## 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:

**Aktiva substanser:**

| | **Benazeprilhydroklorid (HCl)** (benazeprili HCl) | **Spironolakton** (spironolactonum) |
|---|---|---|
| Cardalis 2,5 mg/20 mg tuggtabletter | 2,5 mg | 20 mg |
| Cardalis 5 mg/40 mg tuggtabletter | 5 mg | 40 mg |
| Cardalis 10 mg/80 mg tuggtabletter | 10 mg | 80 mg |

Hjälpämnen:

| **Kvalitativ sammansättning av hjälpämnen och andra beståndsdelar** |
|---|
| Laktosmonohydrat |
| Cellulosa, mikrokristallin |
| Povidon K30 |
| Artificiell biffarom |
| Komprimerat socker |
| Krosspovidon |
| Magnesiumstearat |

Brun, smaksatt avlång tuggtablett med brytskåra. Tuggtabletten kan delas i två lika stora delar.

## 3. KLINISKA UPPGIFTER

### 3.1 Djurslag

Hund

### 3.2 Indikationer för varje djurslag

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

### 3.3 Kontraindikationer

Använd inte under dräktighet och laktation (se avsnitt 3.7)
Använd inte till avelshundar eller hundar tänkta att användas i avel.
Använd inte till hundar med hypoadrenokorticism, hyperkalemi eller hyponatremi.
Använd inte samtidigt med icke-steroida antiinflammatoriska läkemedel, NSAID till hundar med nedsatt njurfunktion.
Använd inte vid överkänslighet mot ACE-hämmare eller något innehållsämne.
Använd inte vid minskad hjärtminutvolym beroende på aortastenos eller pulmonell stenos.

### 3.4 Särskilda varningar

Inga.

## 3.5 Särskilda försiktighetsåtgärder vid användning

Särskilda försiktighetsåtgärder för säker användning till avsedda djurslag:

Njurfunktion samt serumkaliumnivå ska 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, eftersom risken för hyperkalemi kan öka vid behandling med detta läkemedel.
Ska 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, ska 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 ska undvika kontakt med läkemedlet.

Gravida kvinnor ska 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.

Särskilda försiktighetsåtgärder för skydd av miljön:

Ej relevant.

## 3.6 Biverkningar (frekvens och allvarlighetsgrad)

Hund:

| | |
|---|---|
| Mycket sällsynta<br><br>(Färre än 1 av 10 000 behandlade djur, enstaka rapporterade händelser inkluderade): | Kräkning, diarré<br>Klåda<br>Letargi, trötthet, anorexi<br>Ataxi, bristande koordination<br>Förhöjt kreatinin[1] |

[1]Kan förekomma i början av behandlingen hos hundar med kronisk njursjukdom, på grund av verkningsmekanismen hos benazepril. 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.

Det är viktigt att rapportera biverkningar. Det möjliggör fortlöpande säkerhetsövervakning av ett läkemedel. Rapporter ska, företrädesvis via en veterinär, skickas till antingen innehavaren av godkännande för försäljning eller till den nationella behöriga myndigheten via det nationella rapporteringssystemet. Se bipacksedeln för respektive kontaktuppgifter.

### 3.7 Användning under dräktighet, laktation eller äggläggning

Dräktighet och laktation:

Ska 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.

### 3.8 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 läkemedlet och andra blodtryckssänkande substanser (som calciumkanalblockerare, ß-blockerare eller diuretika), anestetika eller sedativa kan möjligen leda till en ökning av den blodtryckssänkande effekten.
Samtidig behandling med läkemedlet och andra kaliumsparande behandlingar (som ß-blockerare, calciumkanalblockerare, angiotensinreceptorblockerare) kan potentiellt leda till hyperkalemi (se 3.5).

Samtidig behandling med 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 läkemedlet noga monitoreras och hydreras.

Samtidigt behandling med 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 spironolaktion 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 läkemedlet användas med försiktighet tillsammans med andra veterinärmedicinska produkter som inducerar, inhiberar eller metaboliseras av dessa enzymer.

### 3.9 Administreringsvägar och dosering

Oral användning.
Detta kombinationsläkemedel ska enbart ges till hundar som behöver båda aktiva substanser i dessa fasta doser givna tillsammans.
Tuggtabletterna ska 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.
Tuggtabletterna ska administreras tillsammans med foder. Tuggtabletten kan antingen blandas med en liten mängd foder som ges direkt före den ordinarie utfodringen, eller tillsammans med den ordinarie måltiden. Tuggtabletterna innehåller biffarom för att förbättra smakligheten och i en fältstudie genomförd på hundar med kronisk degenerativ klaffsjukdom togs tuggtabletterna frivilligt och åts upp helt och hållet i 92% av fallen vid tablettgiva med eller utan foder.

| **Hundens kroppsvikt (kg)** | **Styrka samt antal tuggtabletter:** | | |
|---|---|---|---|
| | **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 |

### 3.10 Symtom på överdosering (och i tillämpliga fall akuta åtgärder och 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 3.6).
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 tuggtabletter.
Inducera kräkning, magskölj (efter riskbedömning) samt monitorera elektrolyter.
Symtomatisk behandling som vätsketerapi skall också insättas.

### 3.11 Särskilda begränsningar för användning och särskilda villkor för användgning, inklusive begränsningar av användningen av antimikrobiella och antiparasitära läkemedel för att begränsa risken för utveckling av resistens

Ej relevant.

### 3.12 Karenstider

Ej relevant.

## 4. FARMAKOLOGISKA UPPGIFTER

### 4.1 ATCvet-kod:

QC09BA07

### 4.2 Farmakodynamik

Spironolakton inklusive metaboliter (inbegripet 7-α-tiometyl-spironolakton och kanrenon) verkar som specifika aldosteronantagonister och utövar effekt genom kompetetiv 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.
Läkemedlet 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 mineralkortikoidreceptorerna. 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 tuggtabletter administrerade) under en tremånaders period.

## 4.3 Farmakokinetik

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 och 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 mikrogram/l och 66 mikrogram/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 den aktiva substansen delvis metaboliseras av leverenzymer 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 (Cmax 52,4 ng/ml)inom 1,4 timmar (Tmax 1,4 tim.).

Distribution
Medeldistributionsvolymen för 7α-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-tiometyl-spironolakton 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 (t½) 7 timmar för canrenon och 6 timmar för 7- α-thiomethyl-spironolakton.
Benazeprilatkoncentrationer minskar bifasiskt: initialfasen representerar elemineringen av fri aktiv substans, 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 halveringstidenför benazeprilat (t½) 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. Plasmaclearence för kanrenon är 1,45±0,39 l/h/kg kroppsvikt och 0,89±0,44 l/h/kg kroppsvikt för 7-α-tiometyl-spironolakton.
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. Clearence för benazeprilat påverkas inte hos hundar med nedsatt njurfunktion varför dosen ej behöver justeras för fall med njursvikt.

## 5. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

### 5.1 Viktiga inkompatibiliteter

Ej relevant.

### 5.2 Hållbarhet

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

### 5.3 Särskilda förvaringsanvisningar

Inga särskilda förvaringsanvisningar.

### 5.4 Inre förpackning (förpackningstyp och material)

Vit plastburk (HDPE) med barnskyddande förslutning förpackad i en pappkartong.
Förpackningsstorlek: 30 och 90 tuggtabletter á 2,5 mg/20 mg, 5 mg/40 mg eller 10 mg/80 mg.
Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

### 5.5 Särskilda försiktighetsåtgärder för destruktion av ej använt läkemedel eller avfall efter användningen

Läkemedel ska inte kastas i avloppet eller bland hushållsavfall.
Använd retursystem för kassering av ej använt läkemedel eller avfall från läkemedelsanvändningen i enlighet med lokala bestämmelser.

## 6. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Ceva Santé Animale

## 7. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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

## 8. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE

Datum för första godkännandet: 23/07/2012

## 9. DATUM FÖR SENASTE ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

{DD/MM/ÅÅÅÅ}

## 10. KLASSIFICERING AV DET VETERINÄRMEDICINSKA LÄKEMEDLET

Receptbelagt läkemedel.

Utförlig information om detta läkemedel finns i unionens produktdatabas (https://medicines.health.europa.eu/veterinary)