1. VETERINÆRPREPARATETS NAVN

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

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Hver tyggetablett inneholder:

Virkestoffer:

	Benazeprilhydroklorid (HCl) (benazeprilum HCl)	**Spironolakton (**spironolactonum**)**
Cardalis 2,5 mg/20 mg tyggetabletter	2,5 mg	20 mg
Cardalis 5 mg/40 mg tyggetabletter	5 mg	40 mg
Cardalis 10 mg/80 mg tyggetabletter	10 mg	80 mg

Hjelpestoffer:

Kvalitativt innhold av hjelpestoffer og andre bestanddeler
Laktosemonohydrat
Cellulose, mikrokrystallinsk
Povidon K30
Biffaroma, kunstig
Sukker, kompressibelt
Krysspovidon
Magnesiumstearat

Brunfargede, velsmakende tyggetabletter med avlang form og delestrek.
Tyggetablettene kan deles i to like halvdeler.

3. KLINISK INFORMASJON

3.1 Dyrearter som preparatet er beregnet til (målarter)

Hund.

3.2 Indikasjoner for bruk hos hver målart

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

3.3 Kontraindikasjoner

Skal ikke brukes ved drektighet og laktasjon (se punkt 3.7).
Skal ikke brukes til hunder som benyttes til eller er tenkt brukt i avl.
Skal ikke brukes til hunder som lider av hypoadrenokortisisme, hyperkalemi eller hyponatremi.
Skal ikke gis sammen med NSAIDs (Ikkesteroide antiinflammatoriske legemidler) til hunder med redusert nyrefunksjon.
Skal ikke brukes ved overfølsomhet for ACE-hemmere (hemmere av angiotensinkonverterende enzym) eller noen av hjelpestoffene.
Skal ikke brukes ved redusert hjerteminuttvolum som skyldes aorta- eller pulmonalstenose.

3.4 Særlige advarsler

Ingen.

3.5 Særlige forholdsregler for bruk

Særlige forholdsregler for sikker bruk hos målartene:

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

Fordi spironolakton har en antiandrogen effekt, er det frarådet å gi preparatet til hunder i vekst. Reversibel atrofi av prostata hos ukastrerte hannhunder behandlet med spironolakton ble observert i «Target Animal Safety» studie ved anbefalt dose.

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

Særlige forholdsregler for personer som håndterer preparatet:

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

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

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

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

Vask hendene etter bruk.

Særlige forholdsregler for beskyttelse av miljøet:

Ikke relevant.

3.6 Bivirkninger (frekvens og alvorlighetsgrad)

Hund:

Svært sjeldne (< 1 dyr / 10 000 behandlede dyr, inkludert isolerte rapporter):	Oppkast, diaré Kløe Letargi, tegn på fatigue, anoreksi Ataksi, dårlig koordinasjon Økt kreatinin[1]

[1] Hos hunder med kronisk nyresykdom ved behandlingsstart. En moderat økning i kreatininkonsentrasjoner i plasma etter administrasjon av ACE-hemmere er overensstemmende med reduksjonen i glomerulær hypertensjon indusert av disse midlene, og det er derfor ikke nødvendigvis grunn til å stanse behandlingen ved fravær av andre tegn.

Det er viktig å rapportere bivirkninger. Det tillater kontinuerlig sikkerhetsovervåking av et preparat. Rapporter skal sendes, fortrinnsvis via veterinær, til innehaveren av markedsføringstillatelsen eller den nasjonale legemiddelmyndigheten via det nasjonale rapporteringssystemet. Se pakningsvedlegget for respektive kontaktinformasjon.

3.7 Bruk under drektighet, diegivning eller egglegging

Drektighet og diegivning:

Skal ikke brukes.
Laboratoriestudier i rotter har vist tegn på føtotoksiske effekter (misdannelse av fosterets urinveier) i doser som ikke er giftig for moderdyret.

3.8 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

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

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

Samtidig administrering av dette preparatet og andre kaliumsparende behandlinger (som betablokkere, kalsiumkanal-blokkere, angiotensin reseptorblokkere) kan potensielt føre til hyperkalemi (se punkt 3.5).

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

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

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

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

3.9 Administrasjonsvei(er) og dosering

Oral bruk.

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

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

Tyggetablettene skal gis sammen med mat, enten blandet sammen med en liten mengde mat som gis til hunden like før hovedmåltidet, eller sammen med selve måltidet. Tablettene inneholder kunstig biffsmak for å forbedre smaken, og i en feltundersøkelse av hunder med kronisk degenerativ valvulær

sykdom, ble tyggetablettene frivillig og fullstendig spist opp i 92% av tilfellene da de ble gitt enten med eller uten mat.

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

3.10 Symptomer på overdosering (og når relevant, nødprosedyrer og antidoter)

Etter administrering av opptil 10 ganger den anbefalte dosen (2,5 mg/kg kroppsvekt benazeprilhydroklorid, 20 mg/kg kroppsvekt spironolakton) til friske hunder, ble dose-avhengige bivirkninger observert (se punkt 3.6).

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

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

3.11 Særlige restriksjoner for bruk og særlige vilkår for bruk, inkludert restriksjoner vedrørende bruk av antimikrobielle og antiparasittiske preparater for å begrense risikoen for utvikling av resistens

Ikke relevant.

3.12 Tilbakeholdelsestider

Ikke relevant.

4. FARMAKOLOGISK INFORMASJON

4.1 ATCvet-kode:

QC09BA07.

4.2 Farmakodynamikk

Spironolakton og dens aktive metabolitter (herunder 7-α-tiometyl-spironolakton og kanrenon) virker som spesifikke aldosteronantagonister ved å konkurrere om bindingen til mineralokortokoid reseptorer i nyrene, hjertet og blodårene. I nyren hemmer spironolakton aldosteron-indusert natriumretensjon,

noe som fører til økt utskillelse av natrium og vann samt kaliumretensjon. Det etterfølgende nedsatte ekstracellulære volum reduserer hjertets pre-load og trykket i venstre forkammer. Resultatet er en bedret hjertefunksjon. I det kardiovaskulære system hindrer spironolakton aldosterons skadelige effekter. Aldosteron stimulerer myokardial fibrose, myokardial- og vaskulær remodellering og endotelial dysfunksjon, selv om nøyaktig virkningsmekanisme ennå ikke er klarlagt. I eksperimentelle modeller i hunder, er det vist at langtidsterapi med en aldosteronantagonist hindrer progressiv dysfunksjon i venstre ventrikkel og demper remodellering av venstre ventrikkel hos hunder med kronisk hjertesvikt.

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

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

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

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

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

4.3 Farmakokinetikk

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

Absorpsjon

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

Etter flere orale doser på 2 mg spironolakton per kg (med 0,25 mg benazeprilhydroklorid per kg) i 7 dager i strekk, ble det ikke observert noen akkumulering. Ved steady-state oppnås gjennomsnittlige

C_{max} verdier på 324 mikrog/l og 66 mikrog/l for de primære metabolittene, 7-α-tiometyl-spironolakton og kanrenon, henholdsvis 2 og 4 timer etter dosering. Steady-state oppnås innen dag 2.

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

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

Distribusjon

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

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

Biotransformasjon

Spironolakton metaboliseres raskt og fullstendig av leveren til sine aktive metabolitter, 7-α-tiometyl-spironolakton og kanrenon, som er de primære metabolitter i hunden. Etter samtidig administrering av spironolakton (2 mg/kg kroppsvekt) og benazeprilhydroklorid (0,25 mg/kg kroppsvekt), var terminale halveringstider ($t_{½}$) i plasma 7 timer og 6 timer for henholdsvis kanrenon og 7-α-tiometyl-spironolakton.

Konsentrasjoner av benazeprilat reduseres i to faser: Den første raske fasen representerer eliminering av fritt virkestoff, mens den terminale fasen reflekterer frigjøring av benazeprilat som var bundet til ACE, hovedsakelig i vev. Etter samtidig administrering av spironolakton (2 mg/kg kroppsvekt) og benazeprilhydroklorid (0,25 mg/kg kroppsvekt), var terminal halveringstid ($t_{½}$) i plasma for benazeprilat 18 timer. Benazepril og benazeprilat er sterkt bundet til plasmaproteiner, og i vev finnes de hovedsakelig i lever og nyre.

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

Eliminering

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

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

5. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

5.1 Relevante uforlikeligheter

Ikke relevant.

5.2 Holdbarhet

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

5.3 Oppbevaringsbetingelser

Dette preparatet krever ingen spesielle oppbevaringsbetingelser.

5.4 Indre emballasje, type og sammensetning

Hvit plastflaske (HDPE) med barnesikret hette i en pappeske.
Pakningsstørrelser på 30 eller 90 tyggetabletter med 2,5 mg/20 mg, 5 mg/40 mg eller 10 mg/80 mg.
Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

5.5 Særlige forholdsregler for håndtering av ubrukt preparat eller avfall fra bruken av slike preparater

Preparatet skal ikke avhendes via avløpsvann eller husholdningsavfall.
Bruk returordninger for avhending av ubrukt preparat eller avfall fra bruken av slike preparater, i samsvar med lokale krav og med nasjonale innsamlingssystemer som er egnet for det aktuelle preparatet.

6. NAVN PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Ceva Santé Animale

7. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER(NUMRE)

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

8. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 23/07/2012

9. DATO FOR SISTE OPPDATERING AV PREPARATOMTALEN

{DD/MM/ÅÅÅÅ}

10. RESEPTSTATUS

Preparat underlagt reseptplikt.
Detaljert informasjon om dette preparatet er tilgjengelig i Unionens preparatdatabase (https://medicines.health.europa.eu/veterinary).