

BILAGA I
PRODUKTRESUMÉ

1. DET VETERINÄRMEDICINSKA LÄKEMEDLETS NAMN

Cardalis 2,5 mg/20 mg tuggtabletter för hund
Cardalis 5 mg/ 40 mg tuggtabletter för hund
Cardalis 10 mg/80 mg tuggtabletter för hund

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Varje tuggtablett innehåller:

Aktiv(a) substans(er):

	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

Hjälpämnen:

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELFORM

Tuggtablett
Brun, smaksatta avlånga tablett med brytskåra.
Tabletten kan delas i två lika stora delar.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Djurslag

Hund

4.2 Indikationer, med djurslag specificerade

För behandling av hjärtsvikt orsakad av kronisk degenerativ klaffinsufficiens hos hund (vid behov med diuretika).

4.3 Kontraindikationer

Skall inte användas under dräktighet och laktation (se sektion 4.7)
Skall inte ges till avelshundar eller hundar tänkta att använda i avel.
Skall inte ges till hundar med hypoadrenokorticism, hyperkalemi eller hyponatremi.
Skall inte ges samtidigt med icke-steroida antiinflammatoriska läkemedel, NSAID till hundar med nedsatt njurfunktion.
Skall inte ges vid överkänslighet mot ACE-hämmare eller något innehållsämne.
Skall inte ges vid minskad hjärtminutvolym beroende på aortastenosis eller pulmonell stenosis.

4.4 Särskilda varningar för respektive djurslag

Inga.

4.5 Särskilda försiktighetsåtgärder vid användning

Särskilda försiktighetsåtgärder för djur

Njurfunktion samt serumkaliumnivå skall utvärderas före insättandet av den kombinerade behandlingen med benazepril och spironolakton, särskilt till hundar som kan misstänkas lida av hypoadrenokorticism, hyperkalemi eller hypernatremi. Till skillnad från människa, sågs inte någon hyperkalemiökning vid kliniska studier på hund behandlade med denna kombination. Det finns dock en ökad risk för hyperkalemi hos hundar med nedsatt njurfunktion varför det rekommenderas att regelbundet övervaka njurfunktion och kaliumnivåer i serum hos dessa hundar, beroende på att risken för hyperkalemi kan öka vid behandling med denna produkt.

Skall ej ges till växande hundar då spironolakton utövar en antiandrogen effekt.

I en måldjurssäkerhetsstudie observerades reversibel prostataatrofi hos okastrerade hanhundar som behandlades med spironolakton enligt rekommenderad dosering.

Då spironolakton genomgår en omfattande biotransformering i levern, skall försiktighet iakttagas vid administrering till hundar med nedsatt leverfunktion.

Särskilda försiktighetsåtgärder för personer som administrerar läkemedlet till djur

Personer som är överkänsliga för spironolakton eller benazepril skall undvika kontakt med läkemedlet.

Gravida kvinnor skall visa särskild försiktighet för att undvika oavsiktligt intag beroende på att ACE hämmare har vistats påverka humana foster.

Oavsiktligt intag, särskilt av barn, kan leda till biverkningar såsom slöhet, illamående och kräkning och diarré och hudutslag.

Vid oavsiktligt intag, uppsök genast läkare och visa denna information eller etiketten.

Tvätta händerna efter hantering.

4.6 Biverkningar (frekvens och allvarlighetsgrad)

Kräkning, diarré, klåda, letargi, anorexi, ataxi, bristande koordination eller tecken på trötthet har rapporterats i mycket sällsynta fall.

Hos hundar med kronisk njursjukdom kan benazepril i mycket sällsynta fall öka plasmakreatininkoncentrationen i början av behandlingen. En måttlig ökning av plasmakreatininkoncentrationen efter administrering av ACE-hämmare är kompatibel med den sänkning av glomerulär hypertension som de här läkemedlen inducerar och är därför inte nödvändigtvis en anledning att stoppa behandlingen i frånvaro av andra tecken.

Frekvensen av biverkningar anges enligt följande konvention:

- Mycket vanliga (fler än 1 av 10 behandlade djur som uppvisar biverkningar)
- Vanliga (fler än 1 men färre än 10 djur av 100 behandlade djur)
- Mindre vanliga (fler än 1 men färre än 10 djur av 1 000 behandlade djur)
- Sällsynta (fler än 1 men färre än 10 djur av 10 000 behandlade djur)
- Mycket sällsynta (färre än 1 djur av 10 000 behandlade djur, enstaka rapporterade händelser inkluderade)

4.7 Användning under dräktighet, laktation eller äggläggning

Skall inte användas under dräktighet och laktation. Embryotoxiska effekter (missbildning av urinvägarna hos foster) har noterats vid försök med benazepril till laboratoriedjur (råtta) vid för modern icke toxiska doser.

4.8 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Furosemid har administrerats till hundar med hjärtsvikt tillsammans med denna kombination av benazeprilhydroklorid och spironolakton utan några kliniska symtom på interaktioner.

Samtidig behandling med det veterinärmedicinska läkemedlet och andra blodtryckssänkande substanser (som calciumkanalblockerare, β -blockerare eller diuretika), anestetika eller sedativa kan möjligen leda till en ökning av den blodtryckssänkande effekten.

Samtidig behandling med det veterinärmedicinska läkemedlet och andra kaliumsparande behandlingar (som β -blockerare, calciumkanalblockerare, angiotensinreceptorblockerare) kan potentiellt leda till hyperkalemi (se 4.5).

Samtidig behandling med det veterinärmedicinska läkemedlet och NSAID- läkemedel kan leda till en minskning av produktens blodtryckssänkande effekt, dess natriuretiska effekt samt öka serumkaliumnivån. Därför skall hundar som samtidigt medicineras med NSAID-läkemedel och det veterinärmedicinska läkemedlet noga monitoreras och hydreras.

Samtidigt behandling med det veterinärmedicinska läkemedlet och deoxykortikosteron kan leda till en måttlig minskning av de natriuretiska effekterna (minskning av natriumexkretionen via urin) av spironolakton.

Spironolakton minskar elimineringen av digoxin vilket ökar serumplasmanivån av digoxin. Terapeutiskt index för digoxin är smalt, hundar som medicineras med digoxin och en kombination av substanserna benazeprilhydroklorid och spironolakton bör noga monitoreras. Spironolakton kan både initiera och hämma cytokrom P450 enzymer, och kan härmed påverka metabolismen av andra substanser som metaboliseras via denna väg. Därför bör produkten användas med försiktighet tillsammans med andra veterinärmedicinska produkter som inducerar, inhiberar eller metaboliseras av dessa enzymer.

4.9 Dosering och administreringsätt

Denna bestämda kombinationsprodukt skall enbart ges till hundar som behöver båda aktiva substanser i dessa bestämda doser givna tillsammans.

För oral administrering.

Cardalis tuggtabletter skall administreras till hund en gång dagligen med en dos på 0,25 mg benazeprilhydroklorid/kg kroppsvikt och 2 mg spironolakton/kg kroppsvikt enligt tabellen nedan.

Tabletterna skall administreras tillsammans med foder. Tabletten kan antingen blandas med en liten mängd foder som ges direkt före den ordinarie utfodringen, eller tillsammans med den ordinarie måltiden. Tabletterna innehåller biffarom för att förbättra smakligheten och i en fältstudie genomförd på hundar med kronisk degenerativ klaffsjukdom togs tabletterna frivilligt och åts upp helt och hållet i 92% av fallen vid tablettgiva med eller utan foder.

Hundens kroppsvikt (kg)	Styrka samt antal tabletter:		
	Cardalis 2,5 mg/20 mg tuggtabletter	Cardalis 5 mg/40 mg tuggtabletter	Cardalis 10 mg/80 mg tuggtabletter
2,5 - 5	½		
5 - 10	1		
10 - 20		1	
20 - 40			1
40 - 60			1 + ½
60 - 80			2

4.10 Överdoser (symptom, akuta åtgärder, motgift), om nödvändigt

Efter administrering av upp till 10 gånger den rekommenderade dosen (benazeprilhydroklorid 2,5 mg/kg kroppsvikt och spironolakton 20 mg/kg kroppsvikt) till friska hundar, sågs dosberoende biverkningar (se 4.6).

En daglig överdos till friska hundar på 6 gånger (benazeprilhydroklorid 1,5 mg/kg kroppsvikt och spironolakton 12 mg/kg kroppsvikt) respektive 10 gånger (benazeprilhydroklorid 2,5 mg/kg kroppsvikt och spironolakton 20 mg/kg kroppsvikt) rekommenderad dos, leder till en lindrig dosrelaterad minskning av totala antalet röda blodkroppar. Denna lindriga minskning var övergående, totala antalet röda blodkroppar hölls inom normalområdet och fyndet bedömdes inte ha någon klinisk betydelse. En dosrelaterad, men moderat kompensatorisk fysiologisk hypertrofi av binjurarnas *zona glomerulosa* observerades vid doser 3 gånger över den rekommenderade dosen. Denna hypertrofi verkar inte vara kopplad till någon patologi då den är reversibel efter avslutad behandling.

Det finns ingen specifik antidot eller behandling för hund vid oavsiktligt intag av många Cardalis tuggtabletter. Inducera kräkning, magskölj (efter riskbedömning) samt monitorera elektrolyter. Symtomatisk behandling som vätsketerapi skall också insättas.

4.11 Karenstid(er)

Ej relevant.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

Farmakoterapeutisk grupp: Medel som påverkar renin-angiotensinsystemet, ACE hämmare, kombinationer. ATC vet-kod: QC09BA07.

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Spironolakton inklusive metaboliter (inbegripet 7- α -tiometyl-spironolakton och kanrenon) verkar som specifika aldosteronantagonister och utövar effekt genom kompetitiv bindning till mineralkortikoidreceptorer i njurar, hjärta och blodkärl.

Spironolakton hämmar den aldosteroninducerade natriumretentionen i njurarna, vilket leder till en ökning av natrium och följaktligen vätskeutsöndring samt kaliumretention.

Den resulterande minskningen av den extracellulära volymen minskar hjärtats belastning och trycket i vänster förmak. Resultatet blir en förbättrad hjärtfunktion.

Spironolakton förhindrar aldosteronets skadliga effekter på det kardiovaskulära systemet. De exakta verkningsmekanismerna för hur aldosteron utövar sina effekter är ännu inte helt klargjorda, man vet att aldosteron gynnar myokardfibros, myokard- och kärlremodellering och endoteldysfunktion.

Experimentella modeller på hund visar att långtidsbehandling med en aldosteronantagonist förebygger vänsterkammardysfunktion samt minskar remodellering av vänster kammare hos hundar med kronisk hjärtsvikt.

Benazeprilhydroklorid är en prodrug som hydrolyseras *in vivo* till sin aktiva metabolit, benazeprilat. Benazeprilat är en högaktiv och selektiv hämmare av angiotensinkonvertasenzymet (ACE) och förhindrar sålunda omvandlingen av inaktivt angiotensin I till aktivt angiotensin II. Benazeprilat hämmar därför alla effekter som induceras av angiotensin II såsom kärlsammandragning av både artärer och vener samt natrium- och vattenretention i njurarna.

Produkten hämmar plasma ACE aktiviteten under lång tid hos hund med mer än 95 % hämning vid maximala effekten (>80%), vilken kvarstår i 24 timmar efter dosering.

Kombinationen spironolakton och benazeprilhydroklorid är fördelaktig då båda verkar på olika nivåer inom kaskaden för angiotensin-aldosteronsystemet (RAAS).

Genom att förhindra bildandet av angiotensin II hämmar benazeprilhydroklorid den skadliga effekten av vasokonstriktion och stimuleringen av aldosteronfrisättning. Dock kontrollerar ACE hämmare inte inte fullt ut aldosteronfrisättningen beroende på att angiotensin II även bildas på andra sätt än via ACE-vägen, som till exempel via chymase (ett fenomen kallat 'aldosteronläckage').

Aldosteronutsöndring kan även stimuleras genom andra faktorer än angiotensin II, särskilt K⁺ökning eller ACTH. För att nå en mer fullständig hämning av de skadliga effekterna av den överaktivitet av RAAS som ses vid hjärtsvikt, rekommenderas användning av aldosteronantagonister som spironolakton tillsammans med ACEhämmare för att specifikt blockera aldosteronaktiviteten (oavsett ursprung), genom kompetitiv antagonism på mineralokortikoidreceptorerna. Kliniska studier på överlevnadstid visade att den bestämda kombinationen ökade den förväntade överlevnadstiden hos hundar med kronisk hjärtsvikt med en 89 % minskning av den relativa mortalitetsrisken hos hund behandlade med spironolakton i kombination med benazeprilhydroklorid i jämförelse med hundar behandlade med enbart benazeprilhydroklorid (mortalitet definierades som död eller avlivad på grund av hjärtsvikt). Kombinationsbehandlingen medförde även en snabbare förbättring av hosta och aktivitet samt en långsammare försämring av hosta, hjärtljud och aptit.

Behandlade djur kan uppvisa en liten ökning av aldosteronnivåer i blod. Detta tros bero på aktivering av feedbackmekanismer vilka inte har någon klinisk konsekvens.

Vid höga doser kan en dosberoende hypertrofi av binjurens *zona glomerulosa* ses. I en fältstudie genomförd på hundar med kronisk degenerativ klaffsjukdom visade 85,9% av hundarna god följsamhet till behandlingen (>90% av förskrivna tabletter administrerade) under en tremånaders period.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Farmakokinetiken för spironolakton baseras på dess metaboliter, då spironolakton är instabilt i testmodeller.

Absorption

Efter oral administrering av spironolakton till hund demonstrerades att de tre metaboliterna uppnår 32 till 49 % av den administrerade dosen. Föda ökar biotillgängligheten till mellan 80 till 90 %. Efter oral administrering av 2 till 4 mg/kg ökar absorptionen linjärt över doseringsspannet.

Ingen ackumulering observerades efter oral administrering av upprepade doser spironolakton 2 mg/kg och benazeprilhydroklorid 0,25 mg under 7 på varandra följande dagar. Medel C_{max} på 324 µg/l och 66 µg/l uppnås för de huvudsakliga metaboliterna 7- α -tiometyl-spironolakton och kanrenon efter 2 respektive 4 timmar. Steady-state uppnås på dag 2.

Efter oral administrering av benazeprilhydroklorid nås maximal koncentration snabbt vilken sedan sjunker fort på grund av att substansen delvis metaboliseras av leverenzymmer till benazeprilat. Den resterande fraktionen utgörs av ej omvandlad benazepril och hydrofila metaboliter. Den systemiska biotillgängligheten är ofullständig beroende på ofullständig absorption och första passagemetabolism. Det föreligger ingen signifikant skillnad i farmakokinetiken beroende på om benazeprilhydroklorid administreras till utfodrade eller fastande hundar.

Efter oral administrering av upprepade doser 0,25 mg benazeprilhydroklorid/kg kroppsvikt och 2 mg spironolakton/kg kroppsvikt under 7 på varandra följande dagar nås maximal koncentration för benazeprilhydroklorid vid koncentrationen (C_{max} 52,4 ng/ml) inom 1,4 timmar (T_{max} 1,4 tim.).

Distribution

Medeldistributionsvolymen för 7 α -tiometyl-spironolakton och kanrenon är cirka 153 respektive 177 liter. Mean residence time (MRT) för metaboliterna varierar från 9 till 14 timmar och de distribueras till största delen till gastrointestinalkanalen, njurar, lever och binjurar.

Benazeprilhydroklorid och benazeprilat distribueras snabbt främst till lever och njurar.

Biotransformation

Spironolakton metaboliseras snabbt och fullständigt i levern till sina aktiva metaboliter 7- α -tiometylspironolakton och kanrenon. Dessa två är de huvudsakliga metaboliterna hos hund. Efter samtidig administrering av spironolakton (2 mg/kg) och benazeprilhydroklorid (0,25 mg/kg) var halveringstiden ($t_{1/2}$) 7 timmar för canrenon och 6 timmar för 7- α -thiometylspironolakton.

Benazeprilatkoncentrationer minskar bifasiskt: initialfasen representerar elimineringen av den fria substansen, medan terminalfasen representerar frisättning av ACE-bunden benazeprilat främst från vävnad. Efter samtidig administrering av spironolakton (2 mg/kg) och benazeprilhydroklorid (0,25 mg/kg) var halveringstiden för benazeprilat ($t_{1/2}$) 18 timmar. Benazeprilhydroklorid och benazeprilat binder i hög grad till plasmaproteiner och återfinns i vävnad främst i lever och njure.

Upprepad administrering av benazeprilhydroklorid medför en svag ackumulering av benazeprilat, steady state uppnås inom några dagar.

Eliminering

Spironolakton elimineras huvudsakligen via sina metaboliter. Plasmaclearance för kanrenon är $1,45 \pm 0,39$ l/h/kg kroppsvikt och $0,89 \pm 0,44$ l/h/kg kroppsvikt för 7- α -tiometylspironolakton. Efter oral administrering av radiomärkt spironolakton till hund återfanns 70 % av dosen i faeces samt 20 % i urin.

Benazeprilat elimineras via gallan och urinvägarna hos hundar. Clearance för benazeprilat påverkas inte hos hundar med nedsatt njurfunktion varför dosen ej behöver justeras för fall med njursvikt.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Laktosmonohydrat
Cellulosa mikrokristallin
Povidon K30
Artificiell biffarom
Komprimerat socker
Krosspovidon
Magnesiumstearat

6.2 Viktiga inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

Hållbarhet i oöppnad förpackning 2 år.
Hållbarhet i öppnad innerförpackning 6 månader.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Inga särskilda förvaringsanvisningar.

6.5 Inre förpackning (förpackningstyp och material)

Vit plastflaska (HDPE) med barnsäkrad förslutning förpackad i en pappkartong.
Förpackningsstorlek: 30 och 90 tabletter
Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda försiktighetsåtgärder för destruktions av ej använt läkemedel eller avfall efter användningen

Ej använt läkemedel och avfall skall kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för första godkännandet: 23/07/2012
Datum för förnyat godkännande: 08/06/2017

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats <http://www.ema.europa.eu/>.

FÖRBUD MOT FÖRSÄLJNING, TILLHANDAHÅLLANDE OCH/ELLER ANVÄNDNING

Ej relevant.

BILAGA II

- A. TILLVERKARE SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE AV
TILLVERKNINGSSATS**
- B. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR FÖR TILLHANDAHÅLLANDE OCH
ANVÄNDNING**
- C. FÖRTECKNING ÖVER HÖGSTA TILLÅTNA RESTMÄNGDER**

**A. TILLVERKARE SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE AV
TILLVERKNINGSSATS**

Namn och adress till tillverkaren som ansvarar för frisläppande av tillverkningsats

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

Catalent Germany Schorndorf GmbH
Steinbeisstrasse 2
73614 Schorndorf
Tyskland

I läkemedlets tryckta bipacksedel ska namn och adress till tillverkaren som ansvarar för frisläppandet av den relevanta tillverkningsatsen anges.

**B. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR FÖR TILLHANDAHÅLLANDE OCH
ANVÄNDNING**

Receptbelagt läkemedel

C. FÖRTECKNING ÖVER HÖGSTA TILLÅTNA RESTMÄNGDER (MRL)

Ej relevant.

BILAGA III
MÄRKNING OCH BIPACKSEDEL

A. MÄRKNING

UPPGIFTER SOM SKALL FINNAS PÅ DEN YTTRE FÖRPACKNINGEN

Pappförpackning innehållande i flaska med 30 tabletter

Pappförpackning innehållande i flaska med 90 tabletter

1. DET VETERINÄRMEDICINSKA LÄKEMEDELTS NAMN

Cardalis 2,5 mg/20 mg tuggtablett till hund

Cardalis 5 mg/40 mg tuggtablett till hund

Cardalis 10 mg/80 mg tuggtablett till hund

benazeprilhydroklorid/spironolakton

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

benazeprilhydroklorid 2,5 mg, spironolakton 20 mg

benazeprilhydroklorid 5 mg, spironolakton 40 mg

benazeprilhydroklorid 10 mg, spironolakton 80 mg

3. LÄKEMEDELFORM

Tuggtablett

4. FÖRPACKNINGSTORLEK

30 tabletter

90 tabletter

5. DJURSLAG

Hund

6. INDIKATION(ER)

7. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG(AR)

Läs bipacksedeln före användning.

8. KARENSTID(ER)

9. SÄRSKILD(A) VARNING(AR), OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

Läs bipacksedeln före användning.

10. UTGÅNGSDATUM

EXP

Bruten/öppnad förpackning ska användas inom 6 månader.

11. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

12. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL) ELLER AVFALL, I FÖREKOMMANDE FALL

Läs bipacksedeln före användning.

13. TEXTEN "FÖR DJUR" SAMT VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR AVSEENDE TILLHANDAHÅLLANDE OCH ANVÄNDNING, I FÖREKOMMANDE FALL

För djur. Receptbelagt.

14. TEXTEN "FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN"

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

15. NAMN PÅ OCH ADRESS TILL INNEHAVAREN AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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

16. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot:

UPPGIFTER SOM SKALL FINNAS PÅ SMÅ INRE LÄKEMEDELSFÖRPACKNINGAR

Flaska med 30 tabletter

Flaska med 90 tabletter

1. DET VETERINÄRMEDICINSKA LÄKEMEDELETS NAMN

Cardalis 2,5 mg/20 mg tuggtablett till hund

Cardalis 5 mg/40 mg tuggtablett till hund

Cardalis 10 mg/80 mg tuggtablett till hund

benazeprili HCl/spironolactonum

2. MÄNGD AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

benazepril HCl 2,5 mg, spironolakton 20 mg

benazepril HCl 5 mg, spironolakton 40 mg

benazepril HCl 10 mg, spironolakton 80 mg

3. MÄNGD UTTRYCKT I VIKT, VOLYM ELLER ANTAL DOSER

30 tabletter

90 tabletter

4. ADMINISTRERINGSVÄG

5. KARENSTID(ER)

6. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot:

7. UTGÅNGSDATUM

EXP

8. TEXTEN "FÖR DJUR"

För djur.

B. BIPACKSEDEL

BIPACKSEDEL

Cardalis 2,5 mg/20 mg tuggtabletter till hund

Cardalis 5 mg/40 mg tuggtabletter till hund

Cardalis 10 mg/80 mg tuggtabletter till hund

1. NAMN PÅ OCH ADRESS TILL INNEHAVAREN AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING OCH NAMN PÅ OCH ADRESS TILL INNEHAVAREN AV TILLVERKNINGSTILLSTÅND SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE AV TILLVERKNINGSSATS, OM OLIKA

Innehavare av godkännande för försäljning:

Ceva Santé Animale

10, av. de La Ballastière

33500 Libourne

Frankrike

Tillverkare ansvarig för frisläppande av tillverkningsatts:

Ceva Santé Animale

Z.I. Très le Bois

22600 Loudéac

Frankrike

Catalent Germany Schorndorf GmbH

Steinbeisstrasse 2

73614 Schorndorf

Tyskland

2. DET VETERINÄRMEDICINSKA LÄKEMEDLETS NAMN

Cardalis 2,5 mg/20 mg tuggtabletter till hund

Benazeprilhydroklorid 2.5 mg, spironolakton 20 mg

Cardalis 5 mg/40 mg tuggtabletter till hund

Benazeprilhydroklorid 5 mg, spironolakton 40 mg

Cardalis 10 mg/80 mg tuggtabletter till hund

Benazeprilhydroklorid 10 mg, spironolakton 80 mg

3. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER) OCH ÖVRIGA SUBSTANSER

Varje tuggtablett innehåller:

	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

Brun, smaklig, avlång tuggtablett med brytskåra.

4. ANVÄNDNINGSSOMRÅDE(N)

För behandling av hjärtsvikt orsakad av kronisk degenerativ klaffinsufficiens hos hund (vid behov med urindrivande läkemedel).

5. KONTRAINDIKATIONER

Skall inte användas under dräktighet och digivning (se avsnitt ”Dräktighet och digivning”).

Skall inte ges till avelshundar eller hundar tänkta att använda i avel.

Skall inte ges till hundar med hypoadrenokorticism (bristande funktion i binjurebarken), hyperkalemi (onormalt höga halter av kalium i blodet) eller hyponatremi (brist på natrium i blodet).

Skall inte ges samtidigt med icke-steroida antiinflammatoriska läkemedel (NSAID) till hundar med nedsatt njurfunktion.

Skall inte ges vid överkänslighet mot ACE-hämmare eller något innehållsämne.

Skall inte ges vid minskad hjärtminutvolym beroende på aortastenosen eller stenosen i lungorna.

6. BIVERKNINGAR

Kräkning, diarré, klåda, letargi (sjuklig trötthet), anorexi (aptitlöshet), ataxi (svårighet att samordna muskelrörelser), bristande koordination eller tecken på trötthet har rapporterats i mycket sällsynta fall. Hos hundar med kronisk njursjukdom kan benazepril i mycket sällsynta fall öka koncentrationen av kreatinin i blodplasma i början av behandlingen. En måttlig ökning av koncentrationen av kreatinin i blodplasma efter administrering av ACE-hämmare hör ihop med den sänkning av glomerulär hypertension (sänkning av blodtrycket i njurens kärlnystan) som de här läkemedlen ger och är därför inte nödvändigtvis en anledning att stoppa behandlingen i frånvaro av andra tecken.

Frekvensen av biverkningar anges enligt följande:

- Mycket vanliga (fler än 1 av 10 behandlade djur som uppvisar biverkningar)
- Vanliga (fler än 1 men färre än 10 djur av 100 behandlade djur)
- Mindre vanliga (fler än 1 men färre än 10 djur av 1 000 behandlade djur)
- Sällsynta (fler än 1 men färre än 10 djur av 10 000 behandlade djur)
- Mycket sällsynta (färre än 1 djur av 10 000 behandlade djur, enstaka rapporterade händelser inkluderade)

Om du observerar biverkningar, även sådana som inte nämns i denna bipacksedel, eller om du tror att läkemedlet inte har fungerat, meddela din veterinär.

7. DJURSLAG

Hund

8. DOSERING FÖR VARJE DJURSLAG, ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG(AR)

Denna bestämda kombinationsprodukt skall enbart ges till hundar som behöver båda aktiva substanser i dessa bestämda doser givna tillsammans.

För administrering via munnen.

Cardalis tuggtablett skall ges till hund en gång dagligen med en dos på 0,25 mg

benazeprilhydroklorid/kg kroppsvikt och 2 mg spironolakton/kg kroppsvikt enligt tabellen nedan.

Hundens kroppsvikt (kg)	Styrka samt antal tabletter:		
	Cardalis 2,5 mg/20 mg tuggtabletter	Cardalis 5 mg/40 mg tuggtabletter	Cardalis 10 mg/80 mg tuggtabletter
2,5 - 5	½		
5 - 10	1		
10 - 20		1	
20 - 40			1
40 - 60			1 + ½
60 - 80			2

9. ANVISNING FÖR KORREKT ADMINISTRERING

Tabletterna skall administreras tillsammans med foder. Tabletten kan antingen blandas med en liten mängd foder som ges direkt före den ordinarie utfodringen, eller tillsammans med den ordinarie måltiden. Tabletterna innehåller biffarom för att förbättra smakligheten och i en fältstudie genomförd på hundar med kronisk degenerativ klaffsjukdom togs tabletterna frivilligt och åts upp helt och hållet i 92% av fallen vid tablettgiva med eller utan foder.

10. KARENSTID(ER)

Ej relevant.

11. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.
 För detta läkemedel krävs inga speciella förvaringsanvisningar.
 Använd inte detta läkemedel efter utgångsdatumet på flaskan.
 Hållbarhet i öppnad förpackning: 6 månader

12. SÄRSKILD(A) VARNING(AR)

Särskilda försiktighetsåtgärder för djur

Njurfunktion samt serumkaliumnivå skall utvärderas före insättandet av den kombinerade behandlingen med benazeprilhydroklorid och spironolakton, särskilt till hundar som kan misstänkas lida av hypoadrenokorticism, hyperkalemi eller hypernatremi. Till skillnad från människa, sågs inte någon hyperkalemiökning vid kliniska studier på hund behandlade med spironolakton och ACE-hämmare. Det finns dock en ökad risk för hyperkalemi hos hundar med nedsatt njurfunktion varför det rekommenderas att regelbundet övervaka njurfunktion och kaliumnivåer i serum hos dessa hundar, beroende på att risken för hyperkalemi kan öka vid behandling med denna produkt.

Skall ej ges till växande hundar då spironolakton utövar en antiandrogen effekt (motverkar manliga könshormoner).

I en säkerhetsstudie observerades reversibel förminskning av prostata hos okastrerade hanhundar som behandlades med spironolakton enligt rekommenderad dosering.

Då spironolakton genomgår en omfattande biologisk omvandling i levern, skall försiktighet iakttagas vid administrering till hundar med nedsatt leverfunktion.

Särskilda försiktighetsåtgärder för personer som ger läkemedlet till djur

Personer som är överkänsliga för spironolakton eller benazepril skall undvika kontakt med läkemedlet.

Gravida kvinnor skall visa särskild försiktighet för att undvika oavsiktligt intag beroende på att ACE hämmare har vistats påverka humana foster.

Oavsiktligt intag, särskilt av barn, kan leda till biverkningar såsom slöhet, illamående och kräkning och diarré och hudutslag.

Vid oavsiktligt intag, uppsök genast läkare och visa denna information eller etiketten.

Tvätta händerna efter hantering.

Dräktighet och digivning

Skall inte användas under dräktighet och digivning. Embryotoxiska effekter (missbildning av urinvägarna hos foster) har noterats vid försök med benazeprilhydroklorid till laboratoriedjur (råtta) vid för modern icke toxiska (giftiga) doser.

Andra läkemedel och Cardalis

Furosemid har administrerats till hundar med hjärtsvikt tillsammans med denna kombination av benazeprilhydroklorid och spironolakton utan några kliniska symtom på interaktioner.

Samtidig behandling med det veterinärmedicinska läkemedlet och andra blodtryckssänkande substanser (som kalciumkanalblockerare, β -blockerare eller diuretika), anestetika (bedövningsmedel) eller sedativa (sömnmedel) kan möjligen leda till en ökning av den blodtryckssänkande effekten.

Samtidig behandling med det veterinärmedicinska läkemedlet och andra kaliumsparande behandlingar (som β -blockerare, kalciumkanalblockerare, angiotensinreceptorblockerare) kan potentiellt leda till hyperkalemi (se avsnitt "Särskilda försiktighetsåtgärder för djur").

Samtidig behandling med det veterinärmedicinska läkemedlet och NSAID- läkemedel kan leda till en minskning av produktens blodtryckssänkande effekt, dess natriuretiska effekt samt öka serumkaliumnivån. Därför skall hundar som samtidigt medicineras med NSAID-läkemedel och det veterinärmedicinska läkemedlet noga monitoreras och hydreras.

Samtidig behandling med det veterinärmedicinska läkemedlet och deoxikortikosteron kan leda till en måttlig minskning av de natriuretiska effekterna (minskning av natriumexkretionen via urin) av spironolakton.

Spironolakton minskar elimineringen av digoxin vilket ökar serumplasmanivån av digoxin.

Terapeutiskt index för digoxin är smalt, hundar som medicineras med digoxin och en kombination av substanserna benazeprilhydroklorid och spironolakton bör noga monitoreras.

Spironolakton kan både initiera och hämma cytokrom P450 enzymer, och kan härmed påverka metabolismen (ämnesomsättningen) av andra substanser som metaboliseras via denna väg. Därför bör produkten användas med försiktighet tillsammans med andra veterinärmedicinska produkter som inducerar, inhiberar eller metaboliseras av dessa enzymer.

Överdoser (symptom, akuta åtgärder, motgift)

Efter administrering av upp till 10 gånger den rekommenderade dosen (benazeprilhydroklorid 2,5 mg/kg kroppsvikt och spironolakton 20 mg/kg kroppsvikt) till friska hundar, sågs dosberoende biverkningar (se avsnitt "Biverkningar").

En daglig överdos till friska hundar på 6 gånger (benazeprilhydroklorid 1,5 mg/kg kroppsvikt och spironolakton 12 mg/kg kroppsvikt) respektive 10 gånger (benazeprilhydroklorid 2,5 mg/kg kroppsvikt och spironolakton 20 mg/kg kroppsvikt) rekommenderad dos, leder till en lindrig dosrelaterad minskning av totala antalet röda blodkroppar. Denna lindriga minskning var övergående, totala antalet röda blodkroppar hölls inom normalområdet och fyndet bedömdes inte ha någon klinisk betydelse.

En dosrelaterad, men moderat kompensatorisk fysiologisk förstoring av yttersta lagret av binjurebarken observerades vid doser 3 gånger över den rekommenderade dosen. Denna förstoring verkar inte vara kopplad till någon sjukdomsbild då den är reversibel efter avslutad behandling.

Det finns ingen specifik antidot (motgift) eller behandling för hund vid oavsiktligt intag av många Cardalis tuggtabletter. Inducera kräkning, magskölj (efter riskbedömning) samt monitorera elektrolyter. Symtomatisk behandling som vätsketerapi skall också insättas.

13. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL ELLER AVFALL, I FÖREKOMMANDE FALL

Fråga veterinären hur man gör med mediciner som inte längre används. Dessa åtgärder är till för att skydda miljön.

14. DATUM DÅ BIPACKSEDELN SENAST GODKÄNDES

Ytterligare information om detta läkemedel finns tillgänglig på Europeiska läkemedelsmyndighetens hemsida <http://www.ema.europa.eu/>.

15. ÖVRIGA UPPLYSNINGAR

Flaskorna har en barnskyddande förslutning, förpackad i en pappkartong. Tabletterna är förpackade i en plastflaska förpackad i en ytterkartong av papp. Förpackningsstorlek: 30 och 90 tabletter

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

Farmakodynamiska egenskaper

Spironolakton inklusive metaboliter (inbegripet 7- α -tiometyl-spironolakton och kanrenon) verkar som specifika aldosteronantagonister och utövar effekt genom kompetitiv bindning till mineralkortikoidreceptorer i njurar, hjärta och blodkärl.

Spironolakton hämmar den aldosteroninducerade natriumretentionen i njurarna, vilket leder till en ökning av natrium och följaktligen vätskeutsöndring samt kaliumretention.

Den resulterande minskningen av den extracellulära volymen minskar hjärtats belastning och trycket i vänster förmak. Resultatet blir en förbättrad hjärtfunktion.

Spironolakton förhindrar aldosteronets skadliga effekter på det kardiovaskulära systemet. De exakta verkningsmekanismerna för hur aldosteron utövar sina effekter är ännu inte helt klargjorda, man vet att aldosteron gynnar myokardfibros, myokard- och kärlremodellering och endotel-dysfunktion. Experimentella modeller på hund visar att långtidsbehandling med en aldosteronantagonist förebygger vänsterkammardysfunktion samt minskar remodellering av vänster kammare hos hundar med kronisk hjärtsvikt.

Benazeprilhydroklorid är en prodrug som hydrolyseras *in vivo* till sin aktiva metabolit, benazeprilat. Benazeprilat är en högaktiv och selektiv hämmare av angiotensinkonvertasenzymet (ACE) och förhindrar sålunda omvandlingen av inaktivt angiotensin I till aktivt angiotensin II. Benazeprilat hämmar därför alla effekter som induceras av angiotensin II såsom kärlsammandragning av både artärer och vener samt natrium- och vattenretention i njurarna.

Produkten hämmar plasma ACE aktiviteten under lång tid hos hund med mer än 95 % hämning vid maximala effekten (> 80%), vilken kvarstår i 24 timmar efter dosering.

Kombinationen spironolakton och benazeprilhydroklorid är fördelaktig då båda verkar på olika nivåer inom kaskaden för angiotensin-aldosteronsystemet (RAAS).

Genom att förhindra bildandet av angiotensin II hämmar benazeprilhydroklorid den skadliga effekten av vasokonstriktion och stimuleringen av aldosteronfrisättning. Dock kontrollerar ACE hämmare inte inte fullt ut aldosteronfrisättningen beroende på att angiotensin II även bildas på andra sätt än via ACE-vägen, som till exempel via chymase (ett fenomen kallat 'aldosteronläckage').

Aldosteronutsöndring kan även stimuleras genom andra faktorer än angiotensin II, särskilt K⁺ökning eller ACTH. För att nå en mer fullständig hämning av de skadliga effekterna av den överaktivitet av RAAS som ses vid hjärtsvikt, rekommenderas användning av aldosteronantagonister som spironolakton tillsammans med ACE hämmare för att specifikt blockera aldosteronaktiviteten (oavsett ursprung), genom kompetitiv antagonism på mineralokortikoidreceptorerna. Kliniska studier på överlevnadstid visade att den bestämda kombinationen ökade den förväntade överlevnadstiden hos hundar med kronisk hjärtsvikt med en 89 % minskning av den relativa mortalitetsrisken hos hund behandlade med spironolakton i kombination med benazeprilhydroklorid i jämförelse med hundar behandlade med enbart benazeprilhydroklorid (mortalitet definierades som död eller avlivad på grund av hjärtsvikt). Kombinationsbehandlingen medförde även en snabbare förbättring av hosta och aktivitet samt en långsammare försämring av hosta, hjärtljud och aptit.

Behandlade djur kan uppvisa en liten ökning av aldosteronnivåer i blod. Detta tros bero på aktivering av feedbackmekanismer vilka inte har någon klinisk konsekvens.

Vid höga doser kan en dosberoende hypertrofi av binjurens *zona glomerulosa* ses. I en fältstudie genomförd på hundar med kronisk degenerativ klaffsjukdom visade 85,9% av hundarna god följsamhet till behandlingen (> 90% av förskrivna tabletter administrerade) under en tremånaders period.