

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE VETERINARIO

Cardalis® 2,5 mg/20 mg ad us. vet., compresse masticabili per cani

Cardalis® 5 mg/40 mg ad us. vet., compresse masticabili per cani

Cardalis® 10 mg/80 mg ad us. vet., compresse masticabili per cani

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

1 compressa masticabile contiene:

Principi attivi:

	Benazepril cloridrato (HCl)	Spironolattone
Cardalis® 2,5 mg/20 mg	2,5 mg	20 mg
Cardalis® 5 mg/40 mg	5 mg	40 mg
Cardalis® 10 mg/80 mg	10 mg	80 mg

Eccipienti:

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Compresse masticabili oblunghe, di colore marrone, con linea di frattura.

Le compresse possono essere divise in due metà uguali.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Specie di destinazione

Cani.

4.2 Indicazioni per l'utilizzazione, specificando le specie di destinazione

Per il trattamento di una malattia cronico-degenerativa della valvola mitrale con insufficienza congestizia, con eventuale supporto aggiuntivo di un diuretico, se necessario.

4.3 Controindicazioni

Non usare durante tutta la gravidanza e l'allattamento. (cfr. paragrafo 4.7.)

Non usare in cani utilizzati o destinati alla riproduzione.

Non usare in cani affetti da ipoadrenocorticismo, iperkaliemia o iponatriemia.

Non usare in associazione ad antinfiammatori non steroidei (FANS) in cani affetti da insufficienza renale.

Non usare in caso di ipersensibilità all'inibitore dell'enzima di conversione dell'angiotensina (ACE-inibitore) o a uno degli eccipienti.

Non usare in caso di ridotta gittata cardiaca dovuta a stenosi aortica o polmonare.

4.4 Avvertenze speciali per ciascuna specie di destinazione

Nessuna.

4.5 Precauzioni speciali per l'impiego

Precauzioni speciali per l'impiego negli animali

Prima di un trattamento combinato con benazepril e spironolattone occorre verificare la funzionalità renale e i livelli sierici di potassio soprattutto in cani con sospetto ipoadrenocorticismo o sospetta iperkaliemia o iponatriemia. Rispetto a quanto osservato nell'uomo, negli studi clinici condotti nei cani trattati con questa combinazione non è emerso alcun aumento dell'incidenza di iperkaliemia.

Tuttavia, nei cani con insufficienza renale si raccomanda il controllo regolare della funzionalità renale e dei livelli sierici di potassio poiché il trattamento con questo medicinale veterinario potrebbe aumentare il rischio di iperkaliemia in questi animali.

Poiché spironolattone presenta un effetto antiandrogeno, se ne sconsiglia l'uso per cani in crescita.

Uno studio di tollerabilità ha evidenziato, in maschi interi, un'atrofia prostatica reversibile dopo l'uso di spironolattone alla posologia raccomandata.

Dal momento che spironolattone subisce una marcata biotrasformazione epatica, è richiesta cautela nell'uso del medicinale veterinario in cani con disturbo della funzionalità epatica.

Poiché il medicinale veterinario è aromatizzato, c'è il rischio che i cani cerchino miratamente le compresse e le assumano in quantità eccessiva. Pertanto il preparato deve essere conservato fuori dalla portata degli animali.

Precauzioni speciali che devono essere adottate dalla persona che somministra il medicinale veterinario agli animali

Lavare le mani dopo l'uso.

Le persone con nota ipersensibilità a benazepril o a spironolattone devono evitare il contatto con il medicinale veterinario.

Le donne in gravidanza devono adottare particolari misure precauzionali al fine di evitare l'auto-assunzione accidentale, poiché gli ACE-inibitori possono rappresentare un pericolo per il feto durante la gravidanza.

In caso di auto-assunzione accidentale, rivolgersi immediatamente ad un medico mostrandogli il foglietto illustrativo.

L'assunzione accidentale, soprattutto da parte di bambini, può causare reazioni avverse come sonnolenza, capogiro, nausea, vomito, diarrea ed eruzione cutanea.

4.6 Reazioni avverse (frequenza e gravità)

Casi di vomito, diarrea, prurito, letargia, anoressia, atassia, incoordinazione o segni di affaticamento sono stati riportati molto raramente.

In cani con patologia renale cronica, il benazepril potrebbe aumentare, molto raramente, le concentrazioni di creatinina nel plasma all'inizio della terapia. Un aumento moderato delle concentrazioni di creatinina nel plasma a seguito della somministrazione di ACE inibitori è compatibile con la riduzione dell'ipertensione glomerulare indotta da questi agenti e non è pertanto necessariamente un motivo per interrompere la terapia in assenza di altri segni.

La frequenza delle reazioni avverse è definita usando le seguenti convenzioni:

- molto comuni (più di 1 su 10 animali trattati manifesta reazioni avverse)
- comuni (più di 1 ma meno di 10 animali su 100 animali trattati)
- non comuni (più di 1 ma meno di 10 animali su 1'000 animali trattati)
- rare (più di 1 ma meno di 10 animali su 10'000 animali trattati)
- molto rare (meno di 1 animale su 10'000 animali trattati, incluse le segnalazioni isolate).

4.7 Impiego durante la gravidanza, l'allattamento o l'ovodeposizione

Non usare durante tutta la gravidanza e l'allattamento. In animali da laboratorio (ratti) cui sono state somministrate dosi non materno-tossiche sono stati osservati per benazepril effetti embriotossici (malformazione del tratto urinario nel feto).

4.8 Interazione con altri medicinali veterinari ed altre forme d'interazione

In studi clinici, questa combinazione di benazepril cloridrato e spironolattone con furosemide è stata impiegata in cani affetti da insufficienza cardiaca senza che emergessero evidenze di reazioni avverse.

La somministrazione concomitante di questo medicinale veterinario con altri medicinali antipertensivi (come calcio-antagonisti, β -bloccanti o diuretici), anestetici o sedativi può potenzialmente produrre effetti ipotensivi additivi.

La somministrazione concomitante di questo medicinale veterinario con altri medicinali risparmiatori di potassio (come β -bloccanti, calcio-antagonisti, bloccanti dei recettori dell'angiotensina) può potenzialmente provocare iperkaliemia.

La somministrazione concomitante di FANS con questo medicinale veterinario può determinare una riduzione dell'effetto natriuretico e un aumento del livello sierico di potassio. Pertanto, i cani trattati anche con un FANS devono essere monitorati attentamente e correttamente idratati.

La somministrazione concomitante di desossicorticosterone con questo medicinale veterinario può portare a una moderata riduzione dell'effetto natriuretico (riduzione dell'escrezione urinaria di sodio) di spironolattone.

Spironolattone riduce l'escrezione della digossina aumentando di conseguenza la sua concentrazione nel plasma. Poiché la digossina presenta un indice terapeutico molto stretto, occorre monitorare

attentamente i cani trattati con digossina e con la combinazione di benazepril cloridrato e spironolattone.

Spironolattone può causare sia l'induzione sia l'inibizione degli enzimi del citocromo P450 e quindi influenzare la degradazione di altri medicinali metabolizzati da questi enzimi. Pertanto è richiesta cautela nell'uso di questo medicinale veterinario con altri agenti che inducono o inibiscono questi enzimi o ne subiscono la metabolizzazione.

4.9 Posologia e via di somministrazione

Le compresse masticabili di Cardalis® devono essere usate solo in cani che necessitano di entrambi i principi attivi nella combinazione fissa.

Per uso orale.

Poiché spironolattone presenta un'elevata biodisponibilità, le compresse devono essere somministrate con il mangime, mescolandole con una piccola quantità di cibo prima del pasto effettivo o direttamente con il pasto.

Le compresse contengono aroma di carne di manzo che ne aumenta la palatabilità. In studi sul campo condotti su cani con malattia della valvola cardiaca a carattere cronico-degenerativo, il 92% degli animali ha assunto volontariamente e consumato completamente le compresse quando somministrate con o senza cibo.

Le compresse masticabili di Cardalis® devono essere somministrate al cane una volta al giorno secondo una posologia di 0,25 mg/kg di peso corporeo (PC) di benazepril cloridrato e 2 mg/kg PC di spironolattone in base alla seguente tabella posologica.

Peso corporeo (kg) del cane	Dosaggio e numero delle compresse da somministrare		
	Cardalis® 2,5 mg/20 mg Compresse masticabili	Cardalis® 5 mg/40 mg Compresse masticabili	Cardalis® 10 mg/80 mg Compresse masticabili
2.5 – 5	½		
5 – 10	1		
10 – 20		1	
20 – 40			1
40 – 60			1 + ½
60 – 80			2

4.10 Sovradosaggio (sintomi, procedure d'emergenza, antidoti), se necessario

Con la somministrazione fino a 10 volte la posologia raccomandata (2,5 mg/kg PC di benazepril cloridrato, 20 mg/kg PC di spironolattone) a cani sani sono state osservate reazioni avverse dose-dipendenti, cfr. punto 4.6.

La somministrazione giornaliera di una posologia pari a 6 volte (1,5 mg/kg PC di benazepril cloridrato e 12 mg/kg PC di spironolattone) e 10 volte (2,5 mg/kg PC di benazepril cloridrato e 20 mg/kg PC di spironolattone) quella raccomandata ha prodotto, in cani sani, una riduzione lieve e transitoria dei globuli rossi, che tuttavia è rimasta nell'intervallo della norma ed è stata pertanto classificata come clinicamente irrilevante. Con sovradosaggi pari a 3 volte e più la dose raccomanda è stata osservata un'ipertrofia fisiologica compensata della zona glomerulosa delle ghiandole surrenali, dose-dipendente ma di grado moderato. Questa ipertrofia non sembra avere carattere patologico e risulta essere reversibile con l'interruzione del trattamento.

Non esistono né un antidoto specifico né un trattamento specifico per l'eventuale assunzione accidentale di una grande quantità di compresse masticabili di Cardalis®. Pertanto si raccomanda di indurre il vomito, di effettuare una lavanda gastrica (in base alla valutazione del rischio) e di monitorare gli elettroliti. Occorre procedere a un trattamento sintomatico.

4.11 Tempo(i) di attesa

Non pertinente.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

Gruppo farmacoterapeutico: Sostanze ad azione sul sistema renina-angiotensina, ACE-inibitori, combinazioni.

Codice ATCvet: QC09BA07

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Spironolattone agisce come antagonista specifico dell'aldosterone mediante legame competitivo ai recettori dei mineralcorticoidi a livello di reni, cuore e vasi sanguigni. Ne risulta un'escrezione di sodio e acqua e una ritenzione di potassio.

Nel sistema cardiovascolare, spironolattone previene gli effetti dannosi dell'aldosterone. Benché il meccanismo d'azione non sia completamente chiaro, l'aldosterone può indurre fibrosi del miocardio, rimodellamento miocardico e vascolare e disfunzione endoteliale.

Benazepril cloridrato è un precursore («profarmaco») dell'effettiva sostanza attiva, che viene idrolizzato rapidamente *in vivo* nel suo metabolita attivo, benazeprilato. Benazeprilato inibisce l'enzima di conversione dell'angiotensina (ACE) e blocca gli effetti mediati dall'angiotensina II, incluse la vasocostrizione delle arterie e delle vene e la ritenzione idrica e di sodio a livello renale.

Nei cani l'inibizione dell'attività ACE da parte di benazepril si mantiene per 24 ore dopo la somministrazione di Cardalis®.

Spironolattone e benazepril hanno un effetto complementare sul sistema renina-angiotensina-aldosterone (RAAS). Tuttavia, il rilascio di aldosterone non è completamente controllato dagli ACE-inibitori poiché l'angiotensina II si forma anche attraverso altre vie, non ACE-dipendenti (un fenomeno noto come «aldosterone breakthrough»).

Uno studio clinico ha dimostrato che l'aspettativa di vita di cani con insufficienza cardiaca è aumentata a seguito del trattamento con questa combinazione fissa; nel gruppo trattato con Cardalis® il rischio relativo di mortalità cardiaca è diminuito dell'89% rispetto al gruppo che aveva ricevuto soltanto benazepril.

Il trattamento con la combinazione fissa ha inoltre portato più rapidamente a una riduzione della tosse dovuta all'insufficienza cardiaca e ha rallentato la progressione della malattia di base e dei sintomi associati quali tosse, soffi cardiaci o inappetenza. A seguito del trattamento, nei cani trattati può osservarsi un lieve aumento del livello ematico dell'aldosterone. Si ritiene che ciò sia dovuto all'attivazione del meccanismo di feedback senza comportare tuttavia conseguenze cliniche. A dosi elevate può insorgere ipertrofia dose-dipendente della zona glomerulosa del surrene. In uno studio sul campo su cani con malattia della valvola cardiaca a carattere cronico-degenerativo, durante il trattamento l'85,9% degli animali ha mostrato una buona compliance (somministrazione riuscita di $\geq 90\%$ delle compresse prescritte), per 3 mesi.

5.2 Informazioni farmacocinetiche

Tabella: Valori farmacocinetici per spironolattone e benazepril HCl

	Spironolattone (dose ~2 mg/kg PC)	Benazepril HCl (dose ~0,25 mg/kg PC)
Principali metaboliti farmacologicamente attivi	Tiometil-spironolattone (TMS) e canrenone	Benazeprilato
Biodisponibilità (somministrazione orale)	fino al 50% (a digiuno) 80-90% (con cibo)	2.6% di benazeprilato (alimentazione ininfluente)
C _{max} , (T _{max}) ¹⁾	TMS 324 µg/l (dopo 2 h) Canrenone 66 µg/l (dopo 4 h)	52.4 µg/l (dopo 1,4 h)
Stato stazionario («steady state») dopo	ca. 2 giorni	ca. 3 giorni
AUC ¹⁾ _{0-T}	TMS 1866 h*µg/L Canrenone 821 h*µg/L	Benazeprilato 169 h*µg/L

Informazione professionale dei medicinali per uso veterinario

Legame con le proteine plasmatiche	89%	Benazepril 90% Benazeprilato 85%
Volume di distribuzione (V _{ss})	TMS 153 L Canrenone 177 L	0,2 L/kg
Tempo di permanenza medio	9-14 h	15-17 h
Emivita plasmatica terminale (t _{1/2})	TMS 5 h Canrenone 6 h	Benazeprilato 18 h
Eliminazione	Per via biliare	Per via biliare e urinaria
Clearance	TMS 0,9 l/h/kg PC Canrenone 1.5 l/h/kg PC	Nessun dato

¹⁾ dopo somministrazione ripetuta («steady state»)

5.3 Proprietà ambientali

Nessun dato

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Lattosio monoidrato

Cellulosa microcristallina

Povidone K30

Aroma di carne di manzo, artificiale

Saccarosio

Crospovidone

Magnesio stearato

6.2 Incompatibilità principali

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

Periodo di validità del medicinale veterinario confezionato per la vendita: 2 anni.

Periodo di validità dopo prima apertura del confezionamento primario: 6 mesi.

6.4 Speciali precauzioni per la conservazione

Conservare nella confezione originale. Non conservare a temperatura superiore a 30°C.

6.5 Natura e composizione del confezionamento primario

Flacone in plastica (HDPE) di colore bianco con chiusura a prova di bambino in una scatola pieghevole.

Flacone da 30 o 90 compresse masticabili.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari da prendere per lo smaltimento del medicinale veterinario non utilizzato e dei rifiuti derivanti dal suo utilizzo

Il medicinale veterinario non utilizzato o i rifiuti derivati da tale medicinale veterinario devono essere smaltiti in conformità alle disposizioni di legge locali.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Biokema SA

Ch. de la Chatanerie 2

1023 Crissier

hotline@biokema.ch

8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Swissmedic 66'075 001 2,5 mg / 20 mg 30 compresse masticabili

Swissmedic 66'075 002 2,5 mg / 20 mg 90 compresse masticabili

Swissmedic 66'075 003 5 mg / 40 mg 30 compresse masticabili

Swissmedic 66'075 004 5 mg / 40 mg 90 compresse masticabili

Swissmedic 66'075 005 10 mg / 80 mg 30 compresse masticabili

Swissmedic 66'075 006 10 mg / 80 mg 90 compresse masticabili

Categoria di dispensazione B: Dispensazione su prescrizione veterinaria

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 12.04.2017

Data dell'ultimo rinnovo: 27.09.2021

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

14.11.2022

DIVIETO DI VENDITA, FORNITURA E/O IMPIEGO

Non pertinente.