

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT VÉTÉRINAIRE

Cardalis® 2.5 mg/20 mg ad us. vet., comprimés à croquer pour chiens.

Cardalis® 5 mg/40 mg ad us. vet., comprimés à croquer pour chiens.

Cardalis® 10 mg/80 mg ad us. vet., comprimés à croquer pour chiens.

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

1 comprimé à croquer contient :

Substances actives :

	Chlorhydrate de bémazépril (HCl)	Spironolactone
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

Excipients:

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimés à croquer bruns, allongés avec une ligne de sécabilité.

Les comprimés peuvent être divisés en deux moitiés égales.

4. INFORMATIONS CLINIQUES

4.1 Espèces cibles

Chiens.

4.2 Indications d'utilisation, en spécifiant les espèces cibles

Traitement de l'insuffisance cardiaque congestive due à une maladie valvulaire dégénérative chronique chez les chiens (incluant un diurétique si nécessaire).

4.3 Contre-indications

Ne pas utiliser pendant la gestation et la lactation (voir rubrique 4.7)

Ne pas utiliser chez les chiens reproducteurs ou destinés à la reproduction.

Ne pas utiliser chez les chiens souffrant d'hypoadrénocorticisme, d'hyperkaliémie ou d'hyponatrémie.

Ne pas associer aux Anti-Inflammatoires Non Stéroïdiens (AINS) chez les chiens insuffisants rénaux.
Ne pas utiliser en cas d'hypersensibilité aux Inhibiteurs de l'Enzyme de Conversion de l'Angiotensine (IECA) ou à l'un des excipients.

Ne pas utiliser en cas d'insuffisance du débit cardiaque causée par une sténose pulmonaire ou aortique.

4.4 Mises en garde particulières à chaque espèce cible

Aucune.

4.5 Précautions particulières d'emploi

Précautions particulières d'emploi chez l'animal

La fonction rénale et les taux de potassium sérique doivent être évalués avant le début du traitement avec du bénazépril et de la spironolactone, en particulier chez les chiens qui pourraient souffrir d'hypoadrénocorticisme, d'hyperkaliémie ou d'hyponatrémie. A la différence des humains, l'augmentation des cas d'hyperkaliémie n'a pas été observée lors des essais cliniques effectués chez les chiens traités avec cette association. Cependant, chez les chiens souffrant d'insuffisance rénale, il est recommandé d'effectuer un suivi régulier de la fonction rénale et du taux de potassium sérique car il peut y avoir une augmentation du risque d'hyperkaliémie pendant la durée du traitement avec ce produit.

En raison de l'effet anti-androgène de la spironolactone, il n'est pas recommandé d'administrer le médicament vétérinaire chez les chiens en croissance. Une atrophie prostatique réversible chez les mâles non castrés traités avec de la spironolactone à la dose recommandée, a été observée lors d'une étude d'innocuité sur l'espèce cible.

Etant donné que la spironolactone subit une importante biotransformation hépatique, le produit doit être utilisé avec précaution chez les chiens présentant un dysfonctionnement hépatique.

Comme les comprimés sont aromatisés, il y a un risque que les chiens les cherchent et les absorbent accidentellement. Pour cette raison, conserver les comprimés hors de portée des animaux.

Précautions particulières à prendre par la personne qui administre le médicament vétérinaire aux animaux

Se laver les mains après utilisation.

Les personnes présentant une hypersensibilité connue au bénazépril ou à la spironolactone devraient éviter tout contact avec le médicament vétérinaire.

Les femmes enceintes doivent prendre toutes les précautions nécessaires afin d'éviter tout contact accidentel avec le produit, dans la mesure où il a été démontré que les inhibiteurs de l'ECA pouvaient affecter le fœtus pendant la grossesse.

En cas de d'ingestion accidentelle, demandez immédiatement conseil à un médecin et montrez-lui la notice.

L'ingestion accidentelle, en particulier chez les enfants, peut provoquer des effets indésirables tels que somnolence, nausées, vomissements, diarrhée et éruptions cutanées.

4.6 Effets indésirables (fréquence et gravité)

Des vomissements, de la diarrhée, du prurit, une léthargie, de l'anorexie, de l'ataxie, une incoordination ou des signes de fatigue ont été très rarement rapportés.

Chez les chiens atteints de maladie rénale chronique, le bénazépril peut augmenter très rarement la concentration plasmatique de créatinine au début du traitement. Une augmentation modérée des concentrations plasmatiques de créatinine suite à l'administration d'inhibiteurs de l'ECA est compatible avec la réduction de l'hypertension glomérulaire induite par ces agents et n'est donc pas nécessairement une raison d'arrêter le traitement en l'absence d'autres signes.

La fréquence des effets indésirables est définie comme suit :

- très fréquent (effets indésirables chez plus d'1 animal sur 10 animaux traités).
- fréquent (entre 1 et 10 animaux sur 100 animaux traités).
- peu fréquent (entre 1 et 10 animaux sur 1 000 animaux traités)
- rare (entre 1 et 10 animaux sur 10 000 animaux traités)
- très rare (moins d'un animal sur 10 000 animaux traités, y compris les cas isolés)

4.7 Utilisation en cas de gestation, de lactation ou de ponte

Ne pas utiliser en cas de gestation ou de lactation. Des études menées chez des animaux de laboratoire (rats) ont mis en évidence des effets embryotoxiques du bénazépril (malformation des voies urinaires chez le fœtus) à des doses non toxiques pour la mère.

4.8 Interactions médicamenteuses et autres formes d'interactions

Du furosémide a été administré avec l'association de chlorhydrate de bénazépril et de spironolactone chez des chiens souffrant d'insuffisance cardiaque sans qu'aucun effet indésirable associé n'ait été observé.

L'administration concomitante de ce médicament vétérinaire en association avec d'autres agents anti-hypertenseurs (tels que les inhibiteurs des canaux calciques, les β -bloquants ou les diurétiques), des anesthésiques ou des sédatifs peut potentiellement conduire à une addition des effets hypotenseurs.

L'administration concomitante de ce médicament vétérinaire en association avec d'autres médicaments épargneurs de potassium (tels que les β -bloquants, les inhibiteurs des canaux calciques, les inhibiteurs des récepteurs de l'angiotensine), peut éventuellement conduire à une hyperkaliémie.

L'utilisation concomitante d'AINS avec ce médicament vétérinaire peut réduire son effet natriurétique et augmenter le taux de potassium sérique. Par conséquent, les chiens traités en concomitance avec un AINS doivent être étroitement surveillés et correctement hydratés.

L'administration de déoxycorticostérone avec ce produit peut conduire à une faible diminution des effets natriurétiques (réduction de l'excrétion urinaire du sodium) de la spironolactone.

La spironolactone réduit l'élimination de la digoxine, augmentant ainsi la concentration plasmatique de digoxine. Comme l'index thérapeutique de la digoxine est très étroit, il est recommandé de surveiller les chiens ayant reçu de la digoxine avec l'association de chlorhydrate de bédazépril et de spironolactone.

La spironolactone peut provoquer à la fois une induction et une inhibition des enzymes du cytochrome P450 et peut ainsi affecter le métabolisme des autres médicaments utilisant ces voies métaboliques. Par conséquent, l'utilisation de ce produit avec d'autres médicaments vétérinaires qui induisent, inhibent ou qui sont métabolisés par ces enzymes, doit être réalisée avec prudence.

4.9 Posologie et voie d'administration

Les comprimés à croquer Cardalis® ne doivent être utilisés que chez les chiens qui ont besoin des deux principes actifs à cette dose fixe.

Voie orale.

En raison de la meilleure biodisponibilité de la spironolactone, les comprimés devraient être administrés avec la nourriture, soit mélangés avec une petite quantité de nourriture proposée avant le repas principal ou bien directement pendant le repas.

Afin d'améliorer leur appétence, les comprimés contiennent un arôme bœuf. Dans une étude terrain menée sur des chiens atteints de maladie valvulaire dégénérative chronique, les comprimés, proposés avec ou sans nourriture, étaient volontairement et entièrement consommés 92 % du temps. Les comprimés à croquer de Cardalis® doivent être administrés une fois par jour, à la dose de 0.25 mg de chlorhydrate de bédazépril par kg de poids corporel et de 2 mg de spironolactone par kg de poids corporel, selon le tableau de posologie suivant.

Poids corporel du chien (kg)	Concentration et nombre de comprimés à administrer		
	Cardalis® 2.5 mg/20 mg comprimés à croquer	Cardalis® 5 mg/40 mg comprimés à croquer	Cardalis® 10 mg/80 mg comprimés à croquer
2.5 – 5	½		
5 – 10	1		
10 – 20		1	
20 – 40			1
40 – 60			1 + ½
60 – 80			2

4.10 Surdosage (symptômes, conduite d'urgence, antidotes), si nécessaire

Après administration à plus de 10 fois la dose recommandée (2,5 mg de chlorhydrate de bédazépril par kg de poids corporel, 20 mg de spironolactone par kg de poids corporel) chez les chiens en bonne santé, des effets indésirables dose-dépendant ont été observés (voir rubrique 4.6).

Des surdosages quotidiens chez des chiens en bonne santé, à 6 fois la dose recommandée (1,5 mg de chlorhydrate de bédazépril par kg de poids corporel et 12 mg de spironolactone par kg de poids corporel) et à 10 fois la dose recommandée (2,5 mg de chlorhydrate de bédazépril par kg de poids corporel et 20 mg de spironolactone par kg de poids corporel), a conduit à une légère diminution du taux de globules rouges liée à la dose. Cependant cette légère diminution est transitoire, le taux de globule rouge est resté dans la fourchette normale et le résultat n'a pas été considéré comme cliniquement important. Une hypertrophie physiologique compensatrice de la zone glomérulaire de la glande surrénale, liée à la dose mais modérée, a également été observée à 3 fois et plus de la dose recommandée. Cette hypertrophie ne semble pas être liée à une pathologie et est réversible à l'arrêt du traitement.

En cas d'ingestion accidentelle par le chien d'un grand nombre de comprimés à croquer Cardalis®, il n'existe pas d'antidote ou de traitement spécifique. Il est donc recommandé de faire vomir le chien puis d'effectuer un lavage d'estomac (selon l'évaluation du risque) et de surveiller le taux d'électrolytes. Un traitement symptomatique, par exemple une fluidothérapie, peut être effectué.

4.11 Temps d'attente

Sans objet.

5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

Groupe pharmacothérapeutique : Agents agissant sur le système rénine-angiotensine, inhibiteurs de l'ECA, association.

Code ATCvet: QC09BA07

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

La spironolactone agit en tant qu'antagoniste spécifique de l'aldostérone en se fixant de manière compétitive aux récepteurs minéralocorticoïdes situés dans les reins, le cœur et les vaisseaux sanguins. Ceci induit une excrétion rénale de sodium et d'eau, ainsi qu'une rétention de potassium. Dans le système cardiovasculaire, la spironolactone prévient les effets néfastes de l'aldostérone. Bien que son mécanisme d'action précis ne soit pas clairement défini, l'aldostérone peut favoriser la fibrose myocardique, le remodelage myocardique et vasculaire et un dysfonctionnement endothélial. Le chlorhydrate de bédazépril est une prodrogue rapidement hydrolysée in vivo en son métabolite actif, le bédazéprilate. Ce dernier inhibe sélectivement l'enzyme de conversion de l'angiotensine (ECA), contrecarrant ainsi les effets de l'angiotensine II, dont la vasoconstriction artérielle et veineuse, et la rétention rénale d'eau et de sodium.

Chez les chiens, l'inhibition de l'activité de l'ECA par le bénazépril persiste 24 heures après administration.

La spironolactone et le bénazépril ont donc un effet complémentaire sur le système rénine-angiotensinealdostérone (SRAA). L'association se justifie pleinement lors du phénomène « d'échappement de l'aldostérone » observé lorsque les IECA sont utilisés seuls.

Une étude clinique mesurant le temps de survie chez les chiens présentant une insuffisance cardiaque a démontré une augmentation de la durée de vie, et une réduction de 89 % du risque relatif de mortalité cardiaque évaluée chez les chiens traités avec Cardalis comparé aux chiens traités avec du bénazépril seul.

Le traitement avec cette association fixe a également permis une amélioration rapide de la toux due à l'affection cardiaque et de ralentir la progression de la maladie sous-jacente et des symptômes associés tels que la toux, du souffle cardiaque et de l'inappétence.

Une légère augmentation des taux d'aldostérone dans le sang peut être observée. Ceci est dû à l'activation des mécanismes de feed-back sans conséquence clinique défavorable. A des doses importantes, une hypertrophie dose-dépendante de la zone glomérulaire de la glande surrénale peut se produire. Dans une étude terrain menée sur des chiens atteints de maladie valvulaire dégénérative chronique, 85.9 % des chiens ont montré une bonne observance du traitement ($\geq 90\%$ des comprimés prescrits ont été administrés avec succès) sur une période de trois mois.

5.2 Caractéristiques pharmacocinétiques

Tableau : Données pharmacologiques de la spironolactone et du bénazépril-HCl

	Spironolactone (dose ~ 2 mg/kg de poids corporel)	Bénazépril-HCl (dose ~ 0.25 mg/kg de poids corporel)
Principaux métabolites pharmacologiquement actifs	Thiométhyle-spironolactone (TMS) et canrénone	Bénazéprilate
Biodisponibilité (administration orale)	Jusqu'à 50 % (à jeun) 80-90 % (avec nourriture)	2.6 % bénazéprilate (aucune influence de la nourriture)
C _{max} , (T _{max}) ¹⁾	TMS 324 µg/l (après 2 h) Canrénone 66 µg/l (après 4 h)	52.4 µg/l (après 1.4 h)
Etat d'équilibre	Env. 2 jours	Env. 3 jours
AUC ¹⁾ _{0-T}	TMS 1866 h*µg/L Canrénone 821 h*µg/L	Bénazéprilate 169 h*µg/L
Liaison aux protéines plasmatiques	89 %	Bénazépril 90 % Bénazéprilate 85 %

Volume de distribution (Vss)	TMS 153 L Canrénone 177 L	0.2 L/kg
Temps de résidence moyen	9 – 14 h	15 – 17 h
Demi-vie plasmatique terminale (t1/2)	TMS 5 h Canrénone 6 h	Bénazéprilate 18 h
Elimination	Biliaire	Voies biliaire et urinaire
Clearance	TMS 0.9 l/h/kg Canrénone 1.5 l/h/kg	Aucune information

¹⁾ après administration répétée („steady state“)

5.3 Propriétés environnementales

Pas de données.

6. INFORMATIONS PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Lactose monohydraté

Cellulose microcristalline

Povidone K30

Arôme artificiel de bœuf

Sucre compressible

Crospovidone

Stéarate de magnésium

6.2 Incompatibilités majeures

Sans objet.

6.3 Durée de conservation

Durée de conservation du médicament vétérinaire tel que conditionné pour la vente : 2 ans.

Durée de conservation après première ouverture du conditionnement primaire : 6 mois.

6.4 Précautions particulières de conservation

Conserver dans l'emballage d'origine à une température ne dépassant pas 30° C.

6.5 Nature et composition du conditionnement primaire

Boîte carton contenant un flacon en plastique blanc (HDPE) avec une fermeture sécurité enfants.

Flacon de 30 ou 90 comprimés à croquer.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6 Précautions particulières à prendre lors de l'élimination de médicaments vétérinaires non utilisés ou de déchets dérivés de l'utilisation de ces médicaments

Tous médicaments vétérinaires non utilisés ou déchets dérivés de ces médicaments doivent être éliminés conformément aux exigences locales.

7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Biokema SA
Ch. de la Chatanerie 2
1023 Crissier
hotline@biokema.ch

8. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Swissmedic 66'075 001 2.5 mg / 20 mg 30 comprimés à croquer
Swissmedic 66'075 002 2.5 mg / 20 mg 90 comprimés à croquer
Swissmedic 66'075 003 5 mg / 40 mg 30 comprimés à croquer
Swissmedic 66'075 004 5 mg / 40 mg 90 comprimés à croquer
Swissmedic 66'075 005 10 mg / 80 mg 30 comprimés à croquer
Swissmedic 66'075 006 10 mg / 80 mg 90 comprimés à croquer
Catégorie de remise B: remise sur ordonnance vétérinaire

9. DATE DE PREMIÈRE AUTORISATION/RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION

Date de première autorisation : 12.04.2017
Date du dernier renouvellement : 27.09.2021

10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE

14.11.2022

INTERDICTION DE VENTE, DÉLIVRANCE ET/OU D'UTILISATION

Sans objet.