1. VETERINÆRLÆGEMIDLETS 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 SAMMENSÆTNING

Hver tyggetablet indeholder:

Aktive stoffer:

	Benazepril hydroklorid (HCl) (benazepril HCl)	**Spironolakton** (spironolactone)
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

Hjælpestoffer:

Kvalitativ sammensætning af hjælpestoffer og andre bestanddele
Laktosemonohydrat
Cellulose, mikrokrystallinsk
Povidon K30
Kunstig oksekødssmag
Komprimerbart sukker
Crospovidon
Magnesiumstearat

Brun, smagskorrigeret, aflang tyggetablet med delekærv.
Tyggetabletten kan deles i halve.

3. KLINISKE OPLYSNINGER

3.1 Dyrearter, som lægemidlet er beregnet til

Hund.

3.2 Terapeutiske indikationer for hver dyrearter, som lægemidlet er beregnet til

Til behandling af kongestiv hjerteinsufficiens forårsaget af kronisk degenerativ valvulær sygdom hos hunde (i kombination med diuretika efter behov).

3.3 Kontraindikationer

Må ikke anvendes i forbindelse med drægtighed og laktation (se afsnit 3.7)
Må ikke anvendes til dyr, der anvendes eller påtænkes anvendt til avl.
Må ikke anvendes til dyr, der lider af hypoadrenokorticisme, hyperkaliæmi eller hyponatriæmi.
Må ikke anvendes sammen med nonsteroide antiinflammatoriske stoffer (NSAID) til hunde med renal insufficiens.

Må ikke anvendes i tilfælde af overfølsomhed over for angiotensin-konverterende enzym ACE-hæmmere eller over for et eller flere af hjælpestofferne.
Må ikke anvendes i tilfælde af nedsat hjerteoutput pga.aortastenose eller pulmonær stenose.

3.4 Særlige advarsler

Ingen.

3.5 Særlige forholdsregler vedrørende brugen

Særlige forholdsregler vedrørende sikker brug hos de dyrearter, som lægemidlet er beregnet til:

Nyrefunktion og serumkaliumniveau bør evalueres før indledning af kombineret behandling med benazepril og spironolakton især hos hunde, der måtte lide af hypoadrenokorticisme, hyperkaliæmi eller hyponatriæmi.
I modsætning til i human medicin, er der i kliniske undersøgelser med denne kombinationsbehandling hos hunde ikke observeret øget forekomst af hyperkaliæmi. Hos hunde med renal svækkelse anbefales regelmæssig monitorering af renalfunktion og serumkalium, da der kan være en øget risiko for hyperkaliæmi under behandling med dette veterinærlægemiddel.

Da spironolakton har en antiandrogen effekt, bør veterinærlægemidlet ikke anvendes til hunde i vækst. I "Target Animal Safety study" blev der påvist en reversibel atrofi af prostata hos intakte hanhunde behandlede med den anbefalede dosis af spironolakton.

Veterinærlægemidlet bør anvendes med forsigtighed hos hunde med leverdysfunktion, da denne lidelse kan ændre den ekstensive, hepatiske biotransformation af spironolakton.

Særlige forholdsregler for personer, der administrerer veterinærlægemidlet til dyr:

Ved overfølsomhed over for benazepril eller spironolakton bør kontakt med veterinærlægemidlet undgås.

Gravide skal være særligt opmærksomme på at undgå utilsigtet indtagelse, da ACE-hæmmere hos mennesker har vist sig at kunne påvirke fosteret under graviditeten.

Utilsigtet indtagelse, særligt af børn, kan medføre bivirkninger som f.eks. døsighed, kvalme, opkastning og diarré, samt hududslæt.

I tilfælde at utilsigtet indtagelse skal der straks søges lægehjælp og indlægssedlen eller etiketten bør vises til lægen.

Vask hænder efter anvendelse.

Særlige forholdsregler vedrørende beskyttelse af miljøet:

Ikke relevant.

3.6

Hund:

Meget sjælden (< 1 dyr ud af 10.000 behandlede dyr, herunder enkeltstående indberetninger):	Opkastning, diarré Kløe Sløvhed, tegn på udmattelse, anoreksi Ataksi, ukoordinerede bevægelser, Øget kreatinin[1]

[1] Hos hunde med kronisk nyresygdom i starten af behandlingen på grund af benazepril. En moderat stigning i plasmakreatininkoncentrationen efter administration af ACE-hæmmere er forenelig med reduktionen i glomerulær hypertension induceret af disse lægemidler og er derfor ikke nødvendigvis en grund til at stoppe behandlingen i fravær af andre tegn.
Indberetning af bivirkninger er vigtigt, da det muliggør løbende sikkerhedsovervågning af et veterinærlægemiddel. Indberetningerne sendes, helst via en dyrlæge, til enten indehaveren af markedsføringstilladelsen eller til den nationale kompetente myndighed via det nationale indberetningssystem. Se indlægssedlen for de relevante kontaktoplysninger.

3.7 Anvendelse under drægtighed, laktation eller æglægning

Drægtighed og diegivning:

Må ikke anvendes under drægtighed og diegivning.
Laboratorieundersøgelser af rotter har afsløret føtotoksiske virkninger (føtal misdannelse af urinvejene) ved doser som ikke er maternel toksiske.

3.8 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion

Furosemid er hos hunde med hjerteinsufficiens blevet anvendt sammen med benazepril hydroklorid og spironolakton uden nogen kliniske tegn på bivirkninger.

Samtidig administration af veterinærlægemidlet med andre antihypertensive stoffer (som f.eks. kalciumkanalblokkere, β-blokkere eller diuretika), anæstetika eller sedativa kan potentielt have en additiv, hypotensiv effekt.

Samtidig administration af veterinærlægemidlet med andre kaliumbesparende lægemidler (som angiotensionreceptorblokkere, β-blokkere, kalciumkanalblokkere) kan potentielt føre til hyperkaliæmi. (se afsnit 3.5).

Samtidig brug af NSAIDs med veterinærlægemidlet kan reducere dets antihypertensive og natriuretiske effekt og øge serumniveauet af kalium. Derfor skal hunde, som sideløbende behandles med NSAIDs, monitoreres tæt og have korrekt væsketilførsel.

Administration af deoxykortikosteron sammen med veterinærlægemidlet kan føre til en moderat reduktion af spironolaktons natriuretiske effekt (reduktion af natriumudskillelse i urinen).

Spironolakton nedsætter eliminationen af digoksin og hæver derved plasmakoncentrationen af digoksin. Da det terapeutiske indeks for digoksin er meget snævert, er det tilrådeligt meget nøje at monitorere hunde, der både behandles med digoksin og en kombination af benazepril hydroklorid og spironolakton.

Spironolakton kan forårsage både induktion og inhibition af cytokrom P450-enzymer, og kan derfor påvirke metabolismen af andre veterinærlægemidler, der metaboliseres på samme måde. Veterinærlægemidlet bør derfor anvendes med forsigtighed sammen med andre veterinærlægemidler, som inducerer, hæmmer eller metaboliseres af disse enzymer.

3.9 Administrationsveje og dosering

Oral anvendelse.

Veterinærlægemidlets faste kombination bør kun anvendes til hunde, som har behov for, at begge aktive stoffer administreres samtidigt i dette faste forhold.

Tyggetabletterne bør administreres til hunden én gang dagligt med en dosis på 0,25 mg/kg legemsvægt benazepril hydroklorid og 2 mg/kg lgm. spironolakton jf. doseringsskemaet
nedenfor.

Tyggetabletterne bør administreres med foder enten iblandet en lille mængde foder, der gives før resten af hundens foder, eller direkte i selve foderet. Tyggetabletterne indeholder oksekødssmag for at øge palatabiliteten. I et feltstudium udført hos hunde med kronisk valvulær degenerativ sygdom blev tyggetabletterne frivilligt og fuldstændigt indtaget i 92% af tilfældene, uanset om de blev tilbudt med foder eller ej.

Hundens vægt (kg)	**Styrke og antallet af tyggetabletter, der skal administreres:**		
	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, hvis relevant, nødforanstaltninger og modgift)

Efter administration af op til 10 gange den anbefalede dosis (2,5 mg/kg lgm. benazepril hydroklorid og 20 mg/kg lgm. spironolakton) til raske hunde, observeredes dosis-afhængige bivirkninger. (Se afsnit 3.6.)

Daglig overdosering af raske hunde med f.eks. 6 gange (1,5 mg/kg lgm. benazepril hydroklorid og 12 mg/kg lgm. spironolakton) og 10 gange (2,5 mg/kg lgm. benazepril hydroklorid og 20 mg/kg lgm. spironolakton) anbefalet dosis fører til et moderat dosisafhængigt fald i mængden af røde blodceller. Dette moderate fald var dog forbigående, mængden af røde blodceller forblev inden for normalniveauet og fundet ansås ikke for at have klinisk betydning. Dosisafhængig men moderat kompensatorisk, fysiologisk hypertrofi af binyrenes *zona glomerulosa* blev også observeret ved doser, der var 3 gange højere end den anbefalede. Denne hypertrofi synes ikke patologisk og er reversibel efter afbrydelse af behandlingen.

I tilfælde af en hunds utilsigtede indtagelse af mange tyggetabletter af dette veterinærlægemiddel er der ingen specifik antidot eller behandling. Det anbefales at inducere vomitus samt at foretage lavage af ventriklen (afhængig af risikovurdering) og monitorere elektrolytter. Symptomatisk behandling som f.eks. væsketerapi bør ligeledes indledes.

3.11 Særlige begrænsninger og betingelser for anvendelse, herunder begrænsninger for anvendelsen af antimikrobielle og antiparasitære veterinærlægemidler for at begrænse risikoen for udvikling af resistens

Ikke relevant.

3.12 Tilbageholdelsestid(er)

Ikke relevant.

4. FARMAKOLOGISKE OPLYSNINGER

4.1 ATCvet-kode:

QC09BA07

4.2 Farmakodynamiske oplysninger

Spironolakton og dets aktive metabolitter (inklusiv 7-α-thiomethyl-spironolakton og canrenon) fungerer som en specifik antagonist i forhold til aldosteron, og udøver deres effekt ved kompetitiv binding til mineralokortikoid-receptorer, lokaliseret i nyrer, hjerte og blodkar.*)*. I nyrerne inhiberer spironolakton den aldosteron-inducerede natriumretention, hvilket fører til en øget udskillelse af natrium og dermed følgelig vand, samt retention af kalium.
Den renale effekt af spironolakton og dets metabolitter fører til et fald i ekstracellulærvolumen og deraf følgende nedsættelse af preload og tryk i venstre forkammer. Resultatet er en forbedret hjertefunktion.
I det kardio-vaskulære system, forebygger spironolakton de nedbrydende effekter af aldosteron. Selvom den præcise virkningsmekanisme endnu ikke er veldefineret, fremmer aldosteron fibrose af myokardiet, myokardial og vaskulær remodellering og endotelial dysfunktion.
I eksperimentelle hundemodeller blev det påvist, at langtidsterapi med en aldosteron-antagonist forhindrer den progressive dysfunktion af den venstre ventrikel og bremser remodelleringen af venstre ventrikel hos hunde med kronisk hjertesvigt.

Benazepril hydroklorid er et pro-drug, der hydrolyseres *in vivo* til dets aktive metabolit benazeprilat. Benazeprilat er en højst potent og selektiv hæmmer af det angiotensinkonverterende enzym (ACE) og forhindrer således omdannelsen af inaktiv angiotensin I til aktiv angiotensin II. Derfor blokerer det de virkninger, der medieres af angiotensin II bl.a. vasokonstriktion af både vener og arterier og nyrernes tilbageholdelse af natrium og vand.

Veterinærlægemidlet forårsager en langvarig hæmning af aktiviteten af ACE i plasma hos hunde med mere end 95% hæmning ved maksimalt niveau og vedvarende signifikant aktivitet (> 80%) 24 timer efter tildelingen.

Kombinationen af spironolakton og benazepril HCl er gavnlig, da begge påvirker renin-angiotensin-aldosteron-systemet (RAAS) men på forskellige niveauer i kaskaden.

Benazepril forhindrer de ødelæggende effekter af vasokonstriktion og stimulering af aldosteronfrigørelsen ved at hæmme dannelsen af angiotensin II. Aldosteronfrigørelsen er dog ikke fuldt kontrolleret af ACE-hæmmerne, fordi angiotensin II også produceres af ikke-ACE-ruter som chymase (fænomenet kendes som “aldosterongennembrud”). Sekretionen af aldosteron kan også stimuleres af andre faktorer end Angiotensin II især af kaliumforøgelse eller ACTH. For at opnå en mere fuldstændig hæmning af de ødelæggende virkninger af RAAS-overaktivitet, som opstår ved hjerteinsufficiens, kan det derfor anbefales at anvende aldosteron-antagonister som spironolakton sideløbende med ACE-hæmmere for specifikt at blokere aldosteron (uanset kilde) via kompetitiv antagonisme på mineralkortikoidreceptorer. Kliniske studier, der omhandlede overlevelsestid, har vist, at den faste kombination forøgede overlevelsesforventningen hos hunde med kongestiv hjerteinsufficiens med en 89 % reduktion i den relative risiko for kardial dødelighed vurderet i hunde behandlet med spironolakton i kombination med benazepril (som hydroklorid) sammenlignet med hunde behandlet med benazepril (som hydroklorid) alene (dødelighed klassificeredes som død eller euthanasi pga. hjerteinsufficiens). Det muliggjorde også en hurtigere forbedring af hoste ogaktivitetsniveau og en langsommere forringelse af hjertelyde og appetit.

En moderat forøgelse i aldosteron-blodniveauet kan observeres hos dyr, som behandles. Det menes at skyldes aktivering af feedback-mekanismer uden skadelige kliniske konsekvenser. Der kan forekomme en dosisafhængig hypertrofi af binyrernes *zona glomerulosa* ved høje doser. I et feltstudium udført hos hunde med kronisk degenerativ valvulær sygdom viste 85,9% af hundene god kompliance i forhold til behandlingen (administration af over 90% af de ordinerede tyggetablettter var vellykket) over en tre måneders periode.

4.3 Farmakokinetiske oplysninger

Farmakokinetikken for spironolakton er baseret på dennes metabolitter, da spironolakton selv er meget ustabil ved prøvetagning.

Optagelse

Efter oral administration af spironolakton til hunde, er det vist, at de tre metabolitter når et niveau på 32 til 49 % af den administrerede dosis. Foder øger biotilgængeligheden til 80-90 %. Efter oral administrering af 2 til 4 mg/kg øges absorptionen lineært indenfor måleområdet.

Der observeredes ingen akkumulering efter indgivelse af adskillige orale doser på 2 mg spironolakton (med 0,25 mg benazepril hydroklorid pr. kg) i 7 på hinanden følgende dage. For de primære metabolitter, 7-α-thiomethyl-spironolakton og canrenon opnås i ligevægt gennemsnitlige C_{max}-værdier på 324 mcg/l og 66 µg/l henholdsvis 2 og 4 timer efter dosering. Ligevægtsforhold indtræder på dag 2.

Efter oral administration af benazepril opnås maksimalkoncentration hurtigt og falder hastig, da det aktive stof via leverenzymer delvis metaboliseres til benazeprilat. Uforandret benazepril og hydrofile metabolitter udgør resten. Den systemiske biotilgængelighed er ufuldstændig pga. ufuldstændig absorption og førstepassagemetabolisme. Der er ingen signifikant forskel i farmakokinetikken af benazepril, uanset om benazepril (som hydroklorid) administreres med foder eller til fastende hunde.

Efter adskillige orale doser på 0,25 mg benazepril hydroklorid pr. kg (med 2 mg spironolakton pr. kg) i 7 på hinanden følgende dage opnåedes en maksimal benazeprilat-koncentration (C_{max} = 52,4 ng/ml) med en T_{max} på 1,4 time.

Fordeling
Det gennemsnitlige distributionsvolumen for 7-α-thiomethyl-spironolakton og canrenon er henholdsvis ca.153 liter og 177 liter.
Den gennemsnitlige opholdstid (MRT) for metabolitterne spænder fra 9-14 timer, og de distribueres fortrinsvis til mavetarmkanal, nyrer, lever og binyrer.

Benazepril og benazeprilat fordeles hurtigt hovedsageligt i lever og nyrer.

Biotransformation
Spironolakton metaboliseres hurtigt og fuldstændigt i leveren til dets aktive metabolitter, 7-α-thiomethyl-spironolakton og canrenon, der er de primære metabolitter hos hunden. Efter co-administration af spironolakton (2 mg/kg lgm.) og benazepril hydroklorid (0,25 mg/kg lgm.) var den terminale plasmahalveringstid (t) hhv. 7 timer og 6 timer for canrenon og 7-α-thiomethyl-spironolakton.

Benazeprilatkoncentrationerne aftager bifasisk: den initiale hurtige fase repræsenterer elimination af det ubundne aktive stof, mens den terminale fase afspejler frigørelse af benazeprilat, som var bundet til ACE – især i væv. Efter co-administration af spironolakton (2 mg/kg lgm.) og benazepril hydroklorid (0,25 mg/kg lgm.) er plasmahalveringstiden (t) for benazeprilat 18 timer. Benazepril og benazeprilat er i stort omfang bundet til plasmaproteiner – forekomsten i væv er især i lever og nyre.

Gentagen administration af benazepril fører til moderat bioakkumulering af benazeprilat. Ligevægt opnås inden for få dage.

Elimination
Spironolakton udskilles hovedsageligt via dets metabolitter. Plasmaclearance for canrenon og 7-α-thiomethyl-spironolakton er hhv. 1,5 l/time/kg lgm. og 0,9 l/time/kg lgm. Efter oral administration af radioaktivt mærket spironolakton til hunde blev 70 % af dosis genfundet i fæces og 20 % i urinen.

Benazepril udskilles hos hunde via biliær og urinær ekskretion. Benazeprilats plasmaclearance påvirkes ikke hos hunde med nedsat nyrefunktion, og derfor er det ikke nødvendigt at justere benazepril-dosisen i tilfælde af nyreinsufficiens.

5. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER

5.1 Væsentlige uforligeligheder

Ikke relevant.

5.2 Opbevaringstid

Opbevaringstid for veterinærlægemidlet i salgspakning: 2 år.
Holdbarhed efter første åbning af den indre emballage: 6 måneder

5.3 Særlige forholdsregler vedrørende opbevaring

Der er ingen særlige krav vedrørende opbevaringsforhold for dette veterinærlægemiddel.

5.4 Den indre emballagens art og indhold

Hvidt plastglas (HDPE) med børnesikring i en kartonæske.

Pakningstørrelse: 30 eller 90 tyggetabletter af 2,5 mg/20 mg, 5 mg/40 mg eller 10 mg/80 mg.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

5.5 Særlige forholdsregler vedrørende bortskaffelse af ubrugte veterinærlægemidler eller affaldsmaterialer fra brugen heraf

Lægemidler må ikke bortskaffes sammen med spildevand eller husholdningsaffald.

Benyt returordninger ved bortskaffelse af ubrugte veterinærlægemidler eller affaldsmaterialer herfra i henhold til lokale retningslinjer og nationale indsamlingsordninger, der er relevante for det pågældende veterinærlægemiddel.

6. NAVN PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Ceva Santé Animale

7. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-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 TILLADELSE

Dato for første markedsføringstilladelse: 23/07/2012

9. DATO FOR SENESTE ÆNDRING AF PRODUKTRESUMÉET

{DD/MM/ÅÅÅÅ}