

ETQ CARDALIS S 30T CA
12x110
CODE ARTICLE : A5962
BLACK
P165

CARDALIS S 30T CANADA
ID : 80003
CORPS : 4,25 Pts mini

OLIVIER 14/08/23 - 16/08/23 - 23/08/23 - 06/09/23 - 21/09/23 -
25/09/23



M-PACKETIS-12x110-1p-A-v1

Cardalis®

DIN 0000000



Benazepril hydrochloride and spironolactone
chewable tablets / Comprimés à mâcher de
chlorhydrate de bénazépril et de spironolactone
2.5 mg benazepril HCl
20 mg spironolactone

30 Tablets

Veterinary Use Only / Usage vétérinaire seulement For dogs / Pour chiens.
See package insert for complete product information. **Storage:** Store between
15 and 30°C. Upon opening, use within 6 months. Voir le dépliant pour les
informations complètes du produit. **Entreposage :** Entreposez le produit à une
température de 15 à 30 °C. Après l'ouverture, utilisez le produit dans les 6 mois.
Ceva Animal Health Inc., 150 Research Lane, Suite 225 Guelph ON N1G 4T2
1-800-510-8864 A5962 C6531-3100105

Lot:
EXP:

ETQ CARDALIS M 30T CA CARDALIS M 30T CANADA
25x100
CODE ARTICLE : A5891 ID : 80004
BLACK
P165 CORPS : 5,45 pts mini

OLIVIER 03/07/23 - 16/08/23 - 23/08/23 - 06/09/23 - 21/09/23 -
25/09/23



M-PACKETIS-25x100-1p-A-v2

Full vernis

DIN 0000000
P **Cardalis**[®] 

Benazepril hydrochloride and
spironolactone chewable tablets
Comprimés à mâcher de chlorhydrate
de bénazépril et de spironolactone

5 mg benazepril HCl
40 mg spironolactone 30 Tablets

Veterinary Use Only / Usage vétérinaire seulement

For dogs / Pour chiens.

See package insert for complete product information. **Storage:**
Store between 15 and 30°C. Upon opening, use within 6 months.

Voir le dépliant pour les informations complètes du produit.

Entreposage : Entreposez le produit à une température de 15 à
30 °C. Après l'ouverture, utilisez le produit dans les 6 mois.

Ceva Animal Health Inc., 150 Research Lane, Suite 225
Guelph ON N1G 4T2 1-800-510-8864

CARDALIS[®] is a registered trademark of Ceva Santé Animale, France.
CARDALIS[®] est une marque déposée de Ceva Santé Animale, France.
A5891 C6532-3100105

Lot
EXP:

ETQ CARDALIS L 30T CA 32x100 CODE ARTICLE : A5889 BLACK PI65	CARDALIS L 30T CANADA ID : 80005 CORPS : 6 pts
--	--

OLIVIER 20/06/23 - 16/08/23 - 23/08/23 - 06/09/23 - 21/09/23 -
25/09/23

DIN 0000000
The logo for Cardalis, featuring a stylized 'P' in a square followed by the word 'Cardalis' in a bold, sans-serif font with a registered trademark symbol.

Benazepril hydrochloride and
spironolactone chewable tablets
Comprimés à mâcher de chlorhydrate
de bénazépril et de spironolactone

10 mg benazepril HCl
80 mg spironolactone
30 Tablets



Veterinary Use Only / Usage vétérinaire seulement

For dogs / Pour chiens

See package insert for complete product information.

Storage: Store between 15 and 30°C. Upon opening, use
within 6 months.

Voir le dépliant pour les informations complètes du produit.

Entreposage : Entrez le produit à une température de 15
à 30 °C. Après l'ouverture, utilisez le produit dans les 6 mois.

Ceva Animal Health Inc., 150 Research Lane,
Suite 225 Guelph ON N1G 4T2

1-800-510-8864

CARDALIS® is a registered trademark of Ceva Santé Animale,
France / CARDALIS® est une marque déposée de Ceva Santé
Animale, France.

A5889 C6533-3100105

Lot:
EXP:



M-AUTAJON-40x40x65-A-v2

Référence(s) fournisseur(s) : SP13108A



Cardalis

Cardalis
Comprimés à mâcher
de chlorhydrate de bénazépril
et de spironolactone

Usage vétérinaire seulement
2,5 mg bénazépril HCl
20 mg spironolactone

Pour chiens DIN 0000000

Mises en garde : Les personnes présentant une hypersensibilité connue au bénazépril ou à la spironolactone doivent éviter tout contact avec le produit. Les femmes enceintes doivent prendre des précautions particulières pour éviter une exposition orale accidentelle, car il a été constaté que les inhibiteurs de l'ECA affectent l'enfant à naître pendant la grossesse chez l'humain. Une ingestion accidentelle, en particulier par des enfants, peut entraîner des effets indésirables, comme de la somnolence, des nausées, des vomissements, de la diarrhée et des éruptions cutanées. En cas d'ingestion accidentelle, consultez immédiatement un médecin et montrez-lui le feuillet ou l'étiquette de l'emballage. Assurez-vous de vous laver les mains après l'utilisation. Garder hors de la portée des enfants.

30 Tablettes



Indication

CARDALIS® est indiqué avec le furosemide pour la gestion des signes cliniques d'insuffisance cardiaque congestive légère, modérée ou sévère due à une maladie myxomatueuse de la valve mitrale chez le chien.

Dosage et administration

Les comprimés à mâcher CARDALIS® doivent être administrés au chien une fois par jour à la dose de 0,25 mg – 0,5 mg de chlorhydrate de bénazépril/kg de poids corporel et de 2 mg - 4 mg de spironolactone/kg de poids corporel.

Entreposage

Entreposez le produit à une température de 15 à 30 °C. Après l'ouverture, utilisez le produit dans les 6 mois.

CARDALIS® est une marque déposée de Ceva Santé Animale, France.

C6531-31 10105



7 22747 10903 6

Cardalis
Benazepril hydrochloride
and spironolactone
chewable tablets

Veterinary Use Only
2.5 mg benazepril HCl
20 mg spironolactone

For dogs DIN 0000000

Warnings: People with known hypersensitivity to benazepril or spironolactone should avoid contact with the product. Pregnant women should take special care to avoid accidental oral exposure because ACE inhibitors have been found to affect the unborn child during pregnancy in humans. Accidental ingestion, particularly by children, may lead to adverse events such as drowsiness, nausea and vomiting and diarrhea, and skin rashes. In case of accidental ingestion, seek medical advice immediately and show the package insert or the label to the physician. Wash hands after use. Keep out of reach of children.

30 Tablets



Indication

CARDALIS® is indicated with concurrent furosemide therapy for the management of clinical signs of mild, moderate, or severe congestive heart failure due to myxomatous mitral valve disease in dogs.

Dosage and Administration

CARDALIS® chewable tablets should be administered to the dog once a day at a dosage of 0.25 mg - 0.5 mg/kg benazepril hydrochloride/kg b.w. and 2 mg - 4 mg spironolactone/kg b.w. See package insert for complete directions of use.

Storage

Store between 15 and 30°C. Upon opening, use within 6 months. Ceva Animal Health Inc., 150 Research Lane, Suite 225 Guelph ON N1G 4T2
1-800-510-8864

CARDALIS® is a registered trademark of Ceva Santé Animale, France.

Lot:

EXP:

BTE CARDALIS S 30T CA
40x40x65
CODE ARTICLE : A5960
BLACK
P165
P877

CARDALIS S 30T CANADA
ID : 80003
CORPS : 4.9 Pts mini

A5960



OLIVIER 14/08/23 - 16/08/23 - 23/08/23 - 06/09/23 - 21/09/23 - 25/09/23



M-AUTAJON-40x40x80-A-v2

Référence(s) fournisseur(s) : SP13110A



Cardalis[®]

Cardalis[®]
Comprimés à mâcher
de chlorhydrate de bénazépril
et de spironolactone

Usage vétérinaire seulement
5 mg bénazépril HCl
40 mg spironolactone

Pour chiens DIN 000000

Mises en garde : Les personnes présentant une hypersensibilité connue au bénazépril ou à la spironolactone doivent éviter tout contact avec le produit. Les femmes enceintes doivent prendre des précautions particulières pour éviter une exposition orale accidentelle, car il a été constaté que les inhibiteurs de l'ECA affectent l'enfant à naître pendant la grossesse chez l'humain. Une ingestion accidentelle, en particulier par des enfants, peut entraîner des effets indésirables, comme de la somnolence, des nausées, des vomissements, de la diarrhée et des éruptions cutanées. En cas d'ingestion accidentelle, consultez immédiatement un médecin et montrez-lui le feuillet ou l'étiquette de l'emballage.

Assurez-vous de vous laver les mains après l'utilisation.
Garder hors de la portée des enfants.

30 Tablettes



Indication

CARDALIS[®] est indiqué avec le furosémide pour la gestion des signes cliniques d'insuffisance cardiaque congestive légère, modérée ou sévère due à une maladie myxomateuse de la valve mitrale chez le chien.

Dosage et administration

Les comprimés à mâcher CARDALIS[®] doivent être administrés au chien une fois par jour à la dose de 0,25 mg – 0,5 mg de chlorhydrate de bénazépril/kg de poids corporel et de 2 mg - 4 mg de spironolactone/kg de poids corporel.

Entreposage

Entreposez le produit à une température de 15 à 30 °C. Après l'ouverture, utilisez le produit dans les 6 mois.

CARDALIS[®] est une marque déposée de Ceva Santé Animale, France.



7 22747 10904 3

Cardalis[®]
Benazepril hydrochloride
and spironolactone
chewable tablets

Veterinary Use Only
5 mg benazepril HCl
40 mg spironolactone

For dogs DIN 000000

Warnings: People with known hypersensitivity to benazepril or spironolactone should avoid contact with the product. Pregnant women should take special care to avoid accidental oral exposure because ACE inhibitors have been found to affect the unborn child during pregnancy in humans. Accidental ingestion, particularly by children, may lead to adverse events such as drowsiness, nausea and vomiting and diarrhea, and skin rashes. In case of accidental ingestion, seek medical advice immediately and show the package insert or the label to the physician. Wash hands after use. Keep out of reach of children.

30 Tablets



Indication

CARDALIS[®] is indicated with concurrent furosemide therapy for the management of clinical signs of mild, moderate, or severe congestive heart failure due to myxomatous mitral valve disease in dogs.

Dosage and Administration

CARDALIS[®] chewable tablets should be administered to the dog once a day at a dosage of 0.25 mg - 0.5 mg/kg benazepril hydrochloride/kg b.w. and 2 mg - 4 mg spironolactone/kg b.w. See package insert for complete directions of use.

Storage

Store between 15 and 30°C. Upon opening, use within 6 months.

Ceva Animal Health Inc.,
150 Research Lane, Suite 225
Guelph ON N1G 4T2

1-800-510-8864

CARDALIS[®] is a registered trademark of Ceva Santé Animale, France.

C6532-3110105

Lot:

EXP:

A5890



ET CARDALIS M 30T CA
40x40x80
CODE ARTICLE : A5890
BLACK
P165
P877

CARDALIS M 30T CANADA
ID : 80004
CORPS : 5.55 pts mini

OLIVIER 03/07/23 - 16/08/23 - 23/08/23 - 06/09/23 - 21/09/23 - 25/09/23



M-AUTAJON-40x40x95-A-v2

Référence(s) fournisseur(s) : SP13698A

SP 13698A

Cardalis®

Comprimés à mâcher
de chlorhydrate de bédazépril
et de spironolactone

Usage vétérinaire seulement

**10 mg bédazépril HCl
80 mg spironolactone**

Pour chiens DIN 0000000

Mises en garde : Les personnes présentant une hypersensibilité connue au bédazépril ou à la spironolactone doivent éviter tout contact avec le produit. Les femmes enceintes doivent prendre des précautions particulières pour éviter une exposition orale accidentelle, car il a été constaté que les inhibiteurs de l'ECA affectent l'enfant à naître pendant la grossesse chez l'humain. Une ingestion accidentelle, en particulier par des enfants, peut entraîner des effets indésirables, comme de la somnolence, des nausées, des vomissements, de la diarrhée et des éruptions cutanées. En cas d'ingestion accidentelle, consultez immédiatement un médecin et montrez-lui le feuillet ou l'étiquette de l'emballage.

Assurez-vous de vous laver les mains après l'utilisation.
Garder hors de la portée des enfants.

30 Tablettes



Indication

CARDALIS® est indiqué avec le furosémide pour la gestion des signes cliniques d'insuffisance cardiaque congestive légère, modérée ou sévère due à une maladie myxomatuse de la valve mitrale chez le chien.

Dosage et administration

Les comprimés à mâcher CARDALIS® doivent être administrés au chien une fois par jour à la dose de 0,25 mg – 0,5 mg de chlorhydrate de bédazépril/kg de poids corporel et de 2 mg - 4 mg de spironolactone/kg de poids corporel.

Entreposage

Entrepochez le produit à une température de 15 à 30 °C. Après l'ouverture, utilisez le produit dans les 6 mois.

CARDALIS® est une marque déposée de Ceva Santé Animale, France.



7 22747 10905 0



Cardalis®

Cardalis®
Benazepril hydrochloride
and spironolactone
chewable tablets

Veterinary Use Only

**10 mg benazepril HCl
80 mg spironolactone**

For dogs DIN 0000000

Warnings: People with known hypersensitivity to benazepril or spironolactone should avoid contact with the product. Pregnant women should take special care to avoid accidental oral exposure because ACE inhibitors have been found to affect the unborn child during pregnancy in humans. Accidental ingestion, particularly by children, may lead to adverse events such as drowsiness, nausea and vomiting and diarrhea, and skin rashes. In case of accidental ingestion, seek medical advice immediately and show the package insert or the label to the physician. Wash hands after use. Keep out of reach of children.

30 Tablets



Indication

CARDALIS® is indicated with concurrent furosemide therapy for the management of clinical signs of mild, moderate, or severe congestive heart failure due to myxomatous mitral valve disease in dogs.

Dosage and Administration

CARDALIS® chewable tablets should be administered to the dog once a day at a dosage of 0.25 mg - 0.5 mg/kg benazepril hydrochloride/kg b.w. and 2 mg - 4 mg spironolactone/kg b.w. See package insert for complete directions of use.

Storage

Store between 15 and 30°C. Upon opening, use within 6 months.

Ceva Animal Health Inc.,
150 Research Lane, Suite 225
Guelph ON N1G 4T2
1-800-510-8864

CARDALIS® is a registered trademark of Ceva Santé Animale, France.

C6533-3110105

Lot:

EXP:

A5887



ET CARDALIS L 30T CA
40x40x95
CODE ARTICLE : A5887
BLACK
P165
P877

CARDALIS L 30T CANADA
ID : 80005
CORPS : 6,3 pts mini

OLIVIER 20/06/23 - 16/08/23 - 23/08/23 - 06/09/23 - 21/09/23 - 25/09/23

Veterinary Use Only



Cardalis®

Benazepril hydrochloride and spironolactone chewable tablets

DIN 0000000

For Dogs

Description

CARDALIS® contains two active ingredients, benazepril hydrochloride and spironolactone, in a ratio of 1:8 respectively. CARDALIS® is supplied as brown oblong half-scored flavoured chewable tablets. Benazepril belongs to the angiotensin-converting enzyme (ACE) inhibitor class of drugs. Spironolactone, and its active metabolites, act as specific aldosterone receptor antagonists.

Both ACE inhibitors and aldosterone receptor antagonists act on the renin-angiotensin-aldosterone system.

Indication

CARDALIS® is indicated with concurrent furosemide therapy for the management of clinical signs of mild, moderate, or severe congestive heart failure due to myxomatous mitral valve disease in dogs.

Directions for Use

CARDALIS® chewable tablets should be administered to the dog once a day at a dosage of 0.25 mg - 0.5 mg/kg benazepril hydrochloride/kg bodyweight (b.w.) and 2 mg - 4 mg spironolactone/kg b.w., according to the following dosage table.

Bodyweight (kg) of dog	Strength and number of tablets to be administered:		
	CARDALIS® 2.5 mg/20 mg chewable tablets	CARDALIS® 5 mg/40 mg chewable tablets	CARDALIS® 10 mg/80 mg chewable tablets
2.5 - 5	½		
> 5 - 10	1		
> 10 - 20		1	
> 20 - 40			1
> 40 - 60			1 + ½
> 60 - 80			2

The tablets should be administered with food, either mixed with a small amount of food offered to the dog just prior to the main meal, or with the meal itself.

Contraindications

Do not administer in conjunction with non-steroidal anti-inflammatory drugs in dogs with renal insufficiency. Do not administer to dogs with hypoadrenocorticism (Addison's Disease), hyperkalemia, or hyponatremia.

Do not administer to animals with known hypersensitivity to ACE inhibitors or spironolactone.

Cautions

CARDALIS® is only for use in dogs with clinical evidence of heart failure.

Renal function and serum potassium levels should be evaluated prior to initiating treatment with CARDALIS®. Regular monitoring of renal function and serum potassium levels is recommended as there may be an increased risk of hyperkalemia. Use in dogs with renal insufficiency has not been evaluated. Dogs should be adequately hydrated to avoid renal toxicity. Benazepril hydrochloride and spironolactone undergo extensive hepatic biotransformation. Care should be taken when using CARDALIS® in dogs with hepatic dysfunction.

Spironolactone decreases digoxin elimination and raises digoxin plasma concentrations. Dogs receiving digoxin and CARDALIS® should be closely monitored.

The safety of CARDALIS® has not been evaluated in growing dogs. Spironolactone has an antiandrogenic effect and should be used with caution in growing dogs. The safety of CARDALIS® has not been established in pregnant, lactating or breeding dogs.

Warnings

People with known hypersensitivity to benazepril or spironolactone should avoid contact with the product. Pregnant women should take special care to avoid accidental oral exposure because ACE inhibitors have been found to affect the unborn child during pregnancy in humans. Accidental ingestion, particularly by children, may lead to adverse events such as drowsiness, nausea and vomiting and diarrhea, and skin rashes. In case of accidental ingestion, seek medical advice immediately and show the package insert or the label to the physician. Wash hands after use. Keep out of reach of children.

Adverse Reactions

Although not all adverse reactions are reported, the following information is based on voluntary post-approval drug experience reporting. It is generally recognized that this results in significant under-reporting. The adverse events listed here reflect reporting and not necessarily causality. Adverse events are listed by body system, in decreasing order of frequency.

Systemic disorders: lethargy, anorexia, polydipsia

Digestive tract disorders: diarrhea, vomiting

Respiratory tract disorders: dyspnea, tachypnea, cough

Skin and appendage disorders: pruritus

Very rarely, death has been reported, resulting from clinical signs attributable to the progression of heart disease.

If you notice any serious adverse reactions or other adverse reactions not mentioned in this package insert, please inform your veterinarian.

A U.S.A. clinical field study comprised of a 360-day treatment period evaluated the safety and efficacy of CARDALIS® compared to benazepril hydrochloride in 569 client-owned dogs with left sided atrio-ventricular valvular insufficiency. The table below summarizes the adverse reactions not directly related to the progression of the disease that occurred in greater than 5% of the dogs treated with CARDALIS®.

Adverse Reactions Occurring in > 5% of the CARDALIS® Treated Dogs		
Preferred Term	CARDALIS®	Benazepril hydrochloride
Anorexia	107 (38%)	113 (40%)
Vomiting	70 (25%)	51 (18%)
Lethargy	44 (16%)	41 (14%)
Diarrhea	43 (15%)	41 (14%)
Renal insufficiency	31 (11%)	19 (6.7%)
Collapse	16 (5.6%)	12 (4.2%)
Hepatopathy	16 (5.6%)	8 (2.8%)

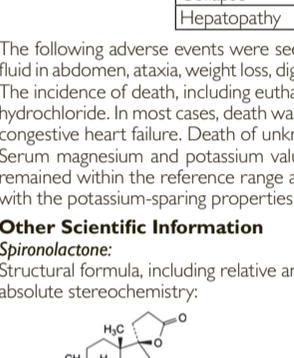
The following adverse events were seen in fewer than 5% of the study animals, in decreasing order: urine abnormalities, fluid in abdomen, ataxia, weight loss, digestive tract disorder, hypertension, electrolyte disorder, bronchitis and hyperactivity. The incidence of death, including euthanasia and sudden death, was similar in dogs treated with CARDALIS® or benazepril hydrochloride. In most cases, death was attributable to the progression of heart disease, or the clinical signs associated with congestive heart failure. Death of unknown cause were presumed to be cardiac in nature.

Serum magnesium and potassium values were significantly higher in the CARDALIS® group, although the mean values remained within the reference range and did not change significantly over time. These electrolyte changes are consistent with the potassium-sparing properties of spironolactone.

Other Scientific Information

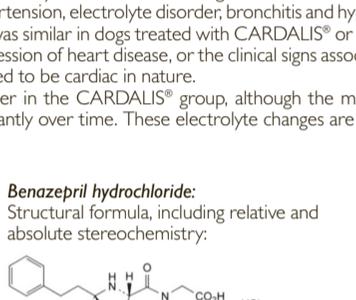
Spironolactone:

Structural formula, including relative and absolute stereochemistry:



Benazepril hydrochloride:

Structural formula, including relative and absolute stereochemistry:



Clinical Pharmacology

Mechanism of Action: The main pharmacological target of spironolactone and benazepril is the renin-angiotensin-aldosterone system (RAAS) at different levels in the cascade. Spironolactone and its active metabolites (including 7- α -thiomethyl-spironolactone and canrenone) act as specific antagonists of aldosterone receptors by binding competitively to aldosterone receptors (also called mineralocorticoid receptors) located in the kidneys, heart and blood vessels.

Benazepril hydrochloride is a prodrug hydrolysed in vivo into its active metabolite, benazeprilat. Benazeprilat is a highly potent and selective inhibitor of angiotensin converting enzyme (ACE), thus preventing the conversion of inactive angiotensin I to active angiotensin II. This prevents deleterious effects of vasoconstriction and aldosterone release, including sodium and water retention, and vascular and myocardial remodelling. However, aldosterone release is not fully controlled by ACE inhibitors because angiotensin II is also produced by non-ACE pathways (phenomenon known as "aldosterone breakthrough"). The aldosterone antagonist spironolactone and the ACE inhibitor benazepril hydrochloride inhibit both ACE and non-ACE pathways.

a) Pharmacokinetics

Spironolactone is rapidly and extensively metabolized in humans and experimental animals, with species differences in the metabolism and disposition. Spironolactone is metabolized by microsomal cytochrome P450 to a primary metabolite, canrenone, and a secondary metabolite, 7- α -thiomethyl-spironolactone (TMS), which are used as markers for spironolactone in dog plasma. Systemic exposure to both metabolites was comparable when spironolactone was administered alone or in association with benazepril in dogs. Spironolactone absorption is affected by food and the dose should be administered consistently in fed conditions. Spironolactone is mainly excreted as metabolites. After oral administration of radiolabelled spironolactone to the dog, 70% of the dose is recovered in the feces and 20% in the urine.

After multiple oral doses of 40 mg of spironolactone with 5 mg of benazepril in dogs (n=24), for 7 consecutive days, no accumulation was observed.

Mean Pharmacokinetic Parameters for Canrenone and TMS on Day 7		
Parameters	Canrenone (+SD)	TMS (+SD)
Tmax (hour)	3.8 (+1.2)	1.7 (+1.1)
Cmax (μ g/L)	66.0 (+9.5)	324.0 (+91.6)
AUC ₀₋₁ (h* μ g/L)	821.4 (+179.3)	1866.0 (+660.4)

Benazepril hydrochloride is a prodrug which, after absorption from the gastrointestinal tract, is rapidly converted in the liver to its active metabolite benazeprilat. Benazeprilat is itself poorly absorbed from the gastrointestinal tract and the overall bioavailability of benazeprilat after oral administration is estimated to be less than 7%.

After multiple oral doses of 5 mg of benazepril with 40 mg of spironolactone in dogs (n=24) for 7 consecutive days (steady state), no accumulation was observed. In dogs, benazeprilat is excreted approximately equally by both renal (45%) and hepatic (55%) routes.

Mean Pharmacokinetic Parameters for Benazeprilat on Day 7	
Parameters	Benazeprilat (+SD)
Tmax (hour)	1.4 (+1.1)
Cmax (μ g/L)	52.4 (+16.3)
AUC ₀₋₁ (h* μ g/L)	168.5 (+29.1)

Target Animal Safety

In a laboratory safety study, 32 healthy one-year old Beagle dogs (16 males and 16 females) were randomly assigned to an untreated control group or were dosed orally with CARDALIS® once daily for 26 weeks at 0, 1X, 3X, and 5X the maximum recommended daily dose (4 mg/kg spironolactone and 0.5 mg/kg benazepril hydrochloride). No dogs were removed and no unscheduled deaths occurred during the study. The dogs dosed with CARDALIS® showed no test article-related effects on food or water consumption, body weights, electrocardiographic findings, or blood pressure. The dogs in the 5X group had lower mean heart rates compared to the other groups at the end of the study. Increased mean serum potassium levels were found in dogs in all CARDALIS® dose groups but remained within reference range. There was a slight dose-related decrease in red cell mass (mean red blood cell count, hematocrit and hemoglobin) but all variables remained within reference ranges. There were decreases in mean prostate weights in the 3X and 5X groups and signs of slight to marked atrophy of prostate glandular tissue. There was a thickening of the zona glomerulosa of adrenal glands in both male and female in the 3X and 5X treated animals.

Systemic exposure to the active metabolites of spironolactone (canrenone and 7- α -thiomethyl-spironolactone) and benazepril (benazeprilat) was shown at the three dose levels throughout the study, with no apparent sex effect. Canrenone and benazeprilat exposures were more than dose proportional at steady-state. There was no accumulation with repeated benazeprilat exposures; canrenone accumulation was 30%. Systemic exposure to 7- α -thiomethyl-spironolactone were variable by study day and dose of spironolactone; steady state, dose proportionality, and accumulation could not be determined.

Target Animal Efficacy

The efficacy of CARDALIS® was evaluated in a well-controlled U.S. multi-centre, blinded, randomized, 360-day field study in client-owned dogs. This study evaluated the efficacy of CARDALIS® in dogs diagnosed with congestive heart failure caused by left-sided atrio-ventricular valvular insufficiency (AVVI) compared to benazepril hydrochloride (active control). Dogs ranging from 3 to 19 years of age and 2.3 to 70.5 kg at enrollment. The most common breeds were mixed breed, Cavalier King Charles Spaniel, chihuahua, shih tzu, Maltese, dachshund, and Yorkshire terrier. Enrolled dogs had radiographic evidence of congestive heart failure prior to enrollment or on Day 0 and exhibited clinical signs associated with left-sided AVVI, including exercise intolerance and/or dyspnea, echocardiographic evidence of left-atrial enlargement, moderate-to-severe mitral regurgitation, and presence of a left-sided cardiac murmur. Dogs with acquired heart disease other than left-sided AVVI, congenital heart defect, current positive heartworm antigen test, or syncope not related to heart disease, and dogs intended for breeding or known to be pregnant, or lactating were excluded.

A total of 569 dogs were treated with either CARDALIS® (284 dogs) at a minimum dose of 2 mg/kg spironolactone and 0.25 mg/kg benazepril hydrochloride once daily or benazepril hydrochloride alone (285 dogs) at a minimum dose of 0.25 mg/kg once daily. Doses were administered with food or within 30 minutes of feeding. All dogs received concurrent administration of oral furosemide throughout the study (up to 8 mg/kg) to manage pulmonary edema. Digoxin and calcium channel blockers were allowed for control of supraventricular arrhythmias. The use of injectable furosemide was permitted during the study evaluation period only if used in place of an equivalent oral dose.

The rate of treatment failure was the primary effectiveness variable used to compare CARDALIS® to benazepril hydrochloride alone. Treatment failure was defined as cardiac death or euthanasia (including death of unknown cause), recurrence or worsening of pulmonary edema, newly documented cardiogenic ascites, or clinical signs or congestive heart failure requiring administration of a furosemide dosage higher than 8 mg/kg/day. Failure rates at study days 30, 90, 180 and 270 were also evaluated as secondary outcomes.

The rate of failure in the CARDALIS® group estimated from the model analysis was statistically different (p=0.0433) and numerically lower than that of the benazepril hydrochloride alone group.

Treatment Failure Rates by Treatment Group (Least Square Means)				
Group	Number of Dogs	Percent Treatment Failure ^{a,b}	95% Confidence Interval	p-value
CARDALIS®	216	80.59%	72.57, 86.69%	0.0433
Benazepril hydrochloride	198	88.09%	81.40, 92.59%	

a= back-transformed from the logit transformation used in the statistical analysis which included random effects associated with study site and the site by treatment interaction

b= calculated based on individual animal results

Further, the rate of failure in the CARDALIS® group was significantly lower than the group administered benazepril hydrochloride alone at all evaluation periods past study Day 30. The dogs in the CARDALIS® group exhibited a longer median time-to-failure when compared to the control group.

CARDALIS® was administered in dogs concurrently receiving furosemide, digoxin, calcium channel blockers, antiparasitic, analgesics/anti-inflammatories, antibacterials, routine canine vaccines, respiratory treatments, and gastrointestinal treatments.

Palatability

During the field study, 233 dogs were offered CARDALIS® once daily for 14 days. CARDALIS® was accepted voluntarily, with or without food, in 87.6% of the 3178 reported doses.

Storage

Store between 15 and 30°C. Upon opening, use within 6 months.

Presentation

CARDALIS® is supplied in three sizes: 2.5 mg benazepril hydrochloride and 20 mg spironolactone, 5 mg benazepril hydrochloride and 40 mg spironolactone, and 10 mg benazepril hydrochloride and 80 mg spironolactone in white plastic (HDPE) bottles with a child-resistant closure in a cardboard box.

Bottle sizes of 30 or 90 flavoured chewable tablets.

Ceva Animal Health Inc., 150 Research Lane, Suite 225, Guelph ON N1G 4T2

1-800-510-8864

CARDALIS® is a registered trademark of Ceva Santé Animale, France.

C6539-3120105

Usage vétérinaire seulement



la Cardalis®

Comprimés à mâcher
de chlorhydrate de bédazépril
et de spironolactone

DIN 0000000

Pour chiens

Description

CARDALIS® contient deux ingrédients actifs, le chlorhydrate de bédazépril et la spironolactone, dans un rapport de mélange de 1:8 respectivement. CARDALIS® est présenté sous forme de comprimés à mâcher aromatisés bruns oblongs, marqués d'une rainure au centre. Le bédazépril appartient à la catégorie des inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (ECA). La spironolactone et ses métabolites actifs agissent comme des antagonistes spécifiques des récepteurs de l'aldostérone.

Les inhibiteurs de l'ECA et les antagonistes des récepteurs de l'aldostérone agissent tous deux sur le système rénine-angiotensine-aldostérone.

Indication

CARDALIS® est indiqué avec le furosémide pour la gestion des signes cliniques d'insuffisance cardiaque congestive légère, modérée ou sévère due à une maladie myxomatéuse de la valve mitrale chez le chien.

Mode d'emploi

Les comprimés à mâcher CARDALIS® doivent être administrés au chien une fois par jour à la dose de 0,25 mg-0,5 mg de chlorhydrate de bédazépril/kg de poids corporel et de 2 mg-4 mg de spironolactone/kg de poids corporel, conformément au tableau de dosage ci-dessous.

Poids corporel (kg) du chien	Dosage et nombre de comprimés à administrer :		
	Comprimés à mâcher CARDALIS® 2,5 mg/20 mg	Comprimés à mâcher CARDALIS® 5 mg/40 mg	Comprimés à mâcher CARDALIS® 10 mg/80 mg
2,5 à 5	½		
> 5 à 10	1		
> 10 à 20		1	
> 20 à 40			1
> 40 à 60			1 + ½
> 60 à 80			2

Les comprimés doivent être administrés avec de la nourriture, soit mélangés à une petite quantité de nourriture offerte au chien juste avant le repas principal, soit avec le repas lui-même.

Contre-indications

Ne pas administrer en même temps que des anti-inflammatoires non stéroïdiens chez les chiens souffrant d'insuffisance rénale. Ne pas administrer aux chiens atteints d'hypoadrénocorticisme (maladie d'Addison), d'hyperkaliémie ou d'hyponatrémie. Ne pas administrer aux animaux présentant une hypersensibilité connue aux inhibiteurs de l'ECA ou à la spironolactone.

Précautions

CARDALIS® est uniquement indiqué pour une utilisation chez les chiens présentant des signes cliniques d'insuffisance cardiaque. La fonction rénale et les taux de potassium sérique doivent être évalués avant le début du traitement à l'aide de CARDALIS®. Un contrôle régulier de la fonction rénale et des taux de potassium sérique est recommandé, car il peut y avoir un risque accru d'hyperkaliémie. L'utilisation chez les chiens souffrant d'insuffisance rénale n'a pas été évaluée. Les chiens doivent être suffisamment hydratés pour éviter toute toxicité rénale.

Le chlorhydrate de bédazépril et la spironolactone subissent une biotransformation hépatique importante. Il convient d'être prudent lorsque l'on utilise CARDALIS® chez des chiens présentant un dysfonctionnement hépatique.

La spironolactone diminue l'élimination de la digoxine et augmente donc sa concentration plasmatique. Les chiens recevant de la digoxine et du CARDALIS® doivent être étroitement surveillés.

La sécurité de CARDALIS® n'a pas été évaluée chez les chiens en croissance. La spironolactone a un effet anti-androgène et doit être utilisée avec précaution chez les chiens en croissance. La sécurité de CARDALIS® n'a pas été établie chez les chiennes en gestation ou en lactation ni les chiens reproducteurs.

Mises en garde

Les personnes présentant une hypersensibilité connue au bédazépril ou à la spironolactone doivent éviter tout contact avec le produit. Les femmes enceintes doivent prendre des précautions particulières pour éviter une exposition orale accidentelle, car il a été constaté que les inhibiteurs de l'ECA affectent l'enfant à naître pendant la grossesse chez l'humain. Une ingestion accidentelle, en particulier par des enfants, peut entraîner des effets indésirables, comme de la somnolence, des nausées, des vomissements, de la diarrhée et des éruptions cutanées. En cas d'ingestion accidentelle, consultez immédiatement un médecin et montrez-lui le feuillet ou l'étiquette de l'emballage. Assurez-vous de vous laver les mains après l'utilisation. Garder hors de la portée des enfants.

Réactions indésirables

Bien que les réactions indésirables ne soient pas toutes signalées, l'information suivante est basée sur la déclaration volontaire de ces dernières suivant l'homologation du médicament. Il est généralement reconnu que cela entraîne une sous-déclaration considérable des réactions indésirables. Les événements indésirables présentés ci-dessous reflètent les signalements et pas nécessairement la causalité. Les événements indésirables sont présentés par système et appareil de l'organisme, selon l'ordre décroissant de fréquence.

Troubles systémiques : léthargie, anorexie, polydipsie

Troubles du tractus digestif : diarrhée, vomissements

Troubles des voies respiratoires : dyspnée, tachypnée, toux

Troubles de la peau et des appendices : prurit

Très rarement, des décès ont été signalés, résultant de signes cliniques attribuables à la progression de la maladie cardiaque. Si vous remarquez de graves réactions indésirables ou d'autres réactions indésirables non mentionnées dans la présente notice, veuillez en informer votre vétérinaire.

Une étude clinique réalisée sur le terrain aux États-Unis sur une période de traitement de 360 jours a permis d'évaluer l'innocuité et l'efficacité de CARDALIS® par rapport au chlorhydrate de bédazépril chez 569 chiens appartenant à des clients et souffrant d'insuffisance valvulaire auriculoventriculaire gauche. Le tableau ci-dessous résume les réactions indésirables non directement liées à la progression de la maladie survenues chez plus de 5 % des chiens traités par CARDALIS®.

Réactions indésirables survenues chez > 5 % des chiens traités par CARDALIS®	CARDALIS®	Chlorhydrate de bédazépril
Termes privilégiés		
Anorexie	107 (38 %)	113 (40 %)
Vomissements	70 (25 %)	51 (18 %)
Léthargie	44 (16 %)	41 (14 %)
Diarrhée	43 (15 %)	41 (14 %)
Insuffisance rénale	31 (11 %)	19 (6,7 %)
Effondrement	16 (5,6 %)	12 (4,2 %)
Hépatopathie	16 (5,6 %)	8 (2,8 %)

Les effets indésirables suivants ont été observés chez moins de 5 % des animaux de l'étude, par ordre décroissant : anomalies urinaires, liquide dans l'abdomen, ataxie, perte de poids, troubles de l'appareil digestif, hypertension, troubles électrolytiques, bronchite et hyperactivité.

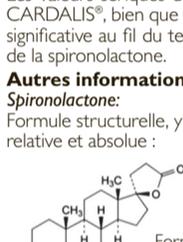
L'incidence des décès, y compris l'euthanasie et la mort subite, était similaire chez les chiens traités par CARDALIS® ou le chlorhydrate de bédazépril. Dans la plupart des cas, la mort était attribuable à la progression de la maladie cardiaque ou aux signes cliniques associés à l'insuffisance cardiaque congestive. Les décès de cause inconnue ont été présumés être de nature cardiaque.

Les valeurs sériques de magnésium et de potassium étaient significativement plus élevées dans le groupe qui recevait CARDALIS®, bien que les valeurs moyennes soient restées dans l'intervalle de référence et n'aient pas changé de manière significative au fil du temps. Ces modifications électrolytiques sont cohérentes avec les propriétés d'épargne potassique de la spironolactone.

Autres informations scientifiques

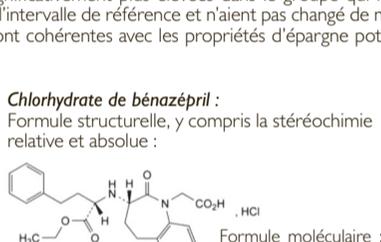
Spironolactone:

Formule structurelle, y compris la stéréochimie relative et absolue :



Chlorhydrate de bédazépril :

Formule structurelle, y compris la stéréochimie relative et absolue :



Pharmacologie clinique

Mécanisme d'action : La principale cible pharmacologique de la spironolactone et du bédazépril est le système rénine-angiotensine-aldostérone (SRAA) à différents niveaux de la cascade. La spironolactone et ses métabolites actifs (dont la 7- α -thiométhyle-spironolactone et la canrénone) agissent en tant qu'antagonistes spécifiques des récepteurs de l'aldostérone en se liant de manière compétitive aux récepteurs de l'aldostérone (également appelés récepteurs minéralocorticoïdes) situés dans les reins, le cœur et les vaisseaux sanguins.

Le chlorhydrate de bédazépril est un promédicament hydrolysé *in vivo* en son métabolite actif, le bédazéprilate. Le bédazéprilate est un inhibiteur très puissant et sélectif de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (ECA), empêchant ainsi la conversion de l'angiotensine I inactive en angiotensine II active. Cela permet d'éviter les effets néfastes de la vasoconstriction et de la libération d'aldostérone, notamment la rétention de sodium et d'eau et le remodelage vasculaire et myocardique. Cependant, la libération d'aldostérone n'est pas entièrement contrôlée par les inhibiteurs de l'ECA car l'angiotensine II est également produite par des voies autres que l'ECA (phénomène connu sous le nom de « percée de l'aldostérone »). L'antagoniste de l'aldostérone, la spironolactone, et de l'inhibiteur de l'ECA, le chlorhydrate de bédazépril, inhibe à la fois les voies de l'ECA et les voies autres que l'ECA.

a) Pharmacocinétique

La spironolactone est rapidement et largement métabolisée chez les humains et les animaux de laboratoire, le métabolisme et l'élimination étant différents selon les espèces. La spironolactone est métabolisée par le cytochrome P450 microsomal en un métabolite primaire, la canrénone, et un métabolite secondaire, la 7- α -thiométhyle-spironolactone (TMS), qui sont utilisés comme marqueurs de la spironolactone dans le plasma des chiens. L'exposition systémique aux deux métabolites était comparable lorsque la spironolactone était administrée seule ou en association avec le bédazépril chez les chiens. L'absorption de la spironolactone est affectée par la nourriture et la dose doit être administrée de façon cohérente dans des conditions d'alimentation. La spironolactone est principalement excrétée sous forme de métabolites. Après l'administration orale de spironolactone radiomarquée au chien, 70 % de la dose est récupérée dans les fèces et 20 % dans l'urine.

Après des doses orales multiples de 40 mg de spironolactone en association avec 5 mg de bédazépril chez des chiens (n=24) pendant 7 jours consécutifs, aucune accumulation n'a été observée.

Paramètres pharmacocinétiques moyens de la canrénone et de la TMS au jour 7		
Paramètres	Canrénone (+ écart type)	TMS (+ écart type)
Tmax (heure)	3,8 (+ 1,2)	1,7 (+ 1,1)
Cmax (μ g/L)	66,0 (+ 9,5)	324,0 (+ 91,6)
AUC ₀₋₁ (h* μ g/L)	821,4 (+ 179,3)	1866,0 (+ 660,4)

Le chlorhydrate de bédazépril est un promédicament qui, après absorption par le tractus gastro-intestinal, est rapidement converti dans le foie en son métabolite actif, le bédazéprilate. Le bédazéprilate est lui-même faiblement absorbé par le tractus gastro-intestinal et la biodisponibilité globale du bédazéprilate après administration orale est estimée à moins de 7 %.

Après des doses orales multiples de 5 mg de bédazépril en association avec 40 mg de spironolactone chez des chiens (n=24) pendant 7 jours consécutifs (état d'équilibre), aucune accumulation n'a été observée.

Chez les chiens, le bédazéprilate est excrété de façon à peu près égale par les voies rénale (45 %) et hépatique (55 %).

Paramètres pharmacocinétiques moyens du bédazéprilate au jour 7	
Paramètres	Bédazéprilate (+ écart type)
Tmax (heure)	1,4 (+ 1,1)
Cmax (μ g/L)	52,4 (+ 16,3)
AUC ₀₋₁ (h* μ g/L)	168,5 (+ 29,1)

Sécurité des animaux cibles

Dans une étude d'innocuité réalisée en laboratoire, 32 beagles d'un an en bonne santé (16 mâles et 16 femelles) ont été répartis au hasard dans un groupe témoin non traité ou ont reçu CARDALIS® par voie orale une fois par jour pendant 26 semaines à 0, 1, 3 ou 5 fois la dose quotidienne maximale recommandée (4 mg/kg de spironolactone et 0,5 mg/kg de chlorhydrate de bédazépril). Aucun chien n'a été retiré et aucun décès non programmé n'est survenu au cours de l'étude. Les chiens ayant reçu une dose de CARDALIS® n'ont montré aucun effet lié au médicament testé sur la consommation de nourriture ou d'eau, le poids corporel, les résultats électrocardiographiques ou la pression sanguine. Les fréquences cardiaques moyennes des chiens du groupe recevant 5 fois la dose étaient inférieures à celles des autres groupes à la fin de l'étude. Une augmentation des taux moyens de potassium sérique a été observée chez les chiens des groupes de toutes les doses de CARDALIS®, mais elle est restée dans les limites des valeurs de référence. Une légère diminution, liée à la dose, de la masse des globules rouges (numération moyenne des globules rouges, hématoctrite et hémoglobine) a été observée, mais toutes les variables sont restées dans les limites des valeurs de référence. Une diminution du poids moyen de la prostate et des signes d'atrophie légère à grave du tissu glandulaire de la prostate ont été observés dans les groupes recevant 3 et 5 fois la dose. Un épaississement de la zone glomérulée des glandes surrénales a été constaté chez les mâles et les femelles des animaux traités à 3 fois et 5 fois la dose.

Une exposition systémique aux métabolites actifs de la spironolactone (canrénone et 7- α -thiométhyle-spironolactone) et du bédazépril (bédazéprilate) a été démontrée aux trois niveaux de dose tout au long de l'étude, sans effet apparent sur le sexe. Les expositions à la canrénone et au bédazéprilate étaient plus que proportionnelles à la dose à l'état d'équilibre. Les expositions répétées au bédazéprilate n'ont entraîné aucune accumulation; l'accumulation de la canrénone était de 30 %. L'exposition systémique à la 7- α -thiométhyle-spironolactone était variable selon le jour de l'étude et la dose de spironolactone; l'état d'équilibre, la proportionnalité de la dose et l'accumulation n'ont pas pu être déterminés.

Efficacité chez les animaux cibles

L'efficacité de CARDALIS® a été évaluée dans le cadre d'une étude multicentrique américaine, bien contrôlée, en aveugle, aléatoire, d'une durée de 360 jours, menés sur des chiens de terrain chez des chiens appartenant à des clients. Cette étude a évalué l'efficacité de CARDALIS® chez des chiens diagnostiqués avec une insuffisance cardiaque congestive causée par une insuffisance valvulaire auriculoventriculaire gauche par rapport au chlorhydrate de bédazépril (contrôle actif).

Les chiens inscrits âgés de 3 à 19 ans et pesaient de 2,3 à 70,5 kg au moment de l'inscription. Les races les plus courantes étaient les races mixtes, l'épagneul Cavalier King Charles, le chiuhua, le shih tzu, le bichon maltais, les teckels et le Yorkshire-terrier. Les chiens inscrits présentaient des signes radiographiques d'insuffisance cardiaque congestive avant l'inscription ou au jour 0 et des signes cliniques associés à l'insuffisance cardiaque auriculoventriculaire gauche, notamment une intolérance à l'effort et/ou une dyspnée, des signes échocardiographiques d'hypertrophie de l'oreillette gauche, une régurgitation mitrale modérée à sévère et la présence d'un souffle cardiaque gauche. Les chiens présentant une cardiopathie acquise autre que l'insuffisance valvulaire auriculoventriculaire gauche, une malformation cardiaque congénitale, un test de dépistage de l'antigène du ver du cœur positif ou une syncope non liée à une cardiopathie, ainsi que les chiens destinés à la reproduction ou les chiennes réputées être en gestation ou en lactation, ont été exclus.

Au total, 569 chiens ont été répartis soit par CARDALIS® (284 chiens) à une dose minimale de 2 mg/kg de spironolactone et 0,25 mg/kg de chlorhydrate de bédazépril une fois par jour, soit par le chlorhydrate de bédazépril seul (285 chiens) à une dose minimale de 0,25 mg/kg une fois par jour. Les doses ont été administrées avec la nourriture ou dans les 30 minutes suivant l'alimentation. Tous les chiens ont reçu simultanément du furosémide par voie orale pendant toute la durée de l'étude (jusqu'à 8 mg/kg) pour traiter l'œdème pulmonaire. La digoxine et les inhibiteurs calciques ont été autorisés pour contrôler les rythmiques supraventriculaires. L'utilisation de furosémide injectable était autorisée pendant la période d'évaluation de l'étude uniquement si elle remplaçait une dose orale équivalente.

Le taux d'échec du traitement était la principale variable d'efficacité utilisée pour comparer CARDALIS® au chlorhydrate de bédazépril seul. L'échec du traitement a été défini comme la mort cardiaque ou l'euthanasie (y compris la mort due à une cause inconnue), la réapparition ou l'aggravation d'un œdème pulmonaire, une ascite cardiogénique nouvellement documentée ou des signes cliniques d'insuffisance cardiaque congestive nécessitant l'administration d'une dose de furosémide supérieure à 8 mg/kg/jour. Les taux d'échec aux jours 30, 90, 180 et 270 de l'étude ont également été évalués comme résultats secondaires. Le taux d'échec dans le groupe qui recevait CARDALIS® estimé à partir de l'analyse du modèle était statistiquement différent (p = 0,0433) et numériquement inférieur à celui du groupe qui recevait le chlorhydrate de bédazépril seul.

Taux d'échec du traitement par groupe de traitement (moyennes des moindres carrés)				
Groupes	Nombres de chiens	Pourcentage d'échec du traitement ^{a,b}	Intervalle de confiance de 95 %	Valeur p
CARDALIS®	216	80,59 %	72,57, 86,69 %	0,0433
Chlorhydrate de bédazépril	198	88,09 %	81,40, 92,59 %	

a = rétrotransformé à partir de la transformation logit utilisée dans l'analyse statistique qui incluait les effets aléatoires associés au site de l'étude et au site par l'interaction du traitement

b = calculé sur la base des résultats individuels des animaux

De plus, le taux d'échec dans le groupe qui recevait CARDALIS® était significativement inférieur à celui du groupe qui recevait le chlorhydrate de bédazépril seul à toutes les périodes d'évaluation après le jour 30 de l'étude. Les chiens du groupe qui recevait CARDALIS® ont présenté un temps médian avant défaillance plus long que celui du groupe témoin.

CARDALIS® a été administré à des chiens recevant simultanément du furosémide, de la digoxine, des inhibiteurs calciques, des antiparasitaires, des analgésiques/anti-inflammatoires, des antibactériens, des vaccins canins de routine, des traitements respiratoires et des traitements gastro-intestinaux.

Appétence

Au cours des études sur le terrain, 233 chiens ont reçu CARDALIS® une fois par jour pendant 14 jours. CARDALIS® a été accepté volontairement, avec ou sans nourriture, dans 87,6 % des 3178 doses rapportées.

Entreposage

Entrepozez le produit à une température de 15 à 30 °C. Après l'ouverture, utilisez le produit dans les 6 mois.

Présentation

CARDALIS® est présenté en trois formats : 2,5 mg de chlorhydrate de bédazépril et 20 mg de spironolactone, 5 mg de chlorhydrate de bédazépril et 40 mg de spironolactone, et 10 mg de chlorhydrate de bédazépril et 80 mg de spironolactone dans des flacons en plastique blanc (PEHD) munis d'une fermeture à l'épreuve des enfants dans une boîte en carton.

Flacons de 30 ou 90 comprimés à mâcher aromatisés.

Ceva Animal Health Inc., 150 Research Lane, Suite 225 Guelph ON N1G 4T2

1-800-510-8864

CARDALIS® est une marque déposée de Ceva Santé Animale, France.

C6539-3120105

NOT CARDALIS CA	CARDALIS S 30T CANADA
680x130/PF35,5x130	
RECTO VERSO	ID : 80005
CODE ARTICLE : A5888	
BLACK	CORPS : 7,5 pts

OLIVIER 23/06/23 - 23/08/23 - 29/08/23 - 21/09/23 - 25/09/23



DIN #####

Benazepril hydrochloride and spironolactone chewable tablets

Veterinary Use Only

For Dogs**Description**

CARDALIS[®] contains two active ingredients, benazepril hydrochloride and spironolactone, in a ratio of 1:8 respectively. CARDALIS[®] is supplied as brown oblong half-scored flavored chewable tablets. Benazepril belongs to the angiotensin-converting enzyme (ACE) inhibitor class of drugs. Spironolactone, and its active metabolites, act as specific aldosterone receptor antagonists.

Both ACE inhibitors and aldosterone receptor antagonists act on the renin-angiotensin-aldosterone system.

Indication

CARDALIS[®] is indicated with concurrent furosemide therapy for the management of clinical signs of mild, moderate, or severe congestive heart failure due to myxomatous mitral valve disease in dogs.

Directions for Use

CARDALIS[®] chewable tablets should be administered to the dog once a day at a dosage of 0.25 mg - 0.5 mg/kg benazepril hydrochloride/kg bodyweight (b.w.) and 2 mg – 4 mg spironolactone/kg b.w., according to the following dosage table.

Bodyweight (kg) of dog	Strength and number of tablets to be administered:		
	CARDALIS [®] 2.5 mg/20 mg chewable tablets	CARDALIS [®] 5 mg/40 mg chewable tablets	CARDALIS [®] 10 mg/80 mg chewable tablets
2.5 - 5	½		
> 5 - 10	1		
> 10 - 20		1	
> 20 - 40			1
> 40 - 60			1 + ½
> 60 - 80			2

The tablets should be administered with food, either mixed with a small amount of food offered to the dog just prior to the main meal, or with the meal itself.

Contraindications

Do not administer in conjunction with non-steroidal anti-inflammatory drugs in dogs with renal insufficiency.

Do not administer to dogs with hypoadrenocorticism (Addison's Disease), hyperkalemia, or hyponatremia.

Do not administer to animals with known hypersensitivity to ACE inhibitors or spironolactone.

Cautions

CARDALIS® is only for use in dogs with clinical evidence of heart failure.

Renal function and serum potassium levels should be evaluated prior to initiating treatment with CARDALIS®. Regular monitoring of renal function and serum potassium levels is recommended as there may be an increased risk of hyperkalemia. Use in dogs with renal insufficiency has not been evaluated. Dogs should be adequately hydrated to avoid renal toxicity.

Benazepril hydrochloride and spironolactone undergo extensive hepatic biotransformation. Care should be taken when using CARDALIS® in dogs with hepatic dysfunction.

Spironolactone decreases digoxin elimination and raises digoxin plasma concentrations. Dogs receiving digoxin and CARDALIS® should be closely monitored.

The safety of CARDALIS® has not been evaluated in growing dogs. Spironolactone has an antiandrogenic effect and should be used with caution in growing dogs. The safety of CARDALIS® has not been established in pregnant, lactating or breeding dogs.

Warnings

People with known hypersensitivity to benazepril or spironolactone should avoid contact with the product. Pregnant women should take special care to avoid accidental oral exposure because ACE inhibitors have been found to affect the unborn child during pregnancy in humans. Accidental ingestion, particularly by children, may lead to adverse events such as drowsiness, nausea and vomiting and diarrhea, and skin rashes. In case of accidental ingestion, seek medical advice immediately and show the package insert or the label to the physician. Wash hands after use. Keep out of reach of children.

Adverse Reactions

Although not all adverse reactions are reported, the following information is based on voluntary post-approval drug experience reporting. It is generally recognized that this results in significant under-reporting. The adverse events listed here reflect reporting and not necessarily causality. Adverse events are listed by body system, in decreasing order of frequency.

Systemic disorders: lethargy, anorexia, polydipsia

Digestive tract disorders: diarrhea, vomiting

Respiratory tract disorders: dyspnea, tachypnea, cough

Skin and appendage disorders: pruritus

Very rarely, death has been reported, resulting from clinical signs attributable to the progression of heart disease.

If you notice any serious adverse reactions or other adverse reactions not mentioned in this package insert, please inform your veterinarian.

A U.S.A. clinical field study comprised of a 360-day treatment period evaluated the safety and efficacy of CARDALIS® compared to benazepril hydrochloride in 569 client-owned dogs with left sided atrio-

ventricular valvular insufficiency. The table below summarizes the adverse reactions not directly related to the progression of the disease that occurred in greater than 5% of the dogs treated with CARDALIS®.

Adverse Reactions Occurring in \geq 5% of the CARDALIS® Treated Dogs		
Preferred Term	CARDALIS®	Benazepril hydrochloride
Anorexia	107 (38%)	113 (40%)
Vomiting	70 (25%)	51 (18%)
Lethargy	44 (16%)	41 (14%)
Diarrhea	43 (15%)	41 (14%)
Renal insufficiency	31 (11%)	19 (6.7%)
Collapse	16 (5.6%)	12 (4.2%)
Hepatopathy	16 (5.6%)	8 (2.8%)

The following adverse events were seen in fewer than 5% of the study animals, in decreasing order: urine abnormalities, fluid in abdomen, ataxia, weight loss, digestive tract disorder, hypertension, electrolyte disorder, bronchitis and hyperactivity.

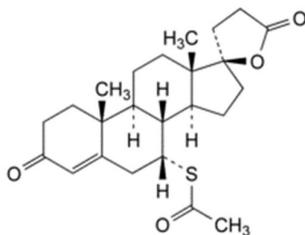
The incidence of death, including euthanasia and sudden death, was similar in dogs treated with CARDALIS® or benazepril hydrochloride. In most cases, death was attributable to the progression of heart disease, or the clinical signs associated with congestive heart failure. Death of unknown cause were presumed to be cardiac in nature.

Serum magnesium and potassium values were significantly higher in the CARDALIS® group, although the mean values remained within the reference range and did not change significantly over time. These electrolyte changes are consistent with the potassium-sparing properties of spironolactone.

Other Scientific Information

Spironolactone:

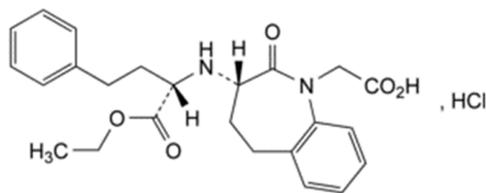
Structural formula, including relative and absolute stereochemistry:



Molecular formula: C₂₄H₃₂O₄S

Benazepril hydrochloride:

Structural formula, including relative and absolute stereochemistry:



Molecular formula: $C_{24}H_{29}ClN_2O_5$

Clinical Pharmacology

Mechanism of Action: The main pharmacological target of spironolactone and benazepril is the renin-angiotensin-aldosterone system (RAAS) at different levels in the cascade. Spironolactone and its active metabolites (including 7- α -thiomethyl-spironolactone and canrenone) act as specific antagonists of aldosterone receptors by binding competitively to aldosterone receptors (also called mineralocorticoid receptors) located in the kidneys, heart and blood vessels.

Benazepril hydrochloride is a prodrug hydrolysed in vivo into its active metabolite, benazeprilat. Benazeprilat is a highly potent and selective inhibitor of angiotensin converting enzyme (ACE), thus preventing the conversion of inactive angiotensin I to active angiotensin II. This prevents deleterious effects of vasoconstriction and aldosterone release, including sodium and water retention, and vascular and myocardial remodelling. However, aldosterone release is not fully controlled by ACE inhibitors because angiotensin II is also produced by non-ACE pathways (phenomenon known as “aldosterone breakthrough”). The aldosterone antagonist spironolactone and the ACE inhibitor benazepril hydrochloride inhibit both ACE and non-ACE pathways.

a) Pharmacokinetics

Spironolactone is rapidly and extensively metabolized in humans and experimental animals, with species differences in the metabolism and disposition. Spironolactone is metabolized by microsomal cytochrome P450 to a primary metabolite, canrenone, and a secondary metabolite, 7 α -thiomethyl-spironolactone (TMS), which are used as markers for spironolactone in dog plasma. Systemic exposure to both metabolites was comparable when spironolactone was administered alone or in association with benazepril in dogs. Spironolactone absorption is affected by food and the dose should be administered consistently in fed conditions. Spironolactone is mainly excreted as metabolites. After oral administration of radiolabelled spironolactone to the dog, 70% of the dose is recovered in the feces and 20% in the urine.

After multiple oral doses of 40 mg of spironolactone with 5 mg of benazepril in dogs (n=24,) for 7 consecutive days, no accumulation was observed.

Mean Pharmacokinetic Parameters for Canrenone and TMS on Day 7		
Parameters	Canrenone (+SD)	TMS (+SD)
Tmax (hour)	3.8 (+ 1.2)	1.7 (+1.1)
Cmax (μ g/L)	66.0 (+9.5)	324.0 (+ 91.6)
AUC _{0-t} (h* μ g/L)	821.4 (+179.3)	1866.0 (+660.4)

Benazepril hydrochloride is a prodrug which, after absorption from the gastrointestinal tract, is rapidly converted in the liver to its active metabolite benazeprilat. Benazeprilat is itself poorly absorbed from

the gastrointestinal tract and the overall bioavailability of benazeprilat after oral administration is estimated to be less than 7%.

After multiple oral doses of 5 mg of benazepril with 40 mg of spironolactone in dogs (n=24) for 7 consecutive days (steady state), no accumulation was observed. In dogs, benazeprilat is excreted approximately equally by both renal (45%) and hepatic (55%) routes.

Mean Pharmacokinetic Parameters for Benazeprilat on Day 7	
Parameters	Benazeprilat (+ SD)
Tmax (hour)	1.4 (+1.1)
Cmax ($\mu\text{g/L}$)	52.4 (+ 16.3)
AUC _{0-t} (h* $\mu\text{g/L}$)	168.5 (+29.1)

Target Animal Safety

In a laboratory safety study, 32 healthy one-year old Beagle dogs (16 males and 16 females) were randomly assigned to an untreated control group or were dosed orally with CARDALIS[®] once daily for 26 weeks at 0, 1X, 3X, and 5X the maximum recommended daily dose (4 mg/kg spironolactone and 0.5 mg/kg benazepril hydrochloride). No dogs were removed and no unscheduled deaths occurred during the study. The dogs dosed with CARDALIS[®] showed no test article-related effects on food or water consumption, body weights, electrocardiographic findings, or blood pressure. The dogs in the 5X group had lower mean heart rates compared to the other groups at the end of the study. Increased mean serum potassium levels were found in dogs in all CARDALIS[®] dose groups but remained within reference range. There was a slight dose-related decrease in red cell mass (mean red blood cell count, hematocrit and hemoglobin) but all variables remained within reference ranges. There were decreases in mean prostate weights in the 3X and 5X groups and signs of slight to marked atrophy of prostate glandular tissue. There was a thickening of the zona glomerulosa of adrenal glands in both male and female in the 3X and 5X treated animals.

Systemic exposure to the active metabolites of spironolactone (canrenone and 7 α -thiomethyl-spironolactone) and benazepril (benazeprilat) was shown at the three dose levels throughout the study, with no apparent sex effect. Canrenone and benazeprilat exposures were more than dose proportional at steady-state. There was no accumulation with repeated benazeprilat exposures; canrenone accumulation was 30%. Systemic exposure to 7- α -thiomethyl-spironolactone were variable by study day and dose of spironolactone; steady state, dose proportionality, and accumulation could not be determined.

Target Animal Efficacy

The efficacy of CARDALIS[®] was evaluated in a well-controlled U.S. multi-centre, blinded, randomized, 360-day field study in client-owned dogs. This study evaluated the efficacy of CARDALIS[®] in dogs diagnosed with congestive heart failure caused by left-sided atrio-ventricular valvular insufficiency (AVVI) compared to benazepril hydrochloride (active control).

Dogs ranged from 3 to 19 years of age and 2.3 to 70.5 kg at enrollment. The most common breeds were mixed breed, Cavalier King Charles Spaniel, chihuahua, shih tzu, Maltese, dachshund, and Yorkshire terrier. Enrolled dogs had radiographic evidence of congestive heart failure prior to enrollment or on Day 0 and exhibited clinical signs associated with left-sided AVVI, including exercise intolerance and/or dyspnea, echocardiographic evidence of left-atrial enlargement, moderate-to-severe mitral regurgitation, and presence of a left-sided cardiac murmur. Dogs with acquired heart disease other than left-sided AVVI, congenital heart defect, current positive heartworm antigen test, or syncope not related to heart disease, and dogs intended for breeding or known to be pregnant, or lactating were excluded.

A total of 569 dogs were treated with either CARDALIS® (284 dogs) at a minimum dose of 2 mg/kg spironolactone and 0.25 mg/kg benazepril hydrochloride once daily or benazepril hydrochloride alone (285 dogs) at a minimum dose of 0.25 mg/kg once daily. Doses were administered with food or within 30 minutes of feeding. All dogs received concurrent administration of oral furosemide throughout the study (up to 8 mg/kg) to manage pulmonary edema. Digoxin and calcium channel blockers were allowed for control of supraventricular arrhythmias. The use of injectable furosemide was permitted during the study evaluation period only if used in place of an equivalent oral dose.

The rate of treatment failure was the primary effectiveness variable used to compare CARDALIS® to benazepril hydrochloride alone. Treatment failure was defined as cardiac death or euthanasia (including death of unknown cause), recurrence or worsening of pulmonary edema, newly documented cardiogenic ascites, or clinical signs or congestive heart failure requiring administration of a furosemide dosage higher than 8 mg/kg/day. Failure rates at study days 30, 90, 180 and 270 were also evaluated as secondary outcomes.

The rate of failure in the CARDALIS® group estimated from the model analysis was statistically different ($p=0.0433$) and numerically lower than that of the benazepril hydrochloride alone group.

Treatment Failure Rates by Treatment Group (Least Square Means)				
Group	Number of Dogs	Percent Treatment Failure ^{a,b}	95% Confidence Interval	p-value
CARDALIS [®]	216	80.59%	72.57, 86.69%	0.0433
Benazepril hydrochloride	198	88.09%	81.40, 92.59%	
^a = back-transformed from the logit transformation used in the statistical analysis which included random effects associated with study site and the site by treatment interaction				
^b = calculated based on individual animal results				

Further, the rate of failure in the CARDALIS[®] group was significantly lower than the group administered benazepril hydrochloride alone at all evaluation periods past study Day 30. The dogs in the CARDALIS[®] group exhibited a longer median time-to-failure when compared to the control group.

CARDALIS[®] was administered in dogs concurrently receiving furosemide, digoxin, calcium channel blockers, antiparasitic, analgesics/anti-inflammatories, antibacterials, routine canine vaccines, respiratory treatments, and gastrointestinal treatments.

Palatability

During the field study, 233 dogs were offered CARDALIS[®] once daily for 14 days. CARDALIS[®] was accepted voluntarily, with or without food, in 87.6% of the 3178 reported doses.

Storage

Store between 15 and 30°C. Upon opening, use within 6 months.

Presentation

CARDALIS[®] is supplied in three sizes: 2.5 mg benazepril hydrochloride and 20 mg spironolactone, 5 mg benazepril hydrochloride and 40 mg spironolactone, and 10 mg benazepril hydrochloride and 80 mg spironolactone in white plastic (HDPE) bottles with a child-resistant closure in a cardboard box.

Bottle sizes of 30 or 90 flavoured chewable tablets.

Ceva Animal Health Inc., 150 Research Lane, Suite 225, Guelph ON N1G 4T2

1-800-510-8864

CARDALIS[®] is a registered trademark of Ceva Santé Animale, France.

C653X-3120105



DIN #####

Comprimés à mâcher de chlorhydrate de bénazépril et de spironolactone

Usage vétérinaire seulement

Pour chiens

Description

CARDALIS[®] contient deux ingrédients actifs, le chlorhydrate de bénazépril et la spironolactone, dans un rapport de mélange de 1:8 respectivement. CARDALIS[®] est présenté sous forme de comprimés à mâcher aromatisés bruns oblongs, marqués d'une rainure au centre. Le bénazépril appartient à la catégorie des inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (ECA). La spironolactone et ses métabolites actifs agissent comme des antagonistes spécifiques des récepteurs de l'aldostérone.

Les inhibiteurs de l'ECA et les antagonistes des récepteurs de l'aldostérone agissent tous deux sur le système rénine-angiotensine-aldostérone.

Indication

CARDALIS[®] est indiqué avec le furosémide pour la gestion des signes cliniques d'insuffisance cardiaque congestive légère, modérée ou sévère due à une maladie myxomateuse de la valve mitrale chez le chien.

Mode d'emploi

Les comprimés à mâcher CARDALIS[®] doivent être administrés au chien une fois par jour à la dose de 0,25 mg-0,5 mg de chlorhydrate de bénazépril/kg de poids corporel et de 2 mg-4 mg de spironolactone/kg de poids corporel, conformément au tableau de dosage ci-dessous.

Poids corporel (kg) du chien	Dosage et nombre de comprimés à administrer :		
	Comprimés à mâcher CARDALIS [®] 2,5 mg/20 mg	Comprimés à mâcher CARDALIS [®] 5 mg/40 mg	Comprimés à mâcher CARDALIS [®] 10 mg/80 mg
2,5 à 5	½		
> 5 à 10	1		
> 10 à 20		1	
> 20 à 40			1
> 40 à 60			1 + ½
> 60 à 80			2

Les comprimés doivent être administrés avec de la nourriture, soit mélangés à une petite quantité de nourriture offerte au chien juste avant le repas principal, soit avec le repas lui-même.

Contre-indications

Ne pas administrer en même temps que des anti-inflammatoires non stéroïdiens chez les chiens souffrant d'insuffisance rénale.

Ne pas administrer aux chiens atteints d'hypoadrénocorticisme (maladie d'Addison), d'hyperkaliémie ou d'hyponatrémie.

Ne pas administrer aux animaux présentant une hypersensibilité connue aux inhibiteurs de l'ECA ou à la spironolactone.

Précautions

CARDALIS[®] est uniquement indiqué pour une utilisation chez les chiens présentant des signes cliniques d'insuffisance cardiaque.

La fonction rénale et les taux de potassium sérique doivent être évalués avant le début du traitement à l'aide de CARDALIS[®]. Un contrôle régulier de la fonction rénale et des taux de potassium sérique est recommandé, car il peut y avoir un risque accru d'hyperkaliémie. L'utilisation chez les chiens souffrant d'insuffisance rénale n'a pas été évaluée. Les chiens doivent être suffisamment hydratés pour éviter toute toxicité rénale.

Le chlorhydrate de bédazépril et la spironolactone subissent une biotransformation hépatique importante. Il convient d'être prudent lorsque l'on utilise CARDALIS[®] chez des chiens présentant un dysfonctionnement hépatique.

La spironolactone diminue l'élimination de la digoxine et augmente donc sa concentration plasmatique. Les chiens recevant de la digoxine et du CARDALIS[®] doivent être étroitement surveillés.

La sécurité de CARDALIS[®] n'a pas été évaluée chez les chiens en croissance. La spironolactone a un effet anti-androgène et doit être utilisée avec précaution chez les chiens en croissance. La sécurité de CARDALIS[®] n'a pas été établie chez les chiennes en gestation ou en lactation ni les chiens reproducteurs.

Mises en garde

Les personnes présentant une hypersensibilité connue au bédazépril ou à la spironolactone doivent éviter tout contact avec le produit. Les femmes enceintes doivent prendre des précautions particulières pour éviter une exposition orale accidentelle, car il a été constaté que les inhibiteurs de l'ECA affectent l'enfant à naître pendant la grossesse chez l'humain. Une ingestion accidentelle, en particulier par des enfants, peut entraîner des effets indésirables, comme de la somnolence, des nausées, des vomissements, de la diarrhée et des éruptions cutanées. En cas d'ingestion accidentelle, consultez immédiatement un médecin et montrez-lui le feuillet ou l'étiquette de l'emballage. Assurez-vous de vous laver les mains après l'utilisation. Garder hors de la portée des enfants.

Réactions indésirables

Bien que les réactions indésirables ne soient pas toutes signalées, l'information suivante est basée sur la déclaration volontaire de ces dernières suivant l'homologation du médicament. Il est généralement reconnu que cela entraîne une sous-déclaration considérable des réactions indésirables. Les événements indésirables présentés ci-dessous reflètent les signalements et pas nécessairement la causalité. Les

événements indésirables sont présentés par système et appareil de l'organisme, selon l'ordre décroissant de fréquence.

Troubles systémiques : léthargie, anorexie, polydipsie

Troubles du tractus digestif : diarrhée, vomissements

Troubles des voies respiratoires : dyspnée, tachypnée, toux

Troubles de la peau et des appendices : prurit

Très rarement, des décès ont été signalés, résultant de signes cliniques attribuables à la progression de la maladie cardiaque.

Si vous remarquez de graves réactions indésirables ou d'autres réactions indésirables non mentionnées dans la présente notice, veuillez en informer votre vétérinaire.

Une étude clinique réalisée sur le terrain aux États-Unis sur une période de traitement de 360 jours a permis d'évaluer l'innocuité et l'efficacité de CARDALIS® par rapport au chlorhydrate de bédazépril chez 569 chiens appartenant à des clients et souffrant d'insuffisance valvulaire auriculoventriculaire gauche. Le tableau ci-dessous résume les réactions indésirables non directement liées à la progression de la maladie survenues chez plus de 5 % des chiens traités par CARDALIS®.

Réactions indésirables survenues chez ≥ 5 % des chiens traités par CARDALIS®		
Termes privilégiés	CARDALIS®	Chlorhydrate de bédazépril
Anorexie	107 (38 %)	113 (40 %)
Vomissements	70 (25 %)	51 (18 %)
Léthargie	44 (16 %)	41 (14 %)
Diarrhée	43 (15 %)	41 (14 %)
Insuffisance rénale	31 (11 %)	19 (6,7 %)
Effondrement	16 (5,6 %)	12 (4,2 %)
Hépatopathie	16 (5,6 %)	8 (2,8 %)

Les effets indésirables suivants ont été observés chez moins de 5 % des animaux de l'étude, par ordre décroissant : anomalies urinaires, liquide dans l'abdomen, ataxie, perte de poids, troubles de l'appareil digestif, hypertension, troubles électrolytiques, bronchite et hyperactivité.

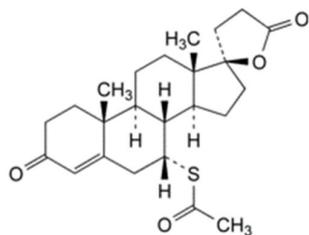
L'incidence des décès, y compris l'euthanasie et la mort subite, était similaire chez les chiens traités par CARDALIS® ou le chlorhydrate de bédazépril. Dans la plupart des cas, la mort était attribuable à la progression de la maladie cardiaque ou aux signes cliniques associés à l'insuffisance cardiaque congestive. Les décès de cause inconnue ont été présumés être de nature cardiaque.

Les valeurs sériques de magnésium et de potassium étaient significativement plus élevées dans le groupe qui recevait CARDALIS®, bien que les valeurs moyennes soient restées dans l'intervalle de référence et n'aient pas changé de manière significative au fil du temps. Ces modifications électrolytiques sont cohérentes avec les propriétés d'épargne potassique de la spironolactone.

Autres informations scientifiques

Spironolactone :

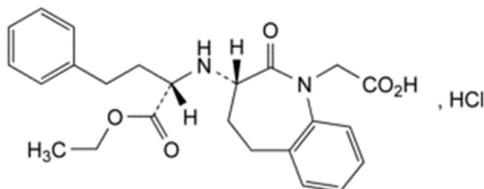
Formule structurale, y compris la stéréochimie relative et absolue :



Formule moléculaire : $C_{24}H_{32}O_4S$

Chlorhydrate de bénazépril :

Formule structurelle, y compris la stéréochimie relative et absolue :



Formule moléculaire : $C_{24}H_{29}ClN_2O_5$

Pharmacologie clinique

Mécanisme d'action : La principale cible pharmacologique de la spironolactone et du bénazépril est le système rénine-angiotensine-aldostérone (SRAA) à différents niveaux de la cascade. La spironolactone et ses métabolites actifs (dont la 7- α -thiométhyle-spironolactone et la canrénone) agissent en tant qu'antagonistes spécifiques des récepteurs de l'aldostérone en se liant de manière compétitive aux récepteurs de l'aldostérone (également appelés récepteurs minéralocorticoïdes) situés dans les reins, le cœur et les vaisseaux sanguins.

Le chlorhydrate de bénazépril est un promédicament hydrolysé *in vivo* en son métabolite actif, le bénazéprilate. Le bénazéprilate est un inhibiteur très puissant et sélectif de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (ECA), empêchant ainsi la conversion de l'angiotensine I inactive en angiotensine II active. Cela permet d'éviter les effets néfastes de la vasoconstriction et de la libération d'aldostérone, notamment la rétention de sodium et d'eau et le remodelage vasculaire et myocardique. Cependant, la libération d'aldostérone n'est pas entièrement contrôlée par les inhibiteurs de l'ECA car l'angiotensine II est également produite par des voies autres que l'ECA (phénomène connu sous le nom de « percée de l'aldostérone »). L'antagoniste de l'aldostérone, la spironolactone, et de l'inhibiteur de l'ECA, le chlorhydrate de bénazépril, inhibe à la fois les voies de l'ECA et les voies autres que l'ECA.

a. Pharmacocinétique

La spironolactone est rapidement et largement métabolisée chez les humains et les animaux de laboratoire, le métabolisme et l'élimination étant différents selon les espèces. La spironolactone est métabolisée par le cytochrome P450 microsomal en un métabolite primaire, la canrénone, et un métabolite secondaire, la 7- α -thiométhyle-spironolactone (TMS), qui sont utilisés comme marqueurs de la spironolactone dans le plasma des chiens. L'exposition systémique aux deux métabolites était

comparable lorsque la spironolactone était administrée seule ou en association avec le bédazépril chez les chiens. L'absorption de la spironolactone est affectée par la nourriture et la dose doit être administrée de façon cohérente dans des conditions d'alimentation. La spironolactone est principalement excrétée sous forme de métabolites. Après l'administration orale de spironolactone radiomarquée au chien, 70 % de la dose est récupérée dans les fèces et 20 % dans l'urine.

Après des doses orales multiples de 40 mg de spironolactone en association avec 5 mg de bédazépril chez des chiens (n=24) pendant 7 jours consécutifs, aucune accumulation n'a été observée.

Paramètres pharmacocinétiques moyens de la canrénone et de la TMS au jour 7		
Paramètres	Canrénone (+ écart type)	TMS (+ écart type)
Tmax (heure)	3,8 (+ 1,2)	1,7 (+ 1,1)
Cmax (µg/L)	66,0 (+ 9,5)	324,0 (+ 91,6)
AUC _{0-t} (h*µg/L)	821,4 (+ 179,3)	1866,0 (+ 660,4)

Le chlorhydrate de bédazépril est un promédicament qui, après absorption par le tractus gastro-intestinal, est rapidement converti dans le foie en son métabolite actif, le bédazéprilate. Le bédazéprilate est lui-même faiblement absorbé par le tractus gastro-intestinal et la biodisponibilité globale du bédazéprilate après administration orale est estimée à moins de 7 %.

Après des doses orales multiples de 5 mg de bédazépril en association avec 40 mg de spironolactone chez des chiens (n=24) pendant 7 jours consécutifs (état d'équilibre), aucune accumulation n'a été observée. Chez les chiens, le bédazéprilate est excrété de façon à peu près égale par les voies rénale (45 %) et hépatique (55 %).

Paramètres pharmacocinétiques moyens du bédazéprilate au jour 7	
Paramètres	Bédazéprilate (+ écart type)
Tmax (heure)	1,4 (+ 1,1)
Cmax (µg/L)	52,4 (+ 16,3)
AUC _{0-t} (h*µg/L)	168,5 (+ 29,1)

Sécurité des animaux cibles

Dans une étude d'innocuité réalisée en laboratoire, 32 beagles d'un an en bonne santé (16 mâles et 16 femelles) ont été répartis au hasard dans un groupe témoin non traité ou ont reçu CARDALIS® par voie orale une fois par jour pendant 26 semaines à 0, 1, 3 ou 5 fois la dose quotidienne maximale recommandée (4 mg/kg de spironolactone et 0,5 mg/kg de chlorhydrate de bédazépril). Aucun chien n'a été retiré et aucun décès non programmé n'est survenu au cours de l'étude. Les chiens ayant reçu une dose de CARDALIS® n'ont montré aucun effet lié au médicament testé sur la consommation de nourriture ou d'eau, le poids corporel, les résultats électrocardiographiques ou la pression sanguine. Les fréquences cardiaques moyennes des chiens du groupe recevant 5 fois la dose étaient inférieures à celles des autres groupes à la fin de l'étude. Une augmentation des taux moyens de potassium sérique a été observée chez les chiens des groupes de toutes les doses de CARDALIS®, mais elle est restée dans les limites des valeurs de référence. Une légère diminution, liée à la dose, de la masse des globules rouges (numération moyenne des globules rouges, hémocrite et hémoglobine) a été observée, mais toutes les variables sont restées dans les limites des valeurs de référence. Une diminution du poids moyen de la prostate et des signes d'atrophie légère à grave du tissu glandulaire de la prostate ont été observés dans les groupes recevant 3 et 5 fois la dose. Un épaississement de la zone glomérulée des glandes surrénales a été constaté chez les mâles et les femelles des animaux traités à 3 fois et 5 fois la dose.

Une exposition systémique aux métabolites actifs de la spironolactone (canrénone et 7- α -thiométhyle-spironolactone) et du bédazépril (bédazéprilate) a été démontrée aux trois niveaux de dose tout au long de l'étude, sans effet apparent sur le sexe. Les expositions à la canrénone et au bédazéprilate étaient plus que proportionnelles à la dose à l'état d'équilibre. Les expositions répétées au bédazéprilate n'ont entraîné aucune accumulation; l'accumulation de la canrénone était de 30 %. L'exposition systémique à la 7- α -thiométhyle-spironolactone était variable selon le jour de l'étude et la dose de spironolactone; l'état d'équilibre, la proportionnalité de la dose et l'accumulation n'ont pas pu être déterminés.

Efficacité chez les animaux cibles

L'efficacité de CARDALIS® a été évaluée dans le cadre d'une étude multicentrique américaine, bien contrôlée, en aveugle, aléatoire, d'une durée de 360 jours, menée sur le terrain chez des chiens appartenant à des clients. Cette étude a évalué l'efficacité de CARDALIS® chez des chiens diagnostiqués avec une insuffisance cardiaque congestive causée par une insuffisance valvulaire auriculoventriculaire gauche par rapport au chlorhydrate de bédazépril (contrôle actif).

Les chiens étaient âgés de 3 à 19 ans et pesaient de 2,3 à 70,5 kg au moment de l'inscription. Les races les plus courantes étaient les races mixtes, l'épagneul Cavalier King Charles, le chihuahua, le shih tzu, le bichon maltais, le teckel et le Yorkshire-terrier. Les chiens inscrits présentaient des signes radiographiques d'insuffisance cardiaque congestive avant l'inscription ou au jour 0 et des signes cliniques associés à l'insuffisance valvulaire auriculoventriculaire gauche, notamment une intolérance à l'effort et/ou une dyspnée, des signes échocardiographiques d'hypertrophie de l'oreillette gauche, une régurgitation mitrale modérée à sévère et la présence d'un souffle cardiaque gauche. Les chiens présentant une cardiopathie acquise autre que l'insuffisance valvulaire auriculoventriculaire gauche, une malformation cardiaque congénitale, un test de dépistage de l'antigène du ver du cœur positif ou une syncope non liée à une cardiopathie, ainsi que les chiens destinés à la reproduction ou les chiennes réputées être en gestation ou en lactation, ont été exclus.

Au total, 569 chiens ont été traités soit par CARDALIS® (284 chiens) à une dose minimale de 2 mg/kg de spironolactone et 0,25 mg/kg de chlorhydrate de bédazépril une fois par jour, soit par le chlorhydrate de bédazépril seul (285 chiens) à une dose minimale de 0,25 mg/kg une fois par jour. Les doses ont été administrées avec la nourriture ou dans les 30 minutes suivant l'alimentation. Tous les chiens ont reçu simultanément du furosémide par voie orale pendant toute la durée de l'étude (jusqu'à 8 mg/kg) pour traiter l'œdème pulmonaire. La digoxine et les inhibiteurs calciques ont été autorisés pour contrôler les arythmies supraventriculaires. L'utilisation de furosémide injectable était autorisée pendant la période d'évaluation de l'étude uniquement si elle remplaçait une dose orale équivalente.

Le taux d'échec du traitement était la principale variable d'efficacité utilisée pour comparer CARDALIS® au chlorhydrate de bédazépril seul. L'échec du traitement a été défini comme la mort cardiaque ou l'euthanasie (y compris la mort due à une cause inconnue), la réapparition ou l'aggravation d'un œdème pulmonaire, une ascite cardiogénique nouvellement documentée ou des signes cliniques d'insuffisance cardiaque congestive nécessitant l'administration d'une dose de furosémide supérieure à 8 mg/kg/jour. Les taux d'échec aux jours 30, 90, 180 et 270 de l'étude ont également été évalués comme résultats secondaires.

Le taux d'échec dans le groupe qui recevait CARDALIS® estimé à partir de l'analyse du modèle était statistiquement différent ($p=0,0433$) et numériquement inférieur à celui du groupe qui recevait le chlorhydrate de bédazépril seul.

Taux d'échec du traitement par groupe de traitement (moyennes des moindres carrés)
--

Groupes	Nombres de chiens	Pourcentage d'échec du traitement ^{a,b}	Intervalle de confiance de 95 %	Valeur p
CARDALIS [®]	216	80,59 %	72,57, 86,69 %	0,0433
Chlorhydrate de bénazépril	198	88,09 %	81,40, 92,59 %	
^a = rétrotransformé à partir de la transformation logit utilisée dans l'analyse statistique qui incluait les effets aléatoires associés au site de l'étude et au site par l'interaction du traitement ^b = calculé sur la base des résultats individuels des animaux				

De plus, le taux d'échec dans le groupe qui recevait CARDALIS[®] était significativement inférieur à celui du groupe qui recevait du chlorhydrate de bénazépril seul à toutes les périodes d'évaluation après le jour 30 de l'étude. Les chiens du groupe qui recevait CARDALIS[®] ont présenté un temps médian avant défaillance plus long que celui du groupe témoin.

CARDALIS[®] a été administré à des chiens recevant simultanément du furosémide, de la digoxine, des inhibiteurs calciques, des antiparasitaires, des analgésiques/anti-inflammatoires, des antibactériens, des vaccins canins de routine, des traitements respiratoires et des traitements gastro-intestinaux.

Appétence

Au cours de l'étude sur le terrain, 233 chiens ont reçu CARDALIS[®] une fois par jour pendant 14 jours. CARDALIS[®] a été accepté volontairement, avec ou sans nourriture, dans 87,6 % des 3178 doses rapportées.

Entreposage

Entreposez le produit à une température de 15 à 30 °C. Après l'ouverture, utilisez le produit dans les 6 mois.

Présentation

CARDALIS[®] est présenté en trois formats : 2,5 mg de chlorhydrate de bénazépril et 20 mg de spironolactone, 5 mg de chlorhydrate de bénazépril et 40 mg de spironolactone, et 10 mg de chlorhydrate de bénazépril et 80 mg de spironolactone dans des flacons en plastique blanc (PEHD) munis d'une fermeture à l'épreuve des enfants dans une boîte en carton.

Flacons de 30 ou 90 comprimés à mâcher aromatisés.

Ceva Animal Health Inc., 150 Research Lane, Suite 225 Guelph ON N1G 4T2

1-800-510-8864

CARDALIS[®] est une marque déposée de Ceva Santé Animale, France.

C653X-3110105
Carton label

Main Panel (English)

Veterinary Use Only



DIN #####

Benazepril hydrochloride and spironolactone chewable tablets

- [Small tablet]: 2.5 mg benazepril HCl /20 mg spironolactone
- [Medium tablet]: 5 mg benazepril HCl /40 mg spironolactone
- [Large tablet]: 10 mg benazepril HCl /80 mg spironolactone

For Dogs

Warnings

People with known hypersensitivity to benazepril or spironolactone should avoid contact with the product. Pregnant women should take special care to avoid accidental oral exposure because ACE inhibitors have been found to affect the unborn child during pregnancy in humans. Accidental ingestion, particularly by children, may lead to adverse events such as drowsiness, nausea and vomiting and diarrhea, and skin rashes. In case of accidental ingestion, seek medical advice immediately and show the package insert or the label to the physician. Wash hands after use. Keep out of reach of children.

Main Panel (French)

Usage vétérinaire seulement



DIN #####

Comprimés à mâcher de chlorhydrate de bénazépril et de spironolactone

- [Small tablet]: 2.5 mg benazepril HCl /20 mg spironolactone
- [Medium tablet]: 5 mg benazepril HCl /40 mg spironolactone
- [Large tablet]: 10 mg benazepril HCl/80 mg spironolactone

Pour chiens

Mises en garde

Les personnes présentant une hypersensibilité connue au bénazépril ou à la spironolactone doivent éviter tout contact avec le produit. Les femmes enceintes doivent prendre des précautions particulières pour éviter une exposition orale accidentelle, car il a été constaté que les inhibiteurs de l'ECA affectent l'enfant à naître pendant la grossesse chez l'humain. Une ingestion accidentelle, en particulier par des enfants, peut entraîner des effets indésirables, comme de la somnolence, des nausées, des vomissements, de la diarrhée et des éruptions cutanées. En cas d'ingestion accidentelle, consultez immédiatement un médecin et montrez-lui le feuillet ou l'étiquette de l'emballage. Assurez-vous de vous laver les mains après l'utilisation. Garder hors de la portée des enfants.

Lot

Expiry Date

30/90 Tablets/Tablettes

C653X-3110105
Carton label

Side Panel (English)

Indication

CARDALIS® is indicated with concurrent furosemide therapy for the management of clinical signs of mild, moderate, or severe congestive heart failure due to myxomatous mitral valve disease in dogs.

Dosage and Administration

CARDALIS® chewable tablets should be administered to the dog once a day at a dosage of 0.25 mg – 0.5 mg/kg benazepril hydrochloride/kg b.w. and 2 mg – 4 mg spironolactone/kg b.w.

See package insert for complete directions of use.

Storage

Store between 15 and 30°C. Upon opening, use within 6 months.

Ceva Animal Health Inc., 150 Research Lane, Suite 225 Guelph ON N1G 4T2

1-800-510-8864

CARDALIS® is a registered trademark of Ceva Santé Animale, France.

Side Panel (French)

Indication

CARDALIS® est indiqué avec le furosémide pour la gestion des signes cliniques d'insuffisance cardiaque congestive légère, modérée ou sévère due à une maladie myxomateuse de la valve mitrale chez le chien.

Dosage et administration

Les comprimés à mâcher CARDALIS® doivent être administrés au chien une fois par jour à la dose de 0,25 mg – 0.5 mg de chlorhydrate de bénazépril/kg de poids corporel et de 2 mg – 4 mg de spironolactone/kg de poids corporel.

Entreposage

Entreposez le produit à une température de 15 à 30 °C. Après l'ouverture, utilisez le produit dans les 6 mois.

CARDALIS® est une marque déposée de Ceva Santé Animale, France.

C653X-3110105

C653X-3100105
Jar label

Main Panel (Top panel)



DIN #####

Benazepril hydrochloride and spironolactone chewable tablets
Comprimés à mâcher de chlorhydrate de bénazépril et de spironolactone

- [Small tablet]: 2.5 mg benazepril HCl /20 mg spironolactone
- [Medium tablet]: 5 mg benazepril HCl /40 mg spironolactone
- [Large tablet]: 10 mg benazepril HCl /80 mg spironolactone

Veterinary Use Only / Usage vétérinaire seulement

For dogs
Pour chiens

See package insert for complete product information.

Storage: Store between 15 and 30°C. Upon opening, use within 6 months.

Voir le dépliant pour les informations complètes du produit.

Entreposage : Entrepozez le produit à une température de 15 à 30 °C. Après l'ouverture, utilisez le produit dans les 6 mois.

Ceva Animal Health Inc., 150 Research Lane, Suite 225 Guelph ON N1G 4T2
1-800-510-8864

CARDALIS® is a registered trademark of Ceva Santé Animale, France.

CARDALIS® est une marque déposée de Ceva Santé Animale, France.

Lot

Expiry Date

C653X-3100105

30/90 Tablets