

LIETOŠANAS INSTRUKCIJA
Cardalis 2,5 mg/20 mg košķajamās tabletes suņiem
Cardalis 5 mg/40 mg košķajamās tabletes suņiem
Cardalis 10 mg/80 mg košķajamās tabletes suņiem

**1. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA UN RAŽOŠANAS LICENCES
TURĒTĀJA, KURŠ ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI, NOSAUKUMS UN ADRESE, JA
DAŽĀDI**

Reģistrācijas apliecības īpašnieks:

Ceva Santé Animale
10, av. de La Ballastière
33500 Libourne
Francija

Par sērijasizlaidi atbildīgais ražotājs:

Ceva Santé Animale
Z.I. Très le Bois
22600 Loudéac
Francija

Catalent Germany Schorndorf GmbH
Steinbeisstrasse 2
73614 Schorndorf
Vācija

2. VETERINĀRO ZĀĻU NOSAUKUMS

Cardalis 2,5 mg/20 mg košķajamās tabletes suņiem
Benazeprilahidrohlorīds 2,5 mg, spironolaktons 20 mg

Cardalis 5 mg/40 mg košķajamās tabletes suņiem
Benazeprila hidrohlorīds 5 mg, spironolaktons 40 mg

Cardalis 10 mg/80 mg košķajamās tabletes suņiem
Benazeprila hidrohlorīds 10 mg, spironolaktons 80 mg

3. AKTĪVO VIELU UN CITU VIELU NOSAUKUMS

Katra košķajamā tablete satur:

	Benazeprila hidrohlorīds (HCl) (benazeprilum HCl)	Spironolaktons (spironolactonum)
Cardalis 2,5 mg/20 mg tabletes	2,5 mg	20 mg
Cardalis 5 mg/40 mg tabletes	5 mg	40 mg
Cardalis 10 mg/80 mg tabletes	10 mg	80 mg

Brūnas, iegarenas formas košķajamās tablets ar garšu un dalījuma līniju.

4. INDIKĀCIJA (-S)

Sastrēguma sirds mazspējas ārstēšanai, ko izraisa hroniska vārstuļu deģeneratīvā slimība suņiem (pēc nepieciešamības, var lietot papildus diurētiskos līdzekļus).

5. KONTRINDIKĀCIJAS

Nelietot grūsnības un laktācijas laikā (skatīt punktu “Lietošana grūsnības, laktācijas vai dēšanas laikā”).

Nelietot vaislas suņiem vai suņiem, kas paredzēti vaislai.

Nelietot suņiem ar hipoadrenokorticismu, hiperkaliēmiju vai hiponatriēmiju.

Nelietot vienlaicīgi ar nesteroīdajiem pretiekaisuma līdzekļiem suņiem ar nieru mazspēju.

Nelietot gadījumos, ja konstatēta pastiprināta jutība pret angiotensīnu konvertējošā enzīma inhibitoriem (AKE inhibitoriem) vai pret kādu no palīgvielām.

Nelietot sirds asiņu atteces traucējumu gadījumā aortas vai plaušu artērijas stenozes dēļ.

6. IESPĒJAMĀS BLAKUSPARĀDĪBAS

Ļoti reti blakusparādību ziņojumos tiek ziņots par vemšanu, diareju un niezi.

Veterināro zāļu blakusparādību sastopamības biežums norādīts sekojošā secībā:

- ļoti bieži (vairāk nekā 1 no 10 ārstētajiem dzīvniekiem novērota(-s) nevēlama(-s) blakusparādība(s);
- bieži (vairāk nekā 1, bet mazāk nekā 10 dzīvniekiem no 100 ārstētajiem dzīvniekiem);
- retāk (vairāk nekā 1, bet mazāk nekā 10 dzīvniekiem no 1000 ārstētajiem dzīvniekiem);
- reti (vairāk nekā 1, bet mazāk nekā 10 dzīvniekiem no 10000 ārstētajiem dzīvniekiem);
- ļoti reti (mazāk nekā 1 dzīvniekam no 10000 ārstētajiem dzīvniekiem, ieskaitot atsevišķus ziņojumus).

Ja novērojat jebkuras būtiskas blakusparādības vai citu iedarbību, kas nav minētas šajā lietošanas instrukcijā, lūdzu, informējet par tām savu veterinārārstu.

7. MĒRĶA SUGAS

Suņi.

8. DEVAS ATKARĪBĀ NO DZĪVNIEKU SUGAS, LIETOŠANAS VEIDA UN METODES

Šīs fiksētās kombinācijas zāles ir jālieto tikai suņiem, kam nepieciešams saņemt abas aktīvās vielas vienlaicīgi un fiksētā devā.

Iekšķīgai lietošanai.

Cardalis košķājamās tabletēs suņiem lietot iekšķīgi vienreiz dienā devā 0,25 mg benazeprila hidrohlorīda (HCL) uz 1 kg ķermeņa svara un 2 mg spironolaktona uz 1 kg ķermeņa svara, saskaņā ar sekojošu devu tabulu.

Suņa ķermēņa svars (kg)	Nepieciešamais tablešu daudzums un stiprums:		
	Cardalis 2,5 mg/20 mg košlājamās tabletēs	Cardalis 5 mg/40 mg košlājamās tabletēs	Cardalis 10 mg/80 mg košlājamās tabletēs
2,5 - 5	½		
5 - 10	1		
10 - 20		1	
20 - 40			1
40 - 60			1 + ½
60 - 80			2

9. IETEIKUMI PAREIZAI LIETOŠANAI

Tabletes jālieto kopā ar barību – vai nu pirms galvenās ēdienreizes sajauktas kopā ar nelielu barības daudzumu vai tieši ēšanas laikā. Lai uzlabotu garšas īpašības, tabletēm pievienots liellopu gaļas aromatizētājs. Lauka pētījumos suņi ar hronisku vārstuļu degeneratīvo slimību, 92% gadījumu brīvprātīgi uzņēma tabletēs, kas tika dotas kopā ar barību vai bez tās.

10. IEROBEŽOJUMU PERIODS(-I) DZĪVNIEKU PRODUKCIJAS IZMANTOŠANĀ

Nav piemērojams.

11. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NORĀDĪJUMI

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

Šīm veterinārajām zālēm nav nepieciešami īpaši uzglabāšanas apstākļi.

Nelietot šīs veterinārās zāles, ja beidzies derīguma termiņš, kas norādīts uz flakona.

Derīguma termiņš pēc flakona atvēršanas: 6 mēneši.

12. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI

Īpaši piesardzības pasākumi lietojot dzīvniekiem:

Pirms ārstēšanas uzsākšanas ar benazeprilu (hidrohlorīda) un spironolaktonu jāizvērtē niero darbība un kālija līmenis serumā, īpaši suņiem ar iespējamu hipoadrenokorticismu, hiperkaliēmiju un hiponatriēmiju. Atšķirībā no cilvēkiem suņiem lietojot šo zāļu kombināciju, klīnisko pētījumu laikā netika novērota hiperkaliēmija. Tomēr suņiem ar niero darbības traucējumiem ir ieteicama regulāra niero darbības kontrole un kālija līmeņa kontrole serumā, jo šo zāļu lietošana var palielināt hiperkaliēmijas risku.

Spiرونolaktona antiandrogēnās ietekmes dēļ nav ieteicams lietot šīs veterinārās zāles augošiem suņiem.

Mērķa dzīvnieku drošuma pētījumos tika novērota atgriezeniska prostatas atrofija visiem vīriešu kārtas suņiem, kas ārstēti ar spironolaktonu ieteicamajā devā.

Suņiem ar aknu darbības traucējumiem zāles jālieto piesardzīgi, jo var tikt traucēta spironolaktona biotransformācija aknās.

Īpaši piesardzības pasākumi, kas jāievēro personai, kura lieto veterinārās zāles dzīvnieku ārstēšanai:

Personām ar zināmu pastiprinātu jutību pret benazeprilu vai spironolaktonu vajadzētu izvairīties no saskares ar šīm veterinārajām zālēm.

Grūtniecēm jāievēro īpaši piesardzības pasākumi, lai izvairītos no nejaušas AKE inhibitoru norīšanas, jo tas var negatīvi ietekmēt nedzimušo bērnu grūtniecības laikā.

Ja notikusi nejauša (gadījuma rakstura) norīšana, nekavējoties meklēt medicīnisko palīdzību un uzrādīt lietošanas instrukciju vai iepakojuma marķējumu ārstam.

Mazgāt rokas pēc šo zāļu lietošanas.

Grūsnība un laktācija:

Nelietot grūsnības un laktācijas laikā. Laboratoriskajos pētījumos ar žurkām tika konstatēta benazeprila embriotsiska ietekme (augļa urīntrakta anatomiskas izmaiņas), lietojot to devās, kas nav maternotoksiskas.

Mijedarbība ar citām zālēm un citi mijedarbības veidi:

Suņiem ar sirds mazspēju, lietojot benazeprila hidrohlorīda un spironolaktona kombināciju kopā ar furosemīdu, nevēlamas reakcijas netika novērotas.

Vienlaicīga šo zāļu lietošana ar citiem antihipertensīviem līdzekļiem (kā kalcija kanālu blokatori, β -blokatori vai diurētiskie līdzekļi), anestēzijas vai sedatīviem līdzekļiem var radīt pastiprinātu hipotensīvu ietekmi.

Vienlaicīga šo zāļu lietošana ar citiem kāliju saistošiem līdzekļiem (kā β -blokatori, kalcija kanālu blokatori, angiotensīna receptoru blokatori) var radīt hiperkaliēmiju (skat. punktu ”Īpaši piesardzības pasākumi lietojot dzīvniekiem”).

Vienlaicīga nesteroīdo pretiekaisuma līdzekļu lietošana kopā ar šīm zālēm var samazināt to antihipertensīvo iedarbību, tā natriurētisko efektu un palielināt kālijā līmeni serumā. Tāpēc suņi, kuri vienlaikus saņem nesteroīdos pretiekaisuma līdzekļus, rūpīgi jāuzrauga un tiem jānodrošina atbilstošs ūdens daudzums.

Deoksikorikosterona lietošana vienlaicīgi ar šīm zālēm var radīt nelielu spironolaktona natriurētiskās iedarbības mazināšanos (samazināta nātrija izvadīšana ar urīnu).

Spiرونolaktons samazina digoksīna izvadīšanu un tādejādi paaugstina digoksīna koncentrāciju plazmā. Tā kā digoksīna terapeitiskās robežas ir ļoti šuras, ir ieteicams rūpīgi uzraudzīt suņus, kas saņem digoksīnu un benazeprila hidrohlorīda un spironolaktona kombināciju.

Spiرونolaktons var gan pastiprināt, gan kavēt citohroma P450 fermentu veidošanos un var ietekmēt citu, šajos vielmaiņas procesos iesaistīto, vielu metabolismu. Tādēļ šīs zāles jālieto uzmanīgi, ja vienlaikus tiek lietotas citas zāles, kas ietekmē šo fermentu vielmaiņu.

Pārdozēšana (simptomi, rīcība ārkārtas situācijā, antidoti), ja nepieciešams:

10 reizes pārsniedzot ieteicamo devu (2,5mg/kg ķermeņa svara benazeprilahidrohlorīda, 20 mg/kg ķermeņa svara spironolaktona) veseliem suņiem, netika novērotas nekādas no devas atkarīgas blakusparādības (skat. punktu „Iespējamās blakusparādības”).

Veseliem suņiem, lietojot devu, kas 6 reizes (1,5 mg/kg ķermeņa svara benazeprila hidrohlorīda un 12 mg/kg ķermeņa svara spironolaktona) un 10 reizes (2,5 mg/kg ķermeņa svara benazeprila hidrohlorīda un 20mg/kg ķermeņa svara spironolaktona) pārsniedza ieteicamo devu, novēroja nelielu eritrocītu masas samazināšanos. Tomēr šī nelielā samazināšanās bija pārejoša un rādītāji joprojām bija normas robežas, tādēļ šīs novērojums netiek uzskatīts par klīniski svarīgu. Lietojot devu, kas 3 reizes un vairāk pārsniedza ieteicamo devu, tika novērota virsnieru dziedzeru *zona glomerulosa* kompensatora fizioloģiska hipertrofija. Šī hipertrofija neizskatās, ka būtu saistīta ar jebkādu patoloģiju un, samazinot devu, tā bija atgriezeniska.

Ja suns nejauši ir apēdis lielu daudzumu Cardalis košļājamo tablešu, tam nav speciāla antidota vai ārstēšanas. Ir ieteicams izsaukt vemšanu un veikt kuņķa skalošanu (atkarībā no riska pakāpes) un kontrolēt elektrolītu līmeni. Jānodrošina arī simptomātiska ārstēšana, piemēram, šķīdumterapija.

13. ĪPAŠI NORĀDĪJUMI NEIZLIETOTU VETERINĀRO ZĀĻU VAI TO ATKRITUMU IZNĪCINĀŠANAI

Jautājiet savam veterinārārstam, kā atbrīvoties no nevajadzīgām veterinārajām zālēm. Šādi pasākumi palīdzēs aizsargāt apkārtējo vidi.

14. DATUMS, KAD LIETOŠANAS INSTRUKCIJA PĒDĒJO REIZI TIKA APSTIPRINĀTA

Sīkāka ziņas par šīm veterinārajām zālēm ir atrodamas Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē
<http://www.ema.europa.eu>

15. CITA INFORMĀCIJA

Recepšu veterinārās zāles.

Iepakojuma izmēri

Tabletes ir iepakotas flakonos pa 30 vai 90 tabletēm, un katrs flakons ir iepakots kartona kastē. Flakonam ir bērniem drošs korkis.

Ne visi iepakojuma izmēri var tikt izplatīti.

Farmakodinamiskās īpašības

Spironolaktons un tā aktīvie metabolīti (tai skaitā 7- α -tiometil-spironolaktons un kanrenons) darbojas kā specifiska aldosterona antagonisti, konkurējoši saistoties pie mineralokortikoīdu receptoriem nierēs, sirdī un asinsvados. Nierēs spironolaktons kavē aldosterona radīto nātrija atpakaļuzsūkšanos, tādējādi paaugstinot nātrija līmeni un sekojoši ūdens izdalīšanos un kālija aizturi. Tā rezultātā samazinātais ekstracelulārā šķīduma daudzums samazina sirdij pienākošo asiņu daudzumu un spiedienu kreisajā kambarī. Tā rezultātā uzlabojas sirdsdarbība. Kardiovaskulārajā sistēmā spironolaktons profilaktē aldosterona nevēlamo ietekmi. Aldosterons veicina miokarda fibrozi, miokarda un asinsvadu pārveidošanos un endotēlijas darbības traucējumus, tomēr šīs ietekmes precīzs mehānisms nav skaidrs. Eksperimentālos pētījumos ar suņiem ir pierādīts, ka ilgstoša aldosterona antagonist lietošana profilaktē progresējošu kreisā kambara disfunkciju un samazina kreisā kambara izmaiņas suņiem ar hronisku sirds mazspēju.

Benazeprilahidrohlorīds *in vivo* tiek hidrolizēts par tā aktīvo metabolītu benazeprilātu. Tas ir ļoti spēcīgs un selektīvs angiotensīna konvertējošo enzīmu (AKE) inhibitor – tas kavē neaktīvā angiotensīna I pārveidošanos par aktīvo angiotensīnu II. Tāpēc tas bloķē angiotensīna II ietekmi – ieskaitot vazokonstrikciju gan vēnās, gan artērijās, nātrija un ūdens aizturi nierēs.

Zāles izraisa ilgstošu plazmas AKE inhibīciju suņiem. Vislielākās aktivitātes laikā kavējums sasniedz 95% un ievērojama aktivitāte ($>80\%$) tiek novērota vēl 24 stundas pēc zāļu lietošanas.

Spironolaktona un benazeprila kombinācija ir pozitīva, jo abas vielas iedarbojas uz renīna-angiotensīna-aldosterona sistēmu (RAAS), bet dažādos līmeņos.

Benazeprils novēršot angiotensīna II veidošanos, kavē vazokonstrikciju un aldosterona atbrīvošanos. Tomēr aldosterona veidošanās nav atkarīga tikai no AKE inhibitoriem, jo angiotensīns II tiek ražots arī citādā veidā ar himāzes palīdzību (fenomens zināms kā “aldosterona izlaušanās”). Aldosterona sekrēciju veicina ne tikai angiotensīns II, bet arī K⁺ pieaugums un AKTH. Tādēļ, lai panāktu maksimālu RAAS negatīvo efektu nomākumu, kas izpaužas sirds mazspējas gadījumā, ir ieteicams lietot aldosterona antagonistus, kā spironolaktons, paralēli ar AKE inhibitoriem, lai bloķētu specifiskās aldosterona aktivitātes (neatkarīgi no izcelsmes vietas) ar mineralokortikoīdu receptoru konkurējošā antagonisma palīdzību. Klīniskie pētījumi par dzīvīldzi rāda, ka fiksēta zāļu kombinācija palielina sagaidāmo dzīvīldzi suņiem ar sirds sastrēguma mazspēju, par 89% samazinot relatīvo risku mirt ar sirds mazspēju, ja tika lietots spironolaktons kombinācijā ar benazeprilu (hidrohlorīda veidā) salīdzinot ar suņiem, kam tika lietots tikai benazeprils (hidrohlorīda veidā) (mirstība tika klasificēta kā nāve vai eitanāzija sirds mazspējas dēļ). Zāļu kombinācija nodrošināja arī ātrāku aktivitātes atjaunošanos un klepus mazināšanos kā arī lēnāku klīnisko pazīmju (klepus, apteitītes trūkums, sirds trokšņi) paslītināšanos.

Ārstēšanas laikā dzīvniekiem var novērot nelielu aldosterona līmeņa paaugstināšanos asinīs. To izskaidro ar atgriezeniskās saites mehānisma aktivēšanos bez negatīvām klīniskām sekām. Lietojot augstas devas, var novērot virsnieru *zona glomerulosa* hipertrofiju. Pētījumos ar suņiem, kas slimoja ar hronisku vārstuļu degeneratīvo slimību, trīs menešu laikā 85,9% dzīvnieku, novēroja labu ārstēšanas dinamiku (veiksmīgi ievadīts $\geq 90\%$ no noteiktā tablešu skaita).