

ALLEGATO I

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE VETERINARIO

Cardalis 2,5 mg/20 mg compresse masticabili per cani

Cardalis 5 mg/40 mg compresse masticabili per cani

Cardalis 10 mg/80 mg compresse masticabili per cani

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni compressa masticabile contiene:

Principi attivi:

	Benazepril cloridrato (HCl) (benazeprilum HCl)	Spironolattone (spironolactonum)
Cardalis 2,5 mg/20 mg compresse	2,5 mg	20 mg
Cardalis 5 mg/40 mg compresse	5 mg	40 mg
Cardalis 10 mg/80 mg compresse	10 mg	80 mg

Eccipienti:

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Compressa masticabile.

Compresse palatabili ovali marroni masticabili con linea trasversale di divisione.

Le compresse possono essere divise in due parti uguali.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Specie di destinazione

Cani.

4.2 Indicazioni per l'utilizzazione, specificando le specie di destinazione

Per il trattamento dell'insufficienza cardiaca congestizia causata da rigurgito valvolare cronico nel cane (con supporto diuretico, quando necessario).

4.3 Controindicazioni

Non usare in gravidanza e allattamento (vedere paragrafo 4.7).

Non usare in cani utilizzati o destinati alla riproduzione.

Non usare in cani affetti da ipoadrenocorticismo, iperkaliemia o iponatriemia.

Non usare in associazione a Farmaci Antinfiammatori Non Steroidei (FANS) in cani affetti da insufficienza renale.

Non usare in caso di ipersensibilità agli inibitori dell'enzima di conversione dell'angiotensina (ACE inibitori) o a uno qualsiasi degli eccipienti.

Non impiegare in caso di insufficiente gittata cardiaca dovuta a stenosi aortica o polmonare.

4.4 Avvertenze speciali per ciascuna specie di destinazione

Nessuna.

4.5 Precauzioni speciali per l'impiego

Precauzioni speciali per l'impiego negli animali

Prima di iniziare il trattamento con benazepril e spironolattone dovrebbero essere valutati la funzionalità renale e i livelli sierici di potassio soprattutto in cani che potrebbero essere affetti da ipoadrenocorticism, iperkaliemia o iponatriemia. A differenza di quanto avviene nell'uomo, nelle prove cliniche eseguite sui cani con questa associazione non è stata osservata un'incidenza maggiore di iperpotassiemia. Tuttavia nei cani con insufficienza renale si raccomanda il monitoraggio costante della funzionalità renale e dei livelli sierici di potassio poiché ci potrebbe essere un rischio di iperpotassiemia.

Dato che lo spironolattone ha un effetto antiandrogeno, si sconsiglia la somministrazione del medicinale veterinario a cani in crescita.

È stata osservata atrofia prostatica reversibile nei cani maschi adulti interi trattati con spironolattone nello studio di sicurezza sulla specie di destinazione al dosaggio raccomandato.

Il medicinale veterinario deve essere utilizzato con attenzione in cani con disfunzione epatica, poiché potrebbe alterare l'ampia biotrasformazione epatica dello spironolattone.

Precauzioni speciali che devono essere adottate dalla persona che somministra il medicinale veterinario agli animali

Persone con nota ipersensibilità a spironolattone o a benazepril devono evitare contatti con il medicinale veterinario.

Donne in gravidanza devono prestare particolare attenzione ad evitare l'esposizione orale accidentale in quanto gli ACE inibitori sono risultati influenzare il feto durante la gravidanza.

L'ingestione accidentale, in particolare da parte di bambini, può determinare reazioni avverse quali sonnolenza, nausea, vomito, diarrea e rash cutanei.

In caso di ingestione accidentale, rivolgersi immediatamente ad un medico mostrandogli il foglio illustrativo o l'etichetta.

Lavare le mani dopo l'uso.

4.6 Reazioni avverse (frequenza e gravità)

Casi di vomito, diarrea, prurito, letargia, anoressia, atassia, incoordinazione o segni di affaticamento sono stati riportati molto raramente.

In cani con patologia renale cronica, il benazepril potrebbe aumentare, molto raramente, le concentrazioni di creatinina nel plasma all'inizio della terapia. Un aumento moderato delle concentrazioni di creatinina nel plasma a seguito della somministrazione di ACE inibitori è compatibile con la riduzione dell'ipertensione glomerulare indotta da questi agenti e non è pertanto necessariamente un motivo per interrompere la terapia in assenza di altri segni.

La frequenza delle reazioni avverse è definita usando le seguenti convenzioni:

- molto comuni (più di 1 su 10 animali trattati manifesta reazioni avverse)
- comuni (più di 1 ma meno di 10 animali su 100 animali trattati)
- non comuni (più di 1 ma meno di 10 animali su 1.000 animali trattati)
- rare (più di 1 ma meno di 10 animali su 10.000 animali trattati)
- molto rare (meno di 1 animale su 10.000 animali trattati, incluse le segnalazioni isolate).

4.7 Impiego durante la gravidanza, l'allattamento o l'ovodeposizione

Non usare in gravidanza e allattamento. Sono stati osservati effetti embriotossici (malformazione del tratto urinario del feto) in studi con benazepril su animali da laboratorio (ratti) trattati con dosaggi non materno-tossici.

4.8 Interazione con altri medicinali veterinari ed altre forme d'interazione

La furosemide è stata utilizzata insieme con questa combinazione di benazepril cloridrato e spironolattone in cani affetti da insufficienza cardiaca senza alcuna evidenza clinica di interazioni avverse.

La contemporanea somministrazione di questo medicinale veterinario con altri agenti anti-ipertensivi (come bloccanti dei canali del calcio, β -bloccanti o diuretici), anestetici o sedativi può potenzialmente condurre ad effetti ipotensivi additivi.

La somministrazione concomitante di questo medicinale veterinario con altri farmaci risparmiatori di potassio (come β -bloccanti, bloccanti dei canali del calcio, bloccanti dei recettori dell'angiotensina) può potenzialmente condurre a iperpotassemia (vedere paragrafo 4.5).

La contemporanea somministrazione di FANS con questo medicinale veterinario può portare ad una riduzione dell'effetto anti-ipertensivo, del suo effetto natriuretico ed ad un aumento del livello del potassio nel siero. Pertanto cani trattati in concomitanza con un FANS devono essere monitorati attentamente ed idratati appropriatamente.

La somministrazione di desossicorticosterone con questo medicinale può portare ad una moderata riduzione dell'effetto natriuretico (riduzione dell'escrezione urinaria del sodio) dello spironolattone.

Lo spironolattone riduce l'eliminazione della digossina ed aumenta di conseguenza la concentrazione della digossina nel plasma. Poiché l'indice terapeutico della digossina è molto stretto è consigliabile monitorare attentamente i cani trattati con digossina ed una combinazione di benazepril cloridrato e spironolattone.

Lo spironolattone può causare sia l'induzione che l'inibizione degli enzimi del citocromo P450 ed influenzare di conseguenza il metabolismo di altri farmaci che utilizzano queste vie metaboliche. Pertanto il prodotto deve essere usato con cautela insieme ad altri medicinali veterinari che inducono, inibiscono o sono metabolizzati da questi enzimi.

4.9 Posologia e via di somministrazione

Questo prodotto in combinazione fissa dovrebbe essere utilizzato solo in cani che richiedono la somministrazione di entrambi i principi attivi simultaneamente a questo dosaggio prefissato.

Uso orale.

Le compresse masticabili di Cardalis devono essere somministrate al cane una volta al giorno ad un dosaggio di 0,25 mg/kg di peso corporeo (p.c.) di benazepril cloridrato (HCl) e 2 mg/kg di peso corporeo di spironolattone in base al seguente schema posologico.

Le compresse devono essere somministrate con il cibo, o mischiate con una piccola quantità di cibo offerta prima del pasto principale o con il pasto. Le compresse contengono aroma di carne per migliorarne la palatabilità; in uno studio clinico condotto su cani affetti da malattia valvolare cronica degenerativa sono state assunte spontaneamente e completamente con o senza cibo nel 92% dei casi.

Peso corporeo (kg) del cane	Dosaggio e numero delle compresse da somministrare:		
	Cardalis 2,5 mg/20 mg compresse masticabili	Cardalis 5 mg/40 mg compresse masticabili	Cardalis 10 mg/80 mg compresse masticabili
2,5 - 5	½		
5 - 10	1		
10 - 20		1	
20 - 40			1
40 - 60			1 + ½
60 - 80			2

4.10 Sovradosaggio (sintomi, procedure d'emergenza, antidoti) se necessario

Dopo somministrazione fino a 10 volte il dosaggio raccomandato (2,5 mg/kg p.c. benazepril cloridrato, 20 mg/kg p.c. spironolattone) a cani sani, sono state osservate reazioni avverse dose dipendenti (vedi paragrafo 4.6).

Sovradosaggi giornalieri a cani sani, ovverosia 6 volte (1,5 mg/kg p.c. benazepril cloridrato e 12 mg/kg p.c. spironolattone) e 10 volte (2,5 mg/kg p.c. benazepril cloridrato e 20 mg/kg p.c. spironolattone) rispetto al dosaggio raccomandato, ha portato ad una lieve diminuzione, legata al dosaggio, della massa dei globuli rossi. Tuttavia questa lieve diminuzione è stata transitoria, la massa dei globuli rossi è rimasta all'interno del range normale e non si è considerato che tale alterazione abbia importanza clinica. È stata anche osservata una moderata ipertrofia fisiologica compensatoria della *zona glomerulosa* delle ghiandole surrenali legata al dosaggio, a dosi maggiori o uguali a 3 volte rispetto al dosaggio raccomandato. Questa ipertrofia non sembra legata ad alcuna patologia ed è reversibile in seguito all'interruzione del trattamento.

In caso di ingestione accidentale da parte di un cane di dosi massive di Cardalis compresse masticabili non c'è un antidoto o trattamento specifico. Si raccomanda l'induzione del vomito ed una lavanda gastrica (in base alla valutazione del rischio) e di monitorare gli elettroliti. Bisognerebbe fornire trattamento sintomatico es. fluido terapia.

4.11 Tempo(i) di attesa

Non pertinente.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

Gruppo farmacoterapeutico: Sostanze ad azione sul sistema renina-angiotensina, ACE inibitori, combinazioni.

Codice ATCvet: QC09BA07.

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Lo spironolattone ed i suoi metaboliti attivi (incluso 7- α -tiometil-spironolattone e canrenone) agiscono da antagonisti specifici dell'aldosterone e svolgono la loro azione mediante legame competitivo dei recettori del mineralcorticoide localizzati a livello renale, cardiaco e vasale. A livello renale lo spironolattone inibisce la ritenzione del sodio indotta dall'aldosterone portando ad un aumento dell'escrezione del sodio e, successivamente, dell'acqua e a ritenzione del potassio. La riduzione del volume extracellulare che ne risulta diminuisce il precarico cardiaco e la pressione atriale sinistra. Il risultato è un miglioramento della funzionalità cardiaca. A livello del sistema cardiovascolare lo spironolattone previene gli effetti dannosi dell'aldosterone. Nonostante il meccanismo d'azione preciso non sia stato ancora chiaramente determinato, l'aldosterone induce fibrosi del miocardio,

rimodellamento miocardico e vascolare e disfunzioni endoteliali. In studi sperimentali nel cane, è stato visto che il trattamento prolungato con un antagonista dell'aldosterone previene la disfunzione progressiva del ventricolo sinistro ed attenua il rimodellamento ventricolare sinistro in cani affetti da insufficienza cardiaca cronica.

Il benazepril cloridrato è un profarmaco idrolizzato *in vivo* nel suo metabolita attivo, benazeprilato. Il benazeprilato è un inibitore altamente potente e selettivo dell'enzima di conversione dell'angiotensina (ACE) e previene in tal modo la conversione dell'angiotensina I inattiva ad angiotensina II attiva. Di conseguenza blocca gli effetti mediati dall'angiotensina II, inclusa la vasocostrizione sia delle arterie che delle vene, la ritenzione idrica e del sodio da parte del rene.

Il prodotto causa un'inibizione di lunga durata dell'attività ACE del plasma nel cane, con un'inibizione maggiore del 95% al picco ematico ed un'attività significativa (>80%) per 24 ore dopo la somministrazione.

L'associazione di spironolattone e benazepril cloridrato è positiva poiché entrambi agiscono sul sistema renina-angiotensina-aldosterone (RAAS) ma a livelli diversi lungo la cascata.

Il benazepril, prevenendo la formazione di angiotensina-II, inibisce gli effetti dannosi della vasocostrizione e della stimolazione al rilascio di aldosterone. Tuttavia il rilascio di aldosterone non è totalmente controllato dagli inibitori ACE poiché l'angiotensina-II è anche prodotta attraverso vie biochimiche non ACE dipendenti come chimasi (fenomeno conosciuto come "aldosterone breakthrough"). La secrezione dell'aldosterone può anche essere stimolata da fattori diversi dall'Angiotensina-II, notoriamente aumento del K⁺ o ACTH. Di conseguenza per conseguire un'inibizione più completa degli effetti deleteri dell'iperattività del RAAS che si verifica con l'insufficienza cardiaca si raccomanda di usare gli antagonisti dell'aldosterone, come lo spironolattone, in concomitanza con gli ACE inibitori per bloccare specificatamente l'attività dell'aldosterone (indipendentemente dalla fonte), attraverso l'antagonismo competitivo sui recettori mineralcorticoidi. Studi clinici che hanno valutato il tempo di sopravvivenza hanno dimostrato che la combinazione determinata ha aumentato le aspettative di vita in cani affetti da insufficienza cardiaca congestizia con una riduzione dell'89% nel rischio relativo della mortalità cardiaca dimostrata in cani trattati con spironolattone in combinazione con benazepril (come cloridrato) rispetto a cani trattati solo con benazepril (come cloridrato) (la mortalità è stata classificata come morte o eutanasia causata da insufficienza cardiaca). Ha inoltre permesso un miglioramento più rapido della tosse, dell'attività dell'animale, ed una più lenta diminuzione della tosse e dei soffi cardiaci e dell'appetito.

Un leggero aumento dei livelli di aldosterone nel sangue può essere osservato negli animali in trattamento. Si ritiene che ciò dipenda dall'attivazione dei meccanismi di feedback senza conseguenze cliniche avverse. Ad alti dosaggi vi può essere un'ipertrofia dose correlata della *zona glomerulare* della surrenale. In uno studio clinico condotto su cani affetti da malattia valvolare cronica degenerativa l'85,9% dei cani ha mostrato una buona *compliance* al trattamento ($\geq 90\%$ delle compresse assunte con successo) in un periodo di tre mesi.

5.2 Informazioni farmacocinetiche

Le farmacocinetiche dello spironolattone si basano sui suoi metaboliti poiché il composto tal quale non è stabile all'analisi.

Assorbimento

Dopo somministrazione orale di spironolattone nei cani è stato dimostrato che i tre metaboliti raggiungono livelli dal 32% al 49% della dose somministrata. La somministrazione contemporanea di cibo aumenta la biodisponibilità dall'80% al 90%. Dopo la somministrazione orale da 2 a 4 mg/kg l'assorbimento aumenta in modo lineare nell'intervallo di dosaggio.

Dopo la somministrazione multipla di dosi orali di 2 mg di spironolattone/kg (in associazione a 0,25 mg benazepril cloridrato per kg) per 7 giorni consecutivi non si assiste ad accumulo. Allo steady state,

le concentrazioni massime (C_{max}) medie dei metaboliti principali, 7- α -tiometil-spironolattone e canrenone, sono raggiunte 2 e 4 ore dopo la somministrazione, con valori pari a 324 $\mu\text{g/l}$ and 66 $\mu\text{g/l}$, rispettivamente. La condizione di steady state si raggiunge dopo 2 giorni.

Dopo somministrazione orale di benazepril cloridrato, i picchi di benazepril si raggiungono e diminuiscono rapidamente in quanto la molecola è parzialmente metabolizzata dagli enzimi epatici a benazeprilato. Il benazepril immodificato ed i metaboliti idrofili giustificano la quantità rimanente. La biodisponibilità sistemica di benazepril è incompleta a causa dell'assorbimento incompleto e del metabolismo di primo passaggio. Non c'è differenza significativa nella farmacocinetica del benazeprilato quando il benazepril (come cloridrato) è somministrato a cani alimentati o a digiuno.

Dopo la somministrazione multipla di dosi orali di 0,25 mg benazepril cloridrato per kg (in associazione con 2 mg di spironolattone per kg) per 7 giorni consecutivi, si ottiene un picco di concentrazione di benazeprilato (C_{max} di 52,4 ng/ml) con un T_{max} di 1,4 h.

Distribuzione

I volumi di distribuzione medi del 7- α -tiometil-spironolattone e del canrenone sono approssimativamente pari a 153 litri e 177 litri rispettivamente. Il tempo di persistenza medio dei metaboliti varia da 9 a 14 ore con distribuzione preferenziale nel tratto gastro-enterico, reni, fegato e surreni.

Benazepril e benazeprilato sono distribuiti rapidamente, principalmente nel fegato e rene.

Biotrasformazione

Lo spironolattone è rapidamente e completamente metabolizzato dal fegato nei suoi metaboliti attivi 7- α -tiometil-spironolattone e canrenone, che sono i metaboliti principali presenti nel cane. Dopo la somministrazione simultanea dello spironolattone (2 mg/kg p.c.) e benazepril cloridrato (0,25 mg/kg p.c.) l'emivita terminale nel plasma ($t_{1/2}$) è di 7 h e 6 h per canrenone e 7- α -tiometil-spironolattone rispettivamente.

Le concentrazioni di benazeprilato declinano in due fasi: la rapida fase iniziale costituisce l'eliminazione del farmaco libero mentre la fase terminale riflette il rilascio del benazeprilato che è legato agli ACE, principalmente nei tessuti. Dopo somministrazione simultanea dello spironolattone (2 mg/kg p.c.) e benazepril cloridrato (0,25 mg/kg p.c.) l'emivita terminale nel plasma del benazeprilato ($t_{1/2}$) è stata di 18 h. Benazepril e benazeprilato si legano ampiamente alle proteine del plasma, e nei tessuti si riscontrano principalmente nel fegato e nel rene.

La somministrazione ripetuta di benazepril porta ad un lieve accumulo di benazeprilato, lo steady state è raggiunto nell'arco di qualche giorno.

Eliminazione

Lo spironolattone è escreto principalmente sotto forma di metaboliti. La *clearance* plasmatica del canrenone e del 7- α -tiometil-spironolattone è di 1,5 l/h/kg p.c. e 0,9 l/h/kg p.c. rispettivamente. Dopo somministrazione orale di spironolattone radiomarcato nel cane, il 70% della dose si riscontra nelle feci ed il 20% nelle urine.

Il benazeprilato è escreto tramite via biliare ed urinaria nel cane. La *clearance* del benazeprilato non è influenzata in cani affetti da deficienza della funzionalità renale e pertanto non è richiesta alcuna regolazione del dosaggio del benazepril.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Lattosio monoidrato
Cellulosa microcristallina
Povidone K30
Aroma di carne artificiale
Zucchero per compresse
Crospovidone
Magnesio stearato

6.2 Incompatibilità principali

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

Periodo di validità del medicinale veterinario confezionato per la vendita: 2 anni.
Periodo di validità dopo prima apertura del flacone: 6 mesi.

6.4 Speciali precauzioni per la conservazione

Questo medicinale veterinario non richiede alcuna condizione particolare di conservazione.

6.5 Natura e composizione del confezionamento primario

Flacone in plastica bianca (HDPE) con chiusura a prova di bambino in scatola di cartone.

Confezioni da 30 o 90 compresse.

É possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari da prendere per lo smaltimento del medicinale veterinario non utilizzato e dei rifiuti derivanti dal suo utilizzo.

Il medicinale veterinario non utilizzato o i rifiuti derivati da tale medicinale veterinario devono essere smaltiti in conformità alle disposizioni di legge locali.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/2/12/142/001 (1 x 30 compresse, 2.5 mg/20 mg)
EU/2/12/142/002 (1 x 90 compresse, 2.5 mg/20 mg)
EU/2/12/142/003 (1 x 30 compresse, 5 mg/40 mg)
EU/2/12/142/004 (1 x 90 compresse, 5 mg/40 mg)
EU/2/12/142/005 (1 x 30 compresse, 10 mg/80 mg)
EU/2/12/142/006 (1 x 90 compresse, 10 mg/80 mg)

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 23/07/2012.

Data dell'ultimo rinnovo: 08/06/2017

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Tutte le informazioni su questo medicinale veterinario si trovano sul sito web dell'Agenzia Europea per i Medicinali (<http://www.ema.europa.eu/>).

DIVIETO DI VENDITA, FORNITURA E/O IMPIEGO

Non pertinente.

ALLEGATO II

- A. PRODUTTORI RESPONSABILI DEL RILASCIO DEI LOTTI**
- B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E DI IMPIEGO**
- C. INDICAZIONE DEI LMR**

A. PRODUTTORI RESPONSABILI DEL RILASCIO DEI LOTTI

Nome ed indirizzo dei produttori responsabili del rilascio dei lotti

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

Catalent Germany Schorndorf GmbH
Steinbeisstrasse 2
73614 Schorndorf
Germania

Il foglietto illustrativo stampato del medicinale deve riportare il nome e l'indirizzo del produttore responsabile del rilascio dei lotti in questione.

B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E DI IMPIEGO

Medicinale veterinario soggetto a prescrizione.

C. INDICAZIONE DEI LMR

Non pertinente.

ALLEGATO III
ETICHETTATURA E FOGLIETTO ILLUSTRATIVO

A. ETICHETTATURA

INFORMAZIONI DA APPORRE SULL'IMBALLAGGIO ESTERNO

Scatola di cartone contenente 1 flacone da 30 compresse

Scatola di cartone contenente 1 flacone da 90 compresse

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE VETERINARIO

Cardalis 2,5 mg/20 mg compresse masticabili per cani

Cardalis 5 mg/40 mg compresse masticabili per cani

Cardalis 10 mg/80 mg compresse masticabili per cani

benazepril HCl/spironolattone

2. INDICAZIONE DEI PRINCIPI ATTIVI

benazepril HCl 2,5 mg, spironolattone 20 mg

benazepril HCl 5 mg, spironolattone 40 mg

benazepril HCl 10 mg, spironolattone 80 mg

3. FORMA FARMACEUTICA

Compresa masticabile

4. CONFEZIONI

30 compresse

90 compresse

5. SPECIE DI DESTINAZIONE

Cani

6. INDICAZIONE(I)

7. MODALITÀ E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Prima dell'uso leggere il foglietto illustrativo.

8. TEMPO(I) DI ATTESA

9. SE NECESSARIO, AVVERTENZA(E) SPECIALE(I)

Prima dell'uso leggere il foglietto illustrativo.

10. DATA DI SCADENZA

SCAD {mese/anno}

Dopo l'apertura, usare entro 6 mesi.

11. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE**12. OVE NECESSARIO, PRECAUZIONI PARTICOLARI DA PRENDERE PER LO SMALTIMENTO DEI MEDICINALI NON UTILIZZATI O DEI RIFIUTI**

Prima dell'uso leggere il foglietto illustrativo.

13. LA SCRITTA "SOLO PER USO VETERINARIO" E CONDIZIONI O LIMITAZIONI RELATIVE A FORNITURA ED IMPIEGO, SE PERTINENTE

Solo per uso veterinario. Da vendere solo su prescrizione medico veterinaria.

14. LA SCRITTA "TENERE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI"

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

15. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

16. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/2/12/142/001 (1 x 30 compresse, 2.5 mg/20 mg)
EU/2/12/142/002 (1 x 90 compresse, 2.5 mg/20 mg)
EU/2/12/142/003 (1 x 30 compresse, 5 mg/40 mg)
EU/2/12/142/004 (1 x 90 compresse, 5 mg/40 mg)
EU/2/12/142/005 (1 x 30 compresse, 10 mg/80 mg)
EU/2/12/142/006 (1 x 90 compresse, 10 mg/80 mg)

17. NUMERO DEL LOTTO DI FABBRICAZIONE

Lot {numero}

**INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SUI CONFEZIONAMENTI PRIMARI DI
PICCOLE DIMENSIONI**

Flacone da 30 compresse

Flacone da 90 compresse

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE VETERINARIO

Cardalis 2,5 mg/20 mg compresse masticabili per cani

Cardalis 5 mg/40 mg compresse masticabili per cani

Cardalis 10 mg/80 mg compresse masticabili per cani

benazepril HCl/spironolactonum

2. QUANTITÀ DI PRINCIPI ATTIVI

benazepril HCl 2,5 mg, spironolactonum 20 mg

benazepril HCl 5mg, spironolactonum 40 mg

benazepril HCl 10 mg, spironolactonum 80 mg

3. CONTENUTO IN PESO, VOLUME O NUMERO DI DOSI

30 compresse

90 compresse

4. VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

5. TEMPO(I) DI ATTESA

6. NUMERO DI LOTTO

Lot {numero}

7. DATA DI SCADENZA

SCAD {MM/AAAA}

8. LA SCRITTA “SOLO PER USO VETERINARIO”

Solo per uso veterinario.

B. FOGLIETTO ILLUSTRATIVO

FOGLIETTO ILLUSTRATIVO:

Cardalis 2,5 mg/20 mg compresse masticabili per cani

Cardalis 5 mg/40 mg compresse masticabili per cani

Cardalis 10 mg/80 mg compresse masticabili per cani

**1. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE
ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO E DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE
ALLA PRODUZIONE RESPONSABILE DEL RILASCIO DEI LOTTI DI
FABBRICAZIONE, SE DIVERSI**

Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio:

Ceva Santé Animale

10, av. de La Ballastière

33500 Libourne

Francia

Produttori responsabili del rilascio dei lotti di fabbricazione:

Ceva Santé Animale

Z.I. Très le Bois

22600 Loudéac

Francia

Catalent Germany Schorndorf GmbH

Steinbeisstrasse 2

73614 Schorndorf

Germania

2. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE VETERINARIO

Cardalis 2,5 mg/20 mg compresse masticabili per cani

Benazepril cloridrato 2,5 mg, spironolattone 20 mg

Cardalis 5 mg/40 mg compresse masticabili per cani

Benazepril cloridrato 5 mg, spironolattone 40 mg

Cardalis 10 mg/80 mg compresse masticabili per cani

Benazepril cloridrato 10 mg, spironolattone 80 mg

3. INDICAZIONE DEL(I)PRINCIPIO(I) ATTIVO(I) E DEGLI ALTRI INGREDIENTI

Ogni compressa masticabile contiene:

	Benazepril cloridrato (HCl) (benazeprilum HCl)	Spironolattone (spironolactonum)
Cardalis compresse 2,5 mg/20 mg	2,5 mg	20 mg
Cardalis compresse 5 mg/40 mg	5 mg	40 mg
Cardalis compresse 10 mg/80 mg	10 mg	80 mg

Le compresse sono palatabili, marroni, ovali con linea trasversale di divisione e masticabili.

4. INDICAZIONE

Per il trattamento dell'insufficienza cardiaca congestizia causata da rigurgito valvolare cronico nel cane (con supporto diuretico, quando necessario).

5. CONTROINDICAZIONI

Non usare in gravidanza e allattamento (vedere paragrafo "Gravidanza e allattamento").

Non usare in cani utilizzati o destinati alla riproduzione.

Non usare in cani affetti da ipoadrenocorticism, iperkaliemia o iponatriemia.

Non usare in associazione a Farmaci Antinfiammatori Non Steroidei (FANS) in cani affetti da insufficienza renale.

Non usare in caso di ipersensibilità agli inibitori dell'enzima di conversione dell'angiotensina (ACE inibitori) o a uno qualsiasi degli eccipienti.

Non impiegare in caso di insufficiente gittata cardiaca dovuta a stenosi aortica o polmonare.

6. REAZIONI AVVERSE

Casi di vomito, diarrea, prurito, letargia, anoressia, atassia, incoordinazione o segni di affaticamento sono stati riportati molto raramente.

In cani con patologia renale cronica, il benazepril potrebbe aumentare, molto raramente, le concentrazioni di creatinina nel plasma all'inizio della terapia. Un aumento moderato delle concentrazioni di creatinina nel plasma a seguito della somministrazione di ACE inibitori è compatibile con la riduzione dell'ipertensione glomerulare indotta da questi agenti e non è pertanto necessariamente un motivo per interrompere la terapia in assenza di altri segni.

La frequenza delle reazioni avverse è definita usando le seguenti convenzioni:

- molto comuni (più di 1 su 10 animali trattati mostra reazioni avverse durante il corso di un trattamento)
- comuni (più di 1 ma meno di 10 animali su 100 animali trattati)
- non comuni (più di 1 ma meno di 10 animali su 1.000 animali trattati)
- rare (più di 1 ma meno di 10 animali su 10.000 animali trattati)
- molto rare (meno di 1 animale su 10.000 animali trattati, incluse le segnalazioni isolate).

Se dovessero manifestarsi effetti collaterali, anche quelli che non sono già menzionati in questo foglietto illustrativo o si ritiene che il medicinale non abbia funzionato, si prega di informarne il medico veterinario.

7. SPECIE DI DESTINAZIONE

Cani.

8. POSOLOGIA PER CIASCUNA SPECIE, VIA(E) E MODALITÀ DI SOMMINISTRAZIONE

Questo prodotto in combinazione fissa dovrebbe essere utilizzato solo in cani che richiedono la somministrazione di entrambi i principi attivi simultaneamente a questo dosaggio prefissato.

Uso orale.

Le compresse masticabili di Cardalis devono essere somministrate al cane una volta al giorno ad un dosaggio di 0,25 mg/kg di peso corporeo di benazepril cloridrato (HCl) e 2 mg/kg di peso corporeo (p.c.) di spironolattone in base al seguente schema posologico.

Peso corporeo (kg) del cane	Dosaggio e numero delle compresse da somministrare:		
	Cardalis compresse masticabili 2,5 mg/20 mg	Cardalis compresse masticabili 5 mg/40 mg	Cardalis compresse masticabili 10 mg/80 mg
2,5 - 5	½		
5 - 10	1		
10 - 20		1	
20 - 40			1
40 - 60			1 + ½
60 - 80			2

9. AVVERTENZE PER UNA CORRETTA SOMMINISTRAZIONE

Le compresse devono essere somministrate con il cibo, o mischiate con una piccola quantità di cibo offerta prima del pasto principale o con il pasto. Le compresse contengono aroma di carne per migliorarne la palatabilità; in uno studio clinico condotto su cani affetti da insufficienza cardiaca congestizia causata da rigurgito valvolare cronico sono state assunte spontaneamente e completamente con o senza cibo nel 92% dei casi.

10. TEMPO(I) DI ATTESA

Non pertinente.

11. PARTICOLARI PRECAUZIONI PER LA CONSERVAZIONE

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

Questo medicinale veterinario non richiede alcuna condizione particolare di conservazione.

Non usare questo medicinale veterinario dopo la data di scadenza riportata sul flacone.

Periodo di validità dopo la prima apertura del flacone: 6 mesi.

12. AVVERTENZA(E) SPECIALE(I)

Precauzioni speciali per l'impiego negli animali:

Prima di iniziare il trattamento con benazepril (cloridrato) e spironolattone dovrebbero essere valutati la funzionalità renale e i livelli sierici di potassio soprattutto in cani che potrebbero essere affetti da ipoadrenocorticismo, iperkaliemia o iponatriemia. A differenza di quanto avviene nell'uomo, nelle prove cliniche eseguite sui cani con questa associazione non è stata osservata un'incidenza maggiore di iperpotassiemia. Tuttavia nei cani con insufficienza renale si raccomanda il monitoraggio costante della funzionalità renale e dei livelli sierici di potassio poiché ci potrebbe essere un rischio di iperpotassiemia.

Dato che lo spironolattone ha un effetto antiandrogeno si sconsiglia la somministrazione del medicinale veterinario a cani in crescita.

È stata osservata atrofia prostatica reversibile nei cani maschi adulti interi trattati con spironolattone nello studio di sicurezza sulla specie di destinazione al dosaggio raccomandato.

Il medicinale veterinario deve essere utilizzato con attenzione in cani con disfunzione epatica, poiché potrebbe alterare l'ampia biotrasformazione epatica dello spironolattone.

Precauzioni speciali che devono essere adottate dalla persona che somministra il medicinale veterinario agli animali:

Persone con nota ipersensibilità a spironolattone o a benazepril devono evitare contatti con il medicinale veterinario.

Donne in gravidanza devono prestare particolare attenzione ad evitare l'esposizione orale accidentale in quanto gli ACE inibitori sono risultati influenzare il feto durante la gravidanza.

L'ingestione accidentale, in particolare da parte di bambini, può determinare reazioni avverse quali sonnolenza, nausea, vomito, diarrea e rash cutanei.

In caso di ingestione accidentale, rivolgersi immediatamente ad un medico mostrandogli il foglio illustrativo o l'etichetta.

Lavare le mani dopo l'uso.

Gravidanza e allattamento:

Non usare in gravidanza e allattamento. Sono stati osservati effetti embriotossici (malformazione del tratto urinario del feto) in studi con benazepril (cloridrato) su animali da laboratorio (ratti) trattati con dosaggi non materno-tossici.

Interazione con altri medicinali veterinari ed altre forme d'interazione:

La furosemide è stata utilizzata insieme con questa combinazione di benazepril (cloridrato) e spironolattone in cani affetti da insufficienza cardiaca senza alcuna evidenza clinica di interazioni avverse.

La contemporanea somministrazione di questo medicinale veterinario con altri agenti anti-ipertensivi (come bloccanti dei canali del calcio, β -bloccanti o diuretici), anestetici o sedativi può potenzialmente condurre ad effetti ipotensivi additivi.

La somministrazione concomitante di questo medicinale veterinario con altri farmaci risparmiatori di potassio (come β -bloccanti, bloccanti dei canali del calcio, bloccanti dei recettori dell'angiotensina) può potenzialmente condurre a iperpotassiemia (vedere paragrafo "Precauzioni speciali per l'impiego negli animali").

La contemporanea somministrazione di FANS con questo medicinale veterinario può portare ad una riduzione dell'effetto anti-ipertensivo, del suo effetto natriuretico ed ad un aumento del livello del potassio nel siero. Pertanto cani trattati in concomitanza con un FANS devono essere monitorati attentamente ed idratati appropriatamente.

La somministrazione di desossicorticosterone con questo medicinale può portare ad una moderata riduzione dell'effetto natriuretico (riduzione dell'escrezione urinaria del sodio) dello spironolattone. Lo spironolattone riduce l'eliminazione della digossina ed aumenta di conseguenza la concentrazione della digossina nel plasma. Poiché l'indice terapeutico della digossina è molto stretto è consigliabile monitorare attentamente i cani trattati con digossina ed una combinazione di benazepril (cloridrato) e spironolattone.

Lo spironolattone può causare sia l'induzione che l'inibizione degli enzimi del citocromo P450 ed influenzare di conseguenza il metabolismo di altri farmaci che utilizzano queste vie metaboliche. Pertanto il prodotto deve essere usato con cautela insieme ad altri medicinali veterinari che inducono, inibiscono o sono metabolizzati da questi enzimi.

Sovradosaggio (sintomi, procedure d'emergenza, antidoti):

Dopo somministrazione fino a 10 volte il dosaggio raccomandato (2,5 mg/kg p.c. benazepril cloridrato, 20 mg/kg p.c. spironolattone) a cani sani, sono state osservate reazioni avverse dose dipendenti, vedere paragrafo "Reazioni avverse".

Sovradosaggi giornalieri a cani sani, ovverosia 6 volte (1,5 mg/kg p.c. benazepril cloridrato, 12 mg/kg p.c. spironolattone) e 10 volte (2,5 mg/kg p.c. benazepril cloridrato, 20 mg/kg p.c. spironolattone) rispetto al dosaggio raccomandato, ha portato ad una lieve diminuzione, legata al dosaggio, della massa dei globuli rossi. Tuttavia questa lieve diminuzione è stata transitoria, la massa dei globuli rossi è rimasta all'interno del range normale e non si è considerato che tale alterazione abbia importanza

clinica. È stata anche osservata una moderata ipertrofia fisiologica compensatoria legata al dosaggio della *zona glomerulosa* delle ghiandole surrenali, a dosi maggiori o uguali a 3 volte rispetto al dosaggio raccomandato. Questa ipertrofia non sembra legata ad alcuna patologia poiché è reversibile in base all'interruzione del trattamento.

In caso di ingestione accidentale da parte di un cane di dosi massive di Cardalis compresse masticabili non c'è un antidoto o trattamento specifico. Si raccomanda l'induzione del vomito ed una lavanda gastrica (in base alla valutazione del rischio) e di monitorare gli elettroliti. Bisognerebbe fornire trattamento sintomatico es. fluido terapia.

13. PRECAUZIONI PARTICOLARI DA PRENDERE PER LO SMALTIMENTO DEL PRODOTTO NON UTILIZZATO O DEGLI EVENTUALI RIFIUTI

Chiedere al proprio medico veterinario o farmacista come fare per smaltire i medicinali di cui non si ha più bisogno. Queste misure servono a proteggere l'ambiente.

14. DATA DELL'ULTIMA REVISIONE DEL FOGLIETTO ILLUSTRATIVO

Tutte le informazioni su questo medicinale veterinario si trovano sul sito Web dell'Agenzia Europea per i Medicinali(<http://www.ema.europa.eu/>).

15. ALTRE INFORMAZIONI

Confezioni

Le compresse sono confezionate in flaconi da 30 compresse o 90 compresse e ciascun flacone si presenta in una scatola di cartone. I flaconi sono provvisti di chiusura a prova di bambino.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

Proprietà farmacodinamiche

Lo spironolattone ed i suoi metaboliti attivi (incluso 7- α -tiometil-spironolattone e canrenone) agiscono da antagonisti specifici dell'aldosterone e svolgono la loro azione mediante legame competitivo dei recettori del mineralcorticoide localizzati a livello renale, cardiaco e vasale. A livello renale lo spironolattone inibisce la ritenzione del sodio indotta dall'aldosterone portando ad un aumento dell'escrezione del sodio e, successivamente, dell'acqua e a ritenzione del potassio. La riduzione del volume extracellulare che ne risulta diminuisce il precarico cardiaco e la pressione atriale sinistra. Il risultato è un miglioramento della funzionalità cardiaca. A livello del sistema cardiovascolare lo spironolattone previene gli effetti dannosi dell'aldosterone. Nonostante il meccanismo d'azione preciso non sia stato ancora chiaramente determinato, l'aldosterone induce fibrosi del miocardio, rimodellamento miocardico e vascolare e disfunzioni endoteliali. In studi sperimentali nel cane, è stato visto che il trattamento prolungato con un antagonista dell'aldosterone previene la disfunzione progressiva del ventricolo sinistro ed attenua il rimodellamento ventricolare sinistro in cani affetti da insufficienza cardiaca cronica.

Il benazepril cloridrato è un profarmaco idrolizzato *in vivo* nel suo metabolita attivo, benazeprilato. Il benazeprilato è un inibitore altamente potente e selettivo dell'enzima di conversione dell'angiotensina (ACE) e previene in tal modo la conversione dell'angiotensina I inattiva ad angiotensina II attiva. Di conseguenza blocca gli effetti mediati dall'angiotensina II, inclusa la vasocostrizione sia delle arterie che delle vene, la ritenzione idrica e del sodio da parte del rene.

Il prodotto causa un'inibizione di lunga durata dell'attività ACE del plasma nel cane, con un'inibizione maggiore del 95% al picco ematico ed un'attività significativa (>80%) per 24 ore dopo la somministrazione.

L'associazione di spironolattone e benazepril cloridrato è positiva poiché entrambi agiscono sul sistema renina-angiotensina-aldosterone (RAAS) ma a livelli diversi lungo la cascata.

Il benazepril, prevenendo la formazione di Angiotensina-II, inibisce gli effetti dannosi della vasocostrizione e della stimolazione al rilascio di aldosterone. Tuttavia il rilascio di aldosterone non è

totalmente controllato dagli inibitori ACE poiché l'Angiotensina-II è anche prodotta attraverso vie biochimiche non ACE dipendenti come la 17 α -chidasi (fenomeno conosciuto come "aldosterone breakthrough"). La secrezione dell'aldosterone può anche essere stimolata da fattori diversi dall'Angiotensina-II, notoriamente aumento del K⁺ o ACTH. Di conseguenza per conseguire un'inibizione più completa degli effetti deleteri dell'iperattività del RAAS che si verifica con l'insufficienza cardiaca si raccomanda di usare gli antagonisti dell'aldosterone, come lo spironolattone, in concomitanza con gli ACE inibitori per bloccare specificatamente l'attività dell'aldosterone (indipendentemente dalla fonte), attraverso l'antagonismo competitivo sui recettori mineralcorticoidi. Studi clinici che hanno valutato il tempo di sopravvivenza hanno dimostrato che la combinazione determinata ha aumentato le aspettative di vita in cani affetti da insufficienza cardiaca congestizia con una riduzione dell'89% nel rischio relativo della mortalità cardiaca dimostrata in cani trattati con spironolattone in combinazione con benazepril (cloridrato) rispetto a cani trattati solo con benazepril (cloridrato) (la mortalità è stata classificata come morte o eutanasia causata da insufficienza cardiaca). Ha inoltre permesso un miglioramento più rapido della tosse, dell'attività dell'animale, ed una più lenta diminuzione della tosse e dei soffi cardiaci e dell'appetito. Un leggero aumento dei livelli di aldosterone nel sangue può essere osservato negli animali in trattamento. Si ritiene che ciò dipenda dall'attivazione dei meccanismi di feedback senza conseguenze cliniche avverse. Ad alti dosaggi vi può essere un'ipertrofia dose correlata della *zona glomerulare* della surrenale. In uno studio clinico condotto su cani affetti da insufficienza cardiaca congestizia causata da rigurgito valvolare cronico l'85,9% dei cani ha mostrato una buona *compliance* al trattamento ($\geq 90\%$ delle compresse assunte con successo) in un periodo di tre mesi.