

ANNEXE I

RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT

1. NOM DU MÉDICAMENT VÉTÉRINAIRE

Cardalis 2,5 mg/20 mg comprimés à croquer pour chiens

Cardalis 5 mg/40 mg comprimés à croquer pour chiens

Cardalis 10 mg/80 mg comprimés à croquer pour chiens

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque comprimé à croquer contient :

Substances actives :

| | Chlorhydrate de bénazépril (HCl) (benazepril HCl) | Spironolactone |
|---|--|-----------------------|
| Cardalis 2,5 mg/20 mg comprimés à croquer | 2,5 mg | 20 mg |
| Cardalis 5 mg/40 mg comprimés à croquer | 5 mg | 40 mg |
| Cardalis 10 mg/80 mg comprimés à croquer | 10 mg | 80 mg |

| Composition qualitative en excipients et autres composants : | Composition quantitative si cette information est essentielle à une bonne administration du médicament vétérinaire |
|---|---|
| Lactose monohydraté | |
| Cellulose microcristalline | |
| Povidone K30 | |
| Arôme artificiel de bœuf, | |
| Sucre compressible | |
| Crospovidone | |
| Stéarate de magnésium | |

Comprimés à croquer. Comprimés à croquer appétents bruns de forme allongée, sécables. Les comprimés à croquer peuvent être divisés en 2 moitiés égales

3. INFORMATIONS CLINIQUES

3.1 Espèces cibles

Chiens.

3.2 Indications d'utilisation pour chaque espèce cible

Traitement de l'insuffisance cardiaque congestive due à une maladie valvulaire dégénérative chronique chez les chiens (incluant un diurétique si nécessaire).

3.3 Contre-indications

Ne pas utiliser pendant la gestation et la lactation (voir rubrique 3.7).

Ne pas utiliser chez les chiens reproducteurs ou destinés à la reproduction.

Ne pas utiliser chez les chiens souffrant d'hypoadrénocorticisme, d'hyperkaliémie ou d'hyponatrémie.

Ne pas associer aux Anti Inflammatoires Non Stéroïdiens (AINS) chez les chiens insuffisants rénaux.

Ne pas utiliser en cas d'hypersensibilité aux Inhibiteurs de l'Enzyme de Conversion de l'Angiotensine (IECA) ou à l'un des excipients.

Ne pas utiliser en cas d'insuffisance du débit cardiaque causée par une sténose pulmonaire ou aortique

3.4 Mises en garde particulières

Aucune.

3.5 Précautions particulières d'emploi

Précautions particulières pour une utilisation sûre chez les espèces cibles :

La fonction rénale et les taux de potassium sérique doivent être évalués avant le début du traitement avec du bénazépril et de la spironolactone, en particulier chez les chiens qui pourraient souffrir d'hypoadrénocorticisme, d'hyperkaliémie ou d'hyponatrémie. A la différence des humains, l'augmentation des cas d'hyperkaliémie n'a pas été observée lors des essais cliniques effectués chez les chiens traités avec cette association. Cependant, chez les chiens souffrant d'insuffisance rénale, il est recommandé d'effectuer un suivi régulier de la fonction rénale et du taux de potassium sérique car il peut y avoir une augmentation du risque d'hyperkaliémie pendant la durée du traitement avec ce médicament vétérinaire. En raison de l'effet anti-androgène de la spironolactone, il n'est pas recommandé d'administrer le médicament vétérinaire chez les chiens en croissance. Une atrophie prostatique réversible chez les mâles non castrés traités avec de la spironolactone à la dose recommandée, a été observée lors d'une étude d'innocuité sur l'espèce cible. Etant donné que la spironolactone subit une importante biotransformation hépatique, le médicament vétérinaire doit être utilisé avec précaution chez les chiens présentant un dysfonctionnement hépatique.

Précautions particulières à prendre par la personne qui administre le médicament vétérinaire aux animaux :

Les personnes présentant une hypersensibilité connue au bénazépril ou à la spironolactone devraient éviter tout contact avec le médicament vétérinaire. Les femmes enceintes doivent prendre toutes les précautions nécessaires afin d'éviter tout contact accidentel avec le produit, dans la mesure où il a été démontré que les inhibiteurs de l'ECA pouvaient affecter le fœtus pendant la grossesse. L'ingestion accidentelle, en particulier chez les enfants, peut provoquer des effets indésirables tels que somnolence, nausées, vomissements, diarrhée et éruptions cutanées. En cas de d'ingestion accidentelle, demandez immédiatement conseil à un médecin et montrez-lui la notice ou l'étiquette. Se laver les mains après utilisation.

Précautions particulières concernant la protection de l'environnement :

Sans objet.

3.6 Effets indésirables

Chiens :

| | |
|---|--|
| Très rare (<1 animal / 10 000 animaux traités, y compris les cas isolés): | Vomissements, diarrhée Prurit Léthargie, fatigue, anorexie Ataxie, incoordination Créatinine élevée ¹ |
|---|--|

¹ Peut se produire au début du traitement chez des chiens atteints de maladie rénale chronique, dû à l'action du bénazépril. Une augmentation modérée des concentrations plasmatiques de créatinine suite à l'administration d'inhibiteurs de l'ECA est compatible avec la réduction de l'hypertension glomérulaire induite par ces agents et n'est donc pas nécessairement une raison d'arrêter le traitement en l'absence d'autres signes.

Il est important de notifier les effets indésirables. La notification permet un suivi continu de l'innocuité d'un médicament vétérinaire. Les notifications doivent être envoyées, de préférence par

l'intermédiaire d'un vétérinaire, soit au titulaire de l'autorisation de mise sur le marché ou à son représentant local, soit à l'autorité nationale compétente par l'intermédiaire du système national de notification. Voir la notice pour les coordonnées respectives.

3.7 Utilisation en cas de gestation, de lactation ou de ponte

Gestation et lactation

Ne pas utiliser en cas de gestation ou de lactation. Des études menées chez des animaux de laboratoire (rats) ont mis en évidence des effets embryotoxiques du bédazépril (malformation des voies urinaires chez le fœtus) à des doses non toxiques pour la mère.

3.8 Interactions médicamenteuses et autres formes d'interactions

Du furosémide a été administré avec l'association de chlorhydrate de bédazépril et de spironolactone chez des chiens souffrant d'insuffisance cardiaque sans qu'aucun effet indésirable associé n'ait été observé. L'administration concomitante de ce médicament vétérinaire en association avec d'autres agents antihypertenseurs (par exemple : les inhibiteurs des canaux calciques, les β -bloquants ou les diurétiques), des anesthésiques ou des sédatifs peut potentiellement conduire à une addition des effets hypotenseurs. L'administration concomitante de ce médicament vétérinaire en association avec d'autres médicaments épargneurs de potassium (tels que les inhibiteurs des récepteurs de l'angiotensine, les β -bloquants, les inhibiteurs des canaux calciques, etc...), peut éventuellement conduire à une hyperkaliémie (voir rubrique 3.5). L'utilisation concomitante d'AINS avec ce médicament vétérinaire peut réduire son effet antihypertenseur, son effet natriurétique et augmenter le taux de potassium sérique. Par conséquent, les chiens traités en concomitance avec un AINS doivent être étroitement surveillés et correctement hydratés. L'administration de déoxycorticostérone avec ce produit peut conduire à une faible diminution des effets natriurétiques (réduction de l'excrétion urinaire du sodium) de la spironolactone. La spironolactone réduit l'élimination de la digoxine, augmentant ainsi la concentration plasmatique de digoxine. Comme l'index thérapeutique de la digoxine est très étroit, il est recommandé de surveiller les chiens ayant reçu de la digoxine avec l'association de chlorhydrate de bédazépril et de spironolactone. La spironolactone peut provoquer à la fois une induction et une inhibition des enzymes du cytochrome P450 et peut ainsi affecter le métabolisme des autres médicaments utilisant ces voies métaboliques. Par conséquent, l'utilisation de ce médicament vétérinaire avec d'autres médicaments vétérinaires qui induisent, inhibent ou qui sont métabolisés par ces enzymes, doit être réalisée avec prudence.

3.9 Voies d'administration et posologie

Ce médicament vétérinaire associant 2 substances actives ne doit être utilisé que chez les chiens nécessitant un traitement concomitant avec ces 2 substances à cette dose fixe.

Voie orale.

Les comprimés à croquer de Cardalis doivent être administrés une fois par jour, à la dose de 0,25 mg de chlorhydrate de bédazépril par kg de poids corporel et de 2 mg de spironolactone par kg de poids corporel, selon le tableau de posologie suivant. Les comprimés à croquer peuvent être administrés avec la nourriture, soit mélangé avec une petite quantité de nourriture proposée avant le repas principal ou bien directement pendant le repas. Afin d'améliorer leur appétence, les comprimés à croquer contiennent un arôme bœuf. Dans une étude terrain menée sur des chiens atteints de maladie valvulaire dégénérative chronique, les comprimés à croquer, proposés avec ou sans nourriture, étaient volontairement et entièrement consommés 92 % du temps.

| Poids corporel du chien (kg) | Concentration et nombre de comprimés à croquer à administrer : | | |
|------------------------------|--|--|---|
| | Cardalis comprimés à croquer de 2,5 mg/20 mg | Cardalis comprimés à croquer de 5 mg/40 mg | Cardalis comprimés à croquer de 10 mg/80 mg |
| 2,5 - 5 | 1/2 | | |

| | | | |
|---------|---|---|-------|
| 5 - 10 | 1 | | |
| 10 - 20 | | 1 | |
| 20 - 40 | | | 1 |
| 40 - 60 | | | 1 + ½ |

3.10 Symptômes de surdosage (et, le cas échéant, conduite d'urgence et antidotes)

Après administration à plus de 10 fois la dose recommandée (2,5 mg de chlorhydrate de bénazépril par kg de poids corporel, 20 mg de spironolactone par kg de poids corporel) chez les chiens en bonne santé, des événements indésirables dose-dépendant ont été reportés (voir rubrique 3.6).

Des surdosages quotidiens chez des chiens en bonne santé, à 6 fois la dose recommandée (1,5 mg de chlorhydrate de bénazépril par kg de poids corporel et 12 mg de spironolactone par kg de poids corporel) et à 10 fois la dose recommandée (2,5 mg de chlorhydrate de bénazépril par kg de poids corporel et 20 mg de spironolactone par kg de poids corporel), a conduit à une légère diminution du taux de globules rouges liée à la dose. Cependant cette légère diminution est transitoire, le taux de globule rouge est resté dans la fourchette normale et le résultat n'a pas été considéré comme cliniquement important. Une hypertrophie physiologique compensatrice de la zone glomérulaire de la glande surrénale, liée à la dose mais modérée, a également été observée à 3 fois et plus de la dose recommandée. Cette hypertrophie ne semble pas être liée à une pathologie et est réversible à l'arrêt du traitement.

En cas d'ingestion accidentelle par le chien d'un grand nombre de comprimés à croquer du médicament vétérinaire, il n'existe pas d'antidote ou de traitement spécifique. Il est donc recommandé de faire vomir le chien puis d'effectuer un lavage d'estomac (selon l'évaluation du risque) et de surveiller le taux d'électrolytes. Un traitement symptomatique, par exemple une fluidothérapie, peut être effectué.

3.11 Restrictions d'utilisation spécifiques et conditions particulières d'emploi, y compris les restrictions liées à l'utilisation de médicaments vétérinaires antimicrobiens et antiparasitaires en vue de réduire le risque de développement de résistance

Sans objet.

3.12 Temps d'attente

Sans objet.

4. INFORMATIONS PHARMACOLOGIQUES

4.1 Code ATCvet : QC09BA07.

4.2 Propriétés pharmacodynamiques

La spironolactone et ses métabolites actifs (dont la 7- α -thiométhyle-spironolactone et la canrénone) agissent en tant qu'antagonistes spécifiques de l'aldostérone, et exercent leurs effets en se fixant de manière compétitive aux récepteurs minéralocorticoïdes situés dans les reins, le cœur et les vaisseaux sanguins. Dans le rein, la spironolactone inhibe la rétention de sodium induite par l'aldostérone, conduisant ainsi à une augmentation de l'excrétion du sodium et par conséquent de l'eau, et à une augmentation de la rétention du potassium. Les effets rénaux de la spironolactone et de ses métabolites conduisent à une diminution du volume extracellulaire et par conséquent à une diminution de la précharge cardiaque et de la pression de l'atrium gauche. Ce qui conduit à une amélioration de la fonction cardiaque. Dans le système cardiovasculaire, la spironolactone prévient les effets néfastes de l'aldostérone. Bien que son mécanisme d'action précis ne soit pas clairement défini, l'aldostérone favorise la fibrose myocardique, le remodelage myocardique et vasculaire et un dysfonctionnement endothélial. Des modèles expérimentaux sur des chiens ont montré qu'une thérapie à long terme avec

un antagoniste de l'aldostérone prévient le dysfonctionnement progressif du ventricule gauche et atténue le remodelage du ventricule gauche chez les chiens présentant une insuffisance cardiaque chronique. Le chlorhydrate de bédazépril est une prodrogue hydrolysée in vivo en son métabolite actif, le bédazéprilate. Le bédazéprilate est hautement actif et inhibe sélectivement l'enzyme de conversion de l'angiotensine (ACE), ce qui empêche la transformation de l'angiotensine I inactive en angiotensine II active. Par conséquent, cela inhibe tous les effets induits par l'angiotensine II, dont la vasoconstriction artérielle et veineuse, et la rétention d'eau et de sodium par les reins. Le médicament vétérinaire provoque une inhibition de longue durée de l'activité de l'ECA plasmatique chez les chiens, avec plus de 95 % d'inhibition au maximum et une activité significative (>80%) persistant 24 heures après administration. L'association de la spironolactone et du bédazépril a une action bénéfique sur le système rénine-angiotensine-aldostérone (SRAA), à différents niveaux tout au long de la cascade. Le bédazépril, en empêchant la formation de l'angiotensine-II, inhibe les effets néfastes de la vasoconstriction et la stimulation de la libération d'aldostérone. Toutefois, la libération d'aldostérone n'est pas entièrement contrôlée par les inhibiteurs de l'ECA car l'angiotensine-II est également produite par des voies non-ECA telles que la chymase (phénomène connu sous le nom d'«échappement de l'aldostérone»). La sécrétion d'aldostérone peut également être stimulée par des facteurs autres que l'angiotensine-II, notamment l'augmentation de K⁺ ou d'ACTH. Par conséquent, pour atteindre une inhibition plus complète des effets délétères de la suractivité du SRAA qui se manifeste avec une insuffisance cardiaque, il est recommandé d'utiliser des antagonistes de l'aldostérone tels que la spironolactone, en concomitance avec des inhibiteurs de l'ECA pour bloquer spécifiquement l'activité de l'aldostérone (indépendamment de la source), par antagonisme compétitif sur les récepteurs des minéralocorticoïdes. Une étude clinique mesurant le temps de survie chez les chiens présentant une insuffisance cardiaque congestive et traités avec cette association a démontré une augmentation de l'espérance de vie, et une réduction de 89 % du risque relatif de mortalité cardiaque évaluée chez les chiens traités avec de la spironolactone en association avec du bédazépril (sous forme de chlorhydrate) comparé aux chiens traités avec du bédazépril (sous forme de chlorhydrate) seul (la mortalité a été définie comme la mort ou l'euthanasie due à l'insuffisance cardiaque). Il a également permis une amélioration rapide de la toux et de l'activité et une dégradation plus lente de la toux, du souffle cardiaque et de l'appétit. Une légère augmentation des taux d'aldostérone dans le sang peut être observée chez les animaux traités. Ceci est dû à l'activation des mécanismes de feed-back sans conséquence clinique défavorable. A des doses importantes, une hypertrophie dose-dépendante de la zone glomérulaire de la glande surrénale peut se produire. Dans une étude terrain menée sur des chiens atteints de maladie valvulaire dégénérative chronique, 85,9% des chiens ont montré une bonne observance du traitement (≥ 90% des comprimés à croquer prescrits ont été administrés avec succès) sur une période de trois mois.

4.3 Propriétés pharmacocinétiques

Les caractéristiques pharmacocinétiques de la spironolactone sont basées sur celles de ses métabolites, puisque la molécule mère est instable lors des dosages.

Absorption

Après une administration orale de spironolactone chez le chien, il a été démontré que les 3 métabolites atteignent des taux de 32 à 49% de la dose administrée. La prise simultanée d'aliment augmente la biodisponibilité jusqu'à 80-90%. Après une administration orale de 2 à 4 mg/kg, l'absorption augmente linéairement.

Après de multiples administrations orales de 2 mg de spironolactone par kg (avec 0,25 mg de chlorhydrate de bédazépril) pendant 7 jours consécutifs, aucune accumulation n'est observée. A l'état d'équilibre, des C_{max} moyennes de 324 mcg/l et de 66 mcg/l sont atteintes respectivement 2 et 4 heures après l'administration, pour les métabolites primaires, la 7- α -thiométhyle-spironolactone et la canrénone. Un état d'équilibre est atteint au bout de 2 jours.

Après administration orale de chlorhydrate de bédazépril, les pics de bédazépril sont atteints rapidement et diminuent rapidement puisque la substance active est partiellement métabolisée par les enzymes hépatiques en bédazéprilate. Le bédazépril inchangé et ses métabolites hydrophiles constituent le reste des composés. La biodisponibilité systémique du bédazépril est incomplète en raison d'une absorption incomplète et d'une métabolisation de premier passage. Il n'y a pas de

différence significative dans la pharmacocinétique du bédazéprilate lorsque le chlorhydrate de bédazépril est administré chez le chien nourri ou chez le chien à jeun.

Après de multiples administrations orales de 0,25 mg de chlorhydrate de bédazépril par kg (avec 2 mg de spironolactone par kg) pendant 7 jours consécutifs, le pic de concentration de bédazéprilate (C_{\max} de 52,4 ng/ml) est atteint avec un T_{\max} de 1,4 h.

Distribution

Les volumes moyens de distribution respectifs de la 7- α -thiométhyle-spironolactone et de la canrénone sont d'environ 153 et 177 litres.

Le temps de résidence moyen des métabolites varie de 9 à 14 heures et ces derniers sont distribués préférentiellement dans le tractus gastro-intestinal, les reins, le foie et les glandes surrénales.

Le bédazépril et le bédazéprilate sont rapidement distribués, principalement par le foie et les reins.

Biotransformation

La spironolactone est complètement et rapidement métabolisée par le foie en ses métabolites actifs, la 7 α -thiométhyle-spironolactone et la canrénone, qui sont les métabolites actifs primaires chez le chien.

Après co-administration de spironolactone (2 mg/kg de poids corporel) et de chlorhydrate de bédazépril (0,25 mg/kg de poids corporel) la demie-vie plasmatique terminale du bédazéprilate ($t_{1/2}$) était respectivement de 7 heures et de 6 heures pour la canrénone et 7- α -thiométhyle-spironolactone.

Les concentrations en bédazéprilate diminuent en 2 étapes : la phase initiale rapide représente l'élimination de la substance active libre alors que la phase terminale représente la libération du bédazéprilate lié à l'ECA, principalement dans les tissus. Après co-administration de spironolactone (2 mg/kg de poids corporel) et de chlorhydrate de bédazépril (0,25 mg/kg de poids corporel), la demie-vie plasmatique terminale du bédazéprilate ($t_{1/2}$) était de 18 heures. Le bédazépril et le bédazéprilate sont largement liés aux protéines plasmatiques et sont principalement retrouvés dans le foie et les reins.

Une administration répétée de bédazépril conduit à une légère bio-accumulation du bédazéprilate, l'état d'équilibre étant atteint en quelques jours.

Elimination

La spironolactone est principalement excrétée sous forme de métabolites. La clairance plasmatique de la canrénone est de 1,5 l/h/kg et celle de la 7 α -thiométhyle-spironolactone est de 0,9 l/h/kg. Après administration orale de spironolactone radiomarquée à un chien, 70 % de la dose administrée est retrouvée dans les fèces et 20 % dans l'urine.

Le bédazéprilate est excrété par voies biliaire et urinaire chez les chiens. La clairance du bédazéprilate n'étant pas modifiée chez les chiens ayant fonction rénale altérée, aucun ajustement de dose de bédazépril n'est requis en cas d'insuffisance rénale.

5. DONNÉES PHARMACEUTIQUES

5.1 Incompatibilités majeures

Sans objet.

5.2 Durée de conservation

Durée de conservation du médicament vétérinaire tel que conditionné pour la vente : 2 ans.

Durée de conservation après première ouverture du conditionnement primaire : 6 mois.

5.3 Précautions particulières de conservation

Ce médicament vétérinaire ne nécessite pas de conditions particulières de conservation.

5.4 Nature et composition du conditionnement primaire

Boîte carton contenant un flacon en plastique blanc (HDPE) avec une fermeture sécurité enfants.
Présentations de 30 ou 90 comprimés à croquer.
Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

5.5 Précautions particulières à prendre lors de l'élimination de médicaments vétérinaires non utilisés ou de déchets dérivés de l'utilisation de ces médicaments

Ne pas jeter les médicaments dans les égouts ou dans les ordures ménagères.

Utiliser les dispositifs de reprise mis en place pour l'élimination de tout médicament vétérinaire non utilisé ou des déchets qui en dérivent, conformément aux exigences locales et à tout système national de collecte applicable au médicament vétérinaire concerné.

6. NOM DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

CEVA SANTE ANIMALE

7. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

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

8. DATE DE PREMIÈRE AUTORISATION

Date de première autorisation : 23/07/2012

9. DATE DE LA DERNIÈRE MISE À JOUR DU RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT

10. CLASSIFICATION DES MÉDICAMENTS VÉTÉRINAIRES

Médicament vétérinaire soumis à ordonnance.

Des informations détaillées sur ce médicament vétérinaire sont disponibles dans la base de données de l'Union sur les médicaments (<https://medicines.health.europa.eu/veterinary>).

ANNEXE II

**AUTRES CONDITIONS ET EXIGENCES PRÉVUES POUR L'AUTORISATION DE MISE
SUR LE MARCHÉ**

Aucune.

ANNEXE III
ÉTIQUETAGE ET NOTICE

A. ÉTIQUETAGE

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR

Boîte de 1 flacon de 30 comprimés à croquer

Boîte de 1 flacon de 90 comprimés à croquer

1. NOM DU MÉDICAMENT VÉTÉRINAIRE

Cardalis 2,5 mg/20 mg comprimés à croquer

Cardalis 5 mg/40 mg comprimés à croquer

Cardalis 10 mg/80 mg comprimés à croquer

2. COMPOSITION EN SUBSTANCES ACTIVES

Chaque comprimé à croquer contient :

Chiens pesant de 2,5 à 10 kg : bénazépril HCl 2,5 mg, spironolactone 20 mg

Chiens pesant de 10 à 20 kg : bénazépril HCl 5 mg, spironolactone 40 mg

Chiens pesant de 20 à 80 kg : bénazépril HCl 10 mg, spironolactone 80 mg

3. TAILLE DE L'EMBALLAGE

30 comprimés à croquer

90 comprimés à croquer

4. ESPÈCES CIBLES

Chiens.

5. INDICATIONS

6. VOIES D'ADMINISTRATION

Voie orale.

7. TEMPS D'ATTENTE

8. DATE DE PÉREMPTION

Exp. {mm/aaaa}

Après ouverture : utiliser dans les 6 mois.

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

10. LA MENTION « LIRE LA NOTICE AVANT UTILISATION »

Lire la notice avant utilisation.

11. LA MENTION « À USAGE VÉTÉRINAIRE UNIQUEMENT »

À usage vétérinaire uniquement.

12. LA MENTION « TENIR HORS DE LA VUE ET DE LA PORTÉE DES ENFANTS »

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

13. NOM DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

CEVA SANTE ANIMALE

14. NUMÉROS D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/2/12/142/001 (1 x 30 comprimés à croquer, 2,5 mg/20 mg)

EU/2/12/142/002 (1 x 90 comprimés à croquer, 2,5 mg/20 mg)

EU/2/12/142/003 (1 x 30 comprimés à croquer, 5 mg/40 mg)

EU/2/12/142/004 (1 x 90 comprimés à croquer, 5 mg/40 mg)

EU/2/12/142/005 (1 x 30 comprimés à croquer, 10 mg/80 mg)

EU/2/12/142/006 (1 x 90 comprimés à croquer, 10 mg/80 mg)

15. NUMÉRO DU LOT

Lot {numéro}

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR LE CONDITIONNEMENT PRIMAIRE**Flacon de 30 comprimés à croquer****Flacon de 90 comprimés à croquer****1. NOM DU MÉDICAMENT VÉTÉRINAIRE**

Cardalis 2,5 mg/20 mg comprimés à croquer

Cardalis 5 mg/40 mg comprimés à croquer

Cardalis 10 mg/80 mg comprimés à croquer

2. COMPOSITION EN SUBSTANCES ACTIVES

Chaque comprimé à croquer contient :

Chiens pesant de 2,5 à 10 kg : bénazépril HCl 2,5 mg, spironolactone 20 mg

Chiens pesant de 10 à 20 kg : bénazépril HCl 5 mg, spironolactone 40 mg

Chiens pesant de 20 à 80 kg : bénazépril HCl 10 mg, spironolactone 80 mg

3. ESPÈCES CIBLES

Chiens.

4. VOIES D'ADMINISTRATION

Lire la notice avant utilisation.

5. TEMPS D'ATTENTE**6. DATE DE PÉREMPTION**

Exp. {mm/aaaa}

7. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION**8. NOM DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

Ceva Santé Animale

9. NUMÉRO DU LOT

Lot {numéro}

B. NOTICE

NOTICE

1. Nom du médicament vétérinaire

Cardalis 2,5 mg/20 mg comprimés à croquer pour chiens
Cardalis 5 mg/40 mg comprimés à croquer pour chiens
Cardalis 10 mg/80 mg comprimés à croquer pour chiens

2. Composition

Chaque comprimé à croquer contient :

Substances actives :

| | Chlorhydrate de bénazépril (HCl) (benazepril HCl) | Spironolactone |
|---|---|-----------------------|
| Cardalis 2,5 mg/20 mg comprimés à croquer | 2,5 mg | 20 mg |
| Cardalis 5 mg/40 mg comprimés à croquer | 5 mg | 40 mg |
| Cardalis 10 mg/80 mg comprimés à croquer | 10 mg | 80 mg |

Les comprimés à croquer sont appétents, bruns de forme allongée, et sécables.

Les comprimés à croquer peuvent être divisés en 2 parties égales

3. Espèces cibles

Chiens.

4. Indications d'utilisation

Traitement de l'insuffisance cardiaque congestive due à une maladie valvulaire dégénérative chronique chez les chiens (incluant un diurétique si nécessaire).

5. Contre-indications

Ne pas utiliser pendant la gestation et la lactation (voir rubrique "Gestation et lactation").

Ne pas utiliser chez les chiens reproducteurs ou destinés à la reproduction.

Ne pas utiliser chez les chiens souffrant d'hypoadrénocorticisme, d'hyperkaliémie ou d'hyponatrémie.

Ne pas associer aux Anti-Inflammatoires Non Stéroïdiens (AINS) chez les chiens insuffisants rénaux.

Ne pas utiliser en cas d'hypersensibilité aux Inhibiteurs de l'Enzyme de Conversion de l'Angiotensine (IECA) ou à l'un des excipients.

Ne pas utiliser en cas d'insuffisance du débit cardiaque causée par une sténose pulmonaire ou aortique.

6. Mises en garde particulières

Précautions particulières pour une utilisation sûre chez les espèces cibles :

La fonction rénale et les taux de potassium sérique doivent être évalués avant le début du traitement avec du bénazépril (chlorhydrate) et de la spironolactone, en particulier chez les chiens qui pourraient souffrir d'hypoadrénocorticisme, d'hyperkaliémie ou d'hyponatrémie. A la différence des humains, l'augmentation des cas d'hyperkaliémie n'a pas été observée lors des essais cliniques effectués chez les chiens traités avec cette association. Cependant, chez les chiens souffrant d'insuffisance rénale, il est recommandé d'effectuer un suivi régulier de la fonction rénale et du taux de potassium sérique car

il peut y avoir une augmentation du risque d'hyperkaliémie pendant le traitement avec ce médicament vétérinaire.

En raison de l'effet anti-androgène de la spironolactone, il n'est pas recommandé d'administrer le médicament vétérinaire chez les chiens en croissance.

Une atrophie prostatique réversible chez les mâles non castrés traités avec de la spironolactone à la dose recommandée, a été observée lors d'une étude d'innocuité sur l'espèce cible.

Etant donné que la spironolactone subit une importante biotransformation hépatique, le médicament vétérinaire doit être utilisé avec précaution chez les chiens présentant un dysfonctionnement hépatique.

Précautions particulières à prendre par la personne qui administre le médicament vétérinaire aux animaux :

Les personnes présentant une hypersensibilité connue au bédazépril et à la spironolactone devraient éviter tout contact avec le médicament vétérinaire.

Les femmes enceintes doivent prendre toutes les précautions nécessaires afin d'éviter tout contact accidentel avec le produit, dans la mesure où il a été démontré que les inhibiteurs de l'ECA pouvaient affecter le fœtus pendant la grossesse.

L'ingestion accidentelle, en particulier chez les enfants, peut provoquer des effets indésirables tels que somnolence, nausées, vomissements, diarrhée et éruptions cutanées.

En cas de d'ingestion accidentelle, demandez immédiatement conseil à un médecin et montrez-lui la notice ou l'étiquetage.

Se laver les mains après utilisation.

Gestation et lactation :

Ne pas utiliser en cas de gestation ou de lactation.

Des études menées chez des animaux de laboratoire (rats) ont mis en évidence des effets embryotoxiques du bédazépril (malformation des voies urinaires chez le fœtus) à des doses non toxiques pour la mère.

Interactions médicamenteuses et autres formes d'interactions :

Du furosémide a été administré avec l'association de chlorhydrate de bédazépril et de spironolactone chez des chiens souffrant d'insuffisance cardiaque sans qu'aucun effet indésirable associé n'ait été observé.

L'administration concomitante de ce médicament vétérinaire en association avec d'autres agents anti-hypertenseurs (par exemple : les inhibiteurs des canaux calciques, les β -bloquants ou les diurétiques), des anesthésiques ou des sédatifs peut potentiellement conduire à une addition des effets hypotenseurs.

L'administration concomitante de ce médicament vétérinaire en association avec d'autres médicaments épargneurs de potassium (tels que les inhibiteurs des récepteurs de l'angiotensine, les β -bloquants, les inhibiteurs des canaux calciques, etc...), peut éventuellement conduire à une hyperkaliémie (voir rubrique "Précautions particulières d'emploi chez les animaux").

L'utilisation concomitante d'AINS avec ce médicament vétérinaire peut réduire son effet anti-hypertenseur, son effet natriurétique et augmenter le taux de potassium sérique. Par conséquent, les chiens traités en concomitance avec un AINS doivent être étroitement surveillés et correctement hydratés.

L'administration de déoxycorticostérone avec ce produit peut conduire à une faible diminution des effets natriurétiques (réduction de l'excrétion urinaire du sodium) de la spironolactone.

La spironolactone réduit l'élimination de la digoxine, augmentant ainsi la concentration plasmatique de digoxine. Comme l'index thérapeutique de la digoxine est très étroit, il est recommandé de

surveiller les chiens ayant reçu de la digoxine avec l'association de chlorhydrate de bédazépril et de spironolactone.

La spironolactone peut provoquer à la fois une induction et une inhibition des enzymes du cytochrome P450 et peut ainsi affecter le métabolisme des autres médicaments utilisant ces voies métaboliques. Par conséquent, l'utilisation de ce médicament vétérinaire avec d'autres médicaments vétérinaires qui induisent, inhibent ou qui sont métabolisés par ces enzymes, doit être réalisée avec prudence.

Surdosage :

Après administration à plus de 10 fois la dose recommandée (2,5 mg de chlorhydrate de bédazépril /kg de poids corporel, 20 mg de spironolactone /kg de poids corporel) chez les chiens en bonne santé, des événements indésirables dose-dépendant ont été notés (voir rubrique "Effets indésirables").

Des surdosages quotidiens chez des chiens en bonne santé, à 6 fois la dose recommandée (1,5 mg de chlorhydrate de bédazépril / kg de poids corporel et 12 mg de spironolactone /kg de poids corporel) et à 10 fois la dose recommandée (2,5 mg de chlorhydrate de bédazépril /kg de poids corporel et 20 mg de spironolactone /kg de poids corporel), a conduit à une légère diminution du taux de globules rouges liée à la dose. Cependant cette légère diminution est transitoire, le taux de globule rouge est resté dans la fourchette normale et le résultat n'a pas été considéré comme cliniquement important . Une hypertrophie physiologique compensatrice de la zone glomérulaire de la glande surrénale, liée à la dose mais modérée, a également été observée à 3 fois et plus la dose recommandée. Cette hypertrophie ne semble pas être liée à une pathologie et est réversible à l'arrêt du traitement.

En cas d'ingestion accidentelle par le chien d'un grand nombre de comprimés à croquer du médicament vétérinaire il n'existe pas d'antidote ou de traitement spécifique. Il est donc recommandé de faire vomir le chien puis d'effectuer un lavage d'estomac (selon l'évaluation du risque) et de surveiller le taux d'électrolytes. Un traitement symptomatique, par exemple une fluidothérapie, peut être effectué.

7. Effets indésirables

| | |
|---|--|
| Très rare (<1 animal / 10 000 animaux traités, y compris les cas isolés): | Vomissements, diarrhée Prurit Léthargie, fatigue, anorexie Ataxie, incoordination Créatinine élevée ¹ |
|---|--|

¹ Peut se produire au début du traitement chez les chiens atteints de maladie rénale chronique, dû à l'action du bédazépril. Une augmentation modérée des concentrations plasmatiques de créatinine suite à l'administration d'inhibiteurs de l'ECA est compatible avec la réduction de l'hypertension glomérulaire induite par ces agents et n'est donc pas nécessairement une raison d'arrêter le traitement en l'absence d'autres signes.

Il est important de notifier les effets indésirables. La notification permet un suivi continu de l'innocuité d'un médicament. Si vous constatez des effets indésirables, même ceux ne figurant pas sur cette notice, ou si vous pensez que le médicament n'a pas été efficace, veuillez contacter en premier lieu votre vétérinaire. Vous pouvez également notifier tout effet indésirable au titulaire de l'autorisation de mise sur le marché ou représentant local du titulaire de l'autorisation de mise sur le marché en utilisant les coordonnées figurant à la fin de cette notice, ou par l'intermédiaire de votre système national de notification : Agence Nationale du Médicament Vétérinaire (ANMV) <https://pharmacovigilance-anmv.anses.fr>

8. Posologie pour chaque espèce, voies et mode d'administration

Ce médicament vétérinaire associant 2 substances actives ne doit être utilisé que chez les chiens nécessitant un traitement concomitant avec ces 2 substances à cette dose fixe.

Voie orale.

Les comprimés à croquer doivent être administrés une fois par jour, à la dose de 0,25 mg de chlorhydrate de bédazépril /kg de poids corporel et de 2 mg de spironolactone /kg de poids corporel, selon le tableau de posologie suivant.

| Poids corporel du chien (kg) | Concentration et nombre de comprimés à croquer à administrer : | | |
|------------------------------|--|--|---|
| | Cardalis comprimés à croquer de 2,5 mg/20 mg | Cardalis comprimés à croquer de 5 mg/40 mg | Cardalis comprimés à croquer de 10 mg/80 mg |
| 2,5 - 5 | 1/2 | | |
| 5 - 10 | 1 | | |
| 10 - 20 | | 1 | |
| 20 - 40 | | | 1 |
| 40 - 60 | | | 1 + 1/2 |
| 60 - 80 | | | 2 |

9. Indications nécessaires à une administration correcte

Les comprimés à croquer peuvent être administrés avec la nourriture, soit mélangé avec une petite quantité de nourriture proposée avant le repas principal ou bien directement pendant le repas. Afin d'améliorer leur appétence, les comprimés à croquer contiennent un arôme bœuf. Dans une étude terrain menée sur des chiens atteints de maladie valvulaire dégénérative chronique, les comprimés à croquer, proposés avec ou sans nourriture, étaient volontairement et entièrement consommés 92% du temps.

10. Temps d'attente

Sans objet.

11. Précautions particulières de conservation

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

Ce médicament vétérinaire ne nécessite pas de conditions particulières de conservation.

Ne pas utiliser ce médicament vétérinaire après la date de péremption figurant sur la boîte après Exp.

La date de péremption correspond au dernier jour du mois indiqué.

Durée de conservation après première ouverture du flacon : 6 mois.

12. Précautions particulières d'élimination

Ne pas jeter les médicaments dans les égouts ou dans les ordures ménagères.

Utiliser des dispositifs de reprise mis en place pour l'élimination de tout médicament vétérinaire non utilisé ou des déchets qui en dérivent, conformément aux exigences locales et à tout système national de collecte applicable. Ces mesures devraient contribuer à protéger l'environnement.

Demandez à votre vétérinaire ou à votre pharmacien comment éliminer les médicaments dont vous n'avez plus besoin.

13. Classification des médicaments vétérinaires

Médicament vétérinaire soumis à ordonnance.

14. Numéros d'autorisation de mise sur le marché et présentations

EU/2/12/142/001-006

Boîte cartonnée de 30 ou 90 comprimés à croquer de 2,5 mg/20 mg, 5 mg/40 mg ou 10 mg/80 mg.

Les flacons sont munis de bouchons sécurité enfant.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées

15. Date à laquelle la notice a été révisée pour la dernière fois

{MM/YYYY}

Des informations détaillées sur ce médicament vétérinaire sont disponibles dans la base de données de l'Union sur les médicaments (<https://medicines.health.europa.eu/veterinary>).

16. Coordonnées

Titulaire de l'autorisation de mise sur le marché, fabricant responsable de la libération des lots et coordonnées pour notifier les effets indésirables présumés :

Ceva Santé animale, 8 rue de Logrono, 33500 Libourne, France

Tél : 00 800 35 22 11 51

17. Autres informations

La spironolactone et ses métabolites actifs (dont la 7- α -thiométhyle-spironolactone et la canrénone) agissent en tant qu'antagonistes spécifiques de l'aldostérone, et exercent leurs effets en se fixant de manière compétitive aux récepteurs minéralocorticoïdes situés dans les reins, le cœur et les vaisseaux sanguins. Dans le rein, la spironolactone inhibe la rétention de sodium induite par l'aldostérone, conduisant ainsi à une augmentation de l'excrétion du sodium et par conséquent de l'eau, et à une augmentation de la rétention du potassium. Les effets rénaux de la spironolactone et de ses métabolites conduisent à une diminution du volume extracellulaire et par conséquent à une diminution de la précharge cardiaque et de la pression de l'atrium gauche. Ce qui conduit à une amélioration de la fonction cardiaque. Dans le système cardiovasculaire, la spironolactone prévient les effets néfastes de l'aldostérone. Bien que son mécanisme d'action précis ne soit pas clairement défini, l'aldostérone favorise la fibrose myocardique, le remodelage myocardique et vasculaire et un dysfonctionnement endothélial. Des modèles expérimentaux sur des chiens ont montré qu'une thérapie à long terme avec un antagoniste de l'aldostérone prévient le dysfonctionnement progressif du ventricule gauche et atténue le remodelage du ventricule gauche chez les chiens présentant une insuffisance cardiaque chronique. Le chlorhydrate de bédézpril est une prodrogue hydrolysée in vivo en son métabolite actif, le bédézprilate. Le bédézprilate est hautement actif et inhibe sélectivement l'enzyme de conversion de l'angiotensine (ACE), ce qui empêche la transformation de l'angiotensine I inactive en angiotensine II active. Par conséquent, cela inhibe tous les effets induits par l'angiotensine II, dont la vasoconstriction artérielle et veineuse, et la rétention d'eau et de sodium par les reins. Le médicament vétérinaire provoque une inhibition de longue durée de l'activité de l'ECA plasmatique chez les chiens, avec plus de 95 % d'inhibition au maximum et une activité significative (>80%) persistant 24 heures après administration. L'association de la spironolactone et du bédézpril a une action bénéfique sur le système rénine-angiotensine-aldostérone (SRAA), à différents niveaux tout au long de la cascade. Le bédézpril, en empêchant la formation de l'angiotensine-II, inhibe les effets néfastes de la vasoconstriction et la stimulation de la libération d'aldostérone. Toutefois, la libération d'aldostérone n'est pas entièrement contrôlée par les inhibiteurs de l'ECA car l'angiotensine-II est également

produite par des voies non-ECA telles que la chymase (phénomène connu sous le nom d'«échappement de l'aldostérone»). La sécrétion d'aldostérone peut également être stimulée par des facteurs autres que l'angiotensine-II, notamment l'augmentation de K⁺ ou d'ACTH. Par conséquent, pour atteindre une inhibition plus complète des effets délétères de la suractivité du SRAA qui se manifeste avec une insuffisance cardiaque, il est recommandé d'utiliser des antagonistes de l'aldostérone tels que la spironolactone, en concomitance avec des inhibiteurs de l'ECA pour bloquer spécifiquement l'activité de l'aldostérone (indépendamment de la source), par antagonisme compétitif sur les récepteurs des minéralocorticoïdes. Une étude clinique mesurant le temps de survie chez les chiens présentant une insuffisance cardiaque congestive et traités avec cette association a démontré une augmentation de l'espérance de vie, et une réduction de 89 % du risque relatif de mortalité cardiaque évaluée chez les chiens traités avec de la spironolactone en association avec du bédazépril (sous forme de chlorhydrate) comparé aux chiens traités avec du bédazépril (sous forme de chlorhydrate) seul (la mortalité a été définie comme la mort ou l'euthanasie due à l'insuffisance cardiaque). Il a également permis une amélioration rapide de la toux et de l'activité et une dégradation plus lente de la toux, du souffle cardiaque et de l'appétit.

Une légère augmentation des taux d'aldostérone dans le sang peut être observée chez les animaux traités. Ceci est dû à l'activation des mécanismes de feed-back sans conséquence clinique défavorable. A des doses importantes, une hypertrophie dose-dépendante de la zone glomérulaire de la glande surrénale peut se produire. Dans une étude terrain menée sur des chiens atteints de maladie valvulaire dégénérative chronique, 85,9% des chiens ont montré une bonne observance du traitement ($\geq 90\%$ des comprimés à croquer prescrits ont été administrés avec succès) sur une période de trois mois.