

Cardalis

R_x

Ceva Animal Health

Tuggtablett 5 mg/40 mg

(Brun, avlång tablett med brytskåra, delbar i två delar)

Kombination av ACE-hämmare och aldosteronantagonist

Djurslag:

Hund

Aktiva substanser:

Benazepril

Spironolakton

ATC-kod:

QC09BA

Texten nedan gäller för:

Cardalis tuggtablett 10 mg/80 mg, 2,5 mg/20 mg och 5 mg/40 mg

FASS VET-text: *Denna text är avsedd för vårdpersonal.*

Texten är baserad på veterinär produktresumé: 2017-06-08.

Innehåll

Varje tuggtablett innehåller:

Aktiv(a) substans(er):

	Benazeprilhydroklorid (HCl) (benazeprili HCl)	Spirolakton (spironolactonum)
Cardalis 2,5 mg/20 mg 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:

Laktosmonohydrat

Cellulosa mikrokristallin

Povidon K30

Artificiell biffarom

Komprimerat socker

Krosspovidon

Magnesiumstearat

Egenskaper

Farmakodynamiska egenskaper

Spirolakton inklusive metaboliter (inbegripet 7- α -tiometyl-spirolakton och kanrenon) verkar som specifika aldosteronantagonister och utövar effekt genom kompetitiv bindning till mineralkortikoidreceptorer i njurar, hjärta och blodkärl. Spirolakton 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 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 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 tabletter administrerade) under en tremånaders period.

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 -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 ($t_{1/2}$) 7 timmar för kanrenon och 6 timmar för 7- α -tiometyl-spironolakton.

*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 (0,25mg/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±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. Clearance för benazeprilat påverkas inte hos hundar med nedsatt njurfunktion varför dosen ej behöver justeras för fall med njursvikt.

Indikationer

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

Kontraindikationer

Skall inte användas under dräktighet och laktation (se sektion "Dräktighet och laktation")

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 aortstenos eller pulmonell stenosis.

Försiktighet

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 iakttas vid administrering till hundar med nedsatt leverfunktion.

Dräktighet och laktation

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

Biverkningar

Kräkning har rapporterats i mycket ovanliga fall.

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)

Dosering

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

För oral administrering.

Cardalis tabletter 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.

Doseringstabell Cardalis

Hundens kroppsvikt (kg)	Cardalis 2,5 mg/20 mg tuggtabletter	Cardalis 5 mg/40 mg tuggtabletter	Cardalis 10 mg/80 mg tuggtabletter
2,5-5	1/2		
5-10	1		
10-20		1	
20-40			1

Hundens kroppsvikt (kg)	Cardalis 2,5 mg/20 mg tuggtabletter	Cardalis 5 mg/40 mg tuggtabletter	Cardalis 10 mg/80 mg tuggtabletter
40-60			1 + 1/2
60-80			2

Karenstider

Ej relevant.

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.

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.

Överdoser

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.

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.

Observera

Särskilda varningar för respektive djurslag

Inga.

Skyddsföreskrifter för personer som administrerar det veterinärmedicinska läkemedlet till djur

Personer som är överkänsliga för benazepril eller spironolakton 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.

Vid oavsiktligt intag, kontakta genast läkare och visa bipacksedel eller etikett.

Tvätta händerna efter hantering.

Hållbarhet

Hållbarhet i oöppnad förpackning 2 år.

Hållbarhet i öppnad innerförpackning 6 månader.

Förvaring

Inga särskilda förvaringsanvisningar.

Förpackningsinformation

Tuggtablett 10 mg/80 mg Brun, avlång tablett med brytskåra, delbar i två delar.

30 tablett(er) burk, receptbelagd

Tuggtablett 2,5 mg/20 mg Brun, smaksatt avlång tablett med brytskåra. Tabletten kan delas i två lika stora delar.

30 tablett(er) burk, receptbelagd

Tuggtablett 5 mg/40 mg Brun, avlång tablett med brytskåra, delbar i två delar

30 tablett(er) burk, receptbelagd