450-entsyymien induktion että eston ja voi vaikuttaa muiden tätä aineenvaihduntareittiä käyttävien lääkkeiden metaboliaan. Siksi valmistetta tulisi käyttää varoen muiden eläinlääkevalmisteiden kanssa, jotka indusoivat tai estävät näitä entsyymejä tai joita nämä entsyymit metaboloivat.

4.9 Annostus ja antotapa

Tätä yhdistelmävalmistetta tulisi käyttää koirilla, jotka tarvitsevat molempia vaikuttavia aineita annettuina samanaikaisesti tällä määräännoksella.

Annetaan suun kautta.

Cardalis-purutabletteja tulisi antaa koiralle kerran päivässä annoksella 0,25 mg benatsepriilihydrokloridia ja 2 mg spironolaktonia painokiloa kohti seuraavan annostustaulukon mukaisesti.

Tabletit tulisi antaa ruuan kanssa, joko sekoitettuna pieneen ruokamäärään, joka annetaan koiralle juuri ennen pääruoka-annosta tai itse ruoka-annoksen seassa. Tabletit sisältävät naudanlihan makuista maustetta, jotta tabletit ovat maukkaampia. Degeneratiivisesta läppäsairaudesta kärsiville koirille tehty kenttätutkimus osoitti, että koirat söivät tabletit vapaaehtoisesti kokonaan 92 % antokerroista annettaessa tabletti ruoan kanssa tai ilman ruokaa.

Koiran elopaino

Annettavien tablettien vahvuus ja määrä:

(kg)	Cardalis 2,5 mg/20 mg purutabletit	Cardalis 5 mg/40 mg purutabletit	Cardalis 10 mg/80 mg purutabletit
2,5 - 5	½		
5 - 10	1		
10 - 20		1	
20 - 40			1
40 - 60			1 + ½
60 - 80			2

4.10 Yliannostus (oireet, hätätoimenpiteet, vastalääkkeet) (tarvittaessa)

Kun terveille koirille annettiin suositusannokseen verrattuna 10-kertainen annos (2,5 mg/kg benatsepriilihydrokloridia, 20 mg/kg spironolaktonia), havaittiin annoksesta riippuvia haittavaikutuksia (katso kohta 4.6).

Terveille koirille annetut päivittäiset yliannostukset eli 6-kertainen (1,5 mg/kg benatsepriilihydrokloridia ja 12 mg/kg spironolaktonia) ja 10-kertainen (2,5 mg/kg benatsepriilihydrokloridia ja 20 mg/kg spironolaktonia) suositeltuun annokseen verrattuna, johti vähäiseen annoksesta riippuvaan punasolutilavuuden laskuun.

Tämä hyvin lievä lasku oli ohimenevä, punasolutilavuus pysyi normaaleissa rajoissa ja löydöstä ei pidetty kliinisesti merkittävänä. Lisämunaisten keräsvyöhykkeen (*zona glomerulosa*) annoksesta riippuvaista mutta lievää kompensatorista fysiologista liikakasvua havaittiin myös kolminkertaisilla ja suuremmilla annoksilla suositeltuun annokseen verrattuna. Tämä liikakasvu ei näytä liittyvän mihinkään sairausprosessiin ja sen havaittiin palautuvan hoidon keskeyttämisen jälkeen.

Jos koira on syönyt vahingossa yliannoksen Cardalis-purutabletteja, määrättyä vastalääkettä tai hoitoa ei ole. Siksi on suositeltavaa oksennuttaa koira tai tehdä vatsahuuhtelu (riippuen riskiarviosta) ja seurata elektrolyyttejä. Lisäksi tulisi antaa oireenmukaista hoitoa, esim. nestehoitoa.

4.11 Varoaika

Ei oleellinen.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

Farmakoterapeuttinen ryhmä: reniini-angiotensiinijärjestelmään vaikuttavat lääkkeet, ACE-estäjät, yhdistelmät.

ATCvet koodi: QC09BA07

5.1 Farmakodynamiikka

Spironolaktoni ja sen aktiiviset metaboliitit (joihin kuuluvat 7- α -tiometyyli-spironolaktoni ja kanrenoni) toimivat spesifisinä aldosteroniantagonisteina sitoutumalla kilpailevasti munuaisissa, sydämessä ja verisuonissa sijaitseviin mineralokortikoidireseptoreihin. Munuaisissa spironolaktoni estää aldosteronin aiheuttaman natriumin pidätyksen ja siitä johtuvan natriumpitoisuuden nousun, veden erityksen lisääntymisen ja kaliumin pidätyksen. Seurauksena on solunulkoisen nestetilavuuden pieneneminen, mikä vähentää sydämen esikuormitusta ja vasemman eteisen painetta. Tuloksena on sydämen toiminnan tehostuminen. Spironolaktoni ehkäisee aldosteronin vahingollisia vaikutuksia sydän- ja verenkiertojärjestelmään. Aldosteroni lisää sydänlihaksen fibroosia, sydänlihaksen ja verisuonten uudelleen muotoutumista (remodelling) ja endoteelin toimintahäiriötä, vaikka sen toiminnan tarkkaa mekanismia ei vielä tarkasti tunneta. Koirilla tehdyissä kokeellisissa malleissa on osoitettu, että pitkäaikainen aldosteroniantagonistihoido ehkäisee vasemman kammion etenevää toimintahäiriötä ja vasemman kammion uudelleen muotoutumista koirilla, joilla on krooninen sydämen vajaatoiminta.

Benatsepriilihydrokloridi on aihiolääke, joka hydrolysoituu *in vivo* aktiiviseksi metaboliitiksi, benatseprilaatiksi. Benatseprilaatti on hyvin voimakas ja selektiivinen angiotensiiniä muuttavan entsyymin (ACE) estäjä ja siksi se estää inaktiivisen angiotensiini I:n muuttumisen aktiiviseksi angiotensiini II:ksi. Siksi se salpaa angiotensiini II:n välittämät vaikutukset, mukaan lukien sekä laskimojen että valtimojen supistuminen, munuaisen suorittama natriumin ja veden pidätys.

Valmiste saa koirilla aikaan pitkäkestoisen plasman ACE-aktiivisuuden eston, joka on huipussaan yli 95 % ja merkittävä vaikutus (> 80 %) kestää 24 tuntia annostelun jälkeen.

Spironolaktoni- ja benatsepriiliyhdistelmä on hyödyllinen, koska molemmat vaikuttavat reniini-angiotensiini-aldosteroni-järjestelmään (RAAS), mutta eri kohtiin tapahtumasarjassa.

Estämällä angiotensiini II:n muodostumista benatsepriili ehkäisee verisuonten supistumisen vahingollisia vaikutuksia ja aldosteronin vapautumisen stimulaatiota. ACE-estäjät eivät kuitenkaan täysin ehkäise aldosteronin vapautumista, koska angiotensiini-II:ta muodostuu myös ei-ACE-tapahtumasarjassa kuten kymaasin avulla (ilmiö nimeltään ”aldosterone breakthrough”). Aldosteronin eritystä voivat stimuloida myös muut tekijät kuin angiotensiini-II, kuten kohonnut K^+ - tai ACTH-pitoisuus. Jotta saataisiin sydämen vajaatoiminnan aikana tapahtuvan RAAS-järjestelmän yliaktiivisuuden vahingollisten vaikutusten täydellisempi esto, suositellaan aldosteroniantagonistien käyttöä, kuten spironolaktonia samanaikaisesti ACE-estäjien kanssa salpaamaan erityisesti aldosteronin aktiivisuutta (lähteestä riippumatta) mineralokortikoidireseptoreissa antagonismikilpailun avulla. Eloönjäämisaikaa selvittäneet kliiniset tutkimukset osoittivat, että lääkeaineyhdistelmä lisäsi odotettavissa olevaa elinikää koirilla, joilla oli kongestiivinen sydämen vajaatoiminta. Sydänkuolleisuuden suhteellinen riski väheni 89 %:lla koirilla, joita oli hoidettu spironolaktoni-benatsepriili(hydrokloridi) yhdistelmällä verrattuna koiriin, joita oli hoidettu ainoastaan benatsepriilillä(hydrokloridina) (kuolleisuus luokiteltiin kuolemaksi tai eutanasiaksi sydämen vajaatoiminnan vuoksi). Yskä ja aktiivisuus paranivat myös nopeammin ja sydänäänien ja ruokahalun huononeminen tapahtui hitaammin.

Hoidetuilla eläimillä voidaan todeta lievästi kohonnut veren aldosteronipitoisuus. Tämän arvellaan johtuvan takaisinkytkennän käynnistymisestä ilman vahingollisia kliinisiä vaikutuksia. Korkeilla annoksilla saattaa esiintyä annosriippuvaista lisämunuaisen keräsvyöhykkeen liikakasvua. Degeneratiivisesta läppäsairaudesta kärsivillä koirilla tehdyssä kenttätutkimuksessa 85,9 %:lla koirista todettiin hyvä hoitomyöntyvyys (≥ 90 % määrätystä tableteista annettiin onnistuneesti) kolmen kuukauden jakson kuluessa.

5.2 Farmakokinetiikka

Spironolaktonin farmakokinetiikka perustuu sen metaboliitteihin, koska emoyhdiste on epästabili analyysioissa.

Imeytyminen

Kun koirille annettiin spironolaktonia suun kautta, osoitettiin että kolme metaboliittia saavutti 32–49 % pitoisuuden annetusta annoksesta. Ruoka lisää biologista hyötyosuutta 80–90 %:iin. Suun kautta annettuna annosvälillä 2–4 mg/kg imeytyminen lisääntyy lineaarisesti.

Seitsemänä peräkkäisenä päivänä annettujen useiden 2 mg/kg spironolaktoniannosten (samanaikaisesti annettiin 0,25 mg/kg benatsepriilihydrokloridia) jälkeen ei havaittu kertymistä. Vakaassa tilassa keskimääräinen C_{max} oli ensisijaisille metaboliiteille, 7- α -tiometyyli-spironolaktonille 324 μ g/l (2 h annostelusta) ja kanrenonille 66 μ g/l (4 h annostelusta). Vakaa tila saavutetaan 2 päivässä.

Kun benatsepriilihydrokloridia annettiin suun kautta, benatsepriilin huippuarvot saavutetaan nopeasti ja ne laskevat äkkiä, koska maksan entsyymit metaboloivat lääkkeen osittain benatseprilaatiksi. Muuttumaton benatsepriili ja hydrofiiliset metaboliitit muodostavat loppuosan. Benatsepriilin systeeminen biologinen hyötyosuus on vaillinainen epätäydellisen imeytymisen ja alkureitin metabolian takia. Benatseprilaatin farmakokinetiikassa ei ole merkittävää eroa annettaessa benatsepriilia (hydrokloridina) ruokituille tai nälässä pidetyille koirille.

Kun benatsepriilihydrokloridia annettiin suun kautta seitsemänä peräkkäisenä päivänä useana 0,25 mg/kg annoksena (lisäksi 2 mg/kg spironolaktonia), benatsepriilin huippupitoisuus ($C_{max} = 52.4$ ng/ml) saavutettiin 1,4 tunnissa (T_{max}).

Jakaantuminen

7- α -tiometyyli-spirolaktonin keskimääräinen jakaantumistilavuus on noin 153 ja kanrenonin noin 177 litraa. Metaboliittien keskimääräiset viipymät (MRT) vaihtelevat välillä 9–14 tuntia ja ne ovat etupäässä jakautuneet ruoansulatuskanavaan, munuaisiin, maksaan ja lisämunuaisiin.

Benatsepriili ja benatseprilaatti jakautuvat nopeasti pääasiassa maksaan ja munuaisiin.

Biotransformaatio

Spirolaktoni metaboloituu nopeasti ja täydellisesti maksassa aktiiviseksi metaboliiteikseen 7- α -tiometyyli-spirolaktoniksi ja kanrenoniksi, jotka ovat koiran pääasialliset metaboliitit. Kun annettiin yhdessä benatsepriilihydrokloridia (0,25 mg/kg) ja spiroolaktonia (2 mg/kg), plasman terminaalivaiheen puoliintumisajat ($t_{1/2}$) olivat vastaavasti 7 tuntia kanrenonille ja 6 tuntia 7- α -tiometyyli-spirolaktonille.

Benatseprilaattipitoisuudet vähenevät kaksivaiheisesti: nopea alkuvaihe edustaa vapaan lääkeaineen poistumista, kun taas loppuvaihe heijastelee pääasiassa kudoksissa olevaan ACE:iin sitoutuneen benatseprilaatin vapautumista. Kun annettiin yhdessä spiroolaktonia (2 mg/kg) ja benatsepriilihydrokloridia (0,25 mg/kg), benatseprilaatin plasman terminaalivaiheen puoliintumisaika ($t_{1/2}$) oli 18 tuntia. Benatsepriili ja benatseprilaatti ovat laajasti sitoutuneet plasmaproteiineihin, ja kudoksista niitä löytyy pääasiassa maksasta ja munuaisista.

Benatsepriilin toistuva anto johtaa benatseprilaatin lievään kertymiseen elimistöön ja vakaa tila saavutetaan parissa päivässä.

Eliminaatio

Spirolaktoni erittyy pääasiassa metaboliitteina. Plasman puhdistusnopeus kanrenonista on 1,5 l/h/kg ja 7- α -tiometyyli-spirolaktonista 0,9 l/h/kg. Koiralle suun kautta annetusta radiomerkitystä spiroolaktoniannoksesta 70 % löytyy ulosteesta ja 20 % virtsasta.

Benatseprilaatti erittyy koirilla sappi- ja virtsateiden kautta. Munuaisten vajaatoiminta ei vaikuta benatseprilaatin puhdistumaan ja siksi benatsepriiliannoksen muuttaminen ei ole tarpeen munuaisten vajaatoiminnasta kärsivillä koirilla.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Laktoosimonohydraatti
Selluloosa, mikrokiteinen
Povidoni K30
Keinotekoinen liha-aromi
Sokeripuriste
Krospovidoni
Magnesiumstearaatti

6.2 Tärkeimmät yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kesto aika

Avaamattoman pakkauksen kesto aika: 2 vuotta.

Pakkauksen ensimmäisen avaamisen jälkeinen kesto aika: 6 kuukautta.

6.4. Säilytystä koskevat erityiset varotoimet

Tämä lääkevalmiste ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita.

6.5 Pakkaustyyppi ja sisäpakkauksen kuvaus

Valkoinen, turvasulkimella varustettu muovipullo (HDPE) pahvirasiassa.

Pakkauskoot: 30 tai 90 tablettia.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole markkinoilla.

6.6 Erityiset varotoimet käyttämättömien lääkevalmisteiden tai niistä peräisin olevien jättemateriaalien hävittämiselle

Käyttämättömät eläinlääkevalmisteet tai niistä peräisin olevat jättemateriaalit on hävitettävä paikallisten määräysten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

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

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

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

9. ENSIMMÄISEN MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/ UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Ensimmäisen myyntiluvan myöntämispäivämäärä: 23/07/2012
Uudistamispäivämäärä:

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Tätä eläinlääkevalmistetta koskevaa yksityiskohtaista tietoa on saatavilla Euroopan lääkeviraston verkkosivuilla osoitteessa <http://www.ema.europa.eu>.

MYYNTIÄ, TOIMITTAMISTA JA/TAI KÄYTTÖÄ KOSKEVA KIELTO

Ei oleellinen.

LIITE II

- A. ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVAT VALMISTAJAT**
- B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT TAI RAJOITUKSET**
- C. SELVITYS JÄÄMIEN ENIMMÄISMÄÄRISTÄ**

A. ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVAT VALMISTAJAT

Erän vapauttamisesta vastaavien valmistajien nimet ja osoitteet

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

Catalent Germany Schorndorf GmbH
Steinbeisstrasse 2
D-73614 Schorndorf
Saksa

Lääkevalmisteen painetussa pakkausselosteessa on ilmoitettava kyseisen erän vapauttamisesta vastaavan valmistusluvan haltijan nimi ja osoite.

B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT TAI RAJOITUKSET

Eläinlääkemääräys.

C. SELVITYS JÄÄMIEN ENIMMÄISMÄÄRISTÄ

Ei oleellinen.

LIITE III

MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT JA PAKKAUSSELOSTE

A. MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT

SEURAAVAT TIEDOT ON OLTAVA ULKOPAKKAUKSESSA

Pahvirasia – 1 pullo, jossa 30 tablettia
Pahvirasia – 1 pullo, jossa 90 tablettia

1. ELÄINLÄÄKKEEN NIMI

Cardalis 2,5 mg/20 mg purutabletti koirille
Cardalis 5 mg/40 mg purutabletti koirille
Cardalis 10 mg/80 mg purutabletti koirille

benatsepriilihydrokloridi/spironolaktoni

2. VAIKUTTAVAT AINEET

benatsepriilihydrokloridi 2,5 mg, spironolaktoni 20 mg
benatsepriilihydrokloridi 5 mg, spironolaktoni 40 mg
benatsepriilihydrokloridi 10 mg, spironolaktoni 80 mg

3. LÄÄKEMUOTO

Purutabletti

4. PAKKAUSKOKO

30 tablettia
90 tablettia

5. KOHDE-ELÄINLAJI

Koira

6. KÄYTTÖAIHEET

7. ANTOTAPA JA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

8. VAROAIKA

9. TARVITTAESSA ERITYISVAROITUS (ERITYISVAROITUKSET)

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

10. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP {KK/VVVV}

Käytä avattu pakkaus 6 kuukauden kuluessa.

11. SÄILYTYSOLOSUHTEET

12. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMÄN VALMISTEEN TAI LÄÄKEJÄTTEEN HÄVITTÄMISEKSI

Hävittäminen: lue pakkausseloste.

13. MERKINTÄ “ELÄIMILLE”, TOIMITTAMISLUOKITTELU SEKÄ TOIMITTAMISEN JA KÄYTÖN EHDOT JA RAJOITUKSET, JOS TARPEEN

Eläimille. Reseptivalmiste.

14. MERKINTÄ “EI LASTEN NÄKYVILLE EIKÄ ULOTTUVILLE.”

Ei lasten näkyville eikä ulottuville.

15. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

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

16. MYYNTILUPIEN NUMEROT

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

17. VALMISTAJAN ERÄNUMERO

Lot {numero}

**PIENISSÄ SISÄPAKKAUSYKSIKÖISSÄ ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT
TIEDOT**

30 tabletin pullo
90 tabletin pullo

1. ELÄINLÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Cardalis 2,5 mg/20 mg purutabletti koirille
Cardalis 5 mg/40 mg purutabletti koirille
Cardalis 10 mg/80 mg purutabletti koirille

benatsepriilihydrokloridi/spironolaktoni

2. VAIKUTTAVIEN AINEIDEN MÄÄRÄT

benatsepriilihydrokloridi 2,5 mg, spironolaktoni 20 mg
benatsepriilihydrokloridi 5 mg, spironolaktoni 40 mg
benatsepriilihydrokloridi 10 mg spironolaktoni 80 mg

3. SISÄLLÖN PAINO, TILAVUUS TAI ANNOSMÄÄRÄ

30 tablettia
90 tablettia

4. ANTOREITIT

5. VAROAIKA (VAROAJAT)

6. ERÄNUMERO

Lot {numero}

7. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP {KK/VVVV}

8. MERKINTÄ “ELÄIMILLE”

Eläimille.

B. PAKKAUSSELOSTE

PAKKAUSSELOSTE

Cardalis 2,5 mg/20 mg purutabletti koirille

Cardalis 5 mg/40 mg purutabletti koirille

Cardalis 10 mg/80 mg purutabletti koirille

1. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE SEKÄ ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVAN VALMISTAJAN NIMI JA OSOITE EUROOPAN TALOUSALUEELLA, JOS ERI

Myyntiluvan haltija:

Ceva Santé Animale

10, av. de La Ballastière

33500 Libourne

Ranska

Erän vapauttamisesta vastaavat valmistajat:

Ceva Santé Animale

Z.I. Très le Bois

22600 Loudéac

Ranska

Catalent Germany Schorndorf GmbH

Steinbeisstrasse 2

73614 Schorndorf

Saksa

2. ELÄINLÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Cardalis 2,5 mg/20 mg purutabletti koirille

Benatsepriilihydrokloridi 2,5 mg, spironolaktoni 20 mg

Cardalis 5 mg/40 mg purutabletti koirille

Benatsepriilihydrokloridi 5 mg, spironolaktoni 40 mg

Cardalis 10 mg/80 mg purutabletti koirille

Benatsepriilihydrokloridi 10 mg, spironolaktoni 80 mg

3. VAIKUTTAVAT JA MUUT AINEET

Jokainen purutabletti sisältää:

	Benatsepriilihydrokloridi (HCl) (benazeprili HCl)	Spironolaktoni (spironolactonum)
Cardalis 2,5 mg/20 mg tabletit	2,5 mg	20 mg
Cardalis 5 mg/40 mg tabletit	5 mg	40 mg
Cardalis 10 mg/80 mg tabletit	10 mg	80 mg

Tabletti on suun kautta nautittava, ruskea, pitkulainen, siinä on jakoviiva ja se on pureskeltava.

4. KÄYTTÖAIHEET

Kroonisesta degeneratiivisesta läppäsairaudesta johtuvan kongestiivisen sydämen vajaatoiminnan hoito koirilla silloin, kun samanaikainen nesteentoistohoito on tarkoituksenmukainen.

5. VASTA-AIHEET

Ei saa käyttää tiineyden tai imetyksen aikana (katso kohta "Tiineys ja imetys").

Ei saa käyttää siitoskoirille tai siitokseen tarkoitetuille koirille.

Ei saa käyttää koirille, joilla on lisämunuaisten vajaatoiminta, hyperkalemia (veren kaliumrunsas) tai hyponatremia (veren natriumvajausta).

Ei saa antaa yhdessä steroideihin kuulumattomien tulehduskipulääkkeiden (NSAID) kanssa koirille, joilla on munuaisten vajaatoiminta.

Ei saa käyttää, jos esiintyy yliherkkyyttä angiotensiiniä muuttavan entsyymin (ACE-estäjät) estäjälle tai millekään apuaineelle.

Ei saa käyttää, jos on todettu sydämen vajaatoiminta, joka johtuu aortan tai keuhkojen ahtaumasta.

6. HAITTAVAIKUTUKSET

Oksentelua on raportoitu hyvin harvoin spontaaneissa (omaehtoisissa) raporteissa.

Haittavaikutusten esiintyvyys määritellään seuraavasti:

- hyvin yleinen (useampi kuin 1/10 hoidettua eläintä saa haittavaikutuksen)
- yleinen (useampi kuin 1 mutta alle 10 /100 hoidettua eläintä)
- melko harvinainen (useampi kuin 1 mutta alle 10 / 1000 hoidettua eläintä)
- harvinainen (useampi kuin 1 mutta alle 10 / 10.000 hoidettua eläintä)
- hyvin harvinainen (alle 1 / 10.000 hoidettua eläintä, mukaan lukien yksittäiset ilmoitukset).

Jos havaitset haittavaikutuksia, myös sellaisia joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa, tai olet sitä mieltä että lääke ei ole tehonnut, ilmoita asiasta eläinlääkärillesi.

7. KOHDE-ELÄINLAJIT

Koira.

8. ANNOSTUS, ANTOREITIT JA ANTOTAVAT KOHDE-ELÄINLAJEITTAIN

Tätä yhdistelmävalmistetta tulee antaa vain koirille, jotka tarvitsevat molempia vaikuttavia aineita annettuina samanaikaisesti tällä määräännoksella.

Suun kautta.

Cardalis-purutabletteja tulisi antaa koiralle kerran päivässä annoksella 0,25 mg benatsepriilihydrokloridia ja 2 mg spironolaktonia painokiloa kohti seuraavan annostustaulukon mukaisesti.

Elopaino (kg)	Annettavien tablettien vahvuus ja määrä:		
	Cardalis 2,5 mg/20 mg purutablettia	Cardalis 5 mg/40 mg purutablettia	Cardalis 10 mg/80 mg purutablettia
2,5 – 5	½		
5 – 10	1		
10 – 20		1	
20 – 40			1
40 – 60			1 + ½
60 – 80			2

9. ANNOSTUSOHJEET

Tabletit tulisi antaa joko sekoitettuina pieneen koiralle annettavaan ruokamäärään juuri ennen pääruoka-annosta tai itse ruoka-annoksen seassa. Tabletit sisältävät naudanlihan makuista maustetta, jotta tabletit ovat maukkaampia. Degeneratiivisesta läppäsairaudesta kärsiville koirille tehty kenttätutkimus osoitti, että koirat nauttivat tabletit vapaaehtoisesti kokonaan 92 % antokerroista annettaessa tabletti ruoan kanssa tai ilman ruokaa.

10. VAROAIKA (VAROAJAT)

Ei oleellinen.

11. SÄILYTYSOLOSUHTEET

Ei lasten näkyville eikä ulottuville.

Tämä lääkevalmiste ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita.

Älä käytä tätä eläinlääkevalmistetta viimeisen käyttöpäivämäärän jälkeen, joka on ilmoitettu pullossa.

Avatun pakkauksen kestoaika ensimmäisen avaamisen jälkeen: 6 kuukautta.

12. ERITYISVAROITUKSET

Eläimiä koskevat erityiset varoitimet:

Munuaisten toiminta ja seerumin kaliumpitoisuus on määritettävä ennen kuin hoito benatseprililla ja spironolaktonilla aloitetaan, varsinkin koirilla, joilla saattaa olla hypoadrenokortisismi, hyperkalemia tai hyponatremia. Tällä lääkeaineyhdistelmällä suoritetuissa kliinisissä kokeissa koirilla ei havaittu hyperkalemian esiintyvyyden lisääntymistä, toisin kuin ihmisillä. Munuaisten toiminnan ja seerumin kaliumpitoisuuden säännöllistä seuranta suositellaan kuitenkin koirille, joilla on munuaisten vajaatoimintaa, sillä niillä saattaa esiintyä lisääntynyt hyperkalemian vaara tällä valmisteella hoidettaessa.

Spironolaktonin antiandrogenisesta (uroshormonien vastainen) vaikutuksesta johtuen tätä eläinlääkevalmistetta ei suositella kasvaville koirille.

Kohde-eläimille tehdystä turvallisuustutkimuksessa havaittiin kastroimattomilla uroskoirilla ohimenevää eturauhasen surkastumista hoidettaessa spironolaktonin suositellulla annoksella.

Valmistetta on käytettävä varoen koirilla, joilla on maksan vajaatoimintaa, koska se voi muuttaa spironolaktonin muuntumista maksassa.

Erityiset varotoimenpiteet, joita eläinlääkevalmistetta antavan henkilön on noudatettava:

Henkilöiden, jotka ovat yliherkkiä benatsepriilille tai spironolaktonille, tulee välttää kosketusta eläinlääkevalmisteen kanssa.

Raskaana olevien naisten tulisi erityisesti välttää vahingossa suun kautta tapahtuvaa altistusta, koska ACE-estäjien on todettu vaikuttavan syntymättömään lapseen.

Valmisteen nieleminen vahingossa saattaa etenkin lapsilla aiheuttaa haittavaikutuksia kuten uneliaisuutta, pahoinvointia ja oksentelua ja ripulia, sekä ihottumaa.

Jos vahingossa nielet valmistetta, käänny välittömästi lääkärin puoleen ja näytä hänelle pakkausseloste tai myyntipäällys.

Pese kädet käytön jälkeen.

Tiineys ja imetys:

Älä käytä tiineyden tai imetyksen aikana. Sikiölle myrkyllisiä vaikutuksia (sikiön virtsateiden epämuodostuma) on todettu benatsepriilitutkimuksissa laboratorioeläimillä (rotta) pitoisuuksilla, jotka eivät vahingoita emää.

Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset:

Furosemidia on käytetty tämän benatsepriilihydrokloridi- ja spironolaktoniyhdistelmän kanssa koirilla, joilla on sydämen vajaatoiminta ilman kliinisiä merkkejä haitallisista yhteisvaikutuksista.

Eläinlääkevalmisteen samanaikainen anto muiden verenpainetta alentavien aineiden (esim. kalsiumkanavasalpaajat, beetasalpaajat tai diureetit), nukutus- tai rauhoitusaineiden kanssa saattaa mahdollisesti johtaa lisääntyneeseen verenpaineen alenemiseen.

Tämän eläinlääkevalmisteen samanaikainen anto muun kaliumia säästävän lääkityksen (kuten beetasalpaajat, kalsiumkanavasalpaajat, angiotensiinireseptorien salpaajat) kanssa saattaa mahdollisesti johtaa hyperkalemiaan (katso kohta "Käyttöön liittyvät erityisvarotoimet eläimillä").

Tämän eläinlääkevalmisteen samanaikainen käyttö NSAID:ien kanssa saattaa vähentää sen verenpainetta alentavaa vaikutusta ja lisätä natriumeritystä ja seerumin kaliumpitoisuutta. Siksi koiria, joita hoidetaan samanaikaisesti jollain NSAID:lla, tulisi seurata tarkkaan ja niiden nestetasapainosta tulisi huolehtia.

Deoksikortikosteronin anto valmisteen kanssa saattaa johtaa spironolaktonin natriureettisten vaikutusten (virtsan natriumerityksen väheneminen) lievään vähentymiseen.

Spironolaktoni vähentää digoksiinin poistumista ja lisää siten digoksiinin pitoisuutta plasmassa. Koska digoksiinin terapeutinen indeksi on hyvin kapea, on suositeltavaa seurata tarkkaan koiria, jotka saavat sekä digoksiinia että benatsepriilihydrokloridin ja spironolaktonin yhdistelmää.

Spironolaktoni saattaa aiheuttaa sekä sytokromi P450-entsyymien induktion että eston ja voi täten vaikuttaa näitä metaboliareittejä käyttävien lääkkeiden metaboliaan. Siksi valmistetta tulisi käyttää varoen muiden eläinlääkevalmisteiden kanssa, jotka indusoivat tai estävät näitä entsyymejä tai joita nämä entsyymit metaboloivat.

Yliannostus (oireet, hätätoimenpiteet, vastalääkkeet):

Kun terveille koirille annettiin suositusannokseen verrattuna 10-kertainen annos (painokiloa kohti 2,5 mg benatsepriilihydrokloridia, 20 mg spironolaktonia), havaittiin annoksesta riippuvia haittavaikutuksia (katso kohta "Haittavaikutukset").

Terveille koirille annetut päivittäiset yliannostukset eli 6-kertainen (painokiloa kohti 1,5 mg benatsepriilihydrokloridia ja 12 mg spironolaktonia) ja 10-kertainen (painokiloa kohti 2,5 mg benatsepriilihydrokloridia ja 20 mg spironolaktonia) suositeltuun annokseen verrattuna, johti vähäiseen annoksesta riippuvaiseen punasolutilavuuden laskuun. Tämä hyvin lievä lasku oli kuitenkin ohimenevä, punasolutilavuus pysyi normaaleissa rajoissa ja löydöstä ei pidetty kliinisesti merkittävänä.

Havaittiin myös lisämunuaisten keräsvyöhykkeen (zona glomerulosa) annoksesta riippuvaista, mutta lievää kompensatorista fysiologista liikakasvua 3-kertaisilla ja suuremmilla annoksilla suositeltuun annokseen verrattuna. Tämä liikakasvu ei näytä liittyvän mihinkään sairausprosessiin ja sen havaittiin palautuvan hoidon keskeyttämisen jälkeen.

Jos koira on syönyt vahingossa liian monta Cardalis-purutablettia, erityistä vastalääkettä tai hoitokeinoa ei ole. Siksi suositellaan oksennuttamista tai vatsahuuhtelua (riskiarvion perusteella) ja elektrolyyttien seurantaa. Lisäksi tulisi antaa oireenmukaista hoitoa, esim. nestehoitoa.

13. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMÄN VALMISTEEN TAI LÄÄKEJÄTTEEN HÄVITTÄMISEKSI

Kysy käyttämättömien lääkkeiden hävittämisestä eläinlääkäriltäsi tai apteekista. Nämä toimenpiteet on tarkoitettu ympäristön suojelemiseksi.

14. PÄIVÄMÄÄRÄ, JOLLOIN PAKKAUSSELOSTE ON VIIMEKSI HYVÄKSYTTY

Tätä eläinlääkevalmistetta koskevia yksityiskohtaisia tietoja on saatavilla Euroopan lääkeviraston verkkosivuilla osoitteessa: <http://www.ema.europa.eu>.

15. MUUT TIEDOT

Pakkauskoost

Tabletit toimitetaan pahvirasiaan pakatuissa 30 tai 90 tablettia sisältävissä pulloissa, joissa on turvasuljin.

Kaikkia pakkauskoostoja ei välttämättä ole markkinoilla.

Farmakodynamiikka

Spironolaktoni ja sen aktiiviset metaboliitit (joihin kuuluvat 7- α -tiometyyli-spironolaktoni ja kanrenoni) toimivat spesifisinä aldosteroniantagonisteina sitoutumalla kilpailevasti munuaisissa, sydämessä ja verisuonissa sijaitseviin mineralokortikoidireseptoreihin. Munuaisissa spironolaktoni estää aldosteronin aiheuttaman natriumin pidätyksen ja siitä johtuvan natriumpitoisuuden nousun, veden erityksen lisääntymisen ja kaliumin pidätyksen. Seurauksena on solunulkoisen nestetilavuuden pieneneminen, mikä vähentää sydämen esikuormitusta ja vasemman eteisen painetta. Tuloksena on sydämen toiminnan tehostuminen. Spironolaktoni ehkäisee aldosteronin vahingollisia vaikutuksia sydän- ja verenkiertojärjestelmään. Aldosteroni lisää sydänlihaksen fibroosia, sydänlihaksen ja verisuonten uudelleen muotoutumista (remodelling) ja endoteelin toimintahäiriötä, vaikka sen toiminnan tarkkaa mekanismia ei vielä tarkasti tunneta. Koirilla tehdyissä kokeellisissa malleissa on osoitettu, että pitkäaikainen aldosteroniantagonistihoido ehkäisee vasemman kammion etenevää toimintahäiriötä ja vasemman kammion uudelleen muotoutumista koirilla, joilla on krooninen sydämen vajaatoiminta.

Benatsepriilihydrokloridi on aihiolääke, joka hydrolysoituu *in vivo* aktiiviseksi metaboliitiksi, benatseprilaatiksi. Benatseprilaatti on hyvin voimakas ja selektiivinen angiotensiiniä muuttavan entsyymin (ACE) estäjä ja siksi se estää inaktiivisen angiotensiini I:n muuttumisen aktiiviseksi angiotensiini II:ksi. Siksi se salpaa angiotensiini II:n välittämät vaikutukset, mukaan lukien sekä laskimojen että valtimojen supistuminen, munuaisen suorittama natriumin ja veden pidätys.

Valmiste saa koirilla aikaan pitkäkestoisen plasman ACE-aktiivisuuden eston, joka on huipussaan yli 95 % ja merkittävä vaikutus (> 80 %) kestää 24 tuntia annostelun jälkeen.

Spironolaktoni- ja benatsepriiliyhdistelmä on hyödyllinen, koska molemmat vaikuttavat reniini-angiotensiini-aldosteroni-järjestelmään (RAAS), mutta eri kohtiin tapahtumasarjassa.

Estämällä angiotensiini II:n muodostumista benatsepriili ehkäisee verisuonten supistumisen vahingollisia vaikutuksia ja aldosteronin vapautumisen stimulaatiota. ACE-estäjät eivät kuitenkaan täysin ehkäise aldosteronin vapautumista, koska angiotensiini-II:ta muodostuu myös ei-ACE-tapahtumasarjassa kuten kymaasin avulla (ilmiö nimeltään ”aldosterone breakthrough”). Aldosteronin eritystä voivat stimuloida myös muut tekijät kuin angiotensiini-II, kuten kohonnut K^+ - tai ACTH-pitoisuus. Jotta saataisiin sydämen vajaatoiminnan aikana tapahtuvan RAAS-järjestelmän yliaktiivisuuden vahingollisten vaikutusten täydellisempi esto, suositellaan aldosteroniantagonistien käyttöä, kuten spironolaktonia samanaikaisesti ACE-estäjien kanssa salpaamaan erityisesti

aldosteronin aktiivisuutta (lähteestä riippumatta) mineralokortikoidireseptoreissa antagonismikilpailun avulla. Eloonsäämisaikaa selvittäneet kliiniset tutkimukset osoittivat, että lääkeaineyhdistelmä lisäsi odotettavissa olevaa elinikää koirilla, joilla oli kongestiivinen sydämen vajaatoiminta.

Sydänkuolleisuuden suhteellinen riski väheni 89 %:lla koirilla, joita oli hoidettu spironolaktoni-benatsepriili(hydrokloridi) yhdistelmällä verrattuna koiriin, joita oli hoidettu ainoastaan benatsepriilillä(hydrokloridina) (kuolleisuus luokiteltiin kuolemaksi tai eutanasiaksi sydämen vajaatoiminnan vuoksi). Yskä ja aktiivisuus paranivat myös nopeammin ja sydänäänten ja ruokahalun huononeminen tapahtui hitaammin.

Hoidetuilla eläimillä voidaan todeta lievästi kohonnut veren aldosteronipitoisuus. Tämän arvellaan johtuvan takaisinkytkennän käynnistymisestä ilman vahingollisia kliinisiä vaikutuksia. Korkeilla annoksilla saattaa esiintyä annosriippuvaista lisämunuaisen keräsvyöhykkeen liikakasvua.

Degeneratiivisesta läppäsairaudesta kärsivillä koirilla tehdyssä kenttätutkimuksessa 85,9 %:lla koirista todettiin hyvä hoitomyöntyvyys (≥ 90 % määrättyistä tableteista annettiin onnistuneesti) kolmen kuukauden jakson kuluessa.