

BILAG I
PRODUKTRESUME

1. VETERINÆRLÆGEMIDLETS 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 SAMMENSÆTNING

Hver tyggetablet indeholder:

Aktive stoffer:

	Benazepril hydroklorid (HCl) (benazepril HCl)	Spironolakton (spironolactone)
Cardalis 2,5 mg/20 mg tabletter	2,5 mg	20 mg
Cardalis 5 mg/40 mg tabletter	5 mg	40 mg
Cardalis 10 mg/80 mg tabletter	10 mg	80 mg

Hjælpestoffer:

Se afsnit 6.1 for en fuldstændig fortegnelse over hjælpestoffer.

3. LÆGEMIDDELFORM

Tyggetabletter.

Brun, smagskorrigeret, aflang tyggetablet med delekærv.

Tabletten kan deles i halve.

4. KLINISKE OPLYSNINGER

4.1 Dyrearter, som lægemidlet er beregnet til

Hund.

4.2 Terapeutiske indikationer med angivelse af dyrearter, som lægemidlet er beregnet til

Til behandling af kongestiv hjerteinsufficiens forårsaget af kronisk degenerativ valvulær sygdom hos hunde (i kombination med diuretika efter behov).

4.3 Kontraindikationer

Bør ikke anvendes i forbindelse med drægtighed og laktation (se afsnit 4,7)

Bør ikke anvendes til dyr, der anvendes eller påtænkes anvendt til avl.

Bør ikke anvendes til dyr, der lider af hypoadrenokorticisme, hyperkaliæmi eller hyponatriæmi.

Bør ikke anvendes sammen med nonsteroidale antiinflammatoriske stoffer (NSAID) til hunde med renal insufficiens.

Bør ikke anvendes i tilfælde af overfølsomhed over for angiotensin-konverterende enzym ACE-hæmmere eller nogen af tilsætningsstofferne.

Bør ikke anvendes i tilfælde af nedsat hjerteoutput pga. aortastenose eller pulmonær stenose.

4.4 Særlige advarsler for hver enkelt dyreart, som lægemidlet er beregnet til

Ingen.

4.5 Særlige forsigtighedsregler vedrørende brugen

Særlige forsigtighedsregler vedrørende brug til dyr

Nyrefunktion og serumkaliumniveau bør evalueres før indledning af kombineret behandling med benazepril og spironolakton især hos hunde, der måtte lide af hypoadrenokorticisme, hyperkaliæmi eller hypernatriæmi.

I modsætning til i human medicin, er der i kliniske undersøgelser med denne kombinationsbehandling hos hunde ikke observeret øget forekomst af hyperkaliæmi. Hos hunde med renal svækkelse anbefales regelmæssig monitorering af renalfunktion og serumkalium, da der kan være en øget risiko for hyperkaliæmi.

Da spironolakton har en antiandrogen effekt, bør veterinær lægemidlet ikke anvendes til hunde i vækst.

I ”Target Animal Safety study” blev der påvist en reversibel atrofi af prostata hos intakte hanhunde behandlede med den anbefalede dosis af spironolakton.

Produktet bør anvendes med forsigtighed hos hunde med leverdysfunktion, da denne lidelse kan ændre den ekstensive, hepatiske biotransformation af spironolakton.

Særlige forsigtighedsregler for personer, som indgiver lægemidlet til dyr

Personer, der er overfølsomme over for benazepril eller spironolakton, bør undgå kontakt med veterinærlægemidlet.

Gravide skal være særligt opmærksomme på at undgå utilsigtet indtagelse, da ACE-hæmmere hos mennesker har vist sig at kunne påvirke fosteret under graviditeten.

Utilsigtet indtagelse, særligt af børn, kan medføre bivirkninger som f.eks. døsighed, kvalme, opkastning og diarré, samt hududslæt.

Søg læge i tilfælde af utilsigtet indtagelse og vis indlægssedlen eller etiketten til lægen.

Vask hænder efter anvendelse.

4.6 Bivirkninger (forekomst og sværhedsgrad)

I meget sjældne tilfælde er der rapporteret opkastning, diarré, kløe, sløvhed, anoreksi, ataksi, ukoordinerede bevægelser eller tegn på udmattelse.

Hos hunde med kronisk nyresygdom kan benazepril i meget sjældne tilfælde øge plasmakreatininkoncentrationen i starten af behandlingen. En moderat stigning i plasmakreatininkoncentrationen efter administration af ACE-hæmmere er forenelig med reduktionen i glomerulær hypertension induceret af disse lægemidler og er derfor ikke nødvendigvis en grund til at stoppe behandlingen i fravær af andre tegn.

Hyppigheden af bivirkninger er defineret som:

- Meget almindelig (mere end 1 ud af 10 behandlede dyr viser bivirkninger)
- Almindelige (mere end 1 men mindre end 10 dyr ud af 100 behandlede dyr)
- Ikke almindelige (mere end 1 men mindre end 10 dyr ud af 1000 behandlede dyr)
- Sjældne (mere end 1 men mindre end 10 dyr ud af 10.000 behandlede dyr)
- Meget sjældne (mindre end 1 dyr ud af 10.000 behandlede dyr, herunder isolerede rapporter).

4.7 Anvendelse under drægtighed, laktation eller æglægning

Bør ikke anvendes til drægtige og lakterende dyr, da der i kliniske studier med benazepril hos laboratoriedyr (rotter) er observeret tegn på udviklingsrelateret toksicitet (føtal misdannelse af urinveje).

4.8 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion

Furosemid er hos hunde med hjerteinsufficiens blevet anvendt sammen med benazepril hydroklorid og spironolakton uden nogen kliniske tegn på bivirkninger.

Samtidig administration af veterinærlægemidlet med andre antihypertensive stoffer (som f.eks. kalciumkanalblokkere, β -blokkere eller diuretika), anæstetika eller sedativa kan potentielt have en additiv, hypotensiv effekt.

Samtidig administration af veterinærlægemidlet med andre kaliumbesparende lægemidler (som angiotensinreceptorblokkere, β -blokkere, kalciumkanalblokkere) kan potentielt føre til hyperkaliæmi. (se afsnit 4.5).

Samtidig brug af NSAIDs med veterinærlægemidlet kan reducere dets antihypertensive og natriuretiske effekt og øge serumniveauet af kalium. Derfor skal hunde, som sideløbende behandles med NSAIDs, monitoreres tæt og have korrekt væsketilførsel.

Administration af deoxykortikosteron sammen med produktet kan føre til en moderat reduktion af spironolaktons natriuretiske effekt (reduktion af natriumudskillelse i urinen).

Spironolakton nedsætter eliminationen af digoksin og hæver derved plasmakonzentrationen af digoksin. Da det terapeutiske indeks for digoksin er meget snævert, er det tilrådeligt meget nøje at monitorere hunde, der både behandles med digoksin og en kombination af benazepril hydroklorid og spironolakton.

Spironolakton kan forårsage både induktion og inhibition af cytokrom P450-enzymen, og kan derfor påvirke metabolismen af andre lægemidler, der metaboliseres på samme måde. Produktet bør derfor anvendes med forsigtighed sammen med andre veterinære lægemidler, som inducerer, hæmmer eller metaboliseres af disse enzymer.

4.9 Dosering og indgivelsesvej

Produktets faste kombination bør kun anvendes til hunde, som har behov for, at begge aktive stoffer administreres samtidigt i dette faste forhold.

Oral administration.

Cardalis tyggetabletter bør administreres til hunden én gang dagligt med en dosering på 0,25 mg/kg legemsvægt benazepril hydroklorid og 2 mg/kg lgm. spironolakton jf. doseringsskemaet nedenfor.

Tabletterne bør administreres med foder enten iblandet en lille mængde foder, der gives før resten af hundens foder, eller direkte i selve foderet. Tabletterne indeholder oksekødsmag for at øge palatabiliteten. I et feltstudium udført hos hunde med kronisk valvulær degenerativ sygdom blev tabletterne frivilligt og fuldstændigt indtaget i 92% af tilfældene, uanset om de blev tilbudt med foder eller ej.

Hundens vægt (kg)	Styrke og antallet af tabletter, der skal administreres:		
	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

4.10 Overdosering (symptomer, nødforanstaltninger, modgift), om nødvendigt

Efter administration af op til 10 gange den anbefalede dosis (2,5 mg/kg lgm. benazepril hydroklorid og 20 mg/kg lgm. spironolakton) til raske hunde, observeredes dosis-afhængige bivirkninger. (Se afsnit 4.6.)

Daglig overdosering af raske hunde med f.eks. 6 gange (1,5 mg/kg lgm. benazepril hydroklorid og 12 mg/kg lgm. spironolakton) og 10 gange (2,5 mg/kg lgm. benazepril hydroklorid og 20 mg/kg lgm. spironolakton) anbefalet dosis fører til et moderat dosisafhængigt fald i mængden af røde blodceller. Dette moderate fald var dog forbigående, mængden af røde blodceller forblev inden for normalniveauet og fundet ansås ikke for at have klinisk betydning. Dosisafhængig men moderat kompensatorisk, fysiologisk hypertrofi af binyrenes *zona glomerulosa* blev også observeret ved doser, der var 3 gange højere end den anbefalede. Denne hypertrofi synes ikke patologisk og er reversibel efter afbrydelse af behandlingen.

I tilfælde af en hunds utilsigtede indtagelse af mange Cardalis tyggetabletter er der ingen specifik antidot eller behandling. Det anbefales at inducere vomitus samt at foretage lavage af ventriklen (afhængig af risikovurdering) og monitorere elektrolytter. Symptomatisk behandling som f.eks. væsketerapi bør ligeledes indledes.

4.11 Tilbageholdelsestid(er)

Ikke relevant.

5. FARMAKOLOGISK EGENSKABER

Farmakoterapeutisk gruppe: Stoffer med virkning på renin-angiotensin systemet, ACE-hæmmere, kombinationer.

ATCvet-kode: QC09BA07

5.1 Farmakodynamiske egenskaber

Spironolakton og dets aktive metabolitter (inklusive 7- α -thiomethyl-spironolakton og canrenon) fungerer som en specifik antagonist i forhold til aldosteron, og udøver deres effekt ved kompetitiv binding til mineralokortikoid-receptorer, lokaliseret i nyrer, hjerte og blodkar.). I nyrerne inhiberer spironolakton den aldosteron-inducerede natriumretention, hvilket fører til en øget udskillelse af natrium og dermed følgende vand, samt retention af kalium.

Den renale effekt af spironolakton og dets metabolitter fører til et fald i ekstracellulærvolumen og deraf følgende nedsættelse af preload og tryk i venstre forkammer. Resultatet er en forbedret hjertefunktion.

I det kardio-vaskulære system, forebygger spironolakton de nedbrydende effekter af aldosteron. Selvom den præcise virkningsmekanisme endnu ikke er veldefineret, fremmer aldosteron fibrose af myokardiet, myokardial og vaskulær remodellering og endotelial dysfunktion.

I eksperimentelle hundemodeller blev det påvist, at langtidsbehandling med en aldosteron-antagonist forhindrer den progressive dysfunktion af den venstre ventrikel og bremser remodelleringen af venstre ventrikel hos hunde med kronisk hjertesvigt.

Benazepril hydroklorid er et pro-drug, der hydrolyseres *in vivo* til dets aktive metabolit benazeprilat. Benazeprilat er en højst potent og selektiv hæmmer af det angiotensinkonverterende enzym (ACE) og forhindrer således omdannelsen af inaktiv angiotensin I til aktiv angiotensin II. Derfor blokerer det de virkninger, der medieres af angiotensin II bl.a. vasokonstriktion af både vener og arterier og nyrernes tilbageholdelse af natrium og vand.

Produktet forårsager en langvarig hæmning af aktiviteten af ACE i plasma hos hunde med mere end 95% hæmning ved maksimalt niveau og vedvarende signifikant aktivitet (> 80%) 24 timer efter tildelingen.

Kombinationen af spironolakton og benazepril HCl er gavnlig, da begge påvirker renin-angiotensin-aldosteron-systemet (RAAS) men på forskellige niveauer i kaskaden.

Benazepril forhindrer de ødelæggende effekter af vasokonstriktion og stimulering af aldosteronfrigørelsen ved at hæmme dannelsen af angiotensin II. Aldosteronfrigørelsen er dog ikke fuldt kontrolleret af ACE-hæmmerne, fordi angiotensin II også produceres af ikke-ACE-ruter som chymase (fænomenet kendes som "aldosterongennembrud"). Sekretionen af aldosteron kan også stimuleres af andre faktorer end Angiotensin II især af kaliumforøgelse eller ACTH. For at opnå en mere fuldstændig hæmning af de ødelæggende virkninger af RAAS-overaktivitet, som opstår ved hjertheinsufficiens, kan det derfor anbefales at anvende aldosteron-antagonister som spironolakton sideløbende med ACE-hæmmere for specifikt at blokere aldosteron (uanset kilde) via kompetitiv antagonisme på mineralokortikoidreceptorer. Kliniske studier, der omhandlede overlevelsestid, har vist, at den faste kombination forøgede overlevelsesforventningen hos hunde med kongestiv hjertheinsufficiens med en 89 % reduktion i den relative risiko for kardial dødelighed vurderet i hunde behandlet med spironolakton i kombination med benazepril (som hydroklorid) sammenlignet med hunde behandlet med benazepril (som hydroklorid) alene (dødelighed klassificeredes som død eller euthanasi pga. hjertheinsufficiens). Det muliggjorde også en hurtigere forbedring af hoste og aktivitetsniveau og en langsommere forringelse af hjertelyde og appetit.

En moderat forøgelse i aldosteron-blodniveauet kan observeres hos dyr, som behandles. Det menes at skyldes aktivering af feedback-mekanismer uden skadelige kliniske konsekvenser. Der kan forekomme en dosisafhængig hypertrofi af binyrernes *zona glomerulosa* ved høje doser. I et feltstudium udført hos hunde med kronisk degenerativ valvulær sygdom viste 85,9% af hundene god compliance i forhold til behandlingen (administration af over 90% af de ordinerede tabletter var vellykket) over en tre måneders periode.

5.2 Farmakokinetiske oplysninger

Farmakokinetikken for spironolakton er baseret på dennes metabolitter, da spironolakton selv er meget ustabil ved prøvetagning.

Optagelse

Efter oral administration af spironolakton til hunde, er det vist, at de tre metabolitter når et niveau på 32 til 49 % af den administrerede dosis. Foder øger biotilgængeligheden til 80-90 %. Efter oral administrering af 2 til 4 mg/kg øges absorptionen lineært indenfor måleområdet.

Der observeredes ingen akkumulering efter indgivelse af adskillige orale doser på 2 mg spironolakton (med 0,25 mg benazepril hydroklorid pr. kg) i 7 på hinanden følgende dage. For de primære metabolitter, 7- α -thiomethyl-spironolakton og canrenon opnås i ligevægt gennemsnitlige $C_{\max}$ -værdier på 324 $\mu\text{g/l}$ og 66 $\mu\text{g/l}$ henholdsvis 2 og 4 timer efter dosering. Ligevægtsforhold indtræder på dag 2.

Efter oral administration af benazepril opnås maksimalkoncentration hurtigt og falder hastig, da lægemidlet via leverenzymen delvis metaboliseres til benazeprilat. Uforandret benazepril og hydrofile metabolitter udgør resten. Den systemiske biotilgængelighed er ufuldstændig pga. ufuldstændig absorption og førstepassagemetabolisme. Der er ingen signifikant forskel i farmakokinetikken af benazepril, uanset om benazepril (som hydroklorid) administreres med foder eller til fastende hunde.

Efter adskillige orale doser på 0,25 mg benazepril hydroklorid pr. kg (med 2 mg spironolakton pr. kg) i 7 på hinanden følgende dage opnåedes en maksimal benazeprilat-koncentration ($C_{\max} = 52,4 \text{ ng/ml}$) med en $T_{\max}$ på 1,4 time.

Fordeling

Det gennemsnitlige distributionsvolumen for 7- α -thiomethyl-spironolakton og canrenon er henholdsvis ca. 153 liter og 177 liter.

Den gennemsnitlige opholdstid (MRT) for metabolitterne spænder fra 9-14 timer, og de distribueres fortrinsvis til mavetarmkanal, nyrer, lever og binyrer.

Benazepril og benazeprilat fordeles hurtigt hovedsageligt i lever og nyrer.

Biotransformation

Spironolakton metaboliseres hurtigt og fuldstændigt i leveren til dets aktive metabolitter, 7- α -thiomethyl-spironolakton og canrenon, der er de primære metabolitter hos hunden. Efter co-administration af spironolakton (2 mg/kg lgm.) og benazepril hydroklorid (0,25 mg/kg lgm.) var den terminale plasmahalveringstid (t) hhv. 7 timer og 6 timer for canrenon og 7- α -thiomethyl-spironolakton.

Benazeprilatkonzentrationerne aftager bifasisk: den initiale hurtige fase repræsenterer elimination af det ubundne lægemiddel, mens den terminale fase afspejler frigørelse af benazeprilat, som var bundet til ACE – især i væv. Efter co-administration af spironolakton (2 mg/kg lgm.) og benazepril hydroklorid (0,25 mg/kg lgm.) er plasmahalveringstiden (t) for benazeprilat 18 timer. Benazepril og benazeprilat er i stort omfang bundet til plasmaproteiner – forekomsten i væv er især i lever og nyre.

Gentagen administration af benazepril fører til moderat bioakkumulering af benazeprilat. Ligevægt opnås inden for få dage.

Elimination

Spironolakton udskilles hovedsageligt via dets metabolitter. Plasmaclearance for canrenon og 7- α -thiomethyl-spironolakton er hhv. 1,5 l/time/kg lgm. og 0,9 l/time/kg lgm. Efter oral administration af radioaktivt mærket spironolakton til hunde blev 70 % af dosis genfundet i fæces og 20 % i urinen.

Benazepril udskilles hos hunde via biliær og urinær ekskretion. Benazeprilats plasmaclearance påvirkes ikke hos hunde med nedsat nyrefunktion, og derfor er det ikke nødvendigt at justere benazepril-dosisen i tilfælde af nyreinsufficiens.

6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER

6.1 Fortegnelse over hjælpestoffer

Laktosemonohydrat
Cellulose, mikrokrySTALLinsk
Povidon K30
Kunstig oksekødssmag
Komprimerbart sukker
Crospovidon
Magnesiumstearat

6.2 Væsentlige uforligeligheder

Ikke relevant.

6.3 Opbevaringstid

Holdbarhed af det veterinære lægemiddel i salgspakning: 2 år.

Holdbarhed efter flaskens anbrud: 6 måneder

6.4 Særlige opbevaringsforhold

Dette veterinærlægemiddel kræver ingen særlige opbevaringsforhold.

6.5 Den indre emballagens art og indhold

Hvid plastglas (HDPE) med børnesikring i en kartonæske.

Pakningstørrelse: 30 eller 90 tabletter.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

6.6 Eventuelle særlige forholdsregler ved bortskaffelse af ubrugte veterinærlægemidler eller affaldsmaterialer fra brugen af sådanne

Al uanvendt medicin eller affald herfra skal bortskaffes i overensstemmelse med de lokale krav.

7. INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Ceva Santé Animale
10, avenue de la Ballastière
33500 Libourne
Frankrig

8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSENS NUMMER (NUMRE)

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

9. DATO FOR FØRSTE TILLADELSE/FORNYELSE AF TILLADELSEN

Dato for første godkendelse: 23/07/2012
Dato for seneste fornyelse: 08/06/2017

10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN

Nærmere oplysninger om dette veterinærlægemiddel er tilgængelige på webstedet for Det Europæiske Lægemiddelagentur <http://www.ema.europa.eu>

FORBUD MOD SALG, UDLEVERING OG/ELLER BRUG

Ikke relevant.

BILAG II

- A. FREMSTILLER AF DE BIOLOGISK AKTIVE STOFFER OG INDEHAVERE AF VIRKSOMHEDSGODKENDELSE ANSVARLIG FOR BATCHFRIGIVELSE**
- B. BETINGELSER FOR MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN, HERUNDER BEGRÆNSNINGER FOR UDLEVERING OG BRUG**
- C. ANGIVELSE AF MRL-VÆRDIER**

A. FREMSTILLER AF DE(T) BIOLOGISK AKTIVE STOFFER OG INDEHAVER AF VIRKSOMHEDSGODKENDELSE ANSVARLIG FOR BATCHFRIGIVELSE

Navn og adresse på fremstilleren (fremstillerne) ansvarlig for batchfrigivelse

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

Catalent Germany Schorndorf GmbH
Steinbeisstrasse 2
73614 Schorndorf
Tyskland

På lægemidlets trykte indlægsseddel skal der anføres navn og adresse på den fremstiller, som er ansvarlig for frigivelsen af den pågældende batch.

B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER FOR MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN VEDRØRENDE UDLEVERING OG BRUG

Må kun udleveres efter veterinærrecept.

C. ANGIVELSE AF MRL-VÆRDIER

Ikke relevant.

BILAG III
ETIKETTERING OG INDLÆGSSEDDEL

A. ETIKETTERING

OPLYSNINGER, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE**Kartonæske med et glas à 30 tabletter****Kartonæske med et glas à 90 tabletter****1. VETERINÆRLÆGEMIDLETS 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

benazepril hydroklorid/spironolakton

2. ANGIVELSE AF AKTIVE STOFFER

benazepril hydroklorid 2,5 mg, spironolakton 20 mg

benazepril hydroklorid 5 mg, spironolakton 40 mg

benazepril hydroklorid 10 mg, spironolakton 80 mg

3. LÆGEMIDDELFORM

Tyggetabletter.

4. PAKNINGSSTØRRELSE

30 tabletter

90 tabletter

5. DYREARTER

Hund

6. INDIKATION(ER)

Læs indlægssedlen inden brug.

7. ANVENDELSESMÅDE OG INDGIVELSESVej(E)

Læs indlægssedlen inden brug.

8. TILBAGEHOLDELSESTID(ER)

9. SÆRLIG(E) ADVARSEL/ADVARSLER, OM NØDVENDIGT

Læs indlægssedlen inden brug.

10. UDLØBSDATO

EXP {måneder/år}

Anvendes inden 6 måneder efter anbrud/åbning

11. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

12. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF UBRUGTE LÆGEMIDLER ELLER AFFALD FRA SÅDANNE

Læs indlægssedlen inden brug.

13. TEKSTEN “KUN TIL DYR” SAMT BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER FOR UDLEVERING OG BRUG, OM NØDVENDIGT

Kun til dyr - må kun udleveres efter veterinærrecept.

14. TEKSTEN “OPBEVARES UTILGÆNGELIGT FOR BØRN”

Opbevares utilgængeligt for børn.

15. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Ceva Santé Animale
10, avenue de la Ballastière
33500 Libourne
Frankrig

16. MARKEDSFØRINGSTILLADELSENS NUMMER (NUMRE)

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

17. FREMSTILLERENS BATCHNUMMER

Lot: {nummer}

MINDSTEKRAV TIL OPLYSNINGER PÅ SMÅ INDRE PAKNINGER**Glas à 30 tabletter****Glas à 90 tabletter****1. VETERINÆRLÆGEMIDLETS 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

benazepril HCl/spironolactone

2. MÆNGDEN AF AKTIVT STOF (AKTIVE STOFFER)

benazepril hydroklorid 2,5 mg, spironolakton 20 mg

benazepril hydroklorid 5 mg, spironolakton 40 mg

benazepril hydroklorid 10 mg, spironolakton 80 mg

3. PAKNINGSSTØRRELSE ANGIVET SOM VÆGT, VOLUMEN ELLER ANTAL DOSER

30 tabletter

90 tabletter

4. INDGIVELSESVej(E)**5. TILBAGEHOLDELSESTID(ER)****6. BATCHNUMMER**

Lot{nummer}

7. UDLØBSDATO

EXP {måneder/år}

8. TEKSTEN ”TIL DYR”

Kun til dyr.

B. INDLÆGSSEDDEL

INDLÆGSSEDDEL

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

1. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN SAMT PÅ DEN INDEHAVER AF VIRKSOMHEDSGODKENDELSE, SOM ER ANSVARLIG FOR BATCHFRIGIVELSE, HVIS FORSKELLIG HERFRA

Indehaver af markedsføringstilladelsen:

Ceva Santé Animale
10, avenue de la Ballastière
33500 Libourne
Frankrig

Fremstiller ansvarlig for batchfrigivelse:

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

Catalent Germany Schorndorf GmbH
Steinbeisstrasse 2
73614 Schorndorf
Tyskland

2. VETERINÆRLÆGEMIDLETS NAVN

Cardalis 2,5 mg/20 mg tyggetabletter til hund
Benazepril hydroklorid 2,5 mg, spironolakton 20 mg
(benazepril HCl/spironolactone)

Cardalis 5 mg/40 mg tyggetabletter til hund
Benazepril hydroklorid 5 mg, spironolakton 40 mg
(benazepril HCl/spironolactone)

Cardalis 10 mg/80 mg tyggetabletter til hund
Benazepril hydroklorid 10 mg, spironolakton 80 mg
(benazepril HCl/spironolactone)

3. ANGIVELSE AF DE(T) AKTIVE STOF(FER) OG ANDRE INDHOLDSSTOFFER

Hver tyggetablet indeholder:

	Benazepril hydroklorid (HCl) (benazepril HCl)	Spironolakton (spironolactone)
Cardalis 2,5 mg/20 mg tabletter	2,5 mg	20 mg
Cardalis 5 mg/40 mg tabletter	5 mg	40 mg
Cardalis 10 mg/80 mg tabletter	10 mg	80 mg

Tyggetabletterne er brune, aflange, smagskorrigerede og med delekærv.

4. INDIKATIONER

Til behandling af kongestiv hjerteinsufficiens forårsaget af kronisk degenerativ valvulær sygdom hos hunde (i kombination med diuretika efter behov).

5. KONTRAINDIKATIONER

Bør ikke anvendes i forbindelse med drægtighed og laktation (se afsnit ”Anvendelse under drægtighed og laktation”)

Bør ikke anvendes til dyr, der anvendes eller påtænkes anvendt til avl.

Bør ikke anvendes til dyr, der lider af hypoadrenokorticisme, hyperkaliæmi eller hyponatriæmi.

Bør ikke anvendes sammen med nonsteroidale antiinflammatoriske stoffer (NSAID) til hunde med renal insufficiens.

Bør ikke anvendes i tilfælde af overfølsomhed over for angiotensin-konverterende enzym ACE-hæmmere eller nogen af tilsætningsstofferne

Bør ikke anvendes i tilfælde af nedsat hjerteoutput pga. aortastenose eller pulmonær stenose.

6. BIVIRKNINGER

I meget sjældne tilfælde er der rapporteret opkastning, diarré, kløe, sløvhed, anoreksi, ataksi, ukoordinerede bevægelser eller tegn på udmattelse.

Hos hunde med kronisk nyresygdom kan benazepril i meget sjældne tilfælde øge plasmakreatininkoncentrationen i starten af behandlingen. En moderat stigning i plasmakreatininkoncentrationen efter administration af ACE-hæmmere er forenelig med reduktionen i glomerulær hypertension induceret af disse lægemidler og er derfor ikke nødvendigvis en grund til at stoppe behandlingen i fravær af andre tegn.

Hyppigheden af bivirkninger er defineret som:

-Meget almindelig (mere end 1 ud af 10 behandlede dyr, der viser bivirkninger)

-Almindelige (mere end 1 men mindre end 10 dyr ud af 100 behandlede dyr)

-Ikke almindelige (mere end 1 men mindre end 10 dyr ud af 1000 behandlede dyr)

-Sjældne (mere end 1 men mindre end 10 dyr ud af 10.000 behandlede dyr)

-Meget sjælden (mindre end 1 dyr ud af 10.000 behandlede dyr, herunder isolerede rapporter).

Hvis du bemærker bivirkninger, også selvom de ikke er omtalt i denne indlægsseddel, eller du synes lægemidlet ikke har virket, bedes du kontakte din dyrlæge.

7. DYREARTER

Hunde.

8. DOSERING FOR HVER DYREART, ANVENDELSESMÅDE OG INDGIVELSESVej(E)

Produktets faste kombination bør kun anvendes til hunde, som har behov for, at begge aktive stoffer administreres samtidigt i dette faste forhold.

Oral administration.

Cardalis tyggetabletter bør administreres til hunden én gang dagligt med en dosering på 0,25 mg/kg legemsvægt benazepril hydroklorid (HCl) og 2 mg/kg lgm. spironolakton jf. doseringskemaet nedenfor.

Hundens vægt (kg)	Styrke og antallet af tabletter, der skal administreres:		
	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. OPLYSNINGER OM KORREKT ANVENDELSE

Tabletterne bør administreres med foder enten iblandet en lille mængde foder, der gives før resten af hundens foder, eller direkte i selve foderet. Tabletterne indeholder oksekødssmag for at øge palatabiliteten. I et feltstudium udført hos hunde med kronisk valvulær degenerativ sygdom blev tabletterne frivilligt og fuldstændigt indtaget i 92% af tilfældene, uanset om de blev tilbudt med foder eller ej.

10. TILBAGEHOLDELSESTID(ER)

Ikke relevant.

11. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VEDRØRENDE OPBEVARING

Opbevares utilgængeligt for børn

Dette veterinærlægemiddel kræver ingen særlige opbevaringsforhold.

Brug ikke dette veterinærlægemiddel efter den udløbsdato, som er anført på glasset.

Holdbarhed efter glassets anbrud: 6 måneder.

12. SÆRLIG(E) ADVARSEL/ADVARSLER

Særlige forsigtighedsregler vedrørende brugen

Nyrefunktion og serumkaliumniveau bør evalueres før indledning af kombineret behandling med benazepril (hydroklorid) og spironolakton især hos hunde, der måtte lide af hypoadrenokorticisme, hyperkaliæmi eller hypernatriæmi.

I modsætning til i human medicin, er der i kliniske undersøgelser med denne kombinationsbehandling hos hunde ikke observeret øget forekomst af hyperkaliæmi. Hos hunde med renal svækkelse anbefales regelmæssig monitorering af renalfunktion og serumkalium, da der kan være en øget risiko for hyperkaliæmi.

Da spironolakton har en antiandrogen effekt, bør veterinær lægemidlet ikke anvendes til hunde i vækst.

I ”Target Animal Safety study” blev der påvist en reversibel atrofi af prostata hos intakte hanhunde behandlet med den anbefalede dosis af spironolakton.

Bør anvendes med forsigtighed hos hunde med nedsat leverfunktion, da denne lidelse kan ændre den biologiske omdannelse af spironolakton i leveren.

Særlige forsigtighedsregler der skal træffes af personer, der administrerer lægemidlet til dyr
Personer, der er overfølsomme over for benazepril eller spironolakton, bør undgå kontakt med veterinærlægemidlet

Gravide skal være særligt opmærksomme på at undgå utilsigtet indtagelse, da ACE-hæmmere hos mennesker har vist sig at kunne påvirke fosteret under graviditeten.

Utilsigtet indtagelse, særligt af børn, kan medføre bivirkninger som f.eks. døsighed, kvalme, opkastning og diarré, samt hududslæt.

Søg læge i tilfælde af utilsigtet indtagelse og vis indlægssedlen eller etiketten til lægen.

Vask hænder efter anvendelse.

Anvendelse under drægtighed og diegivning

Bør ikke anvendes til drægtige og diegivende dyr, da der i kliniske studier med benazepril (som hydroklorid) hos laboratoriedyr (rotter) er observeret tegn på udviklingsrelateret toksicitet (misdannelse af urinvejene hos fostre).

Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion

Furosemid er hos hunde med hjerteinsufficiens blevet anvendt sammen med benazepril (hydroklorid) og spironolakton uden nogen kliniske tegn på bivirkninger.

Samtidig administration af veterinærlægemidlet med andre antihypertensive stoffer (som f.eks. kalciumkanalblokkere, β -blokkere eller diuretika), anæstetika eller sedativa kan potentielt have en additiv, hypotensiv effekt.

Samtidig administration af veterinærlægemidlet med andre kaliumbesparende lægemidler (som angiotensionreceptorblokkere, β -blokkere, kalciumkanalblokkere) kan potentielt føre til hyperkaliæmi. (se afsnit "Særlige forsigtighedsregler vedrørende brug til dyr").

Samtidig brug af NSAIDs med veterinærlægemidlet kan reducere dets antihypertensive og natriuretiske effekt og øge serumniveauet af kalium. Derfor skal hunde, som sideløbende behandles med NSAIDs, monitoreres tæt og have korrekt væsketilførsel.

Administration af deoxykortikosteron sammen med produktet kan føre til en moderat reduktion af spironolaktons natriuretiske effekt (reduktion af natriumudskillelse i urinen).

Spironolakton nedsætter eliminationen af digoksin og hæver derved plasmakonzentrationen af digoksin. Da det terapeutiske indeks for digoksin er meget snævert, er det tilrådeligt meget nøje at monitorere hunde, der både behandles med digoksin og en kombination af benazepril (hydroklorid) og spironolakton.

Spironolakton kan forårsage både induktion og inhibition af cytochrom P450-enzymen, og kan derfor påvirke metabolismen af andre lægemidler, der metaboliseres på samme måde. Produktet bør derfor anvendes med forsigtighed sammen med andre veterinære lægemidler, som inducerer, hæmmer eller metaboliseres af disse enzymer.

Overdosering (symptomer, nødforanstaltninger, modgift)

Efter administration af op til 10 gange den anbefalede dosis (2,5 mg/kg lgm. benazepril hydroklorid og 20 mg/kg lgm. spironolakton) til raske hunde, observeredes dosis-afhængige bivirkninger. (Se afsnit "Bivirkninger")

Daglig overdosering af raske hunde med f.eks. 6 gange (1,5 mg/kg lgm. benazepril hydroklorid og 12 mg/kg lgm. spironolakton) og 10 gange (2,5 mg/kg lgm. benazepril hydroklorid og 20 mg/kg lgm. spironolakton) anbefalet dosis fører til et moderat dosisafhængigt fald i mængden af røde blodceller. Dette moderate fald var dog forbigående, mængden af røde blodceller forblev inden for normalniveauet og fundet ansås ikke for at have klinisk betydning. Dosisafhængig men moderat kompensatorisk, fysiologisk hypertrofi af binyrernes *zona glomerulosa* blev også observeret ved doser, der var 3 gange højere end den anbefalede. Denne hypertrofi synes ikke patologisk og er reversibel efter afbrydelse af behandlingen.

I tilfælde af en hunds utilsigtede indtagelse af mange Cardalis tyggetabletter er der ingen specifik antidot eller behandling. Det anbefales at inducere vomitus samt at foretage lavage af ventriklen

(afhængig af risikovurdering) og monitorere elektrolytter. Symptomatisk behandling som f.eks. væsketerapi bør ligeledes indledes.

13. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF UBRUGTE LÆGEMIDLER ELLER AFFALD FRA SÅDANNE, OM NØDVENDIGT

Kontakt Deres dyrlæge vedrørende bortskaffelse af lægemidler, der ikke længere findes anvendelse for. Disse foranstaltninger skal bidrage til at beskytte miljøet.

14. DATO FOR SENESTE GODKENDELSE AF INDLÆGSSEDLEN

Nærmere oplysninger om dette veterinærlægemiddel er tilgængelige på webstedet for Det Europæiske Lægemiddelagentur <http://www.ema.europa.eu>

15. ANDRE OPLYSNINGER

Pakningsstørrelser

Glassene er udstyret med børnesikret lukning.

Tabletterne er pakket i kartonæsker, som indeholder et glas à 30 tabletter eller et glas à 90 tabletter.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

Farmakodynamiske egenskaber

Spironolakton og dets aktive metabolitter (inklusive 7- α -thiomethyl-spironolakton og canrenon) fungerer som en specifik antagonist i forhold til aldosteron, og udøver deres effekt ved kompetitiv binding til mineralokortikoid-receptorer, lokaliseret i nyrer, hjerte og blodkar.). I nyrerne inhiberer spironolakton den aldosteron-inducerede natriumretention, hvilket fører til en øget udskillelse af natrium og dermed følgelig vand, samt retention af kalium.

Den renale effekt af spironolakton og dets metabolitter fører til et fald i ekstracellulærvolumen og deraf følgende nedsættelse af preload og tryk i venstre forkammer. Resultatet er en forbedret hjertefunktion.

I det kardio-vaskulære system, forebygger spironolakton de nedbrydende effekter af aldosteron.

Selvom den præcise virkningsmekanisme endnu ikke er veldefineret, fremmer aldosteron fibrose af myokardiet, myokardial og vaskulær remodellering og endotelial dysfunktion.

I eksperimentelle hundemodeller blev det påvist, at langtidsbehandling med en aldosteron-antagonist forhindrer den progressive dysfunktion af den venstre ventrikel og bremser remodelleringen af venstre ventrikel hos hunde med kronisk hjertesvigt.

Benazepril HCl er et pro-drug, der hydrolyseres *in vivo* til dets aktive metabolit benazeprilat.

Benazeprilat er en højst potent og selektiv hæmmer af det angiotensinkonverterende enzym (ACE) og forhindrer således omdannelsen af inaktiv angiotensin I til aktiv angiotensin II. Derfor blokerer det de virkninger, der medieres af angiotensin II bl.a. vasokonstriktion af både vener og arterier og nyrernes tilbageholdelse af natrium og vand.

Produktet forårsager en langvarig hæmning af aktiviteten af ACE i plasma hos hunde med mere end 95% hæmning ved maksimalt niveau og vedvarende signifikant aktivitet (> 80%) 24 timer efter tildelingen.

Kombinationen af spironolakton og benazepril HCl er gavnlig, da begge påvirker renin-angiotensin-aldosteron-systemet (RAAS) men på forskellige niveauer i kaskaden.

Benazepril HCl forhindrer de ødelæggende effekter af vasokonstriktion og stimulering af aldosteronfrigørelsen ved at hæmme dannelsen af angiotensin II. Aldosteronfrigørelsen er dog ikke fuldt kontrolleret af ACE-hæmmerne, fordi angiotensin II også produceres af ikke-ACE-ruter som chymase (fænomenet kendes som "aldosterongennembrud"). Sekretionen af aldosteron kan også stimuleres af andre faktorer end Angiotensin II især af kaliumforøgelse eller ACTH. For at opnå en mere fuldstændig hæmning af de ødelæggende virkninger af RAAS-overaktivitet, som opstår ved hjerterinsufficiens, kan det derfor anbefales at anvende aldosteron-antagonister som spironolakton

sideløbende med ACE-hæmmere for specifikt at blokere aldosteron (uanset kilde) via kompetitiv antagonisme på mineralkortikoidreceptorer. Kliniske studier, der omhandlede overlevelsestid, har vist, at den faste kombination forøgede overlevelsesforventningen hos hunde med kongestiv hjerteinsufficiens med en 89 % reduktion i den relative risiko for kardial dødelighed vurderet i hunde behandlet med spironolakton i kombination med benazepril (hydroklorid) sammenlignet med hunde behandlet med benazepril (hydroklorid) alene (dødelighed klassificeredes som død eller euthanasi pga. hjerteinsufficiens). Det muliggjorde også en hurtigere forbedring af hoste og aktivitetsniveau og en langsommere forringelse af hjertelyde og appetit.

En moderat forøgelse i aldosteron-blodniveauet kan observeres hos dyr, som behandles. Det menes at skyldes aktivering af feedback-mekanismer uden skadelige kliniske konsekvenser. Der kan forekomme en dosisafhængig hypertrofi af binyrernes zona glomerulosa ved høje doser. I et feltstudium udført hos hunde med kronisk degenerativ valvulær sygdom viste 85,9% af hundene god compliance i forhold til behandlingen (administration af over 90% af de ordinerede tabletter var vellykket) over en tre måneders periode.