

VEDLEGG I
PREPARATOMTALE

1. VETERINÆRPREPARATETS NAVN

Cardalis 2,5 mg/20 mg tyggetabletter til hund

Cardalis 5 mg/40 mg tyggetabletter til hund

Cardalis 10 mg/80 mg tyggetabletter til hund

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Hver tyggetablett inneholder:

Virkestoffer:

	Benazeprilhydroklorid (HCl) (benazepril HCl)	Spirolakton (spironolactonum)
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

Hjelpestoffer:

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Tyggetablett.

Brunfargede, velsmakende tyggetabletter med avlang form og delestrek.

Tablettene kan deles i to like halvdel.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Dyrearter som preparatet er beregnet til (målarter)

Hund.

4.2 Indikasjoner, med angivelse av målarter

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

4.3 Kontraindikasjoner

Skal ikke brukes ved drektighet og laktasjon (se punkt 4.7).

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

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

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

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

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

4.4 Spesielle advarsler for de enkelte målarter

Ingen.

4.5 Særlige forholdsregler

Særlige forholdsregler ved bruk hos dyr

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

Fordi spironolakton har en antiandrogen effekt, er det frarådet å gi veterinærpreparatet til hunder i vekst.

Reversibel atrofi av prostata hos ukastrerte hannhunder behandlet med spironolakton ble observert i «Target Animal Safety» studie ved anbefalt dose.

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

Særlige forholdsregler for personer som håndterer veterinærpreparatet

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

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

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

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

Vask hendene etter bruk.

4.6 Bivirkninger (frekvens og alvorlighetsgrad)

Oppkast, diaré, kløe, letargi, anoreksi, ataksi, dårlig koordinasjon eller tegn på fatigue har blitt rapportert i svært sjeldne tilfeller.

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

Frekvensen av bivirkninger angis etter følgende kriterier:

- Svært vanlige (flere enn 1 av 10 behandlede dyr får bivirkning(er))
- Vanlige (flere enn 1 men færre enn 10 av 100 behandlede dyr)
- Mindre vanlige (flere enn 1 men færre enn 10 av 1000 behandlede dyr)
- Sjeldne (flere enn 1 men færre enn 10 av 10 000 behandlede dyr)
- Svært sjeldne (færre enn 1 av 10 000 behandlede dyr, inkludert isolerte rapporter).

4.7 Bruk under drektighet, diegiving eller egglegging

Skal ikke brukes under drektighet og laktasjon. Embryotoksiske effekter (misdannelse av fosterets urinveier) ble påvist i studier hvor benazepril ble gitt til forsøksdyr (rotter) idoser som ikke er giftig for moderdyret.

4.8 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

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

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

Samtidig administrering av dette veterinærpreparatet og andre kaliumsparende behandlinger (som betablokkere, kalsiumkanal-blokkere, angiotensin reseptorblokkere) kan potensielt føre til hyperkalemi (se punkt 4.5).

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

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

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

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

4.9 Dosering og tilførselsvei

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

Oral bruk.

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

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

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

4.10 Overdosering (symptomer, førstehjelp, antidoter), om nødvendig

Etter administrering av opptil 10 ganger den anbefalte dosen (2,5 mg/kg kroppsvekt benazeprilhydroklorid, 20 mg/kg kroppsvekt spironolakton) til friske hunder, ble dose-avhengige bivirkninger observert (se punkt 4.6).

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

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

4.11 Tilbakeholdelsestid(er)

Ikke relevant.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

Farmakoterapeutisk gruppe: Midler med virkning på renin-angiotensinsystemet, ACE-hemmere, kombinasjoner.

ATCvet-kode: QC09BA07.

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

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

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

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

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

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

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

5.2 Farmakokinetiske opplysninger

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

Absorpsjon

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

Etter flere orale doser på 2 mg spironolakton per kg (med 0,25 mg benazeprilhydroklorid per kg) i 7 dager i strekk, ble det ikke observert noen akkumulering. Ved steady-state oppnås gjennomsnittlige C_{max} verdier på 324 mikrog/l og 66 mikrog/l for de primære metabolittene, 7- α -tiometyl-spironolakton og kanrenon, henholdsvis 2 og 4 timer etter dosering. Steady-state oppnås innen dag 2.

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

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

Distribusjon

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

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

Biotransformasjon

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

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

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

Eliminering

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

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

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Liste over hjelpestoffer

Laktosemonohydrat
Cellulose, mikrokrySTALLINSK
Povidon K30
Biffaroma, kunstig
Sukker, kompressibelt
Krysspovidon
Magnesiumstearat

6.2 Relevante uforlikeligheter

Ikke relevant.

6.3 Holdbarhet

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

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Dette veterinærpreparatet krever ingen spesielle oppbevaringsbetingelser.

6.5 Indre emballasje, type og sammensetning

Hvit plastflaske (HDPE) med barnesikret hette i en pappeske.

Pakningsstørrelser på 30 eller 90 tabletter.

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

6.6 Særlige forholdsregler for håndtering av ubrukt veterinærpreparat, rester og emballasje fra bruken av slike preparater

Ubrukt legemiddel, legemiddelrester og emballasje skal kasseres i overensstemmelse med lokale krav.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSE

Ceva Santé Animale
10 av. de la Ballastière
33500 Libourne
Frankrike

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER(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 MARKEDSFØRINGSTILLATELSE/SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 23/07/2012

Dato for siste fornyelse: 08/06/2017

10. OPPDATERINGSDATO

Detaljert informasjon om dette veterinærpreparatet finnes på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret(<http://www.ema.europa.eu>).

FORBUD MOT SALG, UTLEVERING OG/ELLER BRUK

Ikke relevant.

VEDLEGG II

- A. TILVIRKERE ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE**
- B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE LEVERANSE OG BRUK**
- C. MRL-STATUS**

A. TILVIKERE ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE

Navn og adresse til tilvirkere ansvarlig for batch release

Ceva Santé Animale
Z.I. Très le Bois
22600 Loudeac
Frankrike

Catalent Germany Schorndorf GmbH
Steinbeisstrasse 2
D-73614 Schorndorf
Tyskland

I pakningsvedlegget skal det stå navn og adresse til tilvirkeren som er ansvarlig for batch release for gjeldende batch.

B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE LEVERANSE OG BRUK

Veterinærpreparatet er underlagt reseptplikt.

C. MRL-STATUS

Ikke relevant.

VEDLEGG III
MERKING OG PAKNINGSVEDLEGG

A. MERKING

OPPLYSNINGER, SOM SKAL ANGIS PÅ DEN YTRE EMBALLASJE

Pappeske med 1 flaske med 30 tabletter
Pappeske med 1 flaske med 90 tabletter

1. VETERINÆRPREPARATETS NAVN

Cardalis 2,5 mg/20 mg tyggetabletter til hund
Cardalis 5 mg/40 mg tyggetabletter til hund
Cardalis 10 mg/80 mg tyggetabletter til hund

benazeprilhydroklorid/spironolakton

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

benazeprilhydroklorid 2,5 mg, spironolakton 20 mg
benazeprilhydroklorid 5 mg, spironolakton 40 mg
benazeprilhydroklorid 10 mg, spironolakton 80 mg

3. LEGEMIDDELFORM

Tyggetablett

4. PAKNINGSSTØRRELSE

30 tabletter
90 tabletter

5. DYREART(ER) SOM PREPARATET ER BEREGNET TIL (Målarter)

Hund

6. INDIKASJON(ER)

7. BRUKSMÅTE OG ADMINISTRASJONSVEI(ER)

Les pakningsvedlegget før bruk.

8. TILBAKEHOLDELSESTID(ER)

9. SPESIELL(E) ADVARSEL/ADVARSLER, OM NØDVENDIG

Les pakningsvedlegget før bruk.

10. UTLØPSDATO

EXP { måned/år }

Etter åpning, brukes innen 6 måneder.

11. OPPBEVARINGSBETINGELSER

12. SÆRLIGE FORHOLDSREGLER FOR HÅNTERING AV UBRUKT LEGEMIDDEL, RESTER OG EMBALLASJE

Les pakningsvedlegget før bruk.

13. TEKSTEN ”TIL DYR” OG EVENTUELLE VILKÅR ELLER BEGRENSNING MED HENSYN TIL UTLEVERING OG BRUK, HVIS RELEVANT

Til dyr. Reseptpliktig.

14. TEKSTEN “OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN”

Oppbevares utilgjengelig for barn.

15. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSE

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

16. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER(-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. TILVIRKERENS PRODUKSJONSNUMMER

Lot {nummer}

MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER PÅ SMÅ INDRE PAKNINGER**Flaske med 30 tabletter****Flaske med 90 tabletter****1. VETERINÆRPREPARATETS NAVN**

Cardalis 2,5 mg/20 mg tyggetabletter til hund

Cardalis 5 mg/40 mg tyggetabletter til hund

Cardalis 10 mg/80 mg tyggetabletter til hund

benazeprili HCl/spironolactonum

2. MENGDEN AV VIRKESTOFF(ER)

benazeprilhydroklorid 2,5 mg, spironolakton 20 mg

benazeprilhydroklorid 5 mg, spironolakton 40 mg

benazeprilhydroklorid 10 mg, spironolakton 80 mg

3. PAKNINGSSTØRRELSE ANGITT SOM VEKT, VOLUM ELLER ANTALL DOSER

30 tabletter

90 tabletter

4. ADMINISTRASJONSVEI(ER)**5. TILBAKEHOLDELSESTID(ER)****6. PRODUKSJONSNUMMER**

Lot {nummer}

7. UTLØPSDATO

EXP {måned/år}

8. TEKSTEN ”TIL DYR”

Til dyr.

B. PAKNINGSVEDLEGG

PAKNINGSVEDLEGG

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 INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSE SAMT PÅ TILVIRKER SOM ER ANSVARLIG FOR BATCHFRIGIVELSE, HVIS DE ER FORSKJELLIGE

Innehaver av markedsføringstillatelse:

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

Tilvirkere ansvarlige for batchfrigivelse:

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

Catalent Germany Schorndorf GmbH
Steinbeisstrasse 2
73614 Schorndorf
Tyskland

2. VETERINÆRPREPARATETS NAVN

Cardalis 2,5 mg/20 mg tyggetabletter til hund
Benazeprilhydroklorid 2,5 mg, spironolakton 20 mg

Cardalis 5 mg/40 mg tyggetabletter til hund
Benazeprilhydroklorid 5 mg, spironolakton 40 mg

Cardalis 10 mg/80 mg tyggetabletter til hund
Benazeprilhydroklorid 10 mg, spironolakton 80 mg

3. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER) OG HJELPESTOFF(ER)

Hver tyggetablett inneholder:

	Benazeprilhydroklorid (HCl) (benazeprili HCl)	Spironolakton (spironolactonum)
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

Tabletteneer brunfarget, velsmakende, med avlang form og delestrek, og kanygges.

4. INDIKASJON(ER)

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

5. KONTRAINDIKASJONER

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

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

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

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

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

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

6. BIVIRKNINGER

Oppkast, diaré, kløe, døsighet (letargi), tap av matlyst (anoreksi), mangel på frivillig koordinering av muskelbevegelser (ataksi), dårlig koordinasjon eller tegn på tretthet (fatigue) har blitt rapportert i svært sjeldne tilfeller.

Hos hunder med kronisk nyresykdom kan benazepril øke kreatininkonsentrasjoner i plasma ved behandlingsstart i svært sjeldne tilfeller. En moderat økning i kreatininkonsentrasjoner i plasma etter administrasjon av ACE-hemmere er overensstemmende med reduksjonen av høyt blodtrykk i nyrens glomeruli (glomerulær hypertensjon) induisert av disse midlene, og det er derfor ikke nødvendigvis grunn til å stanse behandlingen ved fravær av andre tegn.

Frekvensen av bivirkninger angis etter følgende kriterier:

- Svært vanlige (flere enn 1 av 10 behandlede dyr får bivirkning(er))
- Vanlige (flere enn 1 men færre enn 10 av 100 behandlede dyr)
- Mindre vanlige (flere enn 1 men færre enn 10 av 1000 behandlede dyr)
- Sjeldne (flere enn 1 men færre enn 10 av 10 000 behandlede dyr)
- Svært sjeldne (færre enn 1 av 10 000 behandlede dyr, inkludert isolerte rapporter).

Hvis du legger merke til noen bivirkninger, også slike som ikke allerede er nevnt i dette pakningsvedlegget, eller du tror at legemidlet ikke har virket, bør dette meldes til din veterinær.

7. DYREARTER SOM PREPARATET ER BEREGNET TIL (MÅLARTER)

Hund.

8. DOSERING FOR HVER MÅLART, TILFØRSELSVEI(ER) OG TILFØRSELSMÅTE

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

Oral bruk (gis via munnen).

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

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

10 - 20		1	
20 - 40			1
40 - 60			1 + ½
60 - 80			2

9. OPPLYSNINGER OM KORREKT BRUK

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

10. TILBAKEHOLDELSESTID(ER)

Ikke relevant.

11. SPESIELLE FORHOLDSREGLER VEDRØRENDE OPPBEVARING

Oppbevares utilgjengelig for barn.

Dette veterinærpreparatet krever ingen spesielle oppbevaringsbetingelser.

Bruk ikke dette veterinærpreparatet etter den utløpsdatoen som er angitt på flasken.

Holdbarhet etter anbrudd av beholder: 6 måneder.

12. SPESIELLE ADVARSLER

Spesielle forholdsregler for bruk til dyr

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

Fordi spironolakton har en antiandrogen effekt, er det frarådet å gi veterinærpreparatet til hunder i vekst.

Reversibel atrofi av prostata hos ukastrede hannhunder behandlet med spironolakton ble observert i en studie vedrørende sikkerhet hos hundved anbefalt dose.

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

Spesielle forholdsregler for personen som håndterer veterinærpreparatet:

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

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

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

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

Vask hendene etter bruk.

Drektighet og diegiving

Skal ikke brukes under drektighet og laktasjon. Embryotoksiske effekter (misdannelse av fosterets urinveier) ble påvist i studier hvor benazepril ble gitt til forsøksdyr (rotter) i doser som ikke er giftig for moderdyret.

Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

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

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

Samtidig administrering av dette veterinærpreparatet og andre kaliumsparende behandlinger (som betablokkere, kalsiumkanal-blokkere, angiotensin reseptorblokkere) kan potensielt føre til hyperkalemi (se avsnitt "Spesielle forholdsregler for bruk til dyr").

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

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

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

Overdosering (symptomer, førstehjelp, antidoter)

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

Daglige overdoseringer av friske hunder, det vil si 6 ganger (1,5 mg/kg kroppsvekt benazeprilhydroklorid og 12 mg/kg kroppsvekt spironolakton) og 10 ganger (2,5 mg/kg kroppsvekt benazeprilhydroklorid og 20 mg/kg kroppsvekt spironolakton) den anbefalte dosen, førte til en svak doserelatert nedgang i erytrocyttvolumet. Denne meget svake nedgangen var imidlertid forbigående, erytrocyttvolumet forble innenfor normalområdet, og resultatet ble ikke ansett som klinisk viktig.

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

13. SÆRLIGE FORHOLDSREGLER FOR HÅNTERING AV UBRUKT LEGEMIDDEL, RESTER OG EMBALLASJE

Spør veterinæren eller på apotekethvordan du skal kvitte deg med legemidler som ikke lenger brukes. Disse tiltakene er med på å beskytte miljøet.

14. DATO FOR SIST GODKJENTE PAKNINGSVEDLEGG

Detaljert informasjon om dette veterinærpreparatet finnes på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (<http://www.ema.europa.eu>).

15. YTTERLIGERE INFORMASJON

Pakningsstørrelser

Tablettene er emballert i innpakkede flasker på 30 tabletter eller 90 tabletter, og hver flaske står i en ytre pappeske. Flaskene har barnesikre hetter.

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

Farmakodynamiske egenskaper

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

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

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

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

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