

BIJLAGE I
SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET DIERGENEESMIDDEL

Cardalis 2,5 mg/20 mg kauwtabletten voor honden

Cardalis 5 mg/40 mg kauwtabletten voor honden

Cardalis 10 mg/80 mg kauwtabletten voor honden

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Per kauwtablet:

Werkzame bestanddelen:

	Benazeprilhydrochloride (HCl) (benazepril HCl)	Spirolactone (spironolactonum)
Cardalis 2,5 mg/20 mg kauwtabletten	2,5 mg	20 mg
Cardalis 5 mg/40 mg kauwtabletten	5 mg	40 mg
Cardalis 10 mg/80 mg kauwtabletten	10 mg	80 mg

Hulpstoffen:

Kwalitatieve samenstelling van hulpstoffen en andere bestanddelen
Lactose monohydraat
Microkristallijn cellulose
Povidon K30
Kunstmatig vleesaroma
Comprimeerbare suiker
Crospovidon
Magnesiumstearaat

Bruine, smakelijke, langwerpige gevormde kauwtabletten met een breukstreep.

De kauwtabletten kunnen verdeeld worden in gelijke helften.

3. KLINISCHE GEGEVENS

3.1 Doeldiersoorten

Hond.

3.2 Indicaties voor gebruik voor elke doeldiersoort

Voor de behandeling van congestief hartfalen veroorzaakt door chronische mitralisklepdegeneratie bij honden (met een passende diuretische ondersteuning).

3.3 Contra-indicaties

Niet gebruiken tijdens dracht of lactatie (zie rubriek 3.7).

Niet toedienen aan honden die gebruikt worden voor of bestemd zijn voor het fokken.

Niet gebruiken bij honden die lijden aan hypoadrenocorticisme, hyperkaliëmie of hyponatriëmie.

Niet gebruiken in combinatie met niet-steroïdale anti-inflammatoire geneesmiddelen (NSAIDs) bij honden met nierinsufficiëntie.

Niet gebruiken bij overgevoeligheid voor angiotensine-convertering enzyme remmers (ACE remmers) of één van de hulpstoffen.

Niet gebruiken bij hartfalen als gevolg van aorta- of pulmonale stenose.

3.4 Speciale waarschuwingen

Geen.

3.5 Speciale voorzorgsmaatregelen bij gebruik

Speciale voorzorgsmaatregelen voor veilig gebruik bij de doeldiersoorten:

De nierfunctie en serum kalium spiegels moeten gecontroleerd worden voor aanvang van de behandeling met benazepril en spironolactone, vooral bij honden die kunnen lijden aan hypoadrenocorticisme, hyperkaliëmie of hyponatremia.

Anders dan bij mensen, werd bij honden geen verhoogde incidentie van hyperkaliëmie waargenomen tijdens klinische proeven met deze combinatie.

Bij honden met nierbeschadiging wordt echter aanbevolen de nierfunctie en serum kalium spiegels regelmatig te controleren, omdat er een verhoogd risico op hyperkaliëmie kan bestaan tijdens behandeling met dit diergeneesmiddel.

Aangezien spironolactone een anti-androgeen effect heeft, wordt afgeraden het diergeneesmiddel toe te dienen aan groeiende honden.

Bij niet gecastreerde reuen die behandeld werden met spironolactone werd vaak een reversibele prostaatactrofie gezien tijdens veiligheidsonderzoeken bij het doeldier met de aanbevolen dosering.

Voorzichtigheid is geboden wanneer het diergeneesmiddel gebruikt wordt bij honden met een leverstoornis, daar dit de biotransformatie van spironolactone in de lever kan beïnvloeden.

Speciale voorzorgsmaatregelen te nemen door de persoon die het diergeneesmiddel aan de dieren toedient:

Personen met een bekende overgevoeligheid voor benazepril of spironolactone moeten contact met het diergeneesmiddel vermijden.

Zwangere vrouwen dienen bijzonder voorzichtig te zijn om accidentele orale inname te voorkomen, omdat bekend is dat ACE remmers een negatief effect kunnen hebben op het ongeboren kind tijdens de zwangerschap bij mensen.

Accidentele inname, in het bijzonder door kinderen, kan leiden tot bijwerkingen zoals slaperigheid, misselijkheid, braken en diarree en huiduitslag.

In geval van accidentele ingestie, dient onmiddellijk een arts te worden geraadpleegd en de bijsluiter of het etiket te worden getoond.

Handen wassen na gebruik.

Speciale voorzorgsmaatregelen voor de bescherming van het milieu:

Niet van toepassing.

3.6 Bijwerkingen

Hond:

Zeer zelden (<1 dier/10.000 behandelde dieren, inclusief geïsoleerde meldingen):	Braken, diarree Jeuk Lethargie, vermoeidheid, anorexie Ataxie, incoördinatie Verhoogde creatinine ¹
--	--

¹ Kan optreden bij aanvang van de therapie bij honden met chronische nieraandoening, vanwege de werking van benazepril. Een matige verhoging van de plasma-creatinineconcentraties na toediening van ACE-remmers past bij de vermindering van glomerulaire hypertensie veroorzaakt door deze middelen. Als er geen andere verschijnselen zijn, is dit daarom niet noodzakelijkerwijs een reden om de behandeling te beëindigen.

Het melden van bijwerkingen is belangrijk. Op deze manier kan de veiligheid van een diergeneesmiddel voortdurend worden bewaakt. De meldingen moeten, bij voorkeur via een dierenarts, worden gestuurd naar ofwel de houder van de vergunning voor het in de handel brengen ofwel de nationale bevoegde autoriteit via het nationale meldsysteem. Zie de bijsluiter voor de desbetreffende contactgegevens.

3.7 Gebruik tijdens dracht, lactatie of leg

Dracht en lactatie:

Niet gebruiken bij drachtige of lacterende dieren. Embryotoxische effecten (misvorming van de foetale urinewegen) werden gezien in onderzoeken met benazepril bij laboratoriumdieren (ratten) bij doses die niet maternaal toxisch zijn.

3.8 Interactie met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Furosemide werd tezamen met deze combinatie van benazeprilhydrochloride en spironolactone gebruikt bij honden met hartfalen zonder klinische bewijzen van negatieve interacties.

Gelijktijdige toediening van dit diergeneesmiddel met andere anti-hypertensieve middelen (zoals calciumblokkers, β -blokkers of diuretica), anesthetica of sedativa kan mogelijk leiden tot additieve hypotensieve effecten.

Gelijktijdige toediening van dit diergeneesmiddel met andere kaliumsparende behandelingen (zoals β -blokkers, calciumblokkers, angiotensin receptor blokkers) kan mogelijk leiden tot hyperkaliëmie (zie rubriek 3.5).

Gelijktijdige toediening van NSAID's met dit diergeneesmiddel kan het antihypertensieve effect en het natriuretische effect reduceren en het serum kalium niveau verhogen.

Daarom moeten honden die gelijktijdig met een NSAID behandeld worden goed gecontroleerd en gehydrateerd worden.

De toediening van deoxycorticosteron met dit diergeneesmiddel kan leiden tot een matige reductie van de natriuretische effecten (reductie van urine-excretie van natrium) van spironolactone.

Spironolactone verlaagt digoxine eliminatie en daardoor verhoogt de digoxine plasma concentratie. Aangezien de therapeutische index van digoxine erg nauw is, is het raadzaam om honden die zowel digoxine als een combinatie van benazeprilhydrochloride en spironolactone krijgen goed te observeren.

Spironolactone kan zowel inductie als inhibitie van cytochroom P450 enzymen veroorzaken en daardoor het metabolisme van andere middelen die deze metabolische paden gebruiken beïnvloeden. Het diergeneesmiddel moet daarom met voorzichtigheid gebruikt worden met andere diergeneesmiddelen die induceren, onderdrukken of gemetaboliseerd worden door deze enzymen.

3.9 Toedieningswegen en dosering

Oraal gebruik.

Dit vaste-combinatie-diergeneesmiddel moet alleen gebruikt worden bij honden die beide actieve stoffen nodig hebben voor gelijktijdige toediening in deze vaste dosering.

De kauwtabletten moeten eenmaal per dag toegediend worden aan de hond, in een dosering van 0,25 mg/kg lichaamsgewicht benazeprilhydrochloride (HCl) en 2 mg/kg lichaamsgewicht spironolactone, volgens de onderstaande doseringstabel.

De kauwtabletten moeten met voer, of gemengd met een kleine hoeveelheid voer toegediend worden aan de hond net voor de hoofdmaaltijd, of gelijktijdig met de maaltijd. De kauwtabletten bevatten vleesaroma om de smakelijkheid te verbeteren en in een veldonderzoek uitgevoerd bij honden met chronische mitralisklepdegeneratie werden de kauwtabletten in 92% van de gevallen vrijwillig en volledig opgenomen wanneer ze met of zonder voedsel werden aangeboden.

Lichaamsgewicht (kg) van de hond	Gehalte en aantal kauwtabletten die toegediend moeten worden:		
	Cardalis 2,5 mg/20 mg kauwtabletten	Cardalis 5 mg/40 mg kauwtabletten	Cardalis 10 mg/80 mg kauwtabletten
2,5 - 5	½		
5 - 10	1		
10 - 20		1	
20 - 40			1
40 - 60			1 + ½
60 - 80			2

3.10 Symptomen van overdosering (en, in voorkomend geval, spoedbehandeling en tegengiffen)

Na toediening van tienmaal de aanbevolen dosering (2,5 mg/kg lichaamsgewicht benazeprilhydrochloride, 20 mg/kg lichaamsgewicht spironolactone) bij gezonde honden, werden dosis-afhankelijke bijwerkingen waargenomen (zie rubriek 3.6).

Dagelijkse overdoseringen aan gezonde honden, dat wil zeggen, 6 keer (1,5 mg/kg lichaamsgewicht benazeprilhydrochloride en 12 mg/kg lichaamsgewicht spironolactone en) en 10 keer (2,5 mg/kg lichaamsgewicht benazeprilhydrochloride en 20 mg/kg lichaamsgewicht spironolactone) de aanbevolen dosering, leidt tot een lichte dosis gerelateerde afname van de rode bloedcel massa. Echter, deze zeer lichte afname is van voorbijgaande aard, de rode bloedcel massa bleef binnen de normaalwaarden en de bevinding werd niet beschouwd als van klinisch belang.

Een dosis gerelateerde maar matige compenserende fysiologische hypertrofie van de *zona glomerulosa* van de bijnieren werd ook waargenomen bij doseringen van 3 keer en hoger dan de aanbevolen dosering.

Deze hypertrofie lijkt niet gekoppeld te zijn aan enige pathologie en werd waargenomen als omkeerbaar na stopzetting van de behandeling.

In geval van accidentele opname van veel kauwtabletten van dit diergeneesmiddel door een hond is er geen specifiek antidoot of specifieke behandeling. Het wordt daarom aangeraden om braken op te wekken, de maag te spoelen (afhankelijk van de risico analyse) en de elektrolyten balans te monitoren. Symptomatische behandeling, bijvoorbeeld vloeistof therapie, dient gegeven te worden.

3.11 Speciale beperkingen op het gebruik en speciale voorwaarden voor het gebruik, met inbegrip van beperkingen op het gebruik van antimicrobiële en antiparasitaire diergeneesmiddelen om het risico op ontwikkeling van resistentie te beperken

Niet van toepassing.

3.12 Wachtijd(en)

Niet van toepassing.

4. FARMACOLOGISCHE GEGEVENS

4.1 ATCvet-code: QC09BA07.

4.2 Farmacodynamische eigenschappen

Spiro nolactone en haar actieve metabolieten (inclusief 7- α -thiomethyl-spiro nolactone en canrenone) zijn specifieke aldosteron-antagonisten, welke hun werking uitoefenen door zich competitief te binden aan de mineralocorticoid-receptoren die zich bevinden in de nieren, het hart en de bloedvaten. Spiro nolactone remt de aldosteron geïnduceerde natrium retentie in de nieren, wat leidt tot een verhoging van natrium uitscheiding en als gevolg daarvan een verhoogde wateruitscheiding en kaliumretentie.

De resulterende afname in extracellulair volume vermindert de cardiale preload en de druk in het linker atrium. Het resultaat is een verbetering van de hartfunctie.

In het cardiovasculaire systeem voorkomt spiro nolactone de schadelijke effecten van aldosteron. Alhoewel het juiste werkingsmechanisme nog niet duidelijk is, versterkt aldosteron de myocardiale fibrose, de myocardiale en vasculaire remodellering en de endotheliale disfunctie.

In experimentele modellen bij honden bleek dat therapie met een aldosteron antagonist op lange termijn een toenemende disfunctie van de linker hartkamer voorkomt, en de remodellering van de linker hartkamer bij honden met chronisch hartfalen vermindert.

Benazeprilhydrochloride is een 'pro-drug' welke *in vivo* wordt gehydrolyseerd tot de actieve metaboliet, benazeprilaat.

Benazeprilaat is een zeer krachtige en selectieve remmer van het angiotensine converterend enzym (ACE), waardoor de omzetting van inactief angiotensine I naar actief angiotensine II wordt verhinderd. Hierdoor blokkeert het door angiotensine II gemedieerde effecten, inclusief vasoconstrictie van zowel de arteriën als de venen en natrium- en waterretentie door de nieren.

Het diergeneesmiddel veroorzaakt een langdurende remming van de plasma ACE- activiteit bij honden, met een meer dan 95% onderdrukking op het piekeffect en een significante werkzaamheid (>80%) welke gedurende 24 uur na toediening aanhoudt.

De associatie van spiro nolactone en benazepril is gunstig aangezien beide functioneren op het renine-angiotensine-aldosteronsysteem (RAAS) maar op verschillende niveaus langs de cascade. Benazepril remt de nadelige gevolgen van vasoconstrictie en de stimulatie van aldosteronvrijgifte, door verhinderen van de vorming van angiotensine II. Aldosteronvrijgifte wordt echter niet geheel gecontroleerd door ACE remmers, aangezien angiotensine II ook geproduceerd wordt door non-ACE paden zoals chymase (verschijnsel bekend als "aldosteron-doorbraak"). Uitscheiding van aldosteron kan ook gestimuleerd worden door andere factoren dan angiotensine II, namelijk K⁺ toename of ACTH.

Daarom, om een meer complete remming van de schadelijke effecten van RAAS overactiviteit te bereiken, welke optreedt bij hartfalen, wordt het aanbevolen om aldosteron antagonisten, zoals spiro nolactone, te gebruiken gelijktijdig met ACE remmers om de activiteit van aldosteron (ongeacht de bron) te blokkeren, door middel van concurrerend antagonisme op mineralocorticoiden receptoren. Klinische onderzoeken die de overlevingsduur onderzoeken, laten zien dat de vaste-combinatie de levensverwachting bij honden met congestief hartfalen verhoogt, met een daling van 89% van het relatieve risico op sterfte door hartfalen, onderzocht bij honden die behandeld werden met spiro nolactone in combinatie met benazepril (als de hydrochloride) in vergelijking met honden die alleen met benazepril (als hydrochloride) behandeld werden (mortaliteit werd geclassificeerd als sterfte of euthanasie ten gevolge van hartfalen).

Het geeft ook een snellere verbetering van hoesten en activiteit en een langzamere verslechtering van hoest, hartbijgeruis en afname van eetlust.

Een geringe stijging van het niveau van aldosteron in het bloed kan waargenomen worden bij dieren onder behandeling.

Er wordt aangenomen dat dit te wijten is aan het activeren van feedback-mechanismen zonder nadelige klinische gevolgen.

Een dosis gerelateerde hypertrofie van de *zona glomerulosa* van de bijnier kan voorkomen bij hoge doseringen.

In een veldonderzoek uitgevoerd bij honden met chronische mitralisklepdegeneratie liet 85,9 % van de honden een goede acceptatie van de behandeling zien ($\geq 90\%$ van de voorgeschreven kauwtabletten werden succesvol opgenomen) gedurende een periode van 3 maanden.

4.3 Farmacokinetische eigenschappen

De farmacokinetische eigenschappen van spironolactone zijn gebaseerd op die van haar metabolieten, daar de moederstof te onstabiel is voor analyse.

Absorptie

Na orale toediening van spironolactone aan honden werden niveaus van de drie metabolieten bereikt van 32 tot 49% van de toegediende dosering.

Voer verhoogt de biologische beschikbaarheid tot 80 à 90%. Na orale toediening van 2 tot 4 mg/kg neemt de absorptie lineair met de toegediende hoeveelheid toe.

Na meervoudige orale doseringen van 2 mg spironolactone per kg (met 0,25 mg benazepril hydrochloride per kg), gedurende 7 opeenvolgende dagen, werd geen accumulatie waargenomen. Op steady-state, werden gemiddelde C_{max} waarden van 324 mcg/l en 66 mcg/l voor de primaire metabolieten 7- α -thiomethyl-spironolactone en canrenone bereikt, respectievelijk 2 en 4 uur na doseren. De steady-state situaties werden bereikt op dag 2.

Na orale toediening van benazeprilhydrochloride, worden de benazepril piekconcentraties snel bereikt en nemen daarna snel af doordat het werkzame bestanddeel gedeeltelijk door de leverenzymen tot benazeprilaat wordt gemetaboliseerd.

Onveranderde benazepril en hydrofiele metabolieten vormen de rest.

De systemische biologische beschikbaarheid van benazepril is niet compleet door een niet volledige absorptie en het first-pass metabolisme.

Er is geen significant verschil in de farmacokinetische eigenschappen van benazeprilaat wanneer benazepril (als hydrochloride) wordt toegediend aan gevoede of nuchtere honden.

Na meerdere orale doseringen van 0,25 mg benazeprilhydrochloride per kg (met 2 mg spironolactone per kg) gedurende 7 opeenvolgende dagen, wordt een piek benazeprilaat concentratie (C_{max} van 52,4 ng/ml) bereikt met een T_{max} van 1,4 uur.

Distributie

De gemiddelde distributievolumes van 7- α -thiomethyl-spironolactone en canrenone zijn respectievelijk ongeveer 153 liter en 177 liter.

De gemiddelde residu tijd van de metabolieten varieert van 9 tot 14 uur en ze worden bij voorkeur gedistribueerd in het maagdarm kanaal, nier, lever en bijniere.

Benazepril en benazeprilaat worden snel gedistribueerd, voornamelijk in lever en nier.

Biotransformatie

Spironolactone wordt snel en volledig gemetaboliseerd door de lever in de actieve metabolieten 7- α -thiomethyl-spironolactone en canrenone, wat de voornaamste metabolieten zijn in de hond.

Na gelijktijdige toediening van spironolactone (2 mg/kg lichaamsgewicht) en benazeprilhydrochloride (0,25 mg/kg lichaamsgewicht) waren de terminale plasmahalfwaardetijden ($t_{1/2}$) 7 uur en respectievelijk 6 uur voor canrenone en 7- α -thiomethyl-spironolactone.

Benazeprilaat concentraties nemen bifasisch af: de eerste snelle fase is de eliminatie van het vrije werkzame bestanddeel, terwijl de terminale fase het vrijkomen van benazeprilaat welk aan ACE gebonden was, voornamelijk in de weefsels, reflecteert.

Na gelijktijdige toediening van spironolactone (2 mg/kg lichaamsgewicht) en benazeprilhydrochloride (0,25 mg/kg lichaamsgewicht) was de terminale plasmahalfwaardetijd van benazeprilaat ($t_{1/2}$) 18 uur.

Benazepril en benazeprilaat binden zich sterk aan de plasma eiwitten en worden in de weefsels voornamelijk in de lever en nier aangetroffen.

Herhaalde toediening van benazepril leidt tot een lichte bioaccumulatie van benazeprilaat.

Binnen een paar dagen wordt er een steady state bereikt.

Eliminatie

Spironolactone wordt voornamelijk uitgescheiden via haar metabolieten. De plasmaklaring van canrenone is 1.5 l/u/kg lichaamsgewicht en van 7- α -thiomethyl-spironolactone 0,9 l/u/kg lichaamsgewicht. Na orale toediening van radioactief gelabeld spironolactone aan de hond werd 70% van de dosering teruggevonden in de faeces en 20% in de urine.

In honden wordt benazeprilaat via de gal en via de urinewegen uitgescheiden. De klaring van benazeprilaat wordt bij honden met een verstoorde nierfunctie niet beïnvloed. Een aanpassing van de dosering van benazepril is daarom in geval van nierinsufficiëntie niet nodig.

5. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

5.1 Belangrijke onverenigbaarheden

Niet van toepassing.

5.2 Houdbaarheidstermijn

Houdbaarheid van het diergeneesmiddel in de verkoopverpakking: 2 jaar.
Houdbaarheid na eerste opening van de primaire verpakking: 6 maanden.

5.3 Bijzondere voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Dit diergeneesmiddel vereist geen bijzondere bewaarvoorschriften.

5.4 Aard en samenstelling van de primaire verpakking

Witte plastic (HDPE) fles met een kinderveilige sluiting in een kartonnen doos.

Verpakkingen van 30 of 90 kauwtabletten van 2,5 mg/20 mg, 5 mg/40 mg of 10 mg/80 mg.

Het kan voorkomen dat niet alle verpakkingsgrootten in de handel worden gebracht.

5.5 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen van niet-gebruikte diergeneesmiddelen of afvalmateriaal voortkomend uit het gebruik van het diergeneesmiddel

Geneesmiddelen mogen niet verwijderd worden via afvalwater of huishoudelijk afval.

Maak gebruik van terugnameregelingen voor de verwijdering van ongebruikte diergeneesmiddelen of uit het gebruik van dergelijke middelen voortvloeiend afvalmateriaal in overeenstemming met de lokale voorschriften en nationale inzamelingssystemen die op het desbetreffende diergeneesmiddel van toepassing zijn.

6. NAAM VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Ceva Santé Animale

7. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING(EN) VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/2/12/142/001 (1 x 30 kauwtabletten, 2.5 mg/20 mg)

EU/2/12/142/002 (1 x 90 kauwtabletten, 2.5 mg/20 mg)

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

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

EU/2/12/142/005 (1 x 30 kauwtabletten, 10 mg/80 mg)
EU/2/12/142/006 (1 x 90 kauwtabletten, 10 mg/80 mg)

8. DATUM EERSTE VERGUNNINGVERLENING

Datum van eerste vergunningverlening: 23/07/2012

9. DATUM VAN DE LAATSTE HERZIENING VAN DE SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

DD/MM/JJJJ

10. INDELING VAN HET DIERGENEESMIDDEL

Diergeneesmiddel op voorschrift.

Gedetailleerde informatie over dit diergeneesmiddel is beschikbaar in de diergeneesmiddelendatabank van de Unie (<https://medicines.health.europa.eu/veterinary>).

BIJLAGE II

OVERIGE VOORWAARDEN EN VEREISTEN TEN AANZIEN VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Geen.

BIJLAGE III
ETIKETTERING EN BIJSLUITER

A. ETIKETERING

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD

Kartonnen doos met 1 fles met 30 kauwtabletten

Kartonnen doos met 1 fles met 90 kauwtabletten

1. NAAM VAN HET DIERGENEESMIDDEL

Cardalis 2,5 mg/20 mg kauwtabletten

Cardalis 5 mg/40 mg kauwtabletten

Cardalis 10 mg/80 mg kauwtabletten

2. GEHALTE AAN WERKZAME BESTANDELEN

Per kauwtablet:

Gewicht hond 2,5 tot 10 kg: benazeprilhydrochloride 2,5 mg, spironolactone 20 mg

Gewicht hond 10 tot 20 kg: benazeprilhydrochloride 5 mg, spironolactone 40 mg

Gewicht hond 20 tot 80 kg: benazeprilhydrochloride 10 mg, spironolactone 80 mg

3. VERPAKKINGSGROOTTE

30 kauwtabletten

90 kauwtabletten

4. DOELDIERSOORT(EN)

Hond.

5. INDICATIES

6. TOEDIENINGSWEGEN

Oraal gebruik.

7. WACHTTIJDEN

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

Exp. {mm/jjjj}

Eenmaal geopend, gebruiken binnen 6 maanden.

Eenmaal geopend, gebruiken voor.....

9. BIJZONDERE BEWAARVOORSCHRIFTEN

10. VERMELDING “LEES VÓÓR GEBRUIK DE BIJSLUITER”

Lees vóór gebruik de bijsluiter.

11. VERMELDING “UITSLUITEND VOOR DIERGENEESKUNDIG GEBRUIK”

Uitsluitend voor diergeneeskundig gebruik.

12. VERMELDING “BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN BEWAREN”

Buiten het zicht en bereik van kinderen bewaren.

13. NAAM VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Ceva Santé Animale



14. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING(EN) VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

15. PARTIJNUMMER

Lot {nummer}

GEGEVENS DIE OP DE PRIMAIRE VERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD

Fles met 30 kauwtabletten

Fles met 90 kauwtabletten

1. NAAM VAN HET DIERGENEESMIDDEL

Cardalis 2,5 mg/20 mg kauwtabletten

Cardalis 5 mg/40 mg kauwtabletten

Cardalis 10 mg/80 mg kauwtabletten

2. GEHALTE AAN WERKZA(A)M(E) BESTANDE(E)L(EN)

Per kauwtablet:

Gewicht hond 2,5 tot 10 kg: benazepril HCl 2,5 mg, spironolactone 20 mg

Gewicht hond 10 tot 20 kg: benazepril HCl 5 mg, spironolactone 40 mg

Gewicht hond 20 tot 80 kg: benazepril HCl 10 mg, spironolactone 80 mg

3. DOELDIERSOORT(EN)

Hond

4. TOEDIENINGSWEG(EN)

Lees vóór gebruik de bijsluiter.

5. WACHTTIJD(EN)

6. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

Exp. {mm/jjjj}

Na openen gebruiken voor...

7. BIJZONDERE BEWAARVOORSCHRIFTEN

8. NAAM VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN



Ceva Santé Animale

9. PARTIJNUMMER

Lot {nummer}

B. BIJSLUITER

BIJSLUITER

1. Naam van het diergeneesmiddel

Cardalis 2,5 mg/20 mg kauwtabletten voor honden
Cardalis 5 mg/40 mg kauwtabletten voor honden
Cardalis 10 mg/80 mg kauwtabletten voor honden

2. Samenstelling

Per kauwtablet:

Werkzame bestanddelen:

	Benazeprilhydrochloride (HCl) (benazepril HCl)	Spironolactone (spironolactonum)
Cardalis 2,5 mg/20 mg kauwtabletten	2,5 mg	20 mg
Cardalis 5 mg/40 mg kauwtabletten	5 mg	40 mg
Cardalis 10 mg/80 mg kauwtabletten	10 mg	80 mg

De tabletten zijn bruin, smakelijk, langwerpig gevormd met een breukstreep en kauwbaar.
De kauwtabletten kunnen verdeeld worden in gelijke helften.

3. Doeldiersoort(en)

Hond.

4. Indicaties voor gebruik

Voor de behandeling van congestief hartfalen veroorzaakt door chronische mitralisklepdegeneratie bij honden (met een passende diuretische ondersteuning).

5. Contra-indicaties

Niet gebruiken tijdens dracht of lactatie (zie rubriek "Dracht en lactatie").
Niet toedienen aan honden die gebruikt worden voor of bestemd zijn voor het fokken.
Niet gebruiken bij honden die lijden aan hypoadrenocorticisme, hyperkaliëmie of hyponatriëmie.
Niet gebruiken in combinatie met niet-steroïdale anti-inflammatoire geneesmiddelen (NSAIDs) bij honden met nierinsufficiëntie.
Niet gebruiken bij overgevoeligheid voor angiotensine-convertering enzyme remmers (ACE remmers) of één van de hulpstoffen.
Niet gebruiken in gevallen van cardiac output falen, te wijten aan aorta- of pulmonaire stenose.

6. Speciale waarschuwingen

Speciale voorzorgsmaatregelen voor veilig gebruik bij de doeldiersoorten:

De nierfunctie en serum kalium spiegels moeten gecontroleerd worden voor aanvang van de behandeling met benazeprilhydrochloride en spironolactone, vooral bij honden die kunnen lijden aan hypoadrenocorticisme, hyperkaliëmie of hyponatremia.
Anders dan bij mensen, werd bij honden geen verhoogde incidentie van hyperkaliëmie waargenomen tijdens klinische proeven met deze combinatie.

Bij honden met nierbeschadiging wordt echter aanbevolen de nierfunctie en serum kalium spiegels regelmatig te controleren, omdat er een verhoogd risico op hyperkaliëmie kan bestaan tijdens behandeling met dit diergeneesmiddel.

Aangezien spironolactone een anti-androgeen effect heeft, wordt afgeraden het diergeneesmiddel toe te dienen aan groeiende honden.

Bij niet gecastreerde reuen die behandeld werden met spironolactone werd vaak een reversibele prostaatatrofie gezien tijdens veiligheidsonderzoeken bij het doeldier met de aanbevolen dosering.

Voorzichtigheid is geboden wanneer het diergeneesmiddel gebruikt wordt bij honden met een leverstoornis, daar dit de biotransformatie van spironolactone in de lever kan beïnvloeden.

Speciale voorzorgsmaatregelen te nemen door de persoon die het diergeneesmiddel aan de dieren toedient:

Personen met een bekende overgevoeligheid voor benazepril of spironolactone moeten contact met het diergeneesmiddel vermijden.

Zwangere vrouwen dienen bijzonder voorzichtig te zijn om accidentele orale inname te voorkomen, omdat bekend is dat ACE remmers een negatief effect kunnen hebben op het ongeboren kind tijdens de zwangerschap bij mensen.

Accidentele inname, in het bijzonder door kinderen, kan leiden tot bijwerkingen zoals slaperigheid, misselijkheid, braken en diarree en huiduitslag.

In geval van accidentele ingestie, dient onmiddellijk een arts te worden geraadpleegd en de bijsluiter of het etiket te worden getoond.

Handen wassen na gebruik.

Dracht en lactatie:

Niet gebruiken bij drachtige of lacterende dieren. Embryotoxische effecten (misvorming van de foetale urinewegen) werden gezien in onderzoeken met benazepril (als hydrochloride) bij laboratoriumdieren (ratten) bij doses die niet maternaal toxisch zijn.

Interactie met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie:

Furosemide werd tezamen met deze combinatie van benazepril (hydrochloride) en spironolactone gebruikt bij honden met hartfalen zonder klinische bewijzen van negatieve interacties.

Gelijktijdige toediening van dit diergeneesmiddel met andere anti-hypertensieve middelen (zoals calciumblokkers, β -blokkers of diuretica), anesthetica of sedativa kan mogelijk leiden tot additieve hypotensieve effecten.

Gelijktijdige toediening van dit diergeneesmiddel met andere kaliumsparende behandelingen (zoals β -blokkers, calciumblokkers, angiotensin receptor blokkers) kan mogelijk leiden tot hyperkaliëmie (zie rubriek "Speciale voorzorgsmaatregelen voor veilig gebruik bij de doeldiersoort(en)").

Gelijktijdige toediening van NSAID's met dit diergeneesmiddel kan het antihypertensieve effect en het natriuretische effect reduceren en het serum kalium niveau verhogen.

Daarom moeten honden die gelijktijdig met een NSAID behandeld worden goed gecontroleerd en gehydrateerd worden.

De toediening van deoxycorticosteron met dit diergeneesmiddel kan leiden tot een matige reductie van de natriuretische effecten (reductie van urine-excretie van natrium) van spironolactone.

Spironolactone verlaagt digoxine eliminatie en daardoor verhoogt de digoxine plasma concentratie.

Aangezien de therapeutische index van digoxine erg nauw is, is het raadzaam om honden die zowel digoxine als een combinatie van benazepril (hydrochloride) en spironolactone krijgen goed te observeren.

Spironolactone kan zowel inductie als inhibitie van cytochroom P450 enzymen veroorzaken en daardoor het metabolisme van andere middelen die deze metabolische paden gebruiken beïnvloeden.

Het diergeneesmiddel moet daarom met voorzichtigheid gebruikt worden met andere diergeneesmiddelen die induceren, onderdrukken of gemetaboliseerd worden door deze enzymen.

Overdosering:

Na toediening van tienmaal de aanbevolen dosering (2,5 mg/kg lichaamsgewicht benazeprilhydrochloride, 20 mg/kg lichaamsgewicht spironolactone) bij gezonde honden, werden dosis-afhankelijke bijwerkingen waargenomen (zie rubriek “Bijwerkingen”).

Dagelijkse overdoseringen aan gezonde honden, dat wil zeggen, 6 keer (1,5 mg/kg lichaamsgewicht benazeprilhydrochloride en 12 mg/kg lichaamsgewicht spironolactone en) en 10 keer (2,5 mg/kg lichaamsgewicht benazeprilhydrochloride en 20 mg/kg lichaamsgewicht spironolactone) de aanbevolen dosering, leidt tot een lichte dosis gerelateerde afname van de rode bloedcel massa.

Echter, deze zeer lichte afname is van voorbijgaande aard, de rode bloedcel massa bleef binnen de normaalwaarden en de bevinding werd niet beschouwd als van klinisch belang.

Een dosis gerelateerde maar matige compenserende fysiologische hypertrofie van de *zona glomerulosa* van de bijnieren werd ook waargenomen bij doseringen van 3 keer en hoger dan de aanbevolen dosering.

Deze hypertrofie lijkt niet gekoppeld te zijn aan enige pathologie en werd waargenomen als omkeerbaar na stopzetting van de behandeling.

In geval van accidentele opname van veel kauwtabletten van dit diergeneesmiddel door een hond is er geen specifiek antidoot of specifieke behandeling. Het wordt daarom aangeraden om braken op te wekken, de maag te spoelen (afhankelijk van de risico analyse) en de elektrolyten balans te monitoren. Symptomatische behandeling, bijvoorbeeld vloeistof therapie, dient gegeven te worden.

7. Bijwerkingen

Hond:

Zeer zelden (<1 dier/10.000 behandelde dieren, inclusief geïsoleerde meldingen):	Braken, diarree Jeuk Lethargie, vermoeidheid, anorexie Ataxie, incoördinatie Verhoogde creatinine ¹
--	--

¹ Kan optreden bij aanvang van de therapie bij honden met chronische nieraandoening, vanwege de werking van benazepril. Een matige verhoging van de plasma-creatinineconcentraties na toediening van ACE-remmers past bij de vermindering van glomerulaire hypertensie veroorzaakt door deze middelen. Als er geen andere verschijnselen zijn, is dit daarom niet noodzakelijkerwijs een reden om de behandeling te beëindigen.

Het melden van bijwerkingen is belangrijk. Op deze manier kan de veiligheid van een diergeneesmiddel voortdurend worden bewaakt. Indien u bijwerkingen vaststelt, zelfs wanneer die niet in deze bijsluiter worden vermeld, of u vermoedt dat het geneesmiddel niet heeft gewerkt, neem dan in eerste instantie contact op met uw dierenarts. U kunt bijwerkingen ook melden aan de houder van de vergunning voor het in de handel brengen met behulp van de contactgegevens aan het einde van deze bijsluiter of via uw nationale meldsysteem.

8. Dosering voor elke diersoort, toedieningswijzen en toedieningswegen

Dit vaste-combinatie-diergeneesmiddel moet alleen gebruikt worden bij honden die beide actieve stoffen nodig hebben voor gelijktijdige toediening in deze vaste dosering.

Oraal gebruik.

De kauwtabletten moeten eenmaal per dag toegediend worden aan de hond, in een dosering van 0,25 mg/kg lichaamsgewicht benazeprilhydrochloride (HCl) en 2 mg/kg lichaamsgewicht spironolactone, volgens de onderstaande doseringstabel.

Lichaamsgewicht (kg) van de hond	Gehalte en aantal kauwtabletten die toegediend moeten worden:		
	Cardalis 2,5 mg/20 mg kauwtabletten	Cardalis 5 mg/40 mg kauwtabletten	Cardalis 10 mg/80 mg kauwtabletten
2,5 - 5	½		
5 - 10	1		
10 - 20		1	
20 - 40			1
40 - 60			1 + ½
60 - 80			2

9. Aanwijzingen voor een juiste toediening

De kauwtabletten moeten met voer, of gemengd met een kleine hoeveelheid voer toegediend worden aan de hond net voor de hoofdmaaltijd, of gelijktijdig met de maaltijd.

De kauwtabletten bevatten vleesaroma om de smakelijkheid te verbeteren en in een veldonderzoek uitgevoerd bij honden met chronische mitralisklepdegeneratie werden de kauwtabletten in 92% van de gevallen vrijwillig en volledig opgenomen wanneer ze met of zonder voedsel werden aangeboden.

10. Wachtijd(en)

Niet van toepassing.

11. Bijzondere bewaarvoorschriften

Buiten het zicht en bereik van kinderen bewaren.

Dit diergeneesmiddel vereist geen bijzondere bewaarvoorschriften.

Dit diergeneesmiddel niet gebruiken na de uiterste gebruiksdatum vermeld op de doos en de flacon na Exp. De uiterste gebruiksdatum verwijst naar de laatste dag van de maand.

Houdbaarheid na opening van de primaire verpakking: 6 maanden.

12. Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

Geneesmiddelen mogen niet verwijderd worden via afvalwater of huishoudelijk afval.

Maak gebruik van terugnameregelingen voor de verwijdering van ongebruikte diergeneesmiddelen of uit het gebruik van dergelijke middelen voortvloeiend afvalmateriaal in overeenstemming met de lokale voorschriften en nationale inzamelingssystemen die van toepassing zijn. Deze maatregelen dragen bij aan de bescherming van het milieu.

Vraag aan uw dierenarts of apotheker wat u met overtollige diergeneesmiddelen dient te doen.

13. Indeling van het diergeneesmiddel

Diergeneesmiddel op voorschrift.

14. Nummers van de vergunningen voor het in de handel brengen en verpakkingsgrootten

EU/2/12/142/001-006

Kartonnen doos met 30 of 90 kauwtabletten van 2,5 mg/20 mg, 5 mg/40 mg of 10 mg/80 mg.

De flessen zijn afgesloten met een kinderveilige sluiting.

Het kan voorkomen dat niet alle verpakkingsgrootten in de handel worden gebracht.

15. Datum waarop de bijsluiter voor het laatst is herzien

{DD/MM/JJJJ}

Gedetailleerde informatie over dit diergeneesmiddel is beschikbaar in de diergeneesmiddelenbank van de Unie (<https://medicines.health.europa.eu/veterinary>).

16. Contactgegevens

Houder van de vergunning voor het in de handel brengen en fabrikant verantwoordelijk voor vrijgifte en contactgegevens voor het melden van vermoedelijke bijwerkingen:

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

Tel: +800 35 22 11 51

E-mail: pharmacovigilance@ceva.com

17. Overige informatie

Farmacodynamische eigenschappen

Spirolactone en haar actieve metabolieten (inclusief 7- α -thiomethyl-spirolactone en canrenone) zijn specifieke aldosteron-antagonisten, welke hun werking uitoefenen door zich competitief te binden aan de mineralocorticoid-receptoren die zich bevinden in de nieren, het hart en de bloedvaten.

Spirolactone remt de aldosteron geïnduceerde natrium retentie in de nieren, wat leidt tot een verhoging van natrium uitscheiding en als gevolg daarvan een verhoogde wateruitscheiding en kaliumretentie.

De resulterende afname in extracellulair volume vermindert de cardiale preload en de druk in het linker atrium. Het resultaat is een verbetering van de hartfunctie.

In het cardiovasculaire systeem voorkomt spiro lactone de schadelijke effecten van aldosteron. Alhoewel het juiste werkingsmechanisme nog niet duidelijk is, versterkt aldosteron de myocardiale fibrose, de myocardiale en vasculaire remodelering en de endotheliale disfunctie.

In experimentele modellen bij honden bleek dat therapie met een aldosteron antagonist op lange termijn een toenemende disfunctie van de linker hartkamer voorkomt, en de remodelering van de linker hartkamer bij honden met chronisch hartfalen vermindert. Benazeprilhydrochloride is een 'pro-drug' welke *in vivo* wordt gehydrolyseerd tot de actieve metaboliet, benazeprilaat.

Benazeprilaat is een zeer krachtige en selectieve remmer van het angiotensine converterend enzym (ACE), waardoor de omzetting van inactief angiotensine I naar actief angiotensine II wordt verhinderd. Hierdoor blokkeert het door angiotensine II gemedieerde effecten, inclusief vasoconstrictie van zowel de arteriën als de venen en natrium- en waterretentie door de nieren.

Het diergeneesmiddel veroorzaakt een langdurende remming van de plasma ACE- activiteit bij honden, met een meer dan 95% onderdrukking op het piekeffect en een significante werkzaamheid (>80%) welke gedurende 24 uur na toediening aanhoudt.

De associatie van spiro lactone en benazepril is gunstig aangezien beide functioneren op het renine-angiotensine-aldosteronsysteem (RAAS) maar op verschillende niveaus langs de cascade. Benazepril remt de nadelige gevolgen van vasoconstrictie en de stimulatie van aldosteronvrijgifte, door verhinderen van de vorming van angiotensine II. Aldosteronvrijgifte wordt echter niet geheel gecontroleerd door ACE remmers, aangezien angiotensine II ook geproduceerd wordt door non-ACE paden zoals chymase (verschijnsel bekend als "aldosteron-doorbraak"). Uitscheiding van aldosteron kan ook gestimuleerd worden door andere factoren dan angiotensine II, namelijk K⁺ toename of ACTH.

Daarom, om een meer complete remming van de schadelijke effecten van RAAS overactiviteit te bereiken, welke optreedt bij hartfalen, wordt het aanbevolen om aldosteron antagonisten, zoals spiro lactone, te gebruiken gelijktijdig met ACE remmers om de activiteit van aldosteron (ongeacht de bron) te blokkeren, door middel van concurrerend antagonisme op mineralocorticoiden receptoren.

Klinische onderzoeken die de overlevingsduur onderzoeken, laten zien dat de vaste-combinatie de levensverwachting bij honden met congestief hartfalen verhoogt, met een daling van 89% van het relatieve risico op sterfte door hartfalen, onderzocht bij honden die behandeld werden met spironolactone in combinatie met benazepril (als hydrochloride) in vergelijking met honden die alleen met benazepril (als hydrochloride) behandeld werden (mortaliteit werd geclassificeerd als sterfte of euthanasie ten gevolge van hartfalen).

Het geeft ook een snellere verbetering van hoesten en activiteit en een langzamere verslechtering van hoest, hartbijgeruis en afname van eetlust.

Een geringe stijging van het niveau van aldosteron in het bloed kan waargenomen worden bij dieren onder behandeling.

Er wordt aangenomen dat dit te wijten is aan het activeren van feedback-mechanismen zonder nadelige klinische gevolgen.

Een dosis gerelateerde hypertrofie van de zona glomerulosa van de bijnier kan voorkomen bij hoge doseringen. In een veldonderzoek uitgevoerd bij honden met chronische mitralisklepdegeneratie liet 85,9 % van de honden een goede acceptatie van de behandeling zien ($\geq 90\%$ van de voorgeschreven kauwtabletten werden succesvol opgenomen) gedurende een periode van 3 maanden.