

## **B. PAKKAUSSELOSTE**

## PAKKAUSSELOSTE

### 1. Eläinlääkkeen nimi

Cardalis 2,5 mg/20 mg purutabletit koiralle  
Cardalis 5 mg/40 mg purutabletit koiralle  
Cardalis 10 mg/80 mg purutabletit koiralle

### 2. Koostumus

Yksi purutabletti sisältää:

Vaikuttavat aineet:

|                                    | <b>Benatsepriilihydrokloridi<br/>(HCl)</b><br>(benazeprili HCl) | <b>Spironolaktoni</b><br>(spironolactonum) |
|------------------------------------|-----------------------------------------------------------------|--------------------------------------------|
| Cardalis 2,5 mg/20 mg purutabletit | 2,5 mg                                                          | 20 mg                                      |
| Cardalis 5 mg/40 mg purutabletit   | 5 mg                                                            | 40 mg                                      |
| Cardalis 10 mg/80 mg purutabletit  | 10 mg                                                           | 80 mg                                      |

Tabletit ovat suun kautta nautittavia, ruskeita, pitkänomaisia, jakoviivallisia ja pureskeltavia. Purutabletin voi jakaa kahteen yhtä suureen osaan.

### 3. Kohde-eläinlaji(t)

Koira.

### 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 kaliumrunsaus) tai hyponatremia (veren natriumvajaus).

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

Ei saa käyttää tapauksissa, joissa esiintyy yliherkkyyttä angiotensiiniä muuttavan entsyymin estäjille (ACE-estäjät) tai apuaineille.

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

### 6. Erityisvaroitukset

Erityiset varotoimet, jotka liittyvät turvalliseen käyttöön kohde-eläinlajeilla:

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 seurantaa suositellaan kuitenkin koirille, joilla on munuaisten vajaatoimintaa, sillä niillä saattaa esiintyä lisääntynyt hyperkalemian vaara tällä eläinlääkkeellä hoidettaessa.

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

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

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

Erityiset varotoimenpiteet, joita eläinlääkettä eläimille antavan henkilön on noudatettava:

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

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

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

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

Pese kädet käytön jälkeen.

Tiineys ja laktaatio:

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.

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

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

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

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

Spironolaktoni vähentää digoksiinin poistumista ja lisää siten digoksiinin pitoisuutta plasmassa. Koska digoksiinin terapeuttinen 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 eläinlääkettä tulisi käyttää varoen muiden eläinlääkkeiden kanssa, jotka indusoivat tai estävät näitä entsyymejä tai joita nämä entsyymit metaboloivat.

### Yliannostus:

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

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 purutablettia, erityistä vastalääkettä tai hoitokeinoa ei ole. Siksi suositellaan oksennuttamista ja sen jälkeen vatsahuuhtelua (riskiarvion perusteella) ja elektrolyyttien seurantaa. Lisäksi tulisi antaa oireenmukaista hoitoa, esim. nestehoitoa.

## **7. Haittatapahtumat**

Koira.

|                                                                                                               |                                                                                                                                                                   |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Hyvin harvinainen<br>(< 1 eläin 10 000 hoidetusta<br>eläimestä, yksittäiset ilmoitukset<br>mukaan luettuina): | Oksentelu, ripuli<br>Kutina<br>Unisuus, uupumus, ruokahaluttomuus<br>Haparoivat liikkeet, koordinaatiohäiriöt<br>Kreatiniinipitoisuuden suureneminen <sup>1</sup> |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|

<sup>1</sup>Benatsepriili saattaa hyvin harvinaisissa tapauksissa hoidon alussa suurentaa plasman kreatiniinipitoisuutta koirilla, joilla on pitkäaikainen munuaissairaus. Plasman kreatiniinipitoisuuden kohtalainen suureneminen ACE-estäjien annon jälkeen on yhteneväistä sen kanssa, että nämä aineet alentavat glomerulaarista hypertensiota. Hoitoa ei siis välttämättä tarvitse lopettaa pitoisuuden suurenemisen vuoksi, jos muita merkkejä ei ole.

Haittatapahtumista ilmoittaminen on tärkeää. Se mahdollistaa eläinlääkkeen turvallisuuden jatkuvan seurannan. Jos havaitset haittavaikutuksia, myös sellaisia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa, tai olet sitä mieltä, että lääke ei ole tehonnut, ilmoita ensisijaisesti asiasta eläinlääkärillesi. Voit ilmoittaa kaikista haittavaikutuksista myös myyntiluvan haltijalle tai sen paikalliselle edustajalle käyttämällä tämän pakkausselosteen lopussa olevia yhteystietoja tai kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta: {kansallisen järjestelmän yksityiskohdat}

## **8. Annostus, antoreitit ja antotavat kohde-eläinlajeittain**

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

Suun kautta.

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

| Elopaino (kg) | Annettavien purutablettien 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

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

## 10. Varoajat

Ei oleellinen.

## 11. Säilytystä koskevat erityiset varotoimet

Ei lasten näkyville eikä ulottuville.

Ei erityisiä säilytysohjeita.

Älä käytä tätä eläinlääkettä viimeisen käyttöpäivämäärän jälkeen, joka on ilmoitettu ulkopakkauksessa ja purkissa merkinnän Exp. jälkeen. Viimeisellä käyttöpäivämäärällä tarkoitetaan kuukauden viimeistä päivää.

Sisäpakkauksen ensimmäisen avaamisen jälkeinen kesto aika: 6 kuukautta.

## 12. Erityiset varotoimet hävittämiselle

Lääkkeitä ei saa kaataa viemäriin eikä hävittää talousjätteiden mukana.

Eläinlääkkeiden tai niiden käytöstä syntyvien jättemateriaalien hävittämisessä käytetään paikallisia palauttamisjärjestelyjä sekä kyseessä olevaan eläinlääkkeeseen sovellettavia kansallisia keräysjärjestelmiä. Näiden toimenpiteiden avulla voidaan suojella ympäristöä.

Kysy käyttämättömien lääkkeiden hävittämisestä eläinlääkäriltäsi tai apteekista.

## 13. Eläinlääkkeiden luokittelu

Eläinlääkemääräys.

#### **14. Myyntiluvan numero(t) ja pakkauskoot**

EU/2/12/142/001-006

Pakkauskoot: 30 tai 90 purutablettia vahvuuksina 2,5 mg/20 mg, 5 mg/40 mg tai 10 mg/80 mg pahvirasiaan pakatussa purkissa.

Purkissa on lapsiturvallinen korkki.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole markkinoilla.

#### **15. Päivämäärä, jolloin pakkausselostetta on viimeksi tarkistettu**

02/2025

Tätä eläinlääkettä koskevaa yksityiskohtaista tietoa on saatavilla unionin valmistetietokannassa (<https://medicines.health.europa.eu/veterinary>).

#### **16. Yhteystiedot**

Myyntiluvan haltija, erän vapauttamisesta vastaava valmistaja ja yhteystiedot epäillyistä haittatapahtumista ilmoittamista varten:

Ceva Santé Animale

10, av. de La Ballastière

33500 Libourne

Ranska

Puh: +800 35 22 11 51

Sähköposti: [pharmacovigilance@ceva.com](mailto:pharmacovigilance@ceva.com)

#### **17. Lisätietoja**

##### **Farmakodynamiikka**

Spironolaktoni ja sen aktiiviset metaboliitit (joihin kuuluvat 7- $\alpha$ -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. Eläinlääke 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. Eloonsäämisäikää 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. Degeneratiivisestäläppäsairaudesta kärsivillä koirilla tehdyssä kenttätutkimuksessa 85,9 %:lla koirista todettiin hyvä hoitomyöntyvyys ( $\geq 90$  % määrätystä purutableteista annettiin onnistuneesti) kolmen kuukauden jakson kuluessa.