

**ALLEGATO I**

**RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO**

## 1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE VETERINARIO

Cardalis 2,5 mg/20 mg compresse masticabili per cani

Cardalis 5 mg/40 mg compresse masticabili per cani

Cardalis 10 mg/80 mg compresse masticabili per cani

## 2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni compressa masticabile contiene:

### Sostanze attive:

	<b>Benazepril cloridrato (HCl)</b> (benazeprilum HCl)	<b>Spirolattone</b> (spironolactonum)
Cardalis 2,5 mg/20 mg compresse masticabili	2,5 mg	20 mg
Cardalis 5 mg/40 mg compresse masticabili	5 mg	40 mg
Cardalis 10 mg/80 mg compresse masticabili	10 mg	80 mg

### Eccipienti:

<b>Composizione qualitativa degli eccipienti e di altri costituenti</b>
Lattosio monoidrato
Cellulosa, microcristallina
Povidone K30
Aroma di carne artificiale
Zucchero per compresse
Crospovidone
Magnesio stearato

Compresse palatabili ovali marroni masticabili con linea di divisione.

Le compresse masticabili possono essere divise in due parti uguali.

## 3. INFORMAZIONI CLINICHE

### 3.1 Specie di destinazione

Cane.

### 3.2 Indicazioni per l'uso per ciascuna specie di destinazione

Per il trattamento dell'insufficienza cardiaca congestizia causata da rigurgito valvolare cronico nel cane (con supporto diuretico, quando necessario).

### 3.3 Controindicazioni

Non usare in gravidanza e allattamento (vedere paragrafo 3.7).

Non usare in cani utilizzati o destinati alla riproduzione.

Non usare in cani affetti da ipoadrenocorticism, iperkaliemia o iponatriemia.

Non usare in associazione a Farmaci Antinfiammatori Non Steroidei (FANS) in cani affetti da insufficienza renale.

Non usare in caso di ipersensibilità agli inibitori dell'enzima di conversione dell'angiotensina (ACE inibitori) o a uno qualsiasi degli eccipienti.

Non impiegare in caso di insufficiente gittata cardiaca dovuta a stenosi aortica o polmonare.

### **3.4 Avvertenze speciali**

Nessuna.

### **3.5 Precauzioni speciali per l'impiego**

#### Precauzioni speciali per l'impiego sicuro nelle specie di destinazione

Prima di iniziare il trattamento con benazepril e spironolattone dovrebbero essere valutati la funzionalità renale e i livelli sierici di potassio soprattutto in cani che potrebbero essere affetti da ipoadrenocorticismo, iperkaliemia o iponatriemia. A differenza di quanto avviene nell'uomo, nelle prove cliniche eseguite sui cani con questa associazione non è stata osservata un'incidenza maggiore di iperpotassiemia. Tuttavia, nei cani con insufficienza renale si raccomanda il monitoraggio costante della funzionalità renale e dei livelli sierici di potassio poiché ci potrebbe essere un rischio di iperpotassiemia durante il trattamento con questo medicinale veterinario.

Dato che lo spironolattone ha un effetto antiandrogeno, si sconsiglia la somministrazione del medicinale veterinario a cani in crescita.

È stata osservata atrofia prostatica reversibile nei cani maschi adulti interi trattati con spironolattone nello studio di sicurezza sulla specie di destinazione al dosaggio raccomandato.

Il medicinale veterinario deve essere utilizzato con attenzione in cani con disfunzione epatica, poiché potrebbe alterare l'ampia biotrasformazione epatica dello spironolattone.

#### Precauzioni speciali che devono essere prese dalla persona che somministra il medicinale veterinario agli animali

Persone con nota ipersensibilità a spironolattone o a benazepril devono evitare contatti con il medicinale veterinario.

Donne in gravidanza devono prestare particolare attenzione ad evitare l'esposizione orale accidentale in quanto gli ACE inibitori sono risultati influenzare il feto durante la gravidanza.

L'ingestione accidentale, in particolare da parte di bambini, può determinare reazioni avverse quali sonnolenza, nausea, vomito, diarrea e rash cutanei.

In caso di ingestione accidentale, rivolgersi immediatamente ad un medico mostrandogli il foglio illustrativo o l'etichetta.

Lavare le mani dopo l'uso.

#### Precauzioni speciali per la tutela dell'ambiente:

Non pertinente.

### 3.6 Eventi avversi

Cane:

Molto rari (< 1 animale / 10 000 animali trattati, includere le segnalazioni isolate)	Vomito, diarrea Prurito Letargia, affaticamento, anoressia Atassia, incoordinazione Creatinina elevata <sup>1</sup>
---	---

<sup>1</sup> Si può verificare all'inizio della terapia in cani con patologia renale cronica, a causa dell'azione del benazepril. Un aumento moderato delle concentrazioni di creatinina nel plasma a seguito della somministrazione di ACE inibitori è compatibile con la riduzione dell'ipertensione glomerulare indotta da questi agenti e non è pertanto necessariamente un motivo di interrompere la terapia in assenza di altri segni.

La segnalazione degli eventi avversi è importante poiché consente il monitoraggio continuo della sicurezza di un medicinale veterinario. Le segnalazioni devono essere inviate, preferibilmente tramite un medico veterinario, al titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio o all'autorità nazionale competente mediante il sistema nazionale di segnalazione. Vedere il foglietto illustrativo per i rispettivi recapiti.

### 3.7 Impiego durante la gravidanza, l'allattamento o l'ovodeposizione

Gravidanza e allattamento:

Non usare in gravidanza e allattamento. Sono stati osservati effetti embriotossici (malformazione del tratto urinario del feto) in studi con benazepril su animali da laboratori (ratti) trattati con dosaggi non materno-tossici.

### 3.8 Interazione con altri medicinali e altre forme di interazione

La furosemide è stata utilizzata insieme con questa combinazione di benazepril cloridrato e spironolattone in cani affetti da insufficienza cardiaca senza alcuna evidenza clinica di interazioni avverse.

La contemporanea somministrazione di questo medicinale veterinario con altri agenti anti-ipertensivi (come bloccanti dei canali del calcio,  $\beta$ -bloccanti o diuretici), anestetici o sedativi può potenzialmente condurre ad effetti ipotensivi additivi.

La somministrazione concomitante di questo medicinale veterinario con altri farmaci risparmiatori di potassio (come  $\beta$ -bloccanti, bloccanti dei canali del calcio, bloccanti dei recettori dell'angiotensina) può potenzialmente condurre a iperpotassemia (vedere paragrafo 3.5).

La contemporanea somministrazione di FANS con questo medicinale veterinario può portare ad una riduzione dell'effetto anti-ipertensivo, del suo effetto natriuretico ed ad un aumento del livello del potassio nel siero. Pertanto cani trattati in concomitanza con un FANS devono essere monitorati attentamente ed idratati appropriatamente.

La somministrazione di desossicorticosterone con questo medicinale veterinario può portare ad una moderata riduzione dell'effetto natriuretico (riduzione dell'escrezione urinaria del sodio) dello spironolattone.

Lo spironolattone riduce l'eliminazione della digossina ed aumenta di conseguenza la concentrazione della digossina nel plasma. Poiché l'indice terapeutico della digossina è molto stretto è consigliabile monitorare attentamente i cani trattati con digossina ed una combinazione di benazepril cloridrato e spironolattone.

Lo spironolattone può causare sia l'induzione che l'inibizione degli enzimi del citocromo P450 ed influenzare di conseguenza il metabolismo di altri farmaci che utilizzano queste vie metaboliche.

Pertanto il medicinale veterinario deve essere usato con cautela insieme ad altri medicinali veterinari che inducono, inibiscono o sono metabolizzati da questi enzimi.

### 3.9 Vie di somministrazione e posologia

Uso orale.

Questo medicinale veterinario in combinazione fissa dovrebbe essere utilizzato solo in cani che richiedono la somministrazione di entrambi i principi attivi simultaneamente a questo dosaggio prefissato.

Le compresse masticabili devono essere somministrate al cane una volta al giorno ad un dosaggio di 0,25 mg/kg di peso corporeo (p.c.) di benazepril cloridrato (HCl) e 2 mg/kg di peso corporeo di spironolattone in base al seguente schema posologico.

Le compresse masticabili devono essere somministrate con il cibo, o mischiate con una piccola quantità di cibo offerta prima del pasto principale o con il pasto. Le compresse masticabili contengono aroma di carne per migliorarne la palatabilità; in uno studio clinico condotto su cani affetti da malattia valvolare cronica degenerativa sono state assunte spontaneamente e completamente con o senza cibo nel 92% dei casi.

Peso corporeo (kg) del cane	Dosaggio e numero delle compresse masticabili da somministrare		
	Cardalis 2,5 mg/20 mg compresse masticabili	Cardalis 5 mg/40 mg compresse masticabili	Cardalis 10 mg/80 mg compresse masticabili
2,5 - 5	½		
5 - 10	1		
10 - 20		1	
20 - 40			1
40 - 60			1 + ½
60 - 80			2

### 3.10 Sintomi di sovradosaggio (e, se pertinente, procedure d'emergenza e antidoti)

Dopo somministrazione fino a 10 volte il dosaggio raccomandato (2,5 mg/kg p.c. benazepril cloridrato, 20 mg/kg p.c. spironolattone) a cani sani, sono stati osservati eventi avversi dose dipendenti (vedi paragrafo 3.6).

Sovradosaggi giornalieri a cani sani, ovverosia 6 volte (1,5 mg/kg p.c. benazepril cloridrato e 12 mg/kg p.c. spironolattone) e 10 volte (2,5 mg/kg p.c. benazepril cloridrato e 20 mg/kg p.c. spironolattone) rispetto al dosaggio raccomandato, ha portato ad una lieve diminuzione, legata al dosaggio, della massa dei globuli rossi. Tuttavia questa lieve diminuzione è stata transitoria, la massa dei globuli rossi è rimasta all'interno del range normale e non si è considerato che tale alterazione abbia importanza clinica. È stata anche osservata una moderata ipertrofia fisiologica compensatoria della *zona glomerulosa* delle ghiandole surrenali legata al dosaggio, a dosi maggiori o uguali a 3 volte rispetto al dosaggio raccomandato. Questa ipertrofia non sembra legata ad alcuna patologia ed è reversibile in seguito all'interruzione del trattamento.

In caso di ingestione accidentale da parte di un cane di molte compresse masticabili del medicinale veterinario non c'è un antidoto o trattamento specifico. Si raccomanda l'induzione del vomito ed una lavanda gastrica (in base alla valutazione del rischio) e di monitorare gli elettroliti. Bisognerebbe fornire trattamento sintomatico es. fluido terapia.

### **3.11 Restrizioni speciali per l'uso e condizioni speciali per l'impiego, comprese le restrizioni sull'uso degli antimicrobici e dei medicinali veterinari antiparassitari allo scopo di limitare il rischio di sviluppo di resistenza**

Non pertinente.

### **3.12 Tempi di attesa**

Non pertinente.

## **4. INFORMAZIONI FARMACOLOGICHE**

### **4.1 Codice ATCvet:**

QC09BA07.

### **4.2 Farmacodinamica**

Lo spironolattone ed i suoi metaboliti attivi (incluso 7- $\alpha$ -tiometil-spironolattone e canrenone) agiscono da antagonisti specifici dell'aldosterone e svolgono la loro azione mediante legame competitivo dei recettori del mineralcorticoide localizzati a livello renale, cardiaco e vasale. A livello renale lo spironolattone inibisce la ritenzione del sodio indotta dall'aldosterone portando ad un aumento dell'escrezione del sodio e, successivamente, dell'acqua e a ritenzione del potassio. La riduzione del volume extracellulare che ne risulta diminuisce il precarico cardiaco e la pressione atriale sinistra. Il risultato è un miglioramento della funzionalità cardiaca. A livello del sistema cardiovascolare lo spironolattone previene gli effetti dannosi dell'aldosterone. Nonostante il meccanismo d'azione preciso non sia stato ancora chiaramente determinato, l'aldosterone induce fibrosi del miocardio, rimodellamento miocardico e vascolare e disfunzioni endoteliali. In studi sperimentali nel cane, è stato visto che il trattamento prolungato con un antagonista dell'aldosterone previene la disfunzione progressiva del ventricolo sinistro ed attenua il rimodellamento ventricolare sinistro in cani affetti da insufficienza cardiaca cronica.

Il benazepril cloridrato è un profarmaco idrolizzato *in vivo* nel suo metabolita attivo, benazeprilato. Il benazeprilato è un inibitore altamente potente e selettivo dell'enzima di conversione dell'angiotensina (ACE) e previene in tal modo la conversione dell'angiotensina I inattiva ad angiotensina II attiva. Di conseguenza blocca gli effetti mediati dall'angiotensina II, inclusa la vasocostrizione sia delle arterie che delle vene, la ritenzione idrica e del sodio da parte del rene.

Il medicinale veterinario causa un'inibizione di lunga durata dell'attività ACE del plasma nel cane, con un'inibizione maggiore del 95% al picco ematico ed un'attività significativa (>80%) per 24 ore dopo la somministrazione.

L'associazione di spironolattone e benazepril cloridrato è positiva poiché entrambi agiscono sul sistema renina-angiotensina-aldosterone (RAAS) ma a livelli diversi lungo la cascata.

Il benazepril, prevenendo la formazione di angiotensina-II, inibisce gli effetti dannosi della vasocostrizione e della stimolazione al rilascio di aldosterone. Tuttavia il rilascio di aldosterone non è totalmente controllato dagli inibitori ACE poiché l'angiotensina-II è anche prodotta attraverso vie biochimiche non ACE dipendenti come chimasi (fenomeno conosciuto come "aldosterone breakthrough"). La secrezione dell'aldosterone può anche essere stimolata da fattori diversi dall'Angiotensina-II, notoriamente aumento del K<sup>+</sup> o ACTH. Di conseguenza per conseguire un'inibizione più completa degli effetti deleteri dell'iperattività del RAAS che si verifica con l'insufficienza cardiaca si raccomanda di usare gli antagonisti dell'aldosterone, come lo spironolattone, in concomitanza con gli ACE inibitori per bloccare specificatamente l'attività dell'aldosterone (indipendentemente dalla fonte), attraverso l'antagonismo competitivo sui recettori mineralcorticoidi. Studi clinici che hanno valutato il tempo di sopravvivenza hanno dimostrato che la

combinazione determinata ha aumentato le aspettative di vita in cani affetti da insufficienza cardiaca congestizia con una riduzione dell'89% nel rischio relativo della mortalità cardiaca dimostrata in cani trattati con spironolattone in combinazione con benazepril (come cloridrato) rispetto a cani trattati solo con benazepril (come cloridrato) (la mortalità è stata classificata come morte o eutanasia causata da insufficienza cardiaca). Ha inoltre permesso un miglioramento più rapido della tosse, dell'attività dell'animale, ed una più lenta diminuzione della tosse e dei soffi cardiaci e dell'appetito.

Un leggero aumento dei livelli di aldosterone nel sangue può essere osservato negli animali in trattamento. Si ritiene che ciò dipenda dall'attivazione dei meccanismi di feedback senza conseguenze cliniche avverse. Ad alti dosaggi vi può essere un'ipertrofia dose correlata della *zona glomerulare* della surrenale. In uno studio clinico condotto su cani affetti da malattia valvolare cronica degenerativa l'85,9% dei cani ha mostrato una buona *compliance* al trattamento ( $\geq 90\%$  delle compresse masticabili assunte con successo) per un periodo di tre mesi.

### 4.3 Farmacocinetica

Le farmacocinetiche dello spironolattone si basano sui suoi metaboliti poiché il composto tal quale non è stabile all'analisi.

#### Assorbimento

Dopo somministrazione orale di spironolattone nei cani è stato dimostrato che i tre metaboliti raggiungono livelli dal 32% al 49% della dose somministrata. La somministrazione contemporanea di cibo aumenta la biodisponibilità dall'80% al 90%. Dopo la somministrazione orale da 2 a 4 mg/kg l'assorbimento aumenta in modo lineare nell'intervallo di dosaggio.

Dopo la somministrazione multipla di dosi orali di 2 mg di spironolattone/kg (in associazione a 0,25 mg benazepril cloridrato per kg) per 7 giorni consecutivi non si assiste ad accumulo. Allo steady state, le concentrazioni massime ( $C_{max}$ ) medie dei metaboliti principali, 7- $\alpha$ -tiometil-spironolattone e canrenone, sono raggiunte 2 e 4 ore dopo la somministrazione, con valori pari a 324 mcg/l and 66 mcg/l, rispettivamente. La condizione di steady state si raggiunge dopo 2 giorni.

Dopo somministrazione orale di benazepril cloridrato, i picchi di benazepril si raggiungono e diminuiscono rapidamente in quanto la sostanza attiva è parzialmente metabolizzata dagli enzimi epatici a benazeprilato. Il benazepril immodificato ed i metaboliti idrofili giustificano la quantità rimanente. La biodisponibilità sistemica di benazepril è incompleta a causa dell'assorbimento incompleto e del metabolismo di primo passaggio. Non c'è differenza significativa nella farmacocinetica del benazeprilato quando il benazepril (come cloridrato) è somministrato a cani alimentati o a digiuno.

Dopo la somministrazione multipla di dosi orali di 0,25 mg benazepril cloridrato per kg (in associazione con 2 mg di spironolattone per kg) per 7 giorni consecutivi, si ottiene un picco di concentrazione di benazeprilato ( $C_{max}$  di 52,4 ng/ml) con un  $T_{max}$  di 1,4 h.

#### Distribuzione

I volumi di distribuzione medi del 7- $\alpha$ -tiometil-spironolattone e del canrenone sono approssimativamente pari a 153 litri e 177 litri rispettivamente. Il tempo di persistenza medio dei metaboliti varia da 9 a 14 ore con distribuzione preferenziale nel tratto gastro-enterico, reni, fegato e surreni.

Benazepril e benazeprilato sono distribuiti rapidamente, principalmente nel fegato e rene.

#### Biotrasformazione

Lo spironolattone è rapidamente e completamente metabolizzato dal fegato nei suoi metaboliti attivi 7- $\alpha$ -tiometil-spironolattone e canrenone, che sono i metaboliti principali presenti nel cane. Dopo la

somministrazione simultanea dello spironolattone (2 mg/kg p.c.) e benazepril cloridrato (0,25 mg/kg p.c.) l'emivita terminale nel plasma ( $t_{1/2}$ ) è di 7 h e 6 h per canrenone e 7- $\alpha$ -tiometil-spironolattone rispettivamente.

Le concentrazioni di benazeprilato declinano in due fasi: la rapida fase iniziale costituisce l'eliminazione della sostanza attiva libera mentre la fase terminale riflette il rilascio del benazeprilato che è legato agli ACE, principalmente nei tessuti. Dopo somministrazione simultanea dello spironolattone (2 mg/kg p.c.) e benazepril cloridrato (0,25 mg/kg p.c.) l'emivita terminale nel plasma del benazeprilato ( $t_{1/2}$ ) è stata di 18 h. Benazepril e benazeprilato si legano ampiamente alle proteine del plasma, e nei tessuti si riscontrano principalmente nel fegato e nel rene.

La somministrazione ripetuta di benazepril porta ad un lieve accumulo di benazeprilato, lo steady state è raggiunto nell'arco di qualche giorno.

### Eliminazione

Lo spironolattone è escreto principalmente sotto forma di metaboliti. La *clearance* plasmatica del canrenone e del 7- $\alpha$ -tiometil-spironolattone è di 1,5 l/h/kg p.c. e 0,9 l/h/kg p.c. rispettivamente. Dopo somministrazione orale di spironolattone radiomarcato nel cane, il 70% della dose si riscontra nelle feci ed il 20% nelle urine.

Il benazeprilato è escreto tramite via biliare ed urinaria nel cane. La *clearance* del benazeprilato non è influenzata in cani affetti da deficienza della funzionalità renale e pertanto non è richiesta alcuna regolazione del dosaggio del benazepril.

## **5. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE**

### **5.1 Incompatibilità principali**

Non pertinente.

### **5.2 Periodo di validità**

Periodo di validità del medicinale veterinario confezionato per la vendita: 2 anni.

Periodo di validità dopo prima apertura del confezionamento primario: 6 mesi.

### **5.3 Precauzioni particolari per la conservazione**

Questo medicinale veterinario non richiede alcuna condizione particolare di conservazione.

### **5.4 Natura e composizione del confezionamento primario**

Scatola di cartone contenente 1 flacone in plastica bianca (HDPE) con chiusura a prova di bambino.

Confezioni da 30 o 90 compresse masticabili da 2,5 mg/20 mg, 5 mg/40 mg o 10 mg/80 mg.

É possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

### **5.5 Precauzioni speciali per lo smaltimento dei medicinali veterinari inutilizzati o dei rifiuti derivanti dall'impiego di tali medicinali**

I medicinali non devono essere smaltiti nelle acque di scarico o nei rifiuti domestici.

Utilizzare sistemi di ritiro per lo smaltimento dei medicinali veterinari inutilizzati o dei rifiuti derivanti dall'impiego di tali medicinali in conformità delle norme locali e di eventuali sistemi nazionali di raccolta pertinenti per il medicinale veterinario interessato.

**6. NOME DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

Ceva Santé Animale

**7. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

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

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

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

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

EU/2/12/142/005 (1 x 30 compresse masticabili, 10 mg/80 mg)

EU/2/12/142/006 (1 x 90 compresse masticabili, 10 mg/80 mg)

**8. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE**

Data della prima autorizzazione: 23/07/2012.

**9. DATA DELL'ULTIMA REVISIONE DEL RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO**

{MM/AAAA}

**10. CLASSIFICAZIONE DEI MEDICINALI VETERINARI**

Medicinale veterinario soggetto a prescrizione.

Informazioni dettagliate su questo medicinale veterinario sono disponibili nella banca dati dei medicinali dell'Unione (<https://medicines.health.europa.eu/veterinary/it>).

**ALLEGATO II**

**ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN  
COMMERCIO**

Nessuna.

**ALLEGATO III**  
**ETICHETTATURA E FOGLIETTO ILLUSTRATIVO**

## **A. ETICHETTATURA**

**INFORMAZIONI DA APPORRE SULL'IMBALLAGGIO ESTERNO**

Scatola di cartone contenente 1 flacone da 30 compresse masticabili

Scatola di cartone contenente 1 flacone da 90 compresse masticabili

**1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE VETERINARIO**

Cardalis 2,5 mg/20 mg compresse masticabili

Cardalis 5 mg/40 mg compresse masticabili

Cardalis 10 mg/80 mg compresse masticabili

**2. INDICAZIONE DELLE SOSTANZE ATTIVE**

Ogni compressa masticabile contiene:

Cane con peso da 2,5 a 10 kg: benazepril HCl 2,5 mg, spironolattone 20 mg

Cane con peso da 10 a 20 kg: benazepril HCl 5 mg, spironolattone 40 mg

Cane con peso da 20 a 80 kg: benazepril HCl 10 mg, spironolattone 80 mg

**3. CONFEZIONI**

30 compresse masticabili

90 compresse masticabili

**4. SPECIE DI DESTINAZIONE**

Cane

**5. INDICAZIONI****6. VIE DI SOMMINISTRAZIONE**

Uso orale.

**7. TEMPI DI ATTESA****8. DATA DI SCADENZA**

Exp. {mm/aaaa}

Dopo l'apertura, usare entro 6 mesi.

Dopo l'apertura, usare entro ...

**9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE**

**10. LA SCRITTA “PRIMA DELL’USO LEGGERE IL FOGLIETTO ILLUSTRATIVO”**

Prima dell’uso leggere il foglietto illustrativo.

**11. LA SCRITTA “SOLO PER USO VETERINARIO”**

Solo per uso veterinario.

**12. LA SCRITTA “TENERE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI”**

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

**13. NOME DEL TITOLARE DELL’AUTORIZZAZIONE ALL’IMMISSIONE IN COMMERCIO**



Ceva Santé Animale

**14. NUMERO(I) DELL’AUTORIZZAZIONE ALL’IMMISSIONE IN COMMERCIO**

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

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

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

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

EU/2/12/142/005 (1 x 30 compresse masticabili, 10 mg/80 mg)

EU/2/12/142/006 (1 x 90 compresse masticabili, 10 mg/80 mg)

**15. NUMERO DI LOTTO**

Lot {numero}

## INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO PRIMARIO

Flacone da 30 compresse masticabili

Flacone da 90 compresse masticabili

### 1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE VETERINARIO

Cardalis 2,5 mg/20 mg compresse masticabili

Cardalis 5 mg/40 mg compresse masticabili

Cardalis 10 mg/80 mg compresse masticabili

### 2. INDICAZIONE DELLE SOSTANZE ATTIVE

Ogni compressa masticabile contiene:

Cane con peso da 2,5 a 10 kg: benazepril HCl 2,5 mg, spironolattone 20 mg

Cane con peso da 10 a 20 kg: benazepril HCl 5 mg, spironolattone 40 mg

Cane con peso da 20 a 80 kg: benazepril HCl 10 mg, spironolattone 80 mg

### 3. SPECIE DI DESTINAZIONE

Cane.

### 4. VIE DI SOMMINISTRAZIONE

Prima dell'uso leggere il foglietto illustrativo.

### 5. TEMPI DI ATTESA

### 6. DATA DI SCADENZA

Exp. {mm/aaaa}

Dopo l'apertura, usare entro ...

### 7. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

### 8. NOME DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO



Ceva Santé Animale

**9. NUMERO DI LOTTO**

Lot {numero}

**B. FOGLIETTO ILLUSTRATIVO**

## FOGLIETTO ILLUSTRATIVO

### 1. Denominazione del medicinale veterinario

Cardalis 2,5 mg/20 mg compresse masticabili per cani

Cardalis 5 mg/40 mg compresse masticabili per cani

Cardalis 10 mg/80 mg compresse masticabili per cani

### 2. Composizione

Ogni compressa masticabile contiene:

Sostanze attive:

	<b>Benazepril cloridrato (HCl)</b> (benazeprilum HCl)	<b>Spirolattone</b> (spironolactonum)
Cardalis compresse masticabili 2,5 mg/20 mg	2,5 mg	20 mg
Cardalis compresse masticabili 5 mg/40 mg	5 mg	40 mg
Cardalis compresse masticabili 10 mg/80 mg	10 mg	80 mg

Le compresse sono palatabili ovali marroni masticabili con linea di divisione.

Le compresse masticabili possono essere divise in due parti uguali.

### 3. Specie di destinazione

Cane.

### 4. Indicazioni per l'uso

Per il trattamento dell'insufficienza cardiaca congestizia causata da rigurgito valvolare cronico nel cane (con supporto diuretico, quando necessario).

### 5. Controindicazioni

Non usare in gravidanza e allattamento (vedere paragrafo "Gravidanza e allattamento").

Non usare in cani utilizzati o destinati alla riproduzione.

Non usare in cani affetti da ipoadrenocorticismo, iperkaliemia o iponatriemia.

Non usare in associazione a Farmaci Antinfiammatori Non Steroidei (FANS) in cani affetti da insufficienza renale.

Non usare in casi di ipersensibilità agli inibitori dell'enzima di conversione dell'angiotensina (ACE inibitori) o a uno qualsiasi degli eccipienti.

Non impiegare in caso di insufficiente gittata cardiaca dovuta a stenosi aortica o polmonare.

### 6. Avvertenze speciali

Precauzioni speciali per l'impiego sicuro nelle specie di destinazione:

Prima di iniziare il trattamento con benazepril e spironolattone dovrebbero essere valutati la funzionalità renale e i livelli sierici di potassio soprattutto in cani che potrebbero essere affetti da

ipoadrenocorticismo, iperkaliemia o iponatriemia. A differenza di quanto avviene nell'uomo, nelle prove cliniche eseguite sui cani con questa associazione non è stata osservata un'incidenza maggiore di iperpotassiemia. Tuttavia nei cani con insufficienza renale si raccomanda il monitoraggio costante della funzionalità renale e dei livelli sierici di potassio poiché ci potrebbe essere un rischio di iperpotassiemia durante il trattamento con questo medicinale veterinario.

Dato che lo spironolattone ha un effetto antiandrogeno, si sconsiglia la somministrazione del medicinale veterinario a cani in crescita.

È stata osservata atrofia prostatica reversibile nei cani maschi adulti interi trattati con spironolattone nello studio di sicurezza sulla specie di destinazione al dosaggio raccomandato.

Il medicinale veterinario deve essere utilizzato con attenzione in cani con disfunzione epatica, poiché potrebbe alterare l'ampia biotrasformazione epatica dello spironolattone.

#### Precauzioni speciali che devono essere prese dalla persona che somministra il medicinale veterinario agli animali:

Persone con nota ipersensibilità a spironolattone o a benazepril devono evitare contatti con il medicinale veterinario.

Donne in gravidanza devono prestare particolare attenzione ad evitare l'esposizione orale accidentale in quanto gli ACE inibitori sono risultati influenzare il feto durante la gravidanza.

L'ingestione accidentale, in particolare da parte di bambini, può determinare reazioni avverse quali sonnolenza, nausea, vomito, diarrea e rash cutanei.

In caso di ingestione accidentale, rivolgersi immediatamente ad un medico mostrandogli il foglio illustrativo o l'etichetta.

Lavare le mani dopo l'uso.

#### Gravidanza e allattamento:

Non usare in gravidanza e allattamento. Sono stati osservati effetti embriotossici (malformazione del tratto urinario del feto) in studi con benazepril su animali da laboratori (ratti) trattati con dosaggi non materno-tossici.

#### Interazione con altri medicinali veterinari e altre forme di interazione:

La furosemide è stata utilizzata insieme con questa combinazione di benazepril cloridrato e spironolattone in cani affetti da insufficienza cardiaca senza alcuna evidenza clinica di interazioni avverse.

La contemporanea somministrazione di questo medicinale veterinario con altri agenti anti-ipertensivi (come bloccanti dei canali del calcio,  $\beta$ -bloccanti o diuretici), anestetici o sedativi può potenzialmente condurre ad effetti ipotensivi additivi.

La somministrazione concomitante di questo medicinale veterinario con altri farmaci risparmiatori di potassio (come  $\beta$ -bloccanti, bloccanti dei canali del calcio, bloccanti dei recettori dell'angiotensina) può potenzialmente condurre a iperpotassiemia (vedere paragrafo "Precauzioni speciali per l'impiego sicuro nelle specie di destinazione").

La contemporanea somministrazione di FANS con questo medicinale veterinario può portare ad una riduzione dell'effetto anti-ipertensivo, del suo effetto natriuretico ed ad un aumento del livello del potassio nel siero. Pertanto cani trattati in concomitanza con un FANS devono essere monitorati attentamente ed idratati appropriatamente.

La somministrazione di desossicorticosterone con questo medicinale veterinario può portare ad una moderata riduzione dell'effetto natriuretico (riduzione dell'escrezione urinaria del sodio) dello spironolattone.

Lo spironolattone riduce l'eliminazione della digossina ed aumenta di conseguenza la concentrazione della digossina nel plasma. Poiché l'indice terapeutico della digossina è molto stretto è consigliabile monitorare attentamente i cani trattati con digossina ed una combinazione di benazepril cloridrato e spironolattone.

Lo spironolattone può causare sia l'induzione che l'inibizione degli enzimi del citocromo P450 ed influenzare di conseguenza il metabolismo di altri farmaci che utilizzano queste vie metaboliche. Pertanto il medicinale veterinario deve essere usato con cautela insieme ad altri medicinali veterinari che inducono, inibiscono o sono metabolizzati da questi enzimi.

### Sovradosaggio:

Dopo somministrazione fino a 10 volte il dosaggio raccomandato (2,5 mg/kg p.c. benazepril cloridrato, 20 mg/kg p.c. spironolattone) a cani sani, sono state osservate reazioni avverse dose dipendenti (vedi paragrafo "Eventi avversi").

Sovradosaggi giornalieri a cani sani, ovverosia 6 volte (1,5 mg/kg p.c. benazepril cloridrato e 12 mg/kg p.c. spironolattone) e 10 volte (2,5 mg/kg p.c. benazepril cloridrato e 20 mg/kg p.c. spironolattone) rispetto al dosaggio raccomandato, ha portato ad una lieve diminuzione, legata al dosaggio, della massa dei globuli rossi. Tuttavia questa lieve diminuzione è stata transitoria, la massa dei globuli rossi è rimasta all'interno del range normale e non si è considerato che tale alterazione abbia importanza clinica. È stata anche osservata una moderata ipertrofia fisiologica compensatoria della *zona glomerulosa* delle ghiandole surrenali legata al dosaggio, a dosi maggiori o uguali a 3 volte rispetto al dosaggio raccomandato. Questa ipertrofia non sembra legata ad alcuna patologia ed è reversibile in seguito all'interruzione del trattamento.

In caso di ingestione accidentale da parte di un cane di molte compresse masticabili del medicinale veterinario non c'è un antidoto o trattamento specifico. Si raccomanda l'induzione del vomito ed una lavanda gastrica (in base alla valutazione del rischio) e di monitorare gli elettroliti. Bisognerebbe fornire trattamento sintomatico es. fluido terapia.

## **7. Eventi avversi**

Cane.

Molto rari (< 1 animale / 10 000 animali trattati, includere le segnalazioni isolate)	Vomito, diarrea Prurito Letargia, affaticamento, anoressia Atassia, incoordinazione Creatinina elevata <sup>1</sup>
---	---

<sup>1</sup> Si può verificare all'inizio della terapia in cani con patologia renale cronica, a causa dell'azione del benazepril. Un aumento moderato delle concentrazioni di creatinina nel plasma a seguito della somministrazione di ACE inibitori è compatibile con la riduzione dell'ipertensione glomerulare indotta da questi agenti e non è pertanto necessariamente un motivo di interrompere la terapia in assenza di altri segni.

La segnalazione degli eventi avversi è importante poiché consente il monitoraggio continuo della sicurezza di un medicinale veterinario. Se dovessero manifestarsi effetti indesiderati, compresi quelli non menzionati in questo foglietto illustrativo, o si ritiene che il medicinale non abbia funzionato, si prega di informarne in primo luogo il medico veterinario. È inoltre possibile segnalare eventuali eventi avversi al titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio o rappresentante locale del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio utilizzando i recapiti riportati alla fine di questo foglietto o tramite il sistema nazionale di segnalazione:

<https://www.salute.gov.it/farmacovigilanzaveterinaria>

## **8. Posologia per ciascuna specie, via(e) e modalità di somministrazione**

Questo medicinale veterinario in combinazione fissa dovrebbe essere utilizzato solo in cani che richiedono la somministrazione di entrambi i principi attivi simultaneamente a questo dosaggio prefissato.

Uso orale.

Le compresse masticabili devono essere somministrate al cane una volta al giorno ad un dosaggio di 0,25 mg/kg di peso corporeo di benazepril cloridrato (HCl) e 2 mg/kg di peso corporeo (p.c.) di spironolattone in base al seguente schema posologico.

Peso corporeo (kg) del cane	Dosaggio e numero delle compresse masticabili da somministrare:		
	Cardalis compresse masticabili 2,5 mg/20 mg	Cardalis compresse masticabili 5 mg/40 mg	Cardalis compresse masticabili 10 mg/80 mg
2,5 - 5	½		
5 - 10	1		
10 - 20		1	
20 - 40			1
40 - 60			1 + ½
60 - 80			2

## 9. Raccomandazioni per una corretta somministrazione

Le compresse masticabili devono essere somministrate con il cibo, o mischiate con una piccola quantità di cibo offerta prima del pasto principale o con il pasto. Le compresse masticabili contengono aroma di carne per migliorarne la palatabilità; in uno studio clinico condotto su cani affetti da insufficienza cardiaca congestizia causata da rigurgito valvolare cronico sono state assunte spontaneamente e completamente con o senza cibo nel 92% dei casi.

## 10. Tempi di attesa

Non pertinente.

## 11. Precauzioni speciali per la conservazione

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

Questo medicinale veterinario non richiede alcuna condizione particolare di conservazione.

Non usare questo medicinale veterinario dopo la data di scadenza riportata sul flacone dopo Exp. La data di scadenza si riferisce all'ultimo giorno del mese.

Periodo di validità dopo la prima apertura del confezionamento primario: 6 mesi.

## 12. Precauzioni speciali per lo smaltimento

I medicinali non devono essere smaltiti nelle acque di scarico o nei rifiuti domestici.

Utilizzare sistemi di ritiro per lo smaltimento dei medicinali veterinari inutilizzati o dei rifiuti derivanti dall'impiego di tali medicinali in conformità delle norme locali e di eventuali sistemi nazionali di raccolta pertinenti per il medicinale veterinario interessato. Queste misure servono a salvaguardare l'ambiente.

Chiedere al proprio medico veterinario o farmacista come fare per smaltire i medicinali di cui non si ha più bisogno.

## 13. Classificazione dei medicinali veterinari

Medicinale veterinario soggetto a prescrizione.

#### **14. Numeri dell'autorizzazione all'immissione in commercio e confezioni**

EU/2/12/142/001-006

Scatola di cartone da 30 o 90 compresse masticabili per 2,5 mg/20 mg, 5 mg/40 mg o 10 mg/80 mg.

I flaconi sono provvisti di chiusura a prova di bambino.

É possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

#### **15. Data dell'ultima revisione del foglietto illustrativo**

{MM/AAAA}

Informazioni dettagliate su questo medicinale veterinario sono disponibili nella banca dati dei medicinali veterinari dell'Unione (<https://medicines.health.europa.eu/veterinary/it>).

#### **16. Recapiti**

Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio e fabbricante responsabile del rilascio dei lotti e recapiti per la segnalazione di sospetti eventi avversi:

Ceva Santé Animale

10 av. de La Ballastière

33500 Libourne

Francia

Tel: +800 35 22 11 51

E-mail: [pharmacovigilance@ceva.com](mailto:pharmacovigilance@ceva.com)

#### **17. Altre informazioni**

##### **Farmacodinamica**

Lo spironolattone ed i suoi metaboliti attivi (incluso 7- $\alpha$ -tiometil-spironolattone e canrenone) agiscono da antagonisti specifici dell'aldosterone e svolgono la loro azione mediante legame competitivo dei recettori del mineralcorticoide localizzati a livello renale, cardiaco e vasale. A livello renale lo spironolattone inibisce la ritenzione del sodio indotta dall'aldosterone portando ad un aumento dell'escrezione del sodio e, successivamente, dell'acqua e a ritenzione del potassio. La riduzione del volume extracellulare che ne risulta diminuisce il precarico cardiaco e la pressione atriale sinistra. Il risultato è un miglioramento della funzionalità cardiaca. A livello del sistema cardiovascolare lo spironolattone previene gli effetti dannosi dell'aldosterone. Nonostante il meccanismo d'azione preciso non sia stato ancora chiaramente determinato, l'aldosterone induce fibrosi del miocardio, rimodellamento miocardico e vascolare e disfunzioni endoteliali. In studi sperimentali nel cane, è stato visto che il trattamento prolungato con un antagonista dell'aldosterone previene la disfunzione progressiva del ventricolo sinistro ed attenua il rimodellamento ventricolare sinistro in cani affetti da insufficienza cardiaca cronica.

Il benazepril cloridrato è un profarmaco idrolizzato *in vivo* nel suo metabolita attivo, benazeprilato. Il benazeprilato è un inibitore altamente potente e selettivo dell'enzima di conversione dell'angiotensina (ACE) e previene in tal modo la conversione dell'angiotensina I inattiva ad angiotensina II attiva. Di conseguenza blocca gli effetti mediati dall'angiotensina II, inclusa la vasocostrizione sia delle arterie che delle vene, la ritenzione idrica e del sodio da parte del rene.

Il medicinale veterinario causa un'inibizione di lunga durata dell'attività ACE del plasma nel cane, con un'inibizione maggiore del 95% al picco ematico ed un'attività significativa (>80%) per 24 ore dopo la somministrazione.

L'associazione di spironolattone e benazepril cloridrato è positiva poiché entrambi agiscono sul sistema renina-angiotensina-aldosterone (RAAS) ma a livelli diversi lungo la cascata.

Il benazepril, prevenendo la formazione di Angiotensina-II, inibisce gli effetti dannosi della vasocostrizione e della stimolazione al rilascio di aldosterone. Tuttavia il rilascio di aldosterone non è

totalmente controllato dagli inibitori ACE poiché l'Angiotensina-II è anche prodotta attraverso vie biochimiche non ACE dipendenti come chimasi (fenomeno conosciuto come "aldosterone breakthrough"). La secrezione dell'aldosterone può anche essere stimolata da fattori diversi dall'Angiotensina-II, notoriamente aumento del K<sup>+</sup> o ACTH. Di conseguenza per conseguire un'inibizione più completa degli effetti deleteri dell'iperattività del RAAS che si verifica con l'insufficienza cardiaca si raccomanda di usare gli antagonisti dell'aldosterone, come lo spironolattone, in concomitanza con gli ACE inibitori per bloccare specificatamente l'attività dell'aldosterone (indipendentemente dalla fonte), attraverso l'antagonismo competitivo sui recettori mineralcorticoidi. Studi clinici che hanno valutato il tempo di sopravvivenza hanno dimostrato che la combinazione determinata ha aumentato le aspettative di vita in cani affetti da insufficienza cardiaca congestizia con una riduzione dell'89% nel rischio relativo della mortalità cardiaca dimostrata in cani trattati con spironolattone in combinazione con benazepril (cloridrato) rispetto a cani trattati solo con benazepril (cloridrato) (la mortalità è stata classificata come morte o eutanasia causata da insufficienza cardiaca). Ha inoltre permesso un miglioramento più rapido della tosse, dell'attività dell'animale, ed una più lenta diminuzione della tosse e dei soffi cardiaci e dell'appetito.

Un leggero aumento dei livelli di aldosterone nel sangue può essere osservato negli animali in trattamento. Si ritiene che ciò dipenda dall'attivazione dei meccanismi di feedback senza conseguenze cliniche avverse. Ad alti dosaggi vi può essere un'ipertrofia dose correlata della *zona glomerulare* della surrenale. In uno studio clinico condotto su cani affetti da insufficienza cardiaca congestizia causata da rigurgito valvolare cronico l'85,9% dei cani ha mostrato una buona *compliance* al trattamento ( $\geq 90\%$  delle compresse masticabili assunte con successo) in un periodo di tre mesi.