



#### Myntiluvanhaltija:

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



#### Erån vapauttamisesta vastaavat valmistajat:

Ceva Santé Animale, Z.I. Très le Bois, 22600 Loudéac, Ranska

Catalent Germany Schorndorf GmbH, Steinbeisstrasse 2, 73614 Schorndorf, Saks

**VAIKUTTAVAT JA MUUT AINEET:** Jokainen purutabletti sisältää: Katso taulukko tämän pakkauselosteessa. Tabletti on suun kautta nautittava, ruskea, pitkulainen, siinä on jakoviiva ja se on pureskeltava.

**KÄYTTÖAIHEET:** Kroonisesta degeneratiivisesta läppäsairaudesta johtuvan kongestiivisen sydämen vajaatoiminnan hoito koirilla silloin, kun samanaikainen nesteponstehoito on tarkoituksenmukainen.

**VASTA-AIHEET:** Ei saa käyttää tiineyden tai imetyksen aikana (katso kohta ”Tiineys ja imetus”). Ei saa käyttää sitoskoirille tai siitukseen tarkoitetuille koirille. Ei saa käyttää koirille, joilla on lisämunaisten vajaatoiminta, hyperkalemia (veren kaliumrunsaus) tai hyponatremia (veren natriumvajaus). Ei saa antaa yhdessä steroideihin kuulumattomien tulehduskipulääkkeiden (NSAID) kanssa koirille, joilla on munuaisten vajaatoiminta. Ei saa käyttää, jos esiintyy yliherkkyttä angiotensiiniä muuttavasta entsyymin (ACE-estäjät) estäjälle tai millekään apuaineelle. Ei saa käyttää, jos on todettu sydämen vajaatoiminta, joka johtuu aortan tai keuhkojen ahtaumasta.

**HAITTAIVAIKUTUKSET:** Oksentelua, ripulua, kutinaa, unisuutta, ruokahaluttomuutta, hapanoivaa liikettä, koordinaatiohäiriötä ja upumuksen merkkejä on raportoitu hyvin harvoin. Benatseprilli saattaa hyvin harvinaisissa tapauksissa aiheuttaa suurentunutta plasman kreatiniinipitoisuutta koirilla, joilla on pitkäaikainen munuaissairaus. Plasman kreatiniinipitoisuuden kohtalainen suureneminen ACE-estäjänannon jälkeen on yhteneväistä sen kanssa, että nämä aineet alentavat munuaisten hiussuonenkerästen kohonnutta verenpainetta. Hoitoa ei siis välttämättä tarvitse lopettaa pitoisuuden suurenemisen vuoksi, jos muita merkkejä ei ole.

Haittavaikutusten esiintyvyys määritellään seuraavasti:

- hyvin yleinen (useampi kuin 1/10 hoidettua eläintä saa haittavaikutuksen)
- yleinen (useampi kuin 1 mutta alle 10/100 hoidettua eläintä)
- melko harvinainen (useampi kuin 1 mutta alle 10/1000 hoidettua eläintä)
- harvinainen (useampi kuin 1 mutta alle 10/1000 hoidettua eläintä)

- hyvin harvinainen (alle 1/10.000 hoidettua eläintä, mukaan lukien yksittäiset ilmoitukset).

Jos havaitset haittavaikutuksia, myös sellaisia joita ei ole mainittu tässä pakkauselosteessa, tai olet sitä mieltä että lääke ei ole tehonnut, ilmoita asiasta eläinlääkärillesi.

#### KOHDE-ELÄINLAJIT:

Koira.

**ANNOSTUS, ANTOREITIT JA ANTOTAVAT KOHDE-ELÄINLAJITTAIN:** Tätä yhdistelmävalmistetta tulee antaa vain koirille, jotka tarvitsevat molempia vaikutuvia aineita annettuina samanaikaisesti tällä määräämällänsä. Suun kautta. Cardalis<sup>®</sup>-purutabletteja tulisi antaa koiralle kerran päivässä 0,25 mg/kg benatsepriliihydrokloridia ja 2 mg/kg spironolaktonia tässä pakkauselosteessa olevan annostustaulukon mukaisesti.

**ANNOSTUSOHJEET:** Tabletit tulisi antaa joko sekoitettuna pienen koiralle annettavaan ruokamäärään juuri ennen pääruoka-annosta tai itse ruoka-annoksen seassa. Tabletit sisältävät nauttanlin makeista mausta, jotta tabletit ovat maukkaita. Degeneratiivisesta läppäsairaudesta kärsiville koirille tehty kettätutkimus osoitti, että koirat nauttivat tabletit vapaaehtoisesti kokonaan 92% antokerroista annettaessa tabletti ruoan kanssa tai ilman ruoka.

**VAROAIKA (VAROAJAT):** Ei oleellinen.

**SÄILYTYSOLOSUHTTEET:** Ei lasten näkyville eikä ulottuville. Tämä lääkevalmiste ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita. Älä käytä tätä eläinlääkevalmistetta viimeisen käyttöpäivämäärän jälkeen, joka on ilmoitettu pullossa. Avatun pakkauksen kesto aika ensimmäisen avaamisen jälkeen: 6 kuukautta.

#### ERITYISVAROITUKSET

**Eläimiä koskevat erityiset varoimet:** Munuaisten toiminta ja seerumin kaliumpitoisuus on määritettävä ennen kuin hoito benatseprilillä ja spironolaktonilla aloitetaan, varsinkin koirilla, joilla saattaa olla hypoadeenokortisismi, hyperkalemia tai hyponatremia. Tällä lääkeaine yhdistelmällä suoritetuissa kliinisissä kokeissa koirilla ei havaittu hyperkalemian esiintyvyyden lisääntymistä, toisin kuin ihmisillä. Munuaisten toiminnan ja seerumin kaliumpitoisuuden säännöllistä seuranta suositellaan kuitenkin koirille, joilla on munuaisten vajaatoiminta, sillä niillä saattaa esiintyä lisääntyneen hyperkalemian vaara tällä valmistella hoidettaessa. Spironolaktonin antiandrogeneenisestä (uroshormonia vastainan) vaikutuksesta johtuen tällä eläinlääkevalmistetta ei suositella kasveille koirille. Kohde-eläimille tehdyssä turvallisuustutkimuksessa havaittiin kastronattomilla uroskoirilla ohimenevä eturauhasten surkastumista hoidettaessa spironolaktonin suositellulla annoksella. Valmistetta on käytettävä varoen koirilla, joilla on maksan vajaatoiminta, koska se voi muuttaa spironolaktonin muuntumista maksassa.

**Erityiset varoimenpiteet, joita eläinlääkevalmistetta antavan henkilön on noudatettava:** Henkilöiden, jotka ovat yliherkkiä benatseprilille tai spironolaktonille, tulee välttää kosketusta eläinlääkevalmisteen kanssa. Raskaana olevien naisten tulisi erityisesti välttää vahingossa suun kautta tapahtuvaa altistusta, koska ACE-estäjän on todettu vaikuttavan syntymättömään lapseen. Valmisteen nieleminen vahingossa saattaa etenkin lapsilla aiheuttaa haittavaikutuksia kuten uneliaisuutta, pahoinvointia ja oksentelua ja ripulua, sekä ihottumaa. Jos vahingossa nielet valmistetta, käänny välittömästi lääkärin puoleen ja näytä hänelle pakkauseloste tai myyntipäälys. Pese kädet käytön jälkeen.

**Tiineys ja imetus:** Älä käytä tiineyden tai imetyksen aikana. Siköille myrkyllisiä vaikutuksia (sikön virtsateiden epämuodostuma) on todettu benatseprilikutkimuksissa laboratorioeläimillä (kassa) pitoisuusilla, jotka eivät vahingoita emää.

**Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteen kanssa sekä muut yhteisvaikutukset:** Furosemidia on käytetty tämän benatsepriliihydrokloridi- ja spironolaktoniyhdistelmän kanssa koirilla, joilla on sydämen vajaatoiminta ilman kliniisiä merkkejä haitallisista yhteisvaikutuksista. Eläinlääkevalmisteen samanaikainen anto muuten verenpainetta alentavien aineiden (esim. kalsiumkanavaalpaajat, beetasalpaajat tai diureetit), nukuksen, rauhoitusaineiden kanssa saattaa mahdollisesti johtaa lisääntyneeseen verenpaineen alenemiseen. Tämän eläinlääkevalmisteen samanaikainen anto muun kaliumia säästävän lääkeyteen (kuten beetasalpaajat, kalsiumkanavaalpaajat, angiotensiiniresptorin salpaajat) kanssa saattaa mahdollisesti johtaa hyperkalemiaan (katso kohta ”Käyttöön liittyvät erityisvaroimet eläimillä”). Tämän eläinlääkevalmisteen samanaikainen käyttö NSAID:ien kanssa saattaa vähentää sen verentoimittavien vaikutusten ja lisää natriumineritystä ja seerumin kaliumpitoisuutta. Siksi koiria, joita hoidetaan samanaikaisesti jollain NSAID:lla, tulisi seurata tarkkaan ja niiden nestetasapainosta tulisi huolehtia. Deoksikortikosteronin ja aldosteronin kanssa saattaa saattaa spironolaktonin natriureettisten vaikutusten (virtsan natriumierityksen väheneminen) lievään vähentymiseen. Spironolaktoni vähentää digoksiinin poistumista ja lisää siten digoksiinin pitoisuutta plasmassa. Koska digoksiinin terapetuisen indeksi on hyvin kapea, on suositeltavaa seurata tarkkaan koiria, jotka saavat sekä digoksiinin että benatsepriliihydrokloridin ja spironolaktonin yhdistelmää. Spironolaktoni saattaa aiheuttaa sekä sytokromi P450-entsyymien induktion että eston ja voi tätä kautta vaikuttaa näitä metaboliareittejä käyttävien lääkkeiden metaboliaan. Siksi valmistetta tulisi käyttää varoen muiden eläinlääkevalmisteiden kanssa, jotka insoisivat tai estävät näitä entsyymejä tai joita nämä entsyymit metaboloivat.

**Yliannostus (oireet, hätätoimenpiteet, vastaläkkeet):** Kun terveille koirille annettiin suositusannokseen verrattuna 10-kertainen annos (painokiloa kohti 2,5 mg benatsepriliihydrokloridia, 20 mg spironolaktonia), havaittiin annoksesta riippuvia haittavaikutuksia (katso kohta ”Haittavaikutukset”). Terveille koirille annetut päivittäiset yliannostukset eli 6-kertainen (painokiloa kohti 1,5 mg benatsepriliihydrokloridia ja 12 mg spironolaktonia) ja 10-kertainen (painokiloa kohti 2,5 mg benatsepriliihydrokloridia ja 20 mg spironolaktonia) suositeltuun annokseen verrattuna, johti vähäiseen annoksesta riippuvaaseen punasolutilavuuden laskuun. Tämä hyvin lievä lasku oli kuitenkin ohimenevä, punasolutilavuus pysyi normaalaisissa rajoissa ja löydöt ei pidetty klinisesti merkittävänä. Havaittiin myös lisämunaisten keräsvyöhykkeen (zona glomerulosa) annoksesta riippuvaista, mutta lieviä kompensatorisia fysiologisia liikkavastuuja 3-kertaisilla ja suuremmilla annoksilla suositeltuun annokseen verrattuna. Tämä liikkavastuu ei näyttäytynyt mihinkään sairausprosessiin ja sen havaittiin palautuvan hoidon keskeyttämisän jälkeen. Jos koira on vatsatyn vahingossa liian monta Cardalis<sup>®</sup>-purutablettiä, erityistä vastailääkettä tai hoitokeinoa ei ole. Siksi suositellaan oksennuttamista tai syönhuuhtelua (riskiarvion perusteella) ja elektrolyyttien seurantaa. Lisäksi tulisi antaa oireenmukaisia hoitoa, esim. nestehoitoa.

**ERITYISET VAROIMET KÄYTTÄMÄTTÖMÄN VALMISTEEN TAI LÄÄKEJÄTTEEN HÄVITTÄMISEKSI:** Kysy käyttämättömien lääkkeiden hävittämisestä eläinlääkäritäsi tai apteekista. Nämä toimenpiteet on tarkoitettu ympäristön suojelemiseksi.

**PÄIVÄMÄÄRÄ, JOLLOIN PAKKAUSSELOSTE ON VIIMEKSI HYVÄKSYTTY:** Tätä eläinlääkevalmistetta koskevia yksityiskohtaisia tietoja on saatavilla Euroopan lääkeviraston verkkosivuilla osoitteessa: <http://www.ema.europa.eu>.

#### MUUT TIEDOT

**Pakkaukset:** Tabletit toimitetaan pahvirasiaan pakatuissa 30 tai 90 tablettiä sisältävissä pulloissa, joissa on turvasuljin. Kaikkia pakkaukokoja ei välttämättä ole markkinoilla.

**Farmakodynamiikka:** Spironolaktoni ja sen aktiiviset metaboliitit (joihin kuuluvat 7- $\alpha$ -tietomyyli-spironolaktoni ja kanrenoni) toimivat spesifisnä aldosteroniantagonisteina sitoutumalla kilpailevasti munuaississa, sydämissä ja verisuonissa sijaitseviin mineralokortikoidireseptoreihin. Munuaississa spironolaktoni estää aldosteronin aiheuttaman natriumin pidätyksen ja siitä johtuvan natriumpitoisuuden nousun, veden erityksen lisääntymisen ja kaliumin pidätyksen. Seurauksena on solunulkoisen nestetilavuuden pieneneminen, mikä vähentää sydämen esikuormitusta ja vasemman eteisen painetta. Tuloksena on sydämen toiminnan tehostuminen. Spironolaktoni ehkäisee aldosteronin vahingollisia vaikutuksia sydän- ja verenkierrotjärjestelmään. Aldosteroni lisää sydänlihaksen fibroosia, sydänlihaksen ja verisuonten uudelleen muotoutumista (remodelling) ja endoteelin toimintahäiriötä, vaikka sen toiminnan tarkkaa mekanismia ei vielä tarkasti tunneta. Koirilla tehdyissä kokeellisissa malleissa on osoitettu, että pitkäaikainen aldosteroniantagonistihoido ehkäisee vasemman kammion etenevää toimintahäiriötä ja vasemman kammion uudelleen muotoutumista koirilla, joilla on krooninen sydämen vajaatoiminta. Benatsepriliihydrokloridi on aiholiolääke, joka hydrolysoituu *in vivo* aktiiviseksi metaboliitiksi, benatseprilaatiksi. Benatseprilaatti on hyvin voimakas ja selektiivinen angiotensiiniä muuttava entsyymi (ACE) estäjä ja siksi se estää inaktiivisen angiotensiini In muuttamisen aktiiviseksi angiotensiini IIksi. Siksi se salpaa angiotensiini II:n välittämät vaikutukset, mukaan lukien sekä lasimojen että valtimojen supistuminen, munuaisten suoritama natriumin ja veden pidätys. Valmistee saa koirilla aikaan pitkäkestoisen plasman ACE-aktiivisuuden eston, joka on huipussaan yli 95% ja merkittävät vaikutus (> 80%) kestää 24 tuntia annon jälkeen. Spironolaktoni- ja benatsepriliiyhdistelmä on hyödyllinen, koska molemmat vaikuttavat reniini-angiotensiini-aldosteroni-järjestelmän (RAAS), mutta eri kohtain tapahtumissajassaa. Estämällä angiotensiini II:n muodostumista benatseprilii ehkäisee verisuonten supistumisen vahingollisia vaikutuksia ja aldosteronin vapautumisen stimulaatiota. ACE-estäjät eivät kuitenkaan täysin ehkäise aldosteronin vapautumista, koska angiotensiini-III:ta muodostuu myös ei-ACE-tapahtumassarjassa kuten myöskin avulla (ilmiö nimeltään ”aldosterone breakthrough”). Aldosteronin eritystä voivat stimuloida myös muut tekijät kuin angiotensiini-II, kuten kohonnut K<sup>+</sup>- tai ACTH-pitoisuus. Jotta saataisiin sydämen vajaatoiminnan aikana tapahtuvan RAAS-järjestelmän yliaktiivisuuden vahingollisten vaikutusten täydellisempi esto, suositellaan aldosteroniantagonistien käyttöä, kuten spironolaktonia samanaikaisesti ACE-estäjien kanssa salpaamaan erityisesti aldosteronin aktiivisuutta (lähteestä riippumatta) mineralokortikoidireseptoreissa antagonisimikilpailun avulla. Eloonjäämisaijaa selvittäneet kliiniset tutkimukset osoittivat, että lääkeaineyhdistelmä lisäsi odotettavissa olevaa elinikää koirilla, joilla oli kongestiivinen sydämen vajaatoiminta. Sydänkuoliisuuden suhteellinen riski väheni 89%:lla koirilla, joita oli hoidettu spironolaktoni-benatseprilii(hydrokloridi) yhdistelmällä verrattuna koiriin, joita oli hoidettu ainoastaan benatseprilii(hydrokloridilla) (kuolleisuus luokiteltiin kuoleman tai eutanasiaksi sydämen vajaatoiminnan vuoksi). Yskä ja aktiivisuus paraniivat myös nopeammin ja sydänäänteen ja ruokahalun huononeminen tapahtui hitaammin. Hoidetuilla eläimillä voidaan todeta lievästi kohonnut veren aldosteronipitoisuus. Tämän arvellaan johtuvan takaisinnykkennän käynnistymisestä ilman vahingollisia kliinisiä vaikutuksia. Korkeilla annoksilla saattaa esiintyä annosriippuvia lisämunaisten keräsvyöhykkeen liikkavastuuja. Degeneratiivisesta läppäsairaudesta kärsivillä koirilla tehdyssä kettätutkimuksessa 85,9%:lla koirista todettiin hyvä hoitomyöntyyvyys (≥ 90% määrätystä tableteista annettiin onnistuneesti) kolmen kuukauden jakson kuluessa.

**BIIVIRKINGER:** Oppkast, diaré, kløe, døsighet (letargi), tap av matlyst (anoreksi), mangel på frivillig koordinering av muskelbevegelser (ataksi), dårlig koordinasjon eller tegn på tretthet (fatigue) har blitt rapportert i svært sjeldne tilfeller. Hos hunder med kronisk nyresykdom kan benazepril øke kreatininkonsentrasjonen i plasma ved behandlingsstart i svært sjeldne tilfeller. En moderat økning i kreatininkonsentrasjoner i plasma etter administrasjon av ACE-hemmere er ovenstående med reduksjonen av høyt blodtrykk i nyrens glomeruli (glomerulær hypertensjon) indusert av disse midlene, og det er derfor ikke nødvendigvis grunn til å stanse behandlingen ved fravær av andre tegn. Frekvensen av bivirkninger angis etter følgende kriterier:

- Svært vanlige (flere enn 1 av 10 behandlede dyr får bivirkning(er))
- Vanlige (flere enn 1 men færre enn 10 av 100 behandlede dyr)
- Mindre vanlige (flere enn 1 men færre enn 10 av 1000 behandlede dyr)
- Sjeldne (flere enn 1 men færre enn 10 av 10 000 behandlede dyr)
- Svært sjeldne (færre enn 1 av 10 000 behandlede dyr, inkludert isolerte rapporter).

Hvis du legger merke til noen bivirkninger, også slike som ikke allerede er nevnt i dette pakningsvedlegget, eller du tror at legemidlet ikke har virket, bør dette meldes til din veterinær.

**DYREARTER SOM PREPARATET ER BEREGNET TIL (MÅLARTER):** Hund.

**DOSERING FOR HVER MÅLART, TILFØRSELSVEI(ER) OG TILFØRSELSMÅTE:** Dette kombinasjonspreparatet skal bare brukes til hunder som har behov for begge virkestoffene samtidig og i dette preparatets doseforhold. Oral bruk (gis via munnen). Cardalis<sup>®</sup> tyggetabletter skal gis til hunden én gang daglig med en dosering på 0,25 mg/kg kroppsvekt benazeprilhydroklorid (HCl) og 2 mg/kg kroppsvekt spironolakton, i henhold til følgende doseringstabell, i henhold til doseeringstabellen som finnes på slutten av denne pakningsvedlegget.

**OPPLYSNINGER OM KORREKT BRUK:** Tablettene skal gis 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 hos hunder med kronisk degenerativ valvulær sykdom, ble tablettene frivillig og fullstendig spist opp i 92% av tilfellene da de ble gitt enten med eller uten mat.

**SPEISIELLE FORHOLDSREGLER VEDRØRENDE OPPBEVARING:** Oppbevares utilgjengelig for barn. Dette veterinærpreparatet krever ingen spesielle oppbevaringsbetingelser. Bruk ikke dette veterinærpreparatet etter den utløpsdatoen som er angitt på flasken. Holdbarhet etter anbrudd av beholder: 6 måneder.

#### SPEISIELLE ADVARSLER

**Spesielle forholdsregler for bruk til dyr:** Nyrefunksjonen og kaliumnivået i serum bør vurderes før behandling med benazepril (hydroklorid) og spironolakton startes, spesielt hos hunder som kan lide av hypoadeenokortisisme, hyperkalemi eller hyponatremi. I motsetning til hos mennesker; ble det i kliniske undersøkelser i hund ikke observert økt forekomst av hyperkalemi med denne kombinasjon. Hos hunder med redusert nyrefunksjon anbefales det imidlertid å kontrollere nyrefunksjon og kaliumnivå i serum regelmessig fordi det foreligger en økt risiko for hyperkalemi. Fordi spironolakton har en antiandrogen effekt, er det fratrådet å gi veterinærpreparat til hunder i vekst. Reversibel atrofi av prostata hos ukastrerte hannhunder behandlet med spironolakton ble observert i en studie vedrørende sikkerhet hos hund ved anbefalt dose. Preparatet bør brukes med forsiktighet hos hunder med nedsatt nyrefunksjon fordi det kan virke inn på den høye hepatiske biotransformasjonen av spironolakton.

**Spesielle forholdsregler for kontakten med håndterer veterinærpreparatet:** Personer med kjent hypersensitivitet overfor benazepril eller spironolakton bør unngå kontakt med veterinærpreparatet. Gravidt 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.

**Drekthet og diegiving:** Skal ikke brukes under drekthet og laktasjon. Embryotoksiske effekter (misdannelse av fosterets urinveier) ble påvist i studier hvor benazepril ble gitt til forsøksdyr (rotter) i doser som ikke er giftig for moderdyret.

**Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon:** Hos hunder med hertesvikt har furosemid blitt benyttet sammen med denne kombinasjonen av benazepril (hydroklorid) og spironolakton uten klinisk påvisbare bivirkninger. Samtidig administrering av dette veterinærpreparatet og andre blodtrykksenkende midler (som kalsiumkanal-blokkere, betablokkere eller vanndrivende midler), anestetika eller beroligende midler kan potensielt medføre additive hypotensive effekter. Samtidig administrering av dette veterinærpreparatet og andre kaliumsparende behandlinger (som betablokkere, kalsiumkanal-blokkere, angiotensin reseptorblokkere) kan potensielt føre til hyperkalemi (se avsnitt ”Spesielle forholdsregler for bruk til dyr”). Dersom NSAIDs gis sammen med dette veterinærpreparatet, kan preparatets blodtrykksenkende- og natriuretiske effekt reduseres med 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 i blodtrykket og 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 veterinærpreparater som induserer, hemmer, eller blir metabolisert av disse enzymer.

**Overdosering (symptomer, førstehjelp, antidot):** 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 avsnitt ”Bivirkninger”. Daglige overdoseringer av friske 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 i erytrocyttvolumet. Denne meget svake nedgangen var imidlertid forbående, 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 å se mange Cardalis<sup>®</sup> tyggetabletter (avhengig av risikovurderingen) og overvåke elektrolytter. Symptomatisk behandling, som væsketerapi bør gis, deretter.

**SÆRLIGE FORHOLDSREGLER FOR HÅNDTERING AV UBRUKT LEGEMIDDEL, RESTER OG EMBALLASJE**  
Spør veterinæren eller på apoteket hvordan du skal kvitte deg med legemidler som ikke lenger brukes. Disse tiltakene er med på å beskytte miljøet.

**DATO FOR SIST GODKJENTE PAKNINGSEDELEGG:** Detaljert informasjon om dette veterinærpreparatet finnes på nettstedet <http://www.ema.europa.eu>.

#### YTTERLIGE INFORMASJON

**Pakningsstørrelser**

Tablettene er emballert i innpakkede flasker på 30 tabletter eller 90 tabletter, og hver flaske står i en ytre pappeske. Flaskene har barnesikre hetter. Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

**Farmakodynamiske egenskaper:** Spironolakton og dens aktive metaboliit (herunder 7- $\alpha$ -tietomyyli-spironolakton og kanrenon) virker som spesifikke aldosteronantagonister ved å konkurrere om bindingen til mineralokortikoid 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 trykkelte i venstre forkammer. Resultatet er en bedret hjerterfuging. I det kardiovaskulære system hindrer spironolakton aldosteronets skadelige effekter. Aldosteron stimulerer myokardial fibrose, myokardial og vaskulær remodeling og endotelial dysfunksjon, selv om nøyaktig virkingsmekanisme ennå ikke er klarlagt. I eksperimentelle modeller er hunder, er det vist at langtidsterapi med en aldosteronantagonist hindrer progressiv dysfunksjon i venstre ventrikel og demper remodeling av venstre ventrikel hos hunder med kronisk hertesvikt. Benazeprilhydroklorid er et prodrug som hydrolyseres *in vivo* til dets aktive metaboliit, benazeprilat. Benazeprilat er en meget sterk og selektiv hemmer av angiotensinkonverterende enzym (ACE), som dermed hindrer omdannelse av inaktiv angiotensin I til aktiv angiotensin II. Den blokkerer derfor virkningen 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 varer 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 aldosteron-ACE-hemmere fordi angiotensin-II også produseres av ACE uavhengige veier som angiotensin-II, særlig K<sup>+</sup> økning eller ACTH. For å oppnå en mer fullstendig hemming av de skadelige effektene av RAAS overaktivitet som oppstår ved hertesvikt, anbefales det derfor å oppnå en mer fullstendig hemming av spironolakton sammen med benazepril for å blokkere spesifikt aldosteronaktiviteten (uavhengig av kilden), gjennom konkurrerende antagonisme på mineralokortikoid reseptorer. Kliniske undersøkelser som overlevelsede viste at et NSAID i kombinasjon økte livetiden hos hunder med kongestiv hertesvikt. Undersøkelsen viste 89% nedgang i relativ risiko for hjerstedelighet 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 hertesvikt). Den også en raskere bedring i hoste og aktivitet og en langsommere forverring av hoste, hjertelyder og appetitt. En svak økning i aldosteronnivåene i plasma 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 av hunder med kronisk degenerativ valvulær sykdom, ble behandlingen overholdt godt hos 85,9% av hundene (≥ 90% av de foreskrevne tablettene ble tilfredstillende administrert) i en tre måneders periode.

Doseringsskema / Doseringstabellen / Annostustaulukon / Doseringstabell

Hundens vægt (kg) Hundens kroppsvekt (kg) Elopaino (kg) Hundens kroppsvekt (kg)	Styrke og antallet av tabletter, der skal administreres Styrka samt antallet tabletter Annettven tablettien vahvuus ja määrä Styrke og antal tabletter som skal gis		
	Cardalis <sup>®</sup> Tyggetabletter / Tuggetabletter / Purutablettia		
	2,5 mg/20 mg	5 mg/40 mg	10 mg/80 mg
2,5 - 5	½		
5 - 10	1		
10 - 20		1	
20 - 40			1
40 - 60			1 + ½
60 - 80			2

