



РЕЄСТРАЦІЙНЕ ПОСВІДЧЕННЯ REGISTRATION CERTIFICATE

Відповідно до Закону України «Про ветеринарну медицину», постанови Кабінету Міністрів України від 21.11.2007 р. № 1349 «Про затвердження положень про державну реєстрацію ветеринарних препаратів, кормових добавок, преміксів та готових кормів» та на підставі експертного висновку 12.05.2021 № 1393-К/06, рекомендацій Державної фармакологічної комісії ветеринарної медицини, наказу Державної служби України з питань безпеки харчових продуктів та захисту споживачів 31.05.2021 № 345 зареєстровано:

продукт Кардаліс

форма Таблетки

Власник реєстраційного посвідчення:

Сева Санте Анімалъ

10 авеню де ла балластієре, 33500 Лібурн, ФРАНЦІЯ

зареєстровано в Україні за № АА-09452-01-21 від 31.05.2021

Виробник:

Сева Санте Анімалъ

З.І. Тре ле Буа, 22600 Лудеак, ФРАНЦІЯ

При будь-якій зміні в реєстраційному досьє власник посвідчення (виробник) повинен повідомити орган реєстрації.

Обов'язкові додатки:

- коротка характеристика препарату (додаток 1);
- листівка-вкладка препарату (додаток 2);
- етикетка (додаток 3).

Реєстраційне посвідчення дійсне до: 30.05.2026

Це посвідчення не є зобов'язанням щодо закупівлі даного продукту.



31.05.2021

Коротка характеристика препарату

1. Назва

Кардаліс

2. Склад

100 г препарату містять діючі речовини (г):

спіронолактон - 13,2;

беназеприлу гідрохлорид - 1,7.

Допоміжні речовини: лактози моногідрат, целюлоза мікрокристалічна, повідон К30, ароматизатор яловичини штучний, цукор пресований, кросповідон, магнію стеарат.

Вага 1 таблетки — 151, 302 або 604 мг.

3. Фармацевтична форма

Таблетки.

4. Фармакологічні властивості

АТС-vet класифікаційний код: QС09ВА07 Засоби, що діють на систему ренін-ангіотензин, інгібітори ангіотензинперетворюючого ферменту, комбінації.

Спіронолактон та його активні метаболіти (включаючи 7- α -тіометил-спіронолактон та канренон) діють як специфічні антагоністи альдостерону, конкурентно зв'язуючись з мінералокортикоїдними рецепторами, розташованими в нирках, серці та судинах. У нирках спіронолактон пригнічує індуковану альдостероном затримку натрію, що призводить до збільшення натрію, а згодом — виведення води та затримки калію. Внаслідок цього, зменшення позаклітинного об'єму зменшує серцеве навантаження та тиск у лівому передсерді. Результатом є поліпшення роботи серця. У серцево-судинній системі спіронолактон запобігає згубному впливу альдостерону. Альдостерон сприяє фіброзу міокарда, ремоделюванню міокарда та судин, а також дисфункції ендотелію, хоча точний механізм дії ще не визначений чітко. На експериментальних моделях у собак було показано, що тривала терапія антагоністом альдостерону запобігає прогресуючій дисфункції лівого шлуночка і послаблює ремоделювання лівого шлуночка у собак із хронічною формою серцевої недостатності.

Беназеприлу гідрохлорид — це пролікарська речовина, яка гідролізується *in vivo* у його активний метаболіт — беназеприлат, який є високопотужним та селективним інгібітором ангіотензинперетворюючого ферменту (АПФ) та запобігає перетворенню неактивного ангіотензину I в активний ангіотензин II. Таким чином, він блокує ефекти, опосередковані ангіотензином II, включаючи звуження судин артерій, вен, затримку натрію та води нирками.

Продукт спричиняє тривале пригнічення активності АПФ у плазмі крові собак, причому, понад 95% пригнічує при піковому ефекті та значній активності (> 80%), що зберігається через 24 години після введення.

Комбінація спіронолактону та беназеприлу є корисною, оскільки обидві речовини діють на систему ренін-ангіотензин-альдостерон (РААС), але на різних рівнях уздовж каскаду.

Беназеприл, запобігаючи утворенню ангіотензину-II, пригнічує шкідливі наслідки звуження судин та стимулювання вивільнення альдостерону. Однак, вивільнення альдостерону не повністю контролюється інгібіторами АПФ, оскільки ангіотензин-II також синтезується шляхами, що не є АПФ, такими як хімаза (явище, відоме як «прорив альдостерону»). Секрецію альдостерону також можуть стимулювати інші фактори, крім ангіотензину-II, зокрема підвищення K⁺ або АКТГ. Отже, для досягнення більш повного пригнічення шкідливих наслідків надмірної активності РААС, що виникає при серцевій недостатності, рекомендується застосовувати антагоністи альдостерону, такі як спіронолактон, одночасно з інгібіторами АПФ, для блокування активності альдостерону (незалежно від джерела) через конкурентний антагонізм щодо мінералокортикоїдних рецепторів. Клінічні дослідження, що вивчали тривалість виживання, продемонстрували, що фіксована комбінація збільшила тривалість життя у собак із застійною серцевою недостатністю із зниженням на 89% відносного ризику серцевої смертності тварин, які отримували спіронолактон у комбінації з беназеприлом (у вигляді гідрохлориду). У собак, які отримували лише беназеприл (у вигляді гідрохлориду), смертність класифікували як смерть або евтаназія через серцеву недостатність. Ця

31.05.2021

комбінація зменшила кашель, підвищила загальну активність, покращила серцеві тони та апетит у тварин.

У тварин, які перебувають на лікуванні препаратом, можливе незначне підвищення рівня альдостерону в крові. Вважається, що це пов'язано з активацією механізмів зворотного зв'язку без несприятливих клінічних наслідків. При високих дозах препарату можлива дозозалежна гіпертрофія клубочкової зони надниркових залоз. У польовому дослідженні, проведеному на собаках із хронічним дегенеративним захворюванням клапанів, 85,9% собак продемонстрували належну відповідність лікуванню ($\geq 90\%$ призначених таблеток) у тримісячний період.

Фармакокінетика спіронолактону базується на його метаболітах, оскільки, вихідна сполука нестабільна при аналізі.

Після перорального введення спіронолактону собакам доведено, що три метаболіти досягли рівня від 32 до 49% введеної дози. Корм збільшує біодоступність до 80-90%. Після перорального прийому 2-4 мг / кг маси тіла абсорбція лінійно збільшується в межах діапазону.

Після прийому багаторазових пероральних доз 2 мг спіронолактону на 1 кг маси тіла (у комбінації з 0,25 мг беназеприлу гідрохлориду на 1 кг маси тіла) протягом 7 діб поспіль накопичення не спостерігалось. У рівноважному стані середні C_{max} досягає 324 мкг / л та 66 мкг / л для первинних метаболітів, 7- α -тіометил-спіронолактону та канренону, відповідно, через 2 та 4 години після дозування. Стабільний стан досягається до 2-ої доби.

Після перорального прийому беназеприлу гідрохлориду пікові рівні беназеприлу досягаються швидко і швидко знижуються, оскільки препарат частково метаболізується печінковими ферментами до беназеприлату. Незмінений беназеприл та гідрофільні метаболіти становлять решту. Системна біодоступність беназеприлу є неповною через неповне всмоктування та метаболізм першого проходження. Немає суттєвої різниці у фармакокінетиці беназеприлату, коли беназеприл (у вигляді гідрохлориду) вводять собакам, яких годують або тим, які голодують.

Після багаторазових пероральних доз 0,25 мг беназеприлу гідрохлориду на 1 кг маси тіла (із 2 мг спіронолактону на 1 кг маси тіла) протягом 7 діб поспіль досягається пікова концентрація беназеприлату (C_{max} 52,4 нг / мл) при T_{max} 1,4 год.

Середні обсяги розподілу 7- α -тіометил-спіронолактону та канренону становлять приблизно 153 літри та 177 літрів відповідно. Середній час перебування метаболітів коливається від 9 до 14 годин і вони, переважно, розподілені по травному каналу, нирках, печінці та надниркових залозах.

Беназеприл та беназеприлат швидко розподіляються, головним чином, у печінці та нирках.

Спіронолактон швидко та повністю метаболізується печінкою до його активних метаболітів, 7- α -тіометил-спіронолактону та канренону, які є основними метаболітами у собак. Після одночасного прийому спіронолактону (2 мг / кг маси тіла) та беназеприлу гідрохлориду (0,25 мг / кг маси тіла) кінцевий період напіввиведення ($t_{1/2}$) становить 7 годин та 6 годин для канренону та 7- α -тіометил-спіронолактону відповідно.

Концентрації беназеприлату знижуються двофазно: початкова швидка фаза являє собою виведення вільного препарату, тоді як термінальна фаза відображає вивільнення беназеприлату, який зв'язувався з АПФ, головним чином, у тканинах. Після одночасного прийому спіронолактону (2 мг / кг маси тіла) та беназеприлу гідрохлориду (0,25 мг / кг маси тіла) кінцевий період напіввиведення беназеприлату ($t_{1/2}$) становить 18 годин. Беназеприл та беназеприлат здебільшого зв'язуються з білками плазми крові, а в тканинах знаходяться, головним чином, у печінці та нирках.

Повторне введення беназеприлу призводить до незначної біоаккумуляції беназеприлату, стійкий стан досягається протягом декількох діб.

Спіронолактон, в основному, виводиться через його метаболіти. Плазматичний кліренс канренону та 7- α -тіометил-спіронолактону становить 1,5 л / год / кг маси тіла та 0,9 л / год / кг маси тіла відповідно. Після перорального введення собакам радіоактивно міченого спіронолактону 70% дози виділяється із фекаліями, а 20% — із сечею.

Беназеприлат виводиться жовчовивідними шляхами та сечовивідним шляхом у собак. Кліренс беназеприлату не впливає на собак із порушеннями функції нирок, тому у випадках ниркової недостатності коригування дози беназеприлу не потрібне.

31.05.2021

5. Клінічні особливості

5.1 Вид тварин

Собаки.

5.2 Показання до застосування

Для лікування собак при застійній серцевій недостатності, спричиненої хронічною дегенеративною хворобою клапанів серця.

5.3 Протипоказання

Не застосовувати під час вагітності та лактації.

Не застосовувати собакам, у яких виявлено гіпоадренкортицизм, гіперкаліємію або гіпонатріємію.

Не застосовувати разом із нестероїдними протизапальними препаратами собакам з нирковою недостатністю.

Не застосовувати у разі гіперчутливості до інгібіторів ангіотензинперетворюючого ферменту (інгібіторів АПФ) або до будь-якої з допоміжних речовин препарату.

Не застосовувати у випадках порушення серцевого викиду через аортальний або легеневий стеноз.

5.4 Побічна дія

Після застосування препарату в рекомендованих дозах, дуже рідко може спостерігатись блювота, діарея та свербіж.

5.5 Особливі застереження при використанні

Перед початком лікування беназеприлом та спіронолактоном слід оцінити функцію нирок та рівень калію в сироватці крові, особливо у собак, у яких було виявлено гіпоадренкортицизм, гіперкаліємію або гіпонатріємію. На відміну від людей, у клінічних випробуваннях, проведених на собаках із цією комбінацією, підвищеної частоти гіперкаліємії не спостерігалось. Однак, рекомендується регулярний моніторинг функції нирок та рівня калію в сироватці крові у собак з нирковою недостатністю, оскільки, вони можуть мати підвищений ризик гіперкаліємії під час лікування даним препаратом.

Через антиандрогенну дію спіронолактону не рекомендовано застосовувати ветеринарний лікарський засіб молодим собакам у фазі росту.

Під час дослідження нешкідливості рекомендованої дози для цільових тварин була відзначена оборотна атрофія передміхурової залози у всіх собак-самців, які отримували спіронолактон.

Препарат слід застосовувати з обережністю собакам із порушеннями функції печінки, оскільки це може змінити значну біотрансформацію спіронолактону в печінці.

5.6 Застосування під час вагітності, лактації

Не застосовувати під час вагітності та лактації.

Ембріотоксичний ефект (аномалія розвитку сечовивідних шляхів плода) спостерігався під час випробувань беназеприлу з лабораторними тваринами (щурами) у нетоксичних для матері дозах.

5.7 Взаємодія з іншими засобами та інші форми взаємодії

Фуросемід застосовували разом із комбінацією беназеприлу гідрохлориду та спіронолактону у собак із серцевою недостатністю без будь-яких клінічних ознак побічних взаємодій.

Одночасне застосування цього ветеринарного лікарського засобу з іншими антигіпертензивними засобами (наприклад, блокаторами кальцієвих каналів, β -адреноблокаторами або діуретиками), анестетиками або седативними засобами може потенційно призвести до додаткових гіпотензивних ефектів.

Одночасне застосування цього ветеринарного лікарського засобу з іншими калійзберігаючими методами лікування (такими як β -адреноблокатори, блокатори кальцієвих каналів, блокатори рецепторів ангіотензину) може потенційно призвести до гіперкаліємії.

Одночасне застосування нестероїдних протизапальних засобів (НПЗЗ) разом із цим ветеринарним лікарським засобом може зменшити його антигіпертензивний ефект, натрійуретичну дію та підвищити рівень калію в сироватці крові. Тому за собаками, які одночасно отримували НПЗЗ разом з цим ветеринарним засобом, слід ретельно стежити і давати достатню кількість води.

31.05.2021

Введення дезоксикортикостерону разом із препаратом може призвести до помірного зменшення натрійуретичного ефекту (зменшення виведення натрію з сечею) спіронолактону.

Спіронолактон зменшує елімінацію дигоксину і, отже, підвищує концентрацію дигоксину в плазмі крові. Оскільки терапевтичний індекс дигоксину дуже вузький, доцільно уважно стежити за собаками, які отримують як дигоксин, так і комбінацію беназеприлу гідрохлориду та спіронолактону.

Спіронолактон може спричинити як індукцію, так і пригнічення ферментів цитохрому Р450 і може впливати на метаболізм інших речовин, що використовують ці метаболічні шляхи. Тому препарат слід обережно застосовувати з іншими ветеринарними лікарськими засобами, які індукуються, інгібуються або метаболізуються цими ферментами.

5.8 Дози і способи введення тваринам різного віку

Перорально, змішуючи з кормом.

Препарат слід застосовувати лише у тих випадках, коли потрібно застосовувати одночасно обидві активні речовини у фіксованій дозі.

Таблетки слід застосовувати собакам один раз на добу у дозі 0,25 мг беназеприлу гідрохлориду та 2 мг спіронолактону на 1 кг маси тіла відповідно до наступної таблиці дозування.

Маса тіла собаки (кг)	Кількість таблеток Кардаліс на добу (вміст беназеприлу гідрохлорид/спіронолактон на 1 таблетку)		
	таблетки вагою 151 мг (2,5 мг/20 мг)	таблетки вагою 302 мг (5 мг/40 мг)	таблетки вагою 604 мг (10 мг/80 мг)
2,5-5	½		
5-10	1		
10-20		1	
20-40			1
40-60			1 + ½
60-80			2

Таблетки слід змішати з невеликою кількістю корму, згодувавши його собаці безпосередньо перед основною годівлею.

Таблетки містять ароматизатор яловичини для поліпшення смакових якостей. У польовому дослідженні на собаках із хронічною дегенеративною хворобою клапанів серця, тварини споживали таблетки добровільно у 92% випадків.

5.9 Передозування (симптоми, невідкладні заходи, антидоти)

Після введення здоровим собакам дози, що перевищує рекомендовану до 10 разів (2,5 мг беназеприлу гідрохлориду та 20 мг спіронолактону/ кг маси тіла), відзначали дозозалежні побічні ефекти.

Щодобове введення дози, що перевищує рекомендовану в 6 разів (1,5 мг беназеприлу гідрохлориду та 12 мг спіронолактону/ кг маси тіла) та 10 разів (2,5 мг беназеприлу гідрохлориду та 20 мг спіронолактону/ кг маси тіла) від рекомендованої дози, призвело до незначного зменшення маси еритроцитів, пов'язаного з дозою. Однак, зниження було незначним та тимчасовим, маса еритроцитів залишалася в межах норми і дана інформація не вважалася клінічно важливою. Дозована, але помірна компенсаторна фізіологічна гіпертрофія клубової зони надниркових залоз також спостерігалася при дозах, що перевищують рекомендовану дозу в 3 рази і більше. Відомо, що ця гіпертрофія не пов'язана з жодною патологією і є оборотною після припинення лікування.

За випадкового проковтування собакою збільшеної дози таблеток Кардаліс специфічного антидоту та лікування немає. Тому, рекомендовано викликати блювоту, після чого провести промивання шлунку (залежно від оцінки ризику) та контролювати електроліти. Слід також передбачити симптоматичне лікування, наприклад, рідинну терапію.

31.05.2021

5.10 Спеціальні застереження

Перед початком лікування беназеприлом та спіронолактоном слід оцінити функцію нирок та рівень калію в сироватці крові, особливо у собак, у яких було виявлено гіпоадренкортицизм, гіперкаліємію або гіпонатріємію. На відміну від людей, у клінічних випробуваннях, проведених на собаках із цією комбінацією, підвищеної частоти гіперкаліємії не спостерігалось. Однак, рекомендується регулярний моніторинг функції нирок та рівня калію в сироватці крові у собак з нирковою недостатністю, оскільки вони можуть мати підвищений ризик гіперкаліємії під час лікування даним препаратом.

Через антиандрогенну дію спіронолактону не рекомендовано застосовувати ветеринарний лікарський засіб молодим собакам у фазі росту.

Під час дослідження нешкідливості рекомендованої дози для цільових тварин була відзначена оборотна атрофія передміхурової залози у всіх собак-самців, які отримували спіронолактон.

Препарат слід застосовувати з обережністю собакам із порушеннями функції печінки, оскільки це може змінити значну біотрансформацію спіронолактону в печінці.

5.11 Період виведення (каренції)

Не застосовується.

5.12 Спеціальні застереження для осіб і обслуговуючого персоналу

Людям із підвищеною чутливістю до спіронолактону або беназеприлу слід уникати контакту з препаратом. Вагітним жінкам слід обережно поводитись із препаратом, щоб уникнути випадкового потрапляння всередину, оскільки інгібітори АПФ можуть негативно вплинути на майбутню дитину під час вагітності у людей. Випадковий прийом всередину, особливо дітьми, може призвести до несприятливих явищ, таких як сонливість, нудота, блювання, діарея та шкірні висипи.

У випадку випадкового прийому всередину слід негайно звернутися до лікаря та показати лікарю листівку-вкладку або етикетку. Після роботи з препаратом слід ретельно вимити руки з милом.

6. Фармацевтичні особливості

6.1 Форми несумісності

Не встановлені.

6.2 Термін придатності

2 роки.

Після відкриття, препарат слід використати протягом 6 місяців.

6.3 Особливі заходи зберігання

Зберігати окремо від продуктів харчування та кормів, у недоступному для дітей місці за температури від 5 до 25 °С.

6.4 Природа і склад контейнера первинного пакування

Таблетки, вагою по 151, 302 або 604 мг у білих пластикових флаконах по 30 або 90 штук, закритих кришками із захистом від дітей, у картонних коробках.

6.5 Особливі заходи безпеки при поводженні з препаратом або із його залишками

Упаковку, залишки препарату потрібно утилізувати згідно з чинним законодавством.

7. Назва та місцезнаходження власника реєстраційного посвідчення

Сева Санте Анімаль

Ceva Sante Animale

10 авеню де ла балластієре, 33500 Лібурн,

10 avenue de la ballastière 33500

Франція

Libourne, France

8. Назва та місцезнаходження виробника готового продукту

Сева Санте Анімаль

Ceva Sante Animale

З.І. Тре ле Буа 22600 Лудеак

Z.I. Tres le Bois 22600 Loudeac

Франція

France

9. Додаткова інформація

Рекомендовано відпуск препарату за рецептом лікаря ветеринарної медицини.

31.05.2021

Кардаліс
(Таблетки)
листівка-вкладка

Опис

Коричневі таблетки продовгуватої форми, з розділеною смужкою посередині.

Склад

100 г препарату містять діючі речовини (г):

спіронолактон - 13,2;

беназеприлу гідрохлорид - 1,7.

Допоміжні речовини: лактози моногідрат, целюлоза мікрокристалічна, повідон К30, ароматизатор яловичини штучний, цукор пресований, кросповідон, магнію стеарат.

Вага 1 таблетки — 151, 302 або 604 мг.

Фармакологічні властивості

АТС-vet класифікаційний код: QС09ВА07 Засоби, що діють на систему ренін-ангіотензин, інгібітори ангіотензинперетворюючого ферменту, комбінації.

Спіронолактон та його активні метаболіти (включаючи 7- α -тіометил-спіронолактон та канренон) діють як специфічні антагоністи альдостерону, конкурентно зв'язуючись з мінералокортикоїдними рецепторами, розташованими в нирках, серці та судинах. У нирках спіронолактон пригнічує індуковану альдостероном затримку натрію, що призводить до збільшення натрію, а згодом — виведення води та затримки калію. Внаслідок цього, зменшення позаклітинного об'єму зменшує серцеве навантаження та тиск у лівому передсерді. Результатом є поліпшення роботи серця. У серцево-судинній системі спіронолактон запобігає згубному впливу альдостерону. Альдостерон сприяє фіброзу міокарда, ремоделюванню міокарда та судин, а також дисфункції ендотелію, хоча точний механізм дії ще не визначений чітко. На експериментальних моделях у собак було показано, що тривала терапія антагоністом альдостерону запобігає прогресуючій дисфункції лівого шлуночка і послаблює ремоделювання лівого шлуночка у собак із хронічною формою серцевої недостатності.

Беназеприлу гідрохлорид — це пролікарська речовина, яка гідролізується *in vivo* у його активний метаболіт — беназеприлат, який є високопотужним та селективним інгібітором ангіотензинперетворюючого ферменту (АПФ) та запобігає перетворенню неактивного ангіотензину I в активний ангіотензин II. Таким чином, він блокує ефекти, опосередковані ангіотензином II, включаючи звуження судин артерій, вен, затримку натрію та води нирками.

Продукт спричиняє тривале пригнічення активності АПФ у плазмі крові собак, причому, понад 95% пригнічує при піковому ефекті та значній активності (> 80%), що зберігається через 24 години після введення.

Комбінація спіронолактону та беназеприлу є корисною, оскільки обидві речовини діють на систему ренін-ангіотензин-альдостерон (РААС), але на різних рівнях уздовж каскаду.

Беназеприл, запобігаючи утворенню ангіотензину-II, пригнічує шкідливі наслідки звуження судин та стимулювання вивільнення альдостерону. Однак, вивільнення альдостерону не повністю контролюється інгібіторами АПФ, оскільки ангіотензин-II також синтезується шляхами, що не є АПФ, такими як хімаза (явище, відоме як «прорив альдостерону»). Секрецію альдостерону також можуть стимулювати інші фактори, крім ангіотензину-II, зокрема підвищення К + або АКТГ. Отже, для досягнення більш повного пригнічення шкідливих наслідків надмірної активності РААС, що виникає при серцевій недостатності, рекомендується застосовувати антагоністи альдостерону, такі як спіронолактон, одночасно з інгібіторами АПФ, для блокування активності альдостерону (незалежно від джерела) через конкурентний антагонізм щодо мінералокортикоїдних рецепторів. Клінічні дослідження, що вивчали тривалість виживання, продемонстрували, що фіксована комбінація збільшила тривалість життя у собак із застійною серцевою недостатністю із зниженням на 89% відносного ризику серцевої смертності тварин, які отримували спіронолактон у комбінації з

31.05.2021

беназеприлом (у вигляді гідрохлориду). У собак, які отримували лише беназеприл (у вигляді гідрохлориду), смертність класифікували як смерть або евтаназія через серцеву недостатність. Ця комбінація зменшила кашель, підвищила загальну активність, покращила серцеві тони та апетит у тварин.

У тварин, які перебувають на лікуванні препаратом, можливе незначне підвищення рівня альдостерону в крові. Вважається, що це пов'язано з активацією механізмів зворотного зв'язку без несприятливих клінічних наслідків. При високих дозах препарату можлива дозозалежна гіпертрофія клубочкової зони надниркових залоз. У польовому дослідженні, проведеному на собаках із хронічним дегенеративним захворюванням клапанів, 85,9% собак продемонстрували належну відповідність лікуванню ($\geq 90\%$ призначених таблеток) у тримісячний період.

Фармакокінетика спіронолактону базується на його метаболітах, оскільки, вихідна сполука нестабільна при аналізі.

Після перорального введення спіронолактону собакам доведено, що три метаболіти досягли рівня від 32 до 49% введеної дози. Корм збільшує біодоступність до 80-90%. Після перорального прийому 2-4 мг / кг маси тіла абсорбція лінійно збільшується в межах діапазону.

Після прийому багаторазових пероральних доз 2 мг спіронолактону на 1 кг маси тіла (у комбінації з 0,25 мг беназеприлу гідрохлориду на 1 кг маси тіла) протягом 7 діб поспіль накопичення не спостерігалось. У рівноважному стані середні C_{max} досягає 324 мкг / л та 66 мкг / л для первинних метаболітів, 7- α -тіометил-спіронолактону та канренону, відповідно, через 2 та 4 години після дозування. Стабільний стан досягається до 2-ої доби.

Після перорального прийому беназеприлу гідрохлориду пікові рівні беназеприлу досягаються швидко і швидко знижуються, оскільки препарат частково метаболізується печінковими ферментами до беназеприлату. Незмінений беназеприл та гідрофільні метаболіти становлять решту. Системна біодоступність беназеприлу є неповною через неповне всмоктування та метаболізм першого проходження. Немає суттєвої різниці у фармакокінетиці беназеприлату, коли беназеприл (у вигляді гідрохлориду) вводять собакам, яких годують або тим, які голодують.

Після багаторазових пероральних доз 0,25 мг беназеприлу гідрохлориду на 1 кг маси тіла (із 2 мг спіронолактону на 1 кг маси тіла) протягом 7 діб поспіль досягається пікова концентрація беназеприлату (C_{max} 52,4 нг / мл) при T_{max} 1,4 год.

Середні обсяги розподілу 7- α -тіометил-спіронолактону та канренону становлять приблизно 153 літри та 177 літрів відповідно. Середній час перебування метаболітів коливається від 9 до 14 годин і вони, переважно, розподілені по травному каналу, нирках, печінці та надниркових залозах.

Беназеприл та беназеприлат швидко розподіляються, головним чином, у печінці та нирках.

Спіронолактон швидко та повністю метаболізується печінкою до його активних метаболітів, 7- α -тіометил-спіронолактону та канренону, які є основними метаболітами у собак. Після одночасного прийому спіронолактону (2 мг / кг маси тіла) та беназеприлу гідрохлориду (0,25 мг / кг маси тіла) кінцевий період напіввиведення ($t_{1/2}$) становить 7 годин та 6 годин для канренону та 7- α -тіометил-спіронолактону відповідно.

Концентрації беназеприлату знижуються двофазно: початкова швидка фаза являє собою виведення вільного препарату, тоді як термінальна фаза відображає вивільнення беназеприлату, який зв'язувався з АПФ, головним чином, у тканинах. Після одночасного прийому спіронолактону (2 мг / кг маси тіла) та беназеприлу гідрохлориду (0,25 мг / кг маси тіла) кінцевий період напіввиведення беназеприлату ($t_{1/2}$) становить 18 годин. Беназеприл та беназеприлат здебільшого зв'язуються з білками плазми крові, а в тканинах знаходяться, головним чином, у печінці та нирках.

Повторне введення беназеприлу призводить до незначної біоаккумуляції беназеприлату, стійкий стан досягається протягом декількох діб.

Спіронолактон, в основному, виводиться через його метаболіти. Плазмовий кліренс канренону та 7- α -тіометил-спіронолактону становить 1,5 л / год / кг маси тіла та 0,9 л / год / кг маси тіла відповідно. Після перорального введення собакам радіоактивно міченого спіронолактону 70% дози виділяється із фекаліями, а 20% — із сечею.

31.05.2021

Беназеприлат виводиться жовчовивідними шляхами та сечовивідним шляхом у собак. Кліренс беназеприлату не впливає на собак із порушеннями функції нирок, тому у випадках ниркової недостатності коригування дози беназеприлату не потрібне.

Застосування

Для лікування собак при застійній серцевій недостатності, спричиненої хронічною дегенеративною хворобою клапанів серця.

Дозування

Перорально, змішуючи з кормом.

Препарат слід застосовувати лише у тих випадках, коли потрібно застосовувати одночасно обидві активні речовини у фіксованій дозі.

Таблетки слід застосовувати собакам один раз на добу у дозі 0,25 мг беназеприлату гідрохлориду та 2 мг спіронолактону на 1 кг маси тіла відповідно до наступної таблиці дозування.

Маса тіла собаки (кг)	Кількість таблеток Кардаліс на добу (вміст беназеприлату гідрохлорид/спіронолактон на 1 таблетку)		
	таблетки вагою 151 мг (2,5 мг/20 мг)	таблетки вагою 302 мг (5 мг/40 мг)	таблетки вагою 604 мг (10 мг/80 мг)
2,5-5	½		
5-10	1		
10-20		1	
20-40			1
40-60			1 + ½
60-80			2

Таблетки слід змішати з невеликою кількістю корму, згодувавши його собаці безпосередньо перед основною годівлею.

Таблетки містять ароматизатор яловичини для поліпшення смакових якостей. У польовому дослідженні на собаках із хронічною дегенеративною хворобою клапанів серця, тварини споживали таблетки добровільно у 92% випадків.

Протипоказання

Не застосовувати під час вагітності та лактації.

Не застосовувати собакам, у яких виявлено гіпоадренкортицизм, гіперкаліємію або гіпонатріємію.

Не застосовувати разом із нестероїдними протизапальними препаратами собакам з нирковою недостатністю.

Не застосовувати у разі гіперчутливості до інгібіторів ангіотензинперетворюючого ферменту (інгібіторів АПФ) або до будь-якої з допоміжних речовин препарату.

Не застосовувати у випадках порушення серцевого викиду через аортальний або легеневий стеноз.

Застереження

Побічна дія

Після застосування препарату в рекомендованих дозах, дуже рідко може спостерігатись блювота, діарея та свербіж.

Особливі застереження при використанні

Перед початком лікування беназеприлатом та спіронолактоном слід оцінити функцію нирок та рівень калію в сироватці крові, особливо у собак, у яких було виявлено гіпоадренкортицизм, гіперкаліємію або гіпонатріємію. На відміну від людей, у клінічних випробуваннях, проведених на собаках із цією комбінацією, підвищеної частоти гіперкаліємії не спостерігалось. Однак, рекомендується регулярний моніторинг функції нирок та рівня калію в сироватці крові у собак з

31.05.2021

нирковою недостатністю, оскільки, вони можуть мати підвищений ризик гіперкаліємії під час лікування даним препаратом.

Через антиандрогенну дію спіронолактону не рекомендовано застосовувати ветеринарний лікарський засіб молодим собакам у фазі росту.

Під час дослідження нешкідливості рекомендованої дози для цільових тварин була відзначена оборотна атрофія передміхурової залози у всіх собак-самців, які отримували спіронолактон.

Препарат слід застосовувати з обережністю собакам із порушеннями функції печінки, оскільки це може змінити значну біотрансформацію спіронолактону в печінці.

Застосування під час вагітності, лактації

Не застосовувати під час вагітності та лактації.

Ембріотоксичний ефект (аномалія розвитку сечовивідних шляхів плода) спостерігався під час випробувань беназеприлу з лабораторними тваринами (щурами) у нетоксичних для матері дозах.

Взаємодія з іншими засобами та інші форми взаємодії

Фуросемід застосовували разом із комбінацією беназеприлу гідрохлориду та спіронолактону у собак із серцевою недостатністю без будь-яких клінічних ознак побічних взаємодій.

Однчасне застосування цього ветеринарного лікарського засобу з іншими антигіпертензивними засобами (наприклад, блокаторами кальцієвих каналів, β -адреноблокаторами або діуретиками), анестетиками або седативними засобами може потенційно призвести до додаткових гіпотензивних ефектів.

Однчасне застосування цього ветеринарного лікарського засобу з іншими калійзберігаючими методами лікування (такими як β -адреноблокатори, блокатори кальцієвих каналів, блокатори рецепторів ангіотензину) може потенційно призвести до гіперкаліємії.

Однчасне застосування нестероїдних протизапальних засобів (НПЗЗ) разом із цим ветеринарним лікарським засобом може зменшити його антигіпертензивний ефект, натрійуретичну дію та підвищити рівень калію в сироватці крові. Тому за собаками, які одночасно отримували НПЗЗ разом з цим ветеринарним засобом, слід ретельно стежити і давати достатню кількість води.

Введення дезоксикортикостерону разом із препаратом може призвести до помірного зменшення натрійуретичного ефекту (зменшення виведення натрію з сечею) спіронолактону.

Спіронолактон зменшує елімінацію дигоксину і, отже, підвищує концентрацію дигоксину в плазмі крові. Оскільки терапевтичний індекс дигоксину дуже вузький, доцільно уважно стежити за собаками, які отримують як дигоксин, так і комбінацію беназеприлу гідрохлориду та спіронолактону.

Спіронолактон може спричинити як індукцію, так і пригнічення ферментів цитохрому Р450 і може впливати на метаболізм інших речовин, що використовують ці метаболічні шляхи. Тому препарат слід обережно застосовувати з іншими ветеринарними лікарськими засобами, які індукуються, інгібуються або метаболізуються цими ферментами.

Не застосовувати під час вагітності та лактації.

Не застосовувати собакам, у яких виявлено гіпоадренокортицизм, гіперкаліємію або гіпонатріємію.

Не застосовувати разом із нестероїдними протизапальними препаратами собакам з нирковою недостатністю.

Не застосовувати у разі гіперчутливості до інгібіторів ангіотензинперетворюючого ферменту (інгібіторів АПФ) або до будь-якої з допоміжних речовин препарату.

Не застосовувати у випадках порушення серцевого викиду через аортальний або легеневий стеноз.

Спеціальні застереження для осіб і обслуговуючого персоналу

Людям з підвищеною чутливістю до спіронолактону або беназеприлу слід уникати контакту з препаратом.

Вагітним жінкам слід обережно поводитись із препаратом, щоб уникнути випадкового потрапляння всередину, оскільки інгібітори АПФ можуть негативно вплинути на майбутню дитину під час вагітності у людей.

31.05.2021

Випадковий прийом всередину, особливо дітьми, може призвести до несприятливих явищ, таких як сонливість, нудота, блювання, діарея та шкірні висипи.

У випадку випадкового прийому всередину слід негайно звернутися до лікаря та покажіть лікарю листівку-вкладку або етикетку. Після роботи з препаратом слід ретельно вимити руки з милом.

Форма випуску

Таблетки, вагою по 151, 302 або 604 мг у білих пластикових флаконах по 30 або 90 штук, закритих кришками із захистом від дітей, у картонних коробках.

Зберігання

Зберігати окремо від продуктів харчування та кормів, у недоступному для дітей місці за температури від 5 до 25 °С.

Термін придатності

2 роки.

Після відкриття, препарат слід використати протягом 6 місяців.

Рекомендовано відпуск препарату за рецептом лікаря ветеринарної медицини.

Для застосування у ветеринарній медицині!

Власник реєстраційного посвідчення:

Сева Санте Анімаль
10 авеню де ла балластієре 33500 Лібурн,
Франція

Ceva Sante Animale
10 avenue de la ballastière 33500
Libourne, France

Виробник готового продукту:

Сева Санте Анімаль
З.І. Тре ле Буа 22600 Лудеак
Франція

Ceva Sante Animale
Z.I. Tres le Bois 22600 Loudeac
France

31.05.2021

ETQ CARDALIS M 30T UA 25x100 CODE ARTICLE : 00000 Black 165	CARDALIS M 30T UA ID : 67098 CORPS : 5 pcs
---	--

VALERIE 23/09/20 - 05/10/20 - 08/02/21 - 11/02/21 - 25/02/21

Кардаліс

00000

Таблетки для собак
безазеприлу гідрохлорид/спіронолактон

Для застосування у ветеринарній медицині.

РПН:

CEVD

00000

LEO

PACKETIS

LEO

**

*

2.5 мг (мг)/20 мг (мг)
5 мг (мг)/40 мг (мг)
10 мг (мг)/80 мг (мг)

**

30 таблеток по 151,302 або 604 мг (мг)
90 таблеток по 151,302 або 604 мг (мг)

31.05.2021

BTE CARDALIS M 30T UA 40x40x80 CODE ARTICLE : 00000 BLACK 165 877	CARDALIS M 30T UA ID : 67098 CORPS : 8 pts
--	--

VALERIE 23/09/20 - 05/10/20 - 08/02/21 - 11/02/21 - 25/02/21 - 02/03/21



Перед використанням уважно прочитайте листівку-вкладку. Зберігати в недоступному для дітей місці. Після відкриття слід використати протягом 6 місяців. **Для застосування у ветеринарній медицині.**
Власник реєстраційного посвідчення:
Сева Санте Анімаль,
10 авеню де ла Балластієре,
33500 Лібурн, Франція.
Виробник: Сева Санте Анімаль, 3.I. Тре ле Буа 22600 Лудеак, Франція.
Відпускається лише за ветеринарним рецептом.
РП№:
Зберігати окремо від продуктів харчування та кормів, у недоступному для дітей місці за температури від 5°C до 25°C.

*
2.5 мг (мг)/20 мг (мг)
5 мг (мг)/40 мг (мг)
10 мг (мг)/80 мг (мг)

**
30 таблеток по 151, 302 або 604 мг (мг)
90 таблеток по 151, 302 або 604 мг (мг)

Серія №:
Продуктний код

00000