

ANEXO I

RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO

1. NOME DO MEDICAMENTO VETERINÁRIO

Cardalis 2,5 mg/20 mg comprimidos mastigáveis para cães

Cardalis 5 mg/40 mg comprimidos mastigáveis para cães

Cardalis 10 mg/80 mg comprimidos mastigáveis para cães

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Cada comprimido mastigável contém:

Substância(s) ativa(s):

	Cloridrato de benazepril(HCL)	Espironolactona
Cardalis 2,5 mg/20 mg comprimidos	2,5 mg	20 mg
Cardalis 5 mg/40 mg comprimidos	5 mg	40 mg
Cardalis 10 mg/80 mg comprimidos	10 mg	80 mg

Excipientes:

Para a lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Comprimido mastigável.

Comprimidos mastigáveis, palatáveis, de cor castanha, formato oblongo com linha de quebra central.

Os comprimidos podem ser divididos em metades iguais.

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Espécie(s)-alvo

Caninos (Cães).

4.2 Indicações de utilização, especificando as espécies-alvo

Para o tratamento da insuficiência cardíaca congestiva provocada por doença degenerativa crónica valvular em cães (com suporte diurético, conforme apropriado).

4.3 Contra-indicações

Não administrar durante a gestação e lactação (ver secção 4.7).

Não administrar a cães usados ou que se destinem a ser usados para reprodução.

Não administrar a cães que sofram de hipoadrenocorticismo, hipercalemia ou hiponatremia.

Não administrar em conjunto com anti-inflamatórios não-esteroides (AINEs) a cães com insuficiência renal.

Não administrar em caso de hipersensibilidade aos inibidores da Enzima Conversora da Angiotensina (inibidores da ECA) ou a algum dos excipientes.

Não administrar em casos de insuficiência de débito cardíaco devido a estenose pulmonar ou aórtica.

4.4 Advertências especiais para cada espécie-alvo

Não existem.

4.5 Precauções especiais de utilização

Precauções especiais para utilização em animais

A função renal e os níveis plasmáticos de potássio devem ser avaliados antes de se iniciar o tratamento com benazepril e espironolactona, especialmente em cães que possam sofrer de hipoadrenocorticismo, hipercalemia ou hiponatremia. Ao contrário dos humanos, não foi observado aumento da incidência de hipercalemia durante os ensaios clínicos efetuados em cães com esta combinação. Contudo, em cães com disfunção renal, recomenda-se a monitorização regular da função renal e dos níveis de potássio plasmáticos, uma vez que pode haver um aumento do risco de hipercalemia durante o tratamento com este medicamento veterinário.

Uma vez que a espironolactona tem um efeito antiandrogénico, não é recomendada a administração do medicamento veterinário a cães em crescimento.

No estudo de segurança na espécie-alvo na dose recomendada, foi observada uma atrofia reversível da próstata em cães machos inteiros tratados com espironolactona.

Como a espironolactona sofre uma biotransformação hepática extensa, o medicamento veterinário deve ser administrado com precaução no tratamento de cães com disfunção hepática.

Precauções especiais que devem ser tomadas pela pessoa que administra o medicamento aos animais

As pessoas com hipersensibilidade conhecida a benazepril ou espironolactona devem evitar o contacto com o medicamento veterinário.

As mulheres grávidas devem ter especial cuidado para evitar a exposição oral acidental porque sabe-se que os inibidores da ECA afetam o feto durante a gestação em humanos.

A ingestão acidental, particularmente por crianças, pode conduzir a eventos adversos como sonolência, náuseas, vômitos e diarreia, e erupções cutâneas.

Em caso de ingestão acidental, dirija-se imediatamente a um médico e mostre-lhe o folheto informativo ou o rótulo.

Lavar as mãos após a administração.

4.6 Reações adversas (frequência e gravidade)

Vômito, diarreia, prurido, letargia, anorexia, ataxia, incoordenação ou sinais de fadiga foram reportados muito raramente.

Em cães com doença renal crónica, o benazepril pode aumentar, muito raramente, as concentrações plasmáticas de creatinina no início da terapia. Um aumento moderado nas concentrações de creatinina plasmática, após a administração de inibidores da ECA, é compatível com a redução da hipertensão glomerular induzida por esses agentes e, portanto, não é necessariamente uma razão para interromper a terapia na ausência de outros sinais.

A frequência dos eventos adversos é definida utilizando a seguinte convenção:

- Muito frequente (mais de 1 em 10 animais tratados apresentando evento(s) adverso(s))
- Frequente (mais de 1 mas menos de 10 animais em 100 animais tratados)
- Pouco frequentes (mais de 1 mas menos de 10 animais tratados em 1.000 animais tratados)
- Raros (mais de 1 mas menos de 10 animais em 10.000 animais tratados)
- Muito rara (menos de 1 animal em 10.000 animais, incluindo relatos isolados tratados).

4.7 Utilização durante a gestação, a lactação e a postura de ovos

Não administrar durante a gestação e lactação. Efeitos embriotóxicos (malformação do trato urinário fetal) foram observados em ensaios de benazepril com animais de laboratório (ratos) com doses maternas não tóxicas.

4.8 Interações medicamentosas e outras formas de interação

A furosemina tem sido administrada em conjunto com esta combinação de cloridrato de benazepril e espironolactona em cães com insuficiência cardíaca, sem evidência clínica de interações adversas.

A administração concomitante deste medicamento veterinário com outros agentes anti-hipertensivos (por ex. bloqueadores dos canais de cálcio, bloqueadores- β ou diuréticos), anestésicos ou sedativos pode potencialmente levar a efeitos hipotensores aditivos.

A administração concomitante deste medicamento veterinário com outros tratamentos poupadores de potássio (como bloqueadores- β , bloqueadores dos canais de cálcio, bloqueadores dos receptores da angiotensina) pode potencialmente levar a hipercaliemia (ver secção 4.5).

A administração concomitante de AINEs com este medicamento veterinário pode reduzir o seu efeito anti-hipertensivo, o seu efeito natriurético e aumentar o nível de potássio plasmático. Como tal, os cães tratados concomitantemente com um AINE devem ser cuidadosamente monitorizados e corretamente hidratados.

A administração de deoxicorticosterona com este medicamento veterinário pode conduzir a uma redução moderada dos efeitos natriuréticos (redução da excreção urinária de sódio) da espironolactona.

A espironolactona reduz a eliminação da digoxina, aumentando assim a concentração da digoxina no plasma. Como o índice terapêutico da digoxina é muito estreito, é aconselhável monitorizar atentamente os cães que recebam simultaneamente digoxina e a combinação de cloridrato de benazepril e espironolactona.

A espironolactona pode provocar indução e inibição das enzimas do citocromo P450 e pode, por isso, afetar o metabolismo de outras substâncias que utilizem esta via metabólica. Portanto, o medicamento veterinário deve ser administrado com precaução com outros medicamentos veterinários que induzam, inibam ou que sejam metabolizados por estas enzimas.

4.9 Posologia e via de administração

Este medicamento veterinário, uma combinação de dose fixa, deve apenas ser administrado a cães que requerem a administração concomitante de ambas as substâncias ativas com esta dose fixa.

Via oral.

Os comprimidos mastigáveis devem ser administrados ao animal uma vez por dia, na dose de 0,25 mg/kg de peso corporal (p.c.) de cloridrato de benazepril (HCL) e 2 mg/kg de peso corporal de espironolactona, de acordo com a tabela posológica seguinte.

Os comprimidos devem ser administrados com o alimento, quer misturado com uma pequena quantidade de alimento oferecido ao cão imediatamente antes da refeição principal, ou com a própria refeição. Os comprimidos contêm aroma artificial de carne de vaca para melhorar a palatabilidade, e num ensaio de campo realizado em cães com doença degenerativa crónica valvular os comprimidos foram voluntariamente totalmente consumidos em 92% do tempo quando oferecidos com ou sem alimento.

Peso corporal (kg) do cão	Dosagem e número de comprimidos a serem administrados:		
	Cardalis 2,5 mg/20 mg comprimidos	Cardalis 5 mg/40 mg comprimidos	Cardalis 10 mg/80 mg comprimidos
2,5 - 5	½		
5 - 10	1		
10 - 20		1	
20 - 40			1
40 - 60			1 + ½
60 - 80			2

4.10 Sobredosagem (sintomas, procedimentos de emergência, antídotos), (se necessário)

Após administração de até 10 vezes a dose recomendada (2,5 mg/kg p.c. cloridrato de benazepril, 20 mg/kg p.c. espironolactona) a cães saudáveis, foram observados efeitos adversos dose-dependentes (ver secção 4.6).

A administração de sobredosagem diária em cães saudáveis, isto é, 6 vezes (1,5 mg/kg p.c. cloridrato de benazepril e 12 mg/kg p.c. espironolactona) e 10 vezes (2,5 mg/kg p.c. cloridrato de benazepril e 20 mg/kg p.c. espironolactona) a dose recomendada, levou a uma ligeira diminuição relacionada com a dose da massa das células vermelhas. No entanto, esta diminuição muito ligeira foi transitória, sendo que a massa de células vermelhas permaneceu dentro do intervalo normal, eo resultado não foi considerado de importância clínica. Também foi observada com doses 3 vezes e superiores a dose recomendada uma hipertrofia fisiológica compensatória da *zona glomerulosa* das glândulas suprarrenais, relacionada com a dose, mas moderada. Esta hipertrofia não parece estar relacionada com qualquer patologia e foi observado ser reversível com a descontinuação do tratamento.

No caso de ingestão massiva acidental por um cão de comprimidos mastigáveis Cardalis, não há antídoto específico ou tratamento. Recomenda-se, por isso, induzir o vômito e, de seguida, realizar lavagem gástrica (dependendo de avaliação do risco) e monitorização dos eletrólitos. Também deve efetuar-se tratamento sintomático, p.e. fluidoterapia.

4.11 Intervalo(s) de segurança

Não aplicável.

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

Grupo farmacoterapêutico: Agentes que atuam no sistema renina-angiotensina, Inibidores ECA, combinações

Código ATCvet: QC09BA07.

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

A espironolactona e os seus metabolitos ativos (incluindo a 7- α -tiometil-espironolactona e a canrenona) atuam como antagonistas específicos da aldosterona através da ligação competitiva ao recetor mineralocorticóide localizado nos rins, coração e vasos sanguíneos. No rim, a espironolactona inibe a retenção de sódio induzida pela aldosterona, conduzindo ao aumento do sódio e, subsequentemente, à excreção de água e retenção do potássio. A redução do volume extracelular resultante diminui a pré-carga cardíaca e a pressão atrial esquerda. O resultado é uma melhoria na função cardíaca. No sistema cardiovascular, a espironolactona evita os efeitos prejudiciais da aldosterona. Embora o mecanismo de ação exato não esteja ainda claramente definido, a aldosterona promove a fibrose miocárdica, a remodelação miocárdica e vascular e a disfunção endotelial. Em modelos experimentais em cães, foi demonstrado que a terapia de longa duração com um antagonista da aldosterona evita a disfunção ventricular esquerda progressiva e atenua a remodelação do ventrículo esquerdo em cães com insuficiência cardíaca crónica.

O cloridrato de benazepril é um pró-fármaco hidrolisado *in vivo* no seu metabolito ativo, o benazeprilato. O benazeprilato é um inibidor seletivo da enzima de conversão da angiotensina (ECA), altamente potente, prevenindo assim a conversão de angiotensina I inativa em angiotensina II ativa. Como tal, bloqueia os efeitos mediados pela angiotensina II, incluindo a vasoconstrição de artérias e veias, a retenção de sódio e água pelo rim.

O medicamento veterinário provoca uma inibição prolongada da atividade plasmática da ECA em cães, com mais de 95% da inibição no pico do efeito e uma atividade significativa (> 80%), que persiste nas 24 horas seguintes à sua administração.

A associação de espironolactona e benazepril é benéfica, pois ambas atuam sobre o sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA), mas em níveis diferentes ao longo da cascata.

O benazepril, ao impedir a formação de angiotensina II, inibe os efeitos prejudiciais de vasoconstrição e estimulação da liberação de aldosterona. No entanto, a liberação de aldosterona não é totalmente controlada pelos inibidores da ECA, porque a angiotensina-II também é produzida por vias não-ECA como a quimase (fenômeno conhecido como "escape da aldosterona"). A secreção de aldosterona também pode ser estimulada por outros fatores que não a angiotensina II, nomeadamente aumento de K⁺ ou ACTH. Portanto, para obter uma inibição mais completa dos efeitos deletérios resultantes da hiperatividade do SRAA que ocorre com a insuficiência cardíaca, recomenda-se a utilização de antagonistas da aldosterona, tais como espironolactona, concomitantemente com inibidores da ECA para bloquear especificamente a atividade da aldosterona (independentemente da fonte), através de antagonismo competitivo nos recetores mineralocorticóides. Estudos clínicos que investigaram o tempo de sobrevivência demonstraram que a combinação de dose fixa aumenta a expectativa de vida em cães com insuficiência cardíaca congestiva, com uma redução de 89% no risco relativo de mortalidade cardíaca avaliada em cães tratados com a espironolactona em combinação com benazepril (sob a forma de cloridrato) em comparação com os cães tratados com benazepril (sob a forma de cloridrato) em isolamento (a mortalidade foi classificada como morte ou eutanásia, devidas à insuficiência cardíaca). Também permitiu uma melhoria rápida da tosse e atividade e uma degradação mais lenta da tosse, sons cardíacos e apetite.

Pode ser observado um ligeiro aumento dos níveis sanguíneos de aldosterona nos animais em tratamento. Julga-se que tal se deve à ativação dos mecanismos de *feedback*, não tendo consequências clínicas adversas. Pode haver uma hipertrofia da zona glomerulosa adrenal relacionada com a dose, a níveis de dose elevados. Num ensaio de campo realizado em cães com doença degenerativa crônica valvular 85,9% dos cães apresentaram boa adesão ao tratamento (≥ 90% dos comprimidos prescritos foram administrados com sucesso) durante um período de três meses.

5.2 Propriedades farmacocinéticas

A farmacocinética da espironolactona baseia-se nos seus metabolitos, uma vez que a molécula precursora é instável para doseamento.

Absorção

Após administração oral da espironolactona a cães, foi demonstrado que os três metabolitos atingem níveis de 32% a 49% da dose administrada. O alimento aumenta a biodisponibilidade até 80% a 90%. Após administração de 2 a 4 mg/kg, a absorção aumenta linearmente ao longo do intervalo.

Após doses orais múltiplas de 2 mg de espironolactona por kg (com 0,25 mg cloridrato de benazepril por kg) durante 7 dias consecutivos, não se observa acumulação. No estado estacionário, são atingidas C_{max} médias de 324 µg/l e 66 µg/l para os metabolitos primários 7- α -tiometil-espironolactona e canrenona, 2 e 4 horas após a administração, respetivamente. As condições do estado estacionário são atingidas no dia 2.

Após a administração oral de cloridrato de benazepril, os níveis máximos de benazepril são rapidamente atingidos e diminuem rapidamente à medida que o fármaco é parcialmente metabolizado pelas enzimas hepáticas para benazeprilato. O benazepril inalterado e metabolitos hidrofílicos contabilizam para o remanescente. A biodisponibilidade sistêmica da benazepril é incompleta, devido à absorção incompleta e metabolismo de primeira passagem. Não há diferença significativa na farmacocinética do benazeprilato quando benazepril (sob a forma de cloridrato) é administrado a cães em jejum ou alimentados.

Após doses múltiplas orais de 0,25 mg de cloridrato de benazepril por kg (com 2 mg de espironolactona por kg) durante 7 dias consecutivos, é obtido um pico de concentração de benazeprilato (C_{max} de 52,4 ng/ml) com um T_{max} de 1,4 h.

Distribuição

Os volumes médios de distribuição do 7- α -tiometil-espironolactona e canrenona são aproximadamente 153 litros e 177 litros respectivamente. O tempo médio de residência dos metabolitos varia entre 9 a 14 horas e estes são preferencialmente distribuídos no trato gastro-intestinal, rim, fígado e glândulas adrenais.

O benazepril e benazeprilato são rapidamente distribuídos, principalmente no fígado e no rim.

Biotransformação

A espironolactona é rapidamente e completamente metabolizada pelo fígado nos seus metabolitos ativos 7- α -tiometil-espironolactona e canrenona, os quais são os principais metabolitos no cão. Após a coadministração de espironolactona (2 mg/kg p.c.) e cloridrato de benazepril (0,25 mg/kg pc), o tempo de semivida plasmática terminal ($t_{1/2}$) foram de 7 horas e 6 horas para canrenona e 7- α -tiometil-espironolactona, respectivamente.

As concentrações de benazeprilato diminuem bifasicamente: a fase inicial rápida representa a eliminação do fármaco na sua forma livre, enquanto que a fase terminal reflete a libertação de benazeprilato que se encontrava ligado à ECA, principalmente nos tecidos. Após a coadministração de espironolactona (2 mg/kg p.c.) e cloridrato de benazepril (0,25 mg/kg p.c.), o tempo de semivida plasmática terminal de benazeprilato ($t_{1/2}$) foi de 18 horas. O benazepril e benazeprilato são extensivamente ligados às proteínas plasmáticas, e nos tecidos encontram-se principalmente no fígado e nos rins.

A administração repetida de benazepril leva a uma ligeira bioacumulação de benazeprilato, sendo o estado estacionário alcançado dentro de poucos dias

Eliminação

A espironolactona é excretada principalmente através dos seus metabolitos. A depuração plasmática da canrenona e 7- α -tiometil-espironolactona é 1,55 l/h/kg e 0,91 l/h/kg, respectivamente. Após administração oral de espironolactona com marcadores radioativos ao cão, 70% da dose é recuperada nas fezes e 20% na urina.

O benazeprilato é excretado através das vias biliar e urinária em cães. A depuração do benazeprilato não é afetada em cães com insuficiência renal e, portanto, não é necessário nenhum ajuste da dose de benazepril em casos de insuficiência renal.

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1 Lista de excipientes

Lactose mono-hidratada

Celulose microcristalina
Povidona K30
Aroma artificial de carne de vaca
Açúcar compressível
Crospovidona
Estearato de magnésio

6.2 Incompatibilidades maiores

Não aplicável.

6.3 Prazo de validade

Prazo de validade do medicamento veterinário tal como embalado para venda: 2 anos.

Prazo de validade após a primeira abertura frasco: 6 meses

6.4 Precauções especiais de conservação

Este medicamento veterinário não necessita de quaisquer precauções especiais de conservação.

6.5 Natureza e composição do acondicionamento primário

Frasco branco de plástico (HDPE) com tampade segurança à prova de crianças numa caixa de cartão.

Embalagens de 30 ou 90 comprimidos.

6.6 Precauções especiais para a eliminação de medicamentos veterinários não utilizados ou de desperdícios derivados da utilização desses medicamentos

O medicamento veterinário não utilizado ou os seus desperdícios devem ser eliminados de acordo com os requisitos nacionais.

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Ceva Santé Animale
10, av. de la Ballastière
33500 Libourne
França

8. NÚMERO(S) DE REGISTO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

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

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

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

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

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

9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO

Data da primeira autorização: 23/07/2012

Data da última renovação: 08/06/2017

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO

Encontram-se disponíveis informações detalhadas sobre este medicamento veterinário no *website* da Agência Europeia de Medicamentos <http://www.ema.europa.eu>.

PROIBIÇÃO DE VENDA, FORNECIMENTO E/OU UTILIZAÇÃO

Não aplicável.

ANEXO II

- A. FABRICANTE(S) DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S) DE ORIGEM BIOLÓGICA E FABRICANTE<S> RESPONSÁVEL (RESPONSÁVEIS) PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE**
- B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO RELATIVAMENTE AO FORNECIMENTO OU UTILIZAÇÃO**
- C. INDICAÇÃO DOS LIMITES MÁXIMOS DE RESÍDUOS**

A. FABRICANTES RESPONSÁVEIS PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE

Nome e endereço do fabricante responsável pela libertação do lote

Ceva Santé Animale
Z.I. Tres le Bois
22600 Loudeac
França

Catalent GermanySchorndorf GmbH
Steinbeisstrasse 2
73614 Schorndorf
Alemanha

O folheto informativo impresso que acompanha o medicamento veterinário deve mencionar o nome e o endereço do fabricante responsável pela libertação do lote em causa.

B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO RELATIVAMENTE AO FORNECIMENTO E À UTILIZAÇÃO

Medicamento veterinário sujeito a receita médico-veterinária.

C. INDICAÇÃO DOS LIMITES MÁXIMOS DE RESÍDUOS

Não aplicável.

ANEXO III
ROTULAGEM E FOLHETO INFORMATIVO

A. ROTULAGEM

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO

Caixa de cartão de 1 frasco com 30 comprimidos
Caixa de cartão de 1 frasco com 90 comprimidos

1. NOME DO MEDICAMENTO VETERINÁRIO

Cardalis 2,5 mg/20 mg comprimidos mastigáveis para cães
Cardalis 5 mg/40 mg comprimidos mastigáveis para cães
Cardalis 10 mg/80 mg comprimidos mastigáveis para cães

benazeprilHCl/espironolactona

2. DESCRIÇÃO DAS SUBSTÂNCIAS ATIVAS

benazeprilHCl 2,5mg, espironolactona 20 mg
benazeprilHCl 5 mg, espironolactona 40 mg
benazepril HCl 10 mg, espironolactona 80 mg

3. FORMA FARMACÊUTICA

Comprimido mastigável

4. DIMENSÃO DA EMBALAGEM

30 comprimidos
90 comprimidos

5. ESPÉCIES-ALVO

Caninos (Cães)

6. INDICAÇÃO (INDICAÇÕES)

7. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Antes de utilizar, leia o folheto informativo.

8. INTERVALO(S) DE SEGURANÇA

9. ADVERTÊNCIA(S) ESPECIAL (ESPECIAIS), SE NECESSÁRIO

Antes de utilizar, leia o folheto informativo.

10. PRAZO DE VALIDADE

EXP {mês/ano}

Depois de aberto, administrar no prazo de 6 meses.

11. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO**12. PRECAUÇÕES ESPECIAIS DE ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS SEUS DESPERDÍCIOS, SE FOR CASO DISSO**

Antes de utilizar, leia o folheto informativo.

13. MENÇÃO “EXCLUSIVAMENTE PARA USO VETERINÁRIO” E CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E À UTILIZAÇÃO, se for caso disso

USO VETERINÁRIO - Medicamento veterinário sujeito a receita médico-veterinária.

14. MENÇÃO “MANTER FORA DO ALCANCE E DA VISTA DAS CRIANÇAS”

Manter fora do alcance e da vista das crianças.

15. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

16. NÚMERO(S) DE REGISTO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

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

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

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

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

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

17. NÚMERO DO LOTE DE FABRICO

Lot {número}

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO

Frasco com 30 comprimidos
Frasco com 90 comprimidos

1. NOME DO MEDICAMENTO VETERINÁRIO

Cardalis 2,5 mg/20 mg comprimidos mastigáveis para cães
Cardalis 5 mg/40 mg comprimidos mastigáveis para cães
Cardalis 10 mg/80 mg comprimidos mastigáveis para cães

benazeprilHCl/espironolactona

2. COMPOSIÇÃO QUANTITATIVA DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

benazeprilHCl2,5mg, espironolactona20 mg
benazeprilHCl 5 mg, espironolactona40 mg
benazepril HCl 10 mg, espironolactona 80 mg

3. CONTEÚDO EM PESO, VOLUME OU NÚMERO DE DOSES

30 comprimidos
90 comprimidos

4. VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO**5. INTERVALO(S) DE SEGURANÇA****6. NÚMERO DO LOTE**

Lot { número }

7. PRAZO DE VALIDADE

EXP { mês/ano }

8. MENÇÃO “EXCLUSIVAMENTE PARA USO VETERINÁRIO”

USO VETERINÁRIO

B. FOLHETO INFORMATIVO

FOLHETO INFORMATIVO

Cardalis 2,5 mg/20 mg comprimidos mastigáveis para cães
Cardalis 5 mg/40 mg comprimidos mastigáveis para cães
Cardalis 10 mg/80 mg comprimidos mastigáveis para cães

1. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO E DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE FABRICO RESPONSÁVEL PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE, SE FOREM DIFERENTES

Titular da autorização de introdução no mercado:

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

Fabricantes responsáveis pela libertação dos lotes:

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

Catalent Germany Schorndorf GmbH
Steinbeisstrasse 2
D-73614 Schorndorf
Alemanha

2. NOME DO MEDICAMENTO VETERINÁRIO

Cardalis 2,5 mg/20 mg comprimidos mastigáveis para cães
Cloridrato de benazepril 2,5 mg, espironolactona 20 mg

Cardalis 5 mg/40 mg comprimidos mastigáveis para cães
Cloridrato de benazepril 5 mg, espironolactona 40 mg

Cardalis 10 mg/80 mg comprimidos mastigáveis para cães
Cloridrato de benazepril 10 mg, espironolactona 80 mg

3. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S) E OUTRA(S) SUBSTÂNCIA(S)

Cada comprimido mastigável contém:

	Cloridrato de benazepril (HCL)	Espironolactona
Cardalis 2,5 mg/20 mg comprimidos	2,5 mg	20 mg
Cardalis 5 mg/40 mg comprimidos	5 mg	40 mg
Cardalis 10 mg/80 mg comprimidos	10 mg	80 mg

Os comprimidos são de cor castanha, palatáveis, formato oblongo com uma linha de quebra central e mastigáveis.

4. INDICAÇÃO

Para o tratamento da insuficiência cardíaca congestiva provocada por doença degenerativa crônica valvular em cães (com suporte diurético, consoante o caso).

5. CONTRAINDICAÇÕES

Não administrar durante a gestação e lactação (ver secção “Gestação e lactação”).

Não administrar a cães usados ou que se destinem a ser usados para reprodução.

Não administrar a cães que sofram de hipoadrenocorticismo, hipercaliemia ou hiponatremia.

Não administrar em conjunto com anti-inflamatórios não-esteróides (AINEs) a cães com insuficiência renal.

Não administrar em caso de hipersensibilidade aos inibidores da Enzima Conversora da Angiotensina (inibidores da ECA) ou a algum dos excipientes.

Não administrar em casos de insuficiência de débito cardíaco devido a estenose pulmonar ou aórtica.

6. REAÇÕES ADVERSAS

Vômito, diarreia, prurido, letargia, anorexia, ataxia, incoordenação ou sinais de fadiga foram reportados muito raramente.

Em cães com doença renal crônica, o benazepril pode aumentar, muito raramente, as concentrações plasmáticas de creatinina no início da terapia. Um aumento moderado nas concentrações de creatinina plasmática, após a administração de inibidores da ECA, é compatível com a redução da hipertensão glomerular induzida por esses agentes e, portanto, não é necessariamente uma razão para interromper a terapia na ausência de outros sinais.

A frequência dos eventos adversos é definida utilizando a seguinte convenção:

- Muito comum (mais de 1 em 10 animais tratados apresentando evento(s) adverso(s))
- Frequente (mais de 1 mas menos de 10 animais em 100 animais tratados)
- Pouco frequentes (mais de 1 mas menos de 10 animais em 1.000 animais tratados)
- Raros (mais de 1 mas menos de 10 animais em 10.000 animais tratados)
- Muito rara (menos de 1 animal em 10.000 animais tratados, incluindo relatos isolados)

Caso detete quaisquer efeitos mencionados neste folheto ou outros efeitos mesmo que não mencionados, informe o seu médico veterinário.

7. ESPÉCIES-ALVO

Caninos (Cães).

8. DOSAGEM EM FUNÇÃO DA ESPÉCIE, VIA(S) E MODO DE ADMINISTRAÇÃO

Este medicamento veterinário, uma combinação de dose fixa, deve apenas ser administrado em cães que requerem a administração concomitante de ambas as substâncias ativas com esta dose fixa.

Via oral.

Os comprimidos mastigáveis devem ser administrados ao animal uma vez por dia, na dose de 0,25 mg/kg de peso corporal (p.c.) de cloridrato de benazepril (HCL) e 2 mg/kg de peso corporal de espironolactona, de acordo com a tabela posológica seguinte.

Peso corporal (kg) do cão	Dosagem e número de comprimidos a serem administrados:		
	Cardalis 2,5 mg/20 mg comprimidos mastigáveis	Cardalis 5 mg/40 mg comprimidos mastigáveis	Cardalis 10 mg/80 mg comprimidos mastigáveis
2,5 - 5	½		
5 - 10	1		
10 - 20		1	
20 - 40			1
40 - 60			1 + ½
60 - 80			2

9. INSTRUÇÕES COM VISTA A UMA UTILIZAÇÃO CORRETA

Os comprimidos devem ser administrados com o alimento, quer misturado com uma pequena quantidade de alimento oferecido ao cão imediatamente antes da refeição principal, ou com a própria refeição. Os comprimidos contêm aroma artificial de carne de vaca para melhorar a palatabilidade, e num ensaio de campo realizado em cães com doença degenerativa crónica valvular os comprimidos foram voluntariamente totalmente consumidos em 92% do tempo quando oferecidos com ou sem alimento.

10. INTERVALO(S) DE SEGURANÇA

Não aplicável.

11. PRECAUÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

Este medicamento veterinário não necessita de quaisquer precauções especiais de conservação.

Não administrar este medicamento veterinário depois de expirado o prazo de validade indicado no frasco.

Prazo de validade após a primeira abertura do frasco: 6 meses.

12. ADVERTÊNCIA(S) ESPECIAL(AS)

Precauções especiais para utilização em animais

A função renal e os níveis plasmáticos de potássio devem ser avaliados antes de se iniciar o tratamento com cloridrato de benazepril e espironolactona, especialmente em cães que possam sofrer de hipoadrenocorticism, hipercaliemia ou hiponatremia. Ao contrário dos humanos, não foi observado aumento da incidência de hipercaliemia durante os ensaios clínicos efetuados em cães com esta combinação. Contudo, em cães com disfunção renal, recomenda-se a monitorização regular da função renal e dos níveis de potássio plasmáticos, uma vez que pode haver um aumento do risco de hipercaliemia durante o tratamento com este medicamento veterinário.

Uma vez que a espironolactona tem um efeito antiandrogénico, não é recomendada a administração do medicamento veterinário a cães em crescimento.

No estudo de segurança na espécie-alvo na dose recomendada, foi observada uma atrofia reversível da próstata em cães machos inteiros tratados com espironolactona.

Como a espironolactona sofre uma biotransformação hepática extensa, o medicamento veterinário deve ser administrado com precaução no tratamento de cães com disfunção hepática.

Precauções especiais que devem ser tomadas pela pessoa que administra o medicamento aos animais

As pessoas com hipersensibilidade conhecida a espironolactona ou benazepril devem evitar o contacto com o medicamento veterinário.

As mulheres grávidas devem ter especial cuidado para evitar a exposição oral acidental porque sabe-se que os inibidores da ECA afetam o feto durante a gestação em humanos.

A ingestão acidental, particularmente por crianças, pode conduzir a eventos adversos como sonolência, náuseas, vômitos e diarreia, e erupções cutâneas.

Em caso de ingestão acidental, dirija-se imediatamente a um médico e mostre-lhe o folheto informativo ou o rótulo.

Lavar as mãos após a administração.

Gestação e lactação

Não administrar durante a gestação e lactação. Efeitos embriotóxicos (malformação do trato urinário fetal) foram observados em ensaios de benazepril (sob a forma de cloridrato) com animais de laboratório (ratos) com doses maternas não tóxicas.

Interações medicamentosas e outras formas de interação

A furosemida tem sido administrada em conjunto com esta combinação de benazepril (cloridrato) e espironolactona em cães com insuficiência cardíaca, sem evidência clínica de interações adversas.

A administração concomitante deste medicamento veterinário com outros agentes anti-hipertensivos (por ex. bloqueadores dos canais de cálcio, bloqueadores- β ou diuréticos), anestésicos ou sedativos pode potencialmente levar a efeitos hipotensores aditivos.

A administração concomitante deste medicamento veterinário com outros tratamentos poupadores de potássio (como bloqueadores- β , bloqueadores dos canais de cálcio, bloqueadores dos recetores da angiotensina) pode potencialmente levar a hipercaliemia (ver secção “Precauções especiais para utilização em animais”).

A administração concomitante de AINEs com este medicamento veterinário pode reduzir o seu efeito anti-hipertensivo, o seu efeito natriurético e aumentar o nível de potássio plasmático. Como tal, os cães tratados concomitantemente com um AINE devem ser cuidadosamente monitorizados e corretamente hidratados.

A administração de deoxicorticosterona com este medicamento veterinário pode conduzir a uma redução moderada dos efeitos natriuréticos (redução da excreção urinária de sódio) da espironolactona. A espironolactona reduz a eliminação da digoxina, aumentando assim a concentração da digoxina no plasma. Como o índice terapêutico da digoxina é muito estreito, é aconselhável monitorizar atentamente os cães que recebam simultaneamente digoxina e a combinação de benazepril (cloridrato) e espironolactona.

A espironolactona pode provocar indução e inibição das enzimas do citocromo P450 e pode, por isso, afetar o metabolismo de outras substâncias que utilizem esta via metabólica. Portanto, o medicamento veterinário deve ser utilizado com precaução com outros medicamentos veterinários que induzam, inibam ou que sejam metabolizados por estas enzimas.

Sobredosagem (sintomas, procedimentos de emergência, antídotos)

Após administração de até 10 vezes a dose recomendada (2,5 mg/kg p.c. cloridrato de benazepril, 20 mg/kg p.c. espironolactona) a cães saudáveis, foram observados efeitos adversos dose-dependentes (ver secção “Reações adversas”).

A administração de sobredosagem diária em cães saudáveis, isto é, 6 vezes (1,5 mg/kg p.c. cloridrato de benazepril e 12 mg/kg p.c. espironolactona) e 10 vezes (2,5 mg/kg p.c. cloridrato de benazepril e 20 mg/kg p.c. espironolactona) a dose recomendada, levou a uma ligeira diminuição relacionada com a dose da massa das células vermelhas. No entanto, esta diminuição muito ligeira foi transitória, sendo

que a massa de células vermelhas permaneceu dentro do intervalo normal, e o resultado não foi considerado de importância clínica. Também foi observada com doses 3 vezes e superiores a dose recomendada uma hipertrofia fisiológica compensatória da zona glomerulosa das glândulas suprarrenais, relacionada com a dose, mas moderada. Esta hipertrofia não parece estar relacionada com qualquer patologia e foi observado ser reversível com a descontinuação do tratamento.

No caso de ingestão massiva acidental por um cão de comprimidos mastigáveis Cardalis, não há antídoto específico ou tratamento. Recomenda-se, por isso, induzir o vômito e, de seguida, realizar lavagem gástrica (dependendo de avaliação do risco) e monitorização dos eletrólitos. Também deve efetuar-se tratamento sintomático, p.e. fluidoterapia.

13. PRECAUÇÕES ESPECIAIS DE ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS SEUS RESÍDUOS, SE FOR CASO DISSO

Pergunte ao seu médico veterinário como deve eliminar os medicamentos que já não sejam necessários. Estas medidas devem contribuir para a proteção do ambiente.

14. DATA DA ÚLTIMA APROVAÇÃO DO FOLHETO INFORMATIVO

Encontram-se disponíveis informações detalhadas sobre este medicamento veterinário no *website* da Agência Europeia de Medicamentos <http://www.ema.europa.eu>.

15. OUTRAS INFORMAÇÕES

Apresentações:

Os comprimidos estão embalados em frascos com 30 ou 90 comprimidos, e cada frasco é apresentado numa caixa de cartão exterior. Os frascos são equipados com tampas de segurança à prova de crianças.

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

Propriedades farmacodinâmicas

A espironolactona e os seus metabolitos ativos (incluindo a 7- α -tiometil-espironolactona e a canrenona) atuam como antagonistas específicos da aldosterona através da ligação competitiva ao recetor mineralocorticoide localizado nos rins, coração e vasos sanguíneos. No rim, a espironolactona inibe a retenção de sódio induzida pela aldosterona, conduzindo ao aumento do sódio e, subsequentemente, à excreção de água e retenção do potássio. A redução do volume extracelular resultante diminui a pré-carga cardíaca e a pressão atrial esquerda. O resultado é uma melhoria na função cardíaca. No sistema cardiovascular, a espironolactona evita os efeitos prejudiciais da aldosterona. Embora o mecanismo de ação exato não esteja ainda claramente definido, a aldosterona promove a fibrose miocárdica, a remodelação miocárdica e vascular e a disfunção endotelial. Em modelos experimentais em cães, foi demonstrado que a terapia de longa duração com um antagonista da aldosterona evita a disfunção ventricular esquerda progressiva e atenua a remodelação do ventrículo esquerdo em cães com insuficiência cardíaca crónica.

O cloridrato de benazepril é um pró-fármaco hidrolisado *in vivo* no seu metabolito ativo, o benazeprilato. O benazeprilato é um inibidor seletivo da enzima de conversão da angiotensina (ECA), altamente potente, prevenindo assim a conversão de angiotensina I inativa em angiotensina II ativa. Como tal, bloqueia os efeitos mediados pela angiotensina II, incluindo a vasoconstrição de artérias e veias, a retenção de sódio e água pelo rim.

O medicamento veterinário provoca uma inibição prolongada da atividade plasmática da ECA em cães, com mais de 95% da inibição no pico do efeito e uma atividade significativa (> 80%), que persiste nas 24 horas seguintes à sua administração.

A associação de espironolactona e benazepril é benéfica, pois ambas atuam sobre o sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA), mas em níveis diferentes ao longo da cascata.

O benazepril, ao impedir a formação de angiotensina II, inibe os efeitos prejudiciais de vasoconstrição e estimulação da libertação de aldosterona. No entanto, a libertação de aldosterona não é totalmente

controlada pelos inibidores da ECA, porque a angiotensina-II também é produzida por vias não-ECA como a quimase (fenómeno conhecido como "escape da aldosterona"). A secreção de aldosterona também pode ser estimulada por outros fatores que não a angiotensina II, nomeadamente aumento de K^+ ou ACTH. Portanto, para obter uma inibição mais completa dos efeitos deletérios resultantes da hiperatividade do SRAA que ocorre com a insuficiência cardíaca, recomenda-se a utilização de antagonistas da aldosterona, tais como espironolactona, concomitantemente com inibidores da ECA para bloquear especificamente a atividade da aldosterona (independentemente da fonte), através de antagonismo competitivo nos recetores mineralocorticóides. Estudos clínicos que investigaram o tempo de sobrevivência demonstraram que a combinação de dose fixa aumenta a expectativa de vida em cães com insuficiência cardíaca congestiva, com uma redução de 89% no risco relativo de mortalidade cardíaca avaliada em cães tratados com a espironolactona em combinação com benazepril (HCL) em comparação com os cães tratados com benazepril (HCL) em isolado (a mortalidade foi classificada como morte ou eutanásia, devidas à insuficiência cardíaca). Também permitiu uma melhoria rápida da tosse e atividade e uma degradação mais lenta da tosse, sons cardíacos e apetite. Pode ser observado um ligeiro aumento dos níveis sanguíneos de aldosterona nos animais em tratamento. Julga-se que tal se deve à ativação dos mecanismos de *feedback*, não tendo consequências clínicas adversas. Pode haver uma hipertrofia da zona glomerulosa adrenal relacionada com a dose, a níveis de dose elevados. Num ensaio de campo realizado em cães com doença degenerativa crónica valvular 85,9% dos cães apresentaram boa adesão ao tratamento ($\geq 90\%$ dos comprimidos prescritos foram administrados com sucesso) durante um período de três meses.