

VEDLEGG I
PREPARATOMTALE

1. VETERINÆRPREPARATETS NAVN

Cardalis 2,5 mg/20 mg tyggetabletter til hund

Cardalis 5 mg/40 mg tyggetabletter til hund

Cardalis 10 mg/80 mg tyggetabletter til hund

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Hver tyggetablett inneholder:

Virkestoffer:

	Benazeprilhydroklorid (HCl) (benazeprilum HCl)	Spirolakton (spironolactonum)
Cardalis 2,5 mg/20 mg tyggetabletter	2,5 mg	20 mg
Cardalis 5 mg/40 mg tyggetabletter	5 mg	40 mg
Cardalis 10 mg/80 mg tyggetabletter	10 mg	80 mg

Hjelpestoffer:

Kvalitativt innhold av hjelpestoffer og andre bestanddeler
Laktosemonohydrat
Cellulose, mikrokrystallinsk
Povidon K30
Biffaroma, kunstig
Sukker, kompressibelt
Krysspovidon
Magnesiumstearat

Brunfargede, velsmakende tyggetabletter med avlang form og delestrek. Tyggetablettene kan deles i to like halvdel.

3. KLINISK INFORMASJON

3.1 Dyrearter som preparatet er beregnet til (målarter)

Hund.

3.2 Indikasjoner for bruk hos hver mållart

For behandling av kongestiv hjertesvikt forårsaket av kronisk degenerativ valvulær sykdom hos hunder (kombinert med diuretika i henhold til gjeldende anbefalinger ved hjertesvikt).

3.3 Kontraindikasjoner

Skal ikke brukes ved drektighet og laktasjon (se punkt 3.7).

Skal ikke brukes til hunder som benyttes til eller er tenkt brukt i avl.

Skal ikke brukes til hunder som lider av hypoadrenokortisisme, hyperkalemi eller hyponatremi.

Skal ikke gis sammen med NSAIDs (Ikkesteroid antiinflammatoriske legemidler) til hunder med redusert nyrefunksjon.

Skal ikke brukes ved overfølsomhet for ACE-hemmere (hemmere av angiotensinkonverterende enzym) eller noen av hjelpestoffene.

Skal ikke brukes ved redusert hjerteminuttvolum som skyldes aorta- eller pulmonalstenose.

3.4 Særlige advarsler

Ingen.

3.5 Særlige forholdsregler for bruk

Særlige forholdsregler for sikker bruk hos målartene:

Nyrefunksjonen og kaliumnivået i serum bør vurderes før behandlingen med benazepril og spironolakton startes, spesielt hos hunder som kan lide av hypoadrenokortisisme, hyperkalemi eller hyponatremi. I motsetning til hos mennesker, ble det i kliniske undersøkelser hos hund ikke observert økt insidens av hyperkalemi med denne kombinasjon. Hos hunder med redusert nyrefunksjon anbefales det imidlertid å kontrollere nyrefunksjon og kaliumnivåer i serum regelmessig fordi det foreligger en økt risiko for hyperkalemi under behandling med dette preparatet.

Fordi spironolakton har en antiandrogen effekt, er det frarådet å gi preparatet til hunder i vekst. Reversibel atrofi av prostata hos ukastrerte hannhunder behandlet med spironolakton ble observert i «Target Animal Safety» studie ved anbefalt dose.

Preparatet bør brukes med forsiktighet hos hunder med nedsatt leverfunksjon fordi det kan virke inn på den høye biotransformasjonen av spironolakton i leveren.

Særlige forholdsregler for personer som håndterer preparatet:

Personer med kjent hypersensitivitet overfor spironolakton eller benazepril bør unngå kontakt med preparatet.

Gravide kvinner bør være spesielt forsiktige og unngå utilsiktet inntak, da det er påvist at ACE-hemmere skader fosteret under graviditet.

Utilsiktet inntak, særlig av barn, kan forårsake bivirkninger som døsighet, kvalme og oppkast og diaré, og hudutslett.

Ved utilsiktet inntak, søk straks legehjelp og vis legen pakningsvedlegget eller etiketten.

Vask hendene etter bruk.

Særlige forholdsregler for beskyttelse av miljøet:

Ikke relevant.

3.6 Bivirkninger (frekvens og alvorlighetsgrad)

Hund:

Svært sjeldne (< 1 dyr / 10 000 behandlede dyr, inkludert isolerte rapporter):	Oppkast, diaré Kløe Letargi, tegn på fatigue, anoreksi Ataksi, dårlig koordinasjon Økt kreatinin ¹
--	---

¹ Hos hunder med kronisk nyresykdom ved behandlingsstart. En moderat økning i kreatininkonsentrasjoner i plasma etter administrasjon av ACE-hemmere er overensstemmende med reduksjonen i glomerulær hypertensjon induisert av disse midlene, og det er derfor ikke nødvendigvis grunn til å stanse behandlingen ved fravær av andre tegn.

Det er viktig å rapportere bivirkninger. Det tillater kontinuerlig sikkerhetsovervåking av et preparat. Rapporter skal sendes, fortrinnsvis via veterinær, til innehaveren av markedsføringstillatelsen eller den nasjonale legemiddelmyndigheten via det nasjonale rapporteringssystemet. Se pakningsvedlegget for respektive kontaktinformasjon.

3.7 Bruk under drektighet, diegivning eller egglegging

Drektighet og diegivning:

Skal ikke brukes.

Laboratoriestudier i rotter har vist tegn på føtotoksiske effekter (misdannelse av fosterets urinveier) i doser som ikke er giftig for moderdyret.

3.8 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Hos hunder med hjertesvikt har furosemid blitt benyttet sammen med denne kombinasjonen av benazeprilhydroklorid og spironolakton uten klinisk påvisbare bivirkninger.

Samtidig administrering av dette preparatet og andre blodtrykkssenkende midler (som kalsiumkanal-blokkere, betablokkere eller vandrivende midler), anestetika eller sederende midler kan potensielt medføre additive hypotensive effekter.

Samtidig administrering av dette preparatet og andre kaliumsparende behandlinger (som betablokkere, kalsiumkanal-blokkere, angiotensin reseptorblokkere) kan potensielt føre til hyperkalemi (se punkt 3.5).

Dersom NSAIDs gis sammen med dette preparatet, kan preparatets blodtrykkssenkende- og natriuretiske effekt reduseres med påfølgende økning av kaliumnivået i serum. Hunder som behandles samtidig med et NSAID bør derfor overvåkes nøye og holdes korrekt hydrert.

Dersom deoksykortikosteron gis sammen med preparatet kan det gi moderat reduksjon av spironolaktons natriuretiske effekter (reduisert natriumutskillelse i urin).

Spironolakton reduserer utskillelsen av digoksin og øker dermed digoksinkonsentrasjonen i plasma. Siden terapeutisk indeks for digoksin er meget smal, anbefales nøye overvåking av hunder som får både digoksin og en kombinasjon av benazeprilhydroklorid og spironolakton.

Spironolakton kan forårsake både induksjon og hemming av cytokrom P450 enzymer, og kan virke inn på metabolismen til andre substanser som metaboliseres via dette systemet. Preparatet skal derfor brukes med forsiktighet sammen med andre preparater som induserer, hemmer, eller blir metabolisert av disse enzymene.

3.9 Administrasjonsvei(er) og dosering

Oral bruk.

Dette kombinasjonspreparatet skal bare brukes til hunder som har behov for begge virkestoffene samtidig og i dette preparatets doseforhold.

Tyggetabletter skal gis til hunden én gang daglig med en dose på 0,25 mg/kg kroppsvekt benazeprilhydroklorid (HCl) og 2 mg/kg kroppsvekt spironolakton, i henhold til følgende doseringstabell.

Tyggetablettene skal gis sammen med mat, enten blandet sammen med en liten mengde mat som gis til hunden like før hovedmåltidet, eller sammen med selve måltidet. Tablettene inneholder kunstig biffsmak for å forbedre smaken, og i en feltundersøkelse av hunder med kronisk degenerativ valvulær

sykdom, ble tyggetablettene frivillig og fullstendig spist opp i 92% av tilfellene da de ble gitt enten med eller uten mat.

Hundens kroppsvekt (kg)	Styrke og antall tyggetabletter som skal gis:		
	Cardalis 2,5 mg/20 mg tyggetabletter	Cardalis 5 mg/40 mg tyggetabletter	Cardalis 10 mg/80 mg tyggetabletter
2,5 - 5	½		
5 - 10	1		
10 - 20		1	
20 - 40			1
40 - 60			1 + ½
60 - 80			2

3.10 Symptomer på overdosering (og når relevant, nødprosedyrer og antidoter)

Etter administrering av opptil 10 ganger den anbefalte dosen (2,5 mg/kg kroppsvekt benazeprilhydroklorid, 20 mg/kg kroppsvekt spironolakton) til friske hunder, ble dose-avhengige bivirkninger observert (se punkt 3.6).

Daglige overdoseringer av friske hunder, det vil si 6 ganger (1,5 mg/kg kroppsvekt benazeprilhydroklorid og 12 mg/kg kroppsvekt spironolakton) og 10 ganger (2,5 mg/kg kroppsvekt benazeprilhydroklorid og 20 mg/kg kroppsvekt spironolakton) den anbefalte dosen, førte til en svak doserelatert nedgang i erytrocyttvolumet. Denne meget svake nedgangen var imidlertid forbigående, erytrocyttvolumet forble innenfor normalområdet, og resultatet ble ikke ansett som klinisk viktig. En doserelatert, men moderat kompensatorisk fysiologisk hypertrofi av binyrenes *zona glomerulosa* ble observert ved doser på 3 ganger den anbefalte dosen eller mer. Denne hypertrofien synes ikke å være relatert til noen patologi og det ble observert at den var reversibel når behandlingen ble avbrutt.

Dersom en hund ved en feil får i seg mange tyggetabletter av dette preparatet, finnes det ingen spesifikk antidot eller behandling. Det anbefales derfor å fremkalle oppkast, deretter skylle magesekken (avhengig av risikovurderingen) og overvåke elektrolytter. Symptomatisk behandling, som væsketerapi bør initieres.

3.11 Særlige restriksjoner for bruk og særlige vilkår for bruk, inkludert restriksjoner vedrørende bruk av antimikrobielle og antiparasittiske preparater for å begrense risikoen for utvikling av resistens

Ikke relevant.

3.12 Tilbakeholdelsestider

Ikke relevant.

4. FARMAKOLOGISK INFORMASJON

4.1 ATCvet-kode:

QC09BA07.

4.2 Farmakodynamikk

Spironolakton og dens aktive metabolitter (herunder 7- α -tiometyl-spironolakton og kanrenon) virker som spesifikke aldosteronantagonister ved å konkurrere om bindingen til mineralokortokoid reseptorer i nyrene, hjertet og blodårene. I nyren hemmer spironolakton aldosteron-indusert natriumretensjon,

noe som fører til økt utskillelse av natrium og vann samt kaliumretensjon. Det etterfølgende nedsatte ekstracellulære volum reduserer hjertets pre-load og trykket i venstre forkammer. Resultatet er en bedret hjertefunksjon. I det kardiovaskulære system hindrer spironolakton aldosterons skadelige effekter. Aldosteron stimulerer myokardial fibrose, myokardial- og vaskulær remodellering og endotelial dysfunksjon, selv om nøyaktig virkningsmekanisme ennå ikke er klarlagt. I eksperimentelle modeller i hunder, er det vist at langtidsterapi med en aldosteronantagonist hindrer progressiv dysfunksjon i venstre ventrikel og demper remodellering av venstre ventrikel hos hunder med kronisk hjertesvikt.

Benazeprilhydroklorid er et prodrug som hydrolyseres *in vivo* til dets aktive metabolitt, benazeprilat. Benazeprilat er en meget sterk og selektiv hemmer av angiotensinkonverterende enzym (ACE), som dermed hindrer omdannelse av inaktivt angiotensin I til aktivt angiotensin II. Den blokkerer derfor virkninger mediert av angiotensin II, blant annet vasokonstriksjon av både arterier og årer, retensjon av natrium og vann i nyren.

Preparatet medfører langvarig hemming av ACE-aktivitet i plasma hos hunder, med over 95% hemming ved maksimal effekt og signifikant aktivitet (>80%) som varte i 24 timer etter dosering.

Kombinasjon av spironolakton og benazepril er gunstig, da begge virker inn på renin-angiotensin-aldosteron systemet (RAAS) men på ulike trinn i kaskaden.

Ved å hindre dannelsen av angiotensin-II, hemmer benazepril de skadelige virkningene av vasokonstriksjon og stimulering av aldosteronfrigjøring. Aldosteronfrigjøring er imidlertid ikke fullstendig kontrollert av ACE-hemmere fordi angiotensin-II også produseres av ACE uavhengige veier som kymase (et fenomen som er kjent som "aldosteron-breakthrough"). Sekresjon av aldosteron kan også stimuleres av andre faktorer enn angiotensin-II, særlig K⁺ økning eller ACTH. For å oppnå en mer fullstendig hemming av de skadelige effektene av RAAS overaktivitet som oppstår ved hjertesvikt, anbefales det derfor å bruke aldosteronantagonister som spironolakton sammen med ACE-hemmere for å blokkere spesifikt aldosteronaktiviteten (uavhengig av kilden), gjennom konkurrerende antagonisme på mineralokortikoid reseptorer. Kliniske undersøkelser om overlevelsestid viste at den faste kombinasjonen økte levetiden hos hunder med kongestiv hjertesvikt. Undersøkelsen viste 89% nedgang i relativ risiko for hjertedødelighet hos hunder behandlet med spironolakton i kombinasjon med benazepril (som hydroklorid) sammenliknet med hunder behandlet med benazepril (som hydroklorid) alene (dødeligheten var klassifisert som død eller eutanasi som skyldes hjertesvikt). Den ga også en raskere bedring i hoste og aktivitet og en langsommere forverring av hoste, hjertelyder og appetitt.

En svak økning i aldosteronnivåene i blodet kan observeres hos dyr under behandling. Dette antas å være forårsaket av aktiveringen av feedback-mekanismer og uten noen negativ klinisk konsekvens. Ved høye doser kan det forekomme doserelatert hypertrofi av binyrens *zona glomerulosa*. I en feltundersøkelse hos hunder med kronisk degenerativ valvulær sykdom, ble behandlingen overholdt godt hos 85,9% av hundene (≥90% av de foreskrevne tyggetablettene ble tilfredsstillende administrert) i en tre måneders periode.

4.3 Farmakokinetikk

Spironolaktons farmakokinetikk er basert på dets metabolitter, siden morsubstansen er ustabil ved analyse.

Absorpsjon

Etter oral administrering av spironolakton til hunder, ble det vist at de tre metabolittene nådde nivåer på mellom 32% og 49% av administrert dose. Mat øker biotilgjengeligheten til mellom 80 og 90%. Etter oral administrering av 2 til 4 mg/kg, øker absorpsjon lineært i hele intervallet.

Etter flere orale doser på 2 mg spironolakton per kg (med 0,25 mg benazeprilhydroklorid per kg) i 7 dager i strekk, ble det ikke observert noen akkumulering. Ved steady-state oppnås gjennomsnittlige

C_{\max} verdier på 324 mikrog/l og 66 mikrog/l for de primære metabolittene, 7- α -tiometyl-spirolakton og kanrenon, henholdsvis 2 og 4 timer etter dosering. Steady-state oppnås innen dag 2.

Etter oral administrering av benazeprilhydroklorid, oppnås raskt toppnivåer av benazepril, som også minker raskt, da virkestoffet delvis metaboliseres av leverenzymmer til benazeprilat. Resten består av uendrede benazepril- og hydrofile metabolitter. Systemisk biotilgjengelighet av benazepril er ufullstendig på grunn av ufullstendig absorpsjon og førstepassasje-metabolisme. Det er ingen signifikant forskjell i farmakokinetikken til benazeprilat når benazeprilat (som hydroklorid) administreres sammen med mat eller til fastende hunder.

Etter flere orale doser på 0,25 mg benazeprilhydroklorid per kg (med 2 mg spiro-lakton per kg) i 7 dager i strekk, ble det oppnådd en maksimumkonsentrasjon av benazeprilat (C_{\max} på 52,4 nanog/ml) med en T_{\max} på 1,4 t.

Distribusjon

Gjennomsnittlige distribusjonsvolumer av 7- α -tiometyl-spirolakton og kanrenon er henholdsvis omtrent 153 liter og 177 liter. Metabolittenes gjennomsnittlige residens-tid ligger på mellom 9 og 14 timer og de distribueres fortrinnsvis til mage- og tarmkanalen, nyren, leveren og binyrene.

Benazepril og benazeprilat distribueres raskt, hovedsakelig til lever og nyre.

Biotransformasjon

Spirolakton metaboliseres raskt og fullstendig av leveren til sine aktive metabolitter, 7- α -tiometyl-spirolakton og kanrenon, som er de primære metabolitter i hunden. Etter samtidig administrering av spiro-lakton (2 mg/kg kroppsvekt) og benazeprilhydroklorid (0,25 mg/kg kroppsvekt), var terminale halveringstider ($t_{1/2}$) i plasma 7 timer og 6 timer for henholdsvis kanrenon og 7- α -tiometyl-spirolakton.

Konsentrasjoner av benazeprilat reduseres i to faser: Den første raske fasen representerer eliminering av fritt virkestoff, mens den terminale fasen reflekterer frigjøring av benazeprilat som var bundet til ACE, hovedsakelig i vev. Etter samtidig administrering av spiro-lakton (2 mg/kg kroppsvekt) og benazeprilhydroklorid (0,25 mg/kg kroppsvekt), var terminal halveringstid ($t_{1/2}$) i plasma for benazeprilat 18 timer. Benazepril og benazeprilat er sterkt bundet til plasmaproteiner, og i vev finnes de hovedsakelig i lever og nyre.

Gjentatt administrering av benazepril fører til en svak bioakkumulering av benazeprilat, steady-state oppnås innen få dager.

Eliminering

Spirolakton utskilles hovedsakelig via sine metabolitter. Plasmaclearance av kanrenon og 7- α -tiometyl-spirolakton er henholdsvis 1,5 l/t/kg kroppsvekt og 0,9 l/t/kg kroppsvekt. Etter oral administrering av radiomerket spiro-lakton til hunden, gjenfinnes 70% av dosen i fæces og 20% i urinen.

Benazeprilat utskilles via galle- og urinveier hos hunder. Clearance av benazeprilat er ikke svekket hos hunder med svekket nyrefunksjon og det kreves derfor ingen justering av benazeprildose ved redusert nyrefunksjon.

5. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

5.1 Relevante uforlikeligheter

Ikke relevant.

5.2 Holdbarhet

Holdbarhet for preparatet i uåpnet salgspakning: 2 år.
Holdbarhet etter anbrudd av indre emballasje: 6 måneder.

5.3 Oppbevaringsbetingelser

Dette preparatet krever ingen spesielle oppbevaringsbetingelser.

5.4 Indre emballasje, type og sammensetning

Hvit plastflaske (HDPE) med barnesikret hette i en pappeske.
Pakningsstørrelser på 30 eller 90 tyggetabletter med 2,5 mg/20 mg, 5 mg/40 mg eller 10 mg/80 mg.
Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

5.5 Særlige forholdsregler for håndtering av ubrukt preparat eller avfall fra bruken av slike preparater

Preparatet skal ikke avhendes via avløpsvann eller husholdningsavfall.
Bruk returordninger for avhending av ubrukt preparat eller avfall fra bruken av slike preparater, i samsvar med lokale krav og med nasjonale innsamlingssystemer som er egnet for det aktuelle preparatet.

6. NAVN PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Ceva Santé Animale

7. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER(NUMRE)

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

8. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 23/07/2012

9. DATO FOR SISTE OPPDATERING AV PREPARATOMTALEN

{DD/MM/ÅÅÅÅ}

10. RESEPTSTATUS

Preparat underlagt reseptplikt.
Detaljert informasjon om dette preparatet er tilgjengelig i Unionens preparatdatabase (<https://medicines.health.europa.eu/veterinary>).

VEDLEGG II

ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Ingen

VEDLEGG III
MERKING OG PAKNINGSVEDLEGG

A. MERKING

OPPLYSNINGER, SOM SKAL ANGIS PÅ DEN YTRE EMBALLASJEN**Pappeske med 1 flaske med 30 tabletter****Pappeske med 1 flaske med 90 tabletter****1. VETERINÆRPREPARATETS NAVN**

Cardalis 2,5 mg/20 mg tyggetabletter

Cardalis 5 mg/40 mg tyggetabletter

Cardalis 10 mg/80 mg tyggetabletter

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFFER

Hundens vekt 2,5-10 kg: benazeprilhydroklorid 2,5 mg, spironolakton 20 mg

Hundens vekt 10-20 kg: benazeprilhydroklorid 5 mg, spironolakton 40 mg

Hundens vekt 20-80 kg: benazeprilhydroklorid 10 mg, spironolakton 80 mg

3. PAKNINGSSTØRRELSE

30 tyggetabletter

90 tyggetabletter

4. DYREARTER SOM PREPARATET ER BEREGNET TIL (MÅLARTER)

Hund

5. INDIKASJONER**6. TILFØRSELSVEIER**

Gis via munnen.

7. TILBAKEHOLDELSESTIDER**8. UTLØPSDATO**

Exp. {mm/åååå}

Etter åpning, bruk innen 6 måneder.

Etter åpning, bruk innen ...

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

10. TEKSTEN “LES PAKNINGSVEDLEGGET FØR BRUK”

Les pakningsvedlegget før bruk.

11. TEKSTEN ”TIL DYR”

Til dyr.

12. TEKSTEN “OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN”

Oppbevares utilgjengelig for barn.

13. NAVN PÅ INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSE



Ceva Santé Animale

14. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER(-NUMRE)

EU/2/12/142/001 (1 x 30 tyggetabletter 2,5 mg/20 mg)

EU/2/12/142/002 (1 x 90 tyggetabletter 2,5 mg/20 mg)

EU/2/12/142/003 (1 x 30 tyggetabletter 5 mg/40 mg)

EU/2/12/142/004 (1 x 90 tyggetabletter 5 mg/40 mg)

EU/2/12/142/005 (1 x 30 tyggetabletter 10 mg/80 mg)

EU/2/12/142/006 (1 x 90 tyggetabletter 10 mg/80 mg)

15. PRODUKSJONSNUMMER

Lot {nummer}

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ DEN INDRE EMBALLASJEN

Flaske med 30 tabletter

Flaske med 90 tabletter

1. VETERINÆRPREPARATETS NAVN

Cardalis 2,5 mg/20 mg tyggetabletter

Cardalis 5 mg/40 mg tyggetabletter

Cardalis 10 mg/80 mg tyggetabletter

2. DEKLARATION AV VIRKESTOFFER

Hver tyggetablet inneholder:

Hundens vekt 2,5-10 kg: benazeprilhydroklorid 2,5 mg, spironolakton 20 mg

Hundens vekt 10-20 kg: benazeprilhydroklorid 5 mg, spironolakton 40 mg

Hundens vekt 20-80 kg: benazeprilhydroklorid 10 mg, spironolakton 80 mg

3. DYREARTER SOM PREPARATET ER BEREGNET TIL (MÅLARTER)

Hund

4. TILFØRSELSVEIER

Les pakningsvedlegget før bruk.

5. TILBAKEHOLDELSESTID(ER)

6. UTLØPSDATO

Exp. {mm/åååå}

Etter åpning, bruk innen ...

7. OPPBEVARINGSBETINGELSER

8. NAVN PÅ INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN



Ceva Santé Animale

9. PRODUKSJONSNUMMER

Lot {nummer}

B. PAKNINGSVEDLEGG

PAKNINGSVEDLEGG

1. Veterinærpreparatets navn

Cardalis 2,5 mg/20 mg tyggetabletter til hund

Cardalis 5 mg/40 mg tyggetabletter til hund

Cardalis 10 mg/80 mg tyggetabletter til hund

2. Innholdsstoffer

Hver tyggetablett inneholder:

Virkestoffer:

	Benazeprilhydroklorid (HCl) (benazeprilum HCl)	Spironolakton (spironolactonum)
Cardalis 2,5 mg/20 mg tyggetabletter	2,5 mg	20 mg
Cardalis 5 mg/40 mg tyggetabletter	5 mg	40 mg
Cardalis 10 mg/80 mg tyggetabletter	10 mg	80 mg

Tablettene er brunfarget, velsmakende, med avlang form og delestrek, og kan tygges. Tyggetablettene kan deles i to like halvdel.

3. Dyrearter som preparatet er beregnet til (målarter)

Hund.

4. Indikasjoner for bruk

For behandling av kongestiv hjertesvikt forårsaket av kronisk degenerativ valvulær sykdom hos hunder (kombineres med diuretika i henhold til gjeldende anbefalinger ved hjertesvikt).

5. Kontraindikasjoner

Skal ikke brukes ved drektighet og laktasjon (se avsnitt "Drektighet og diegiving").

Skal ikke brukes til hunder som benyttes til eller er tenkt brukt i avl.

Skal ikke brukes til hunder som lider av hypoadrenokortisisme, hyperkalemi eller hyponatremi.

Skal ikke gis sammen med NSAIDs (Ikke steroide antiinflammatoriske legemidler) til hunder med redusert nyrefunksjon.

Skal ikke brukes ved overfølsomhet for ACE-hemmere (hemmere av angiotensinkonverterende enzym) eller noen av hjelpestoffene.

Skal ikke brukes ved redusert hjerteminuttvolum som skyldes aorta- eller pulmonalstenose.

6. Særlige advarsler

Særlige forholdsregler for sikker bruk hos målartene:

Nyrefunksjonen og kaliumnivået i serum bør vurderes før behandling med benazepril (hydroklorid) og spironolakton startes, spesielt hos hunder som kan lide av hypoadrenokortisisme, hyperkalemi eller hyponatremi. I motsetning til hos mennesker, ble det i kliniske undersøkelser i hund ikke observert økt forekomst av hyperkalemi med denne kombinasjon. Hos hunder med redusert nyrefunksjon anbefales det imidlertid å kontrollere nyrefunksjon og kaliumnivå i serum regelmessig fordi det foreligger en økt risiko for hyperkalemi under behandling med dette preparatet.

For di spironolakton har en antiandrogen effekt, er det frarådet å gi preparatet til hunder i vekst. Reversibel atrofi av prostata hos ukastrerte hannhunder behandlet med spironolakton ble observert i en studie vedrørende sikkerhet hos hund ved anbefalt dose.

Preparatet bør brukes med forsiktighet hos hunder med nedsatt nyrefunksjon fordi det kan virke inn på den høye hepatiske biotransformasjonen av spironolakton.

Særlige forholdsregler for personen som håndterer preparatet:

Personer med kjent hypersensitivitet overfor benazepril eller spironolakton bør unngå kontakt med preparatet.

Gravide kvinner bør være spesielt forsiktige og unngå utilsiktet inntak, da det er påvist at ACE-hemmere skader fosteret under graviditet.

Utilsiktet inntak, særlig av barn, kan forårsake bivirkninger som døsighet, kvalme og oppkast og diaré, og hudutslett.

Ved utilsiktet inntak, søk straks legehjelp og vis legen pakningsvedlegget eller etiketten.

Vask hendene etter bruk.

Drektighet og diegiving:

Skal ikke brukes. Laboratoriestudier i rotter har vist tegn på føtotoksiske effekter (misdannelse av fosterets urinveier) i doser som ikke er giftig for moderdyret.

Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon:

Hos hunder med hjertesvikt har furosemid blitt benyttet sammen med denne kombinasjonen av benazepril (hydroklorid) og spironolakton uten klinisk påvisbare bivirkninger.

Samtidig administrering av dette preparatet og andre blodtrykkssenkende midler (som kalsiumkanal-blokkere, betablokkere eller vandrivende midler), anestetika eller beroligende midler kan potensielt medføre additive hypotensive effekter.

Samtidig administrering av dette preparatet og andre kaliumsparende behandlinger (som betablokkere, kalsiumkanal-blokkere, angiotensin reseptorblokkere) kan potensielt føre til hyperkalemi (se avsnitt "Særlige forholdsregler for sikker bruk hos målartene").

Dersom NSAIDs gis sammen med dette preparatet, kan preparatets blodtrykkssenkende- og natriuretiske effekt reduseres med påfølgende økning av kaliumnivået i serum. Hunder som behandles samtidig med et NSAID bør derfor overvåkes nøye og holdes korrekt hydrert.

Dersom deoksykortikosteron gis sammen med preparatet kan det gi moderat reduksjon av spironolaktons natriuretiske effekter (reduisert natriumutskillelse i urin).

Spironolakton reduserer utskillelsen av digoksin og øker dermed digoksinkonsentrasjonen i plasma. Siden terapeutisk indeks for digoksin er meget smal, anbefales nøye overvåking av hunder som får både digoksin og en kombinasjon av benazeprilhydroklorid og spironolakton. Spironolakton kan forårsake både induksjon og hemming av cytokrom P450 enzymer, og kan virke inn på metabolismen til andre substanser som metaboliseres via dette systemet. Preparatet skal derfor brukes med forsiktighet sammen med andre preparater som induserer, hemmer, eller blir metabolisert av disse enzymene.

Overdosering:

Etter administrering av opptil 10 ganger den anbefalte dosen (2,5 mg/kg kroppsvekt benazeprilhydroklorid, 20 mg/kg kroppsvekt spironolakton) til friske hunder, ble dose-avhengige bivirkninger observert, se avsnitt "Bivirkninger".

Daglige overdoseringer av friske hunder, det vil si 6 ganger (1,5 mg/kg kroppsvekt benazeprilhydroklorid og 12 mg/kg kroppsvekt spironolakton) og 10 ganger (2,5 mg/kg kroppsvekt benazeprilhydroklorid og 20 mg/kg kroppsvekt spironolakton) den anbefalte dosen, førte til en svak

doserelatert nedgang i erytrocyttvolumet. Denne meget svake nedgangen var imidlertid forbigående, erytrocyttvolumet forble innenfor normalområdet, og resultatet ble ikke ansett som klinisk viktig. En doserelatert, men moderat kompensatorisk fysiologisk hypertrofi av binyrenes *zona glomerulosa* ble observert ved doser på 3 ganger den anbefalte dosen eller mer. Denne hypertrofien synes ikke å være relatert til noen patologi og det ble observert at den var reversibel når behandlingen ble avbrutt. Dersom en hund ved en feil får i seg mange tyggetabletter av dette preparatet, finnes det ingen spesifikk motgift eller behandling. Det anbefales derfor å fremkalle oppkast, deretter skylle magesekken (avhengig av risikovurderingen) og overvåke elektrolytter. Symptomatisk behandling, som væsketerapi bør igangsettes.

7. Bivirkninger

Hund:

Svært sjeldne (< 1 dyr / 10 000 behandlede dyr, inkludert isolerte rapporter):	Oppkast, diaré Kløe Letargi, tegn på fatigue, anoreksi Ataksi, dårlig koordinasjon, Økt kreatinin ¹
--	--

¹ Hos hunder med kronisk nyresykdom ved behandlingsstart. En moderat økning i kreatininkonsentrasjoner i plasma etter administrasjon av ACE-hemmere er overensstemmende med reduksjonen i glomerulær hypertensjon induisert av disse midlene, og det er derfor ikke nødvendigvis grunn til å stanse behandlingen ved fravær av andre tegn.

Det er viktig å rapportere bivirkninger. Det muliggjør kontinuerlig sikkerhetsovervåking av et preparat. Hvis du legger merke til noen bivirkninger, også slike som ikke allerede er nevnt i dette pakningsvedlegget, eller du tror at preparatet ikke har virket, vennligst kontakt, i første omgang, din veterinær for rapportering av bivirkningen. Du kan også rapportere om enhver bivirkning til innehaveren av markedsføringstillatelsen ved hjelp av kontaktinformasjonen på slutten av dette pakningsvedlegget, eller via det nasjonale rapporteringssystemet ditt: {detaljer om det nasjonale systemet}

8. Dosering for hver målart, tilførselsvei(er) og tilførselsmåte

Dette kombinasjonspreparatet skal bare brukes til hunder som har behov for begge virkestoffene samtidig og i dette preparatets doseforhold.

Oral bruk (gis via munnen).

Tyggetabletter skal gis til hunden én gang daglig med en dose på 0,25 mg/kg kroppsvekt benazeprilhydroklorid (HCl) og 2 mg/kg kroppsvekt spironolakton, i henhold til følgende doseringstabell.

Hundens kroppsvekt (kg)	Styrke og antall tyggetabletter som skal gis:		
	Cardalis 2,5 mg/20 mg tyggetabletter	Cardalis 5 mg/40 mg tyggetabletter	Cardalis 10 mg/80 mg tyggetabletter
2,5 - 5	½		
5 - 10	1		
10 - 20		1	
20 - 40			1
40 - 60			1 + ½
60 - 80			2

9. Opplysninger om korrekt bruk

Tyggetablettene skal gis enten blandet sammen med en liten mengde mat som gis til hunden like før hovedmåltidet, eller sammen med selve måltidet. Tyggetablettene inneholder kunstig biffsmak for å forbedre smaken og i en feltundersøkelse hos hunder med kronisk degenerativ valvulær sykdom, ble tyggetablettene frivillig og fullstendig spist opp i 92% av tilfellene da de ble gitt enten med eller uten mat.

10. Tilbakeholdelsestider

Ikke relevant.

11. Oppbevaringsbetingelser

Oppbevares utilgjengelig for barn.

Dette preparatet krever ingen spesielle oppbevaringsbetingelser.

Bruk ikke dette preparatet etter den utløpsdatoen som er angitt på flasken etter Exp. Utløpsdatoen er den siste dagen i den angitte måneden.

Holdbarhet etter anbrudd av indre emballasje: 6 måneder.

12. Avfallshåndtering

Du må ikke kvitte deg med preparatet via avløpsvann eller husholdningsavfall.

Bruk returordninger for avhending av ubrukt preparat eller avfall fra bruken av slike preparater, i samsvar med lokale krav og egnede nasjonale innsamlingsystemer. Disse tiltakene skal bidra til å beskytte miljøet.

Spør veterinæren eller på apoteket hvordan du skal kvitte deg med preparater som ikke lenger er nødvendig.

13. Reseptstatus

Preparat underlagt reseptplikt.

14. Markedsføringstillatelsesnumre og pakningsstørrelser

EU/2/12/142/001-006

Pappeske med 30 eller 90 tabletter av 2,5 mg/20 mg, 5 mg/40 mg eller 10 mg/80 mg.

Flaskene har barnesikre hetter.

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

15. Dato for siste oppdatering av pakningsvedlegget

{MM/ÅÅÅÅ}

Detaljert informasjon om dette preparatet er tilgjengelig i Unionens preparatdatabase (<https://medicines.health.europa.eu/veterinary>).

16. Kontaktinformasjon

Innehaver av markedsføringstillatelse og tilvirker ansvarlig for batchfrigivelse og kontaktinformasjon for å rapportere mistenkte bivirkninger:

Ceva Santé Animale
10 av. de la Ballastière
33500 Libourne
Frankrike
Tlf: +800 35 22 11 51
e-mail: pharmacovigilance@ceva.com

17. Ytterligere informasjon

Farmakodynamikk

Spironolakton og dens aktive metabolitter (herunder 7- α -tiometyl-spironolakton og kanrenon) virker som spesifikke aldosteronantagonister ved å konkurrer om bindingen til mineralokortikoid reseptorer i nyrene, hjertet og blodårene. I nyren hemmer spironolakton aldosteron-indusert natriumretensjon, noe som fører til økt utskillelse av natrium og vann samt kaliumretensjon. Det etterfølgende nedsatte ekstracellulære volum reduserer hjertets pre-load og trykket i venstre forkammer. Resultatet er en bedret hjertefunksjon. I det kardiovaskulære system hindrer spironolakton aldosterons skadelige effekter. Aldosteron stimulerer myokardial fibrose, myokardial og vaskulær remodellering og endotelial dysfunksjon, selv om nøyaktig virkningsmekanisme ennå ikke er klarlagt. I eksperimentelle modeller i hunder, er det vist at langtidsterapi med en aldosteronantagonist hindrer progressiv dysfunksjon i venstre ventrikel og demper remodellering av venstre ventrikel hos hunder med kronisk hjertesvikt.

Benazeprilhydroklorid er et prodrug som hydrolyseres *in vivo* til dets aktive metabolitt, benazeprilat. Benazeprilat er en meget sterk og selektiv hemmer av angiotensinkonverterende enzym (ACE), som dermed hindrer omdannelse av inaktivt angiotensin I til aktivt angiotensin II. Den blokkerer derfor virkninger mediert av angiotensin II, blant annet vasokonstriksjon av både arterier og årer, retensjon av natrium og vann i nyren.

Preparatet medfører langvarig hemming av ACE-aktivitet i plasma hos hunder, med over 95% hemming ved maksimal effekt og signifikant aktivitet (>80%) som varer i 24 timer etter dosering. Kombinasjon av spironolakton og benazepril er gunstig, da begge virker inn på renin-angiotensin-aldosteron systemet (RAAS), men på ulike trinn i kaskaden.

Ved å hindre dannelsen av angiotensin-II, hemmer benazepril de skadelige virkningene av vasokonstriksjon og stimulering av aldosteronfrigjøring. Aldosteronfrigjøring er imidlertid ikke fullstendig kontrollert av ACE-hemmere fordi angiotensin-II også produseres av ACE uavhengige veier som kymase (et fenomen som er kjent som "aldosteron-breakthrough"). Sekresjon av aldosteron kan også stimuleres av andre faktorer enn angiotensin-II, særlig K⁺ økning eller ACTH. For å oppnå en mer fullstendig hemming av de skadelige effektene av RAAS overaktivitet som oppstår ved hjertesvikt, anbefales det derfor å bruke aldosteronantagonister som spironolakton sammen med ACE-hemmere for å blokkere spesifikt aldosteronaktiviteten (uavhengig av kilden), gjennom konkurrerende antagonisme på mineralokortikoid reseptorer. Kliniske undersøkelser om overlevelsestid viste at den faste kombinasjonen økte levetiden hos hunder med kongestiv hjertesvikt. Undersøkelsen viste 89% nedgang i relativ risiko for hjertedødelighet hos hunder behandlet med spironolakton i kombinasjon med benazepril (som hydroklorid) sammenliknet med hunder behandlet med benazepril (som hydroklorid) alene (dødeligheten var klassifisert som død eller eutanasi som skyldes hjertesvikt). Den ga også en raskere bedring i hoste og aktivitet og en langsommere forverring av hoste, hjertelyder og appetitt.

En svak økning i aldosteronnivåene i blodet kan observeres hos dyr under behandling. Dette antas å være forårsaket av aktiveringen av feedback-mekanismer og uten noen negativ klinisk konsekvens.

Ved høye doser kan det forekomme doserelatert hypertrofi av binyrens *zona glomerulosa*. I en feltundersøkelse av hunder med kronisk degenerativ valvulær sykdom, ble behandlingen overholdt godt hos 85,9% av hundene ($\geq 90\%$ av de foreskrevne tyggetablettene ble tilfredsstillende administrert) i en tre måneders periode.