

ANHANG I

ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES TIERARZNEIMITTELS

1. BEZEICHNUNG DES TIERARZNEIMITTELS

Cardalis 2,5 mg/20 mg Kautabletten für Hunde
Cardalis 5 mg/40 mg Kautabletten für Hunde
Cardalis 10 mg/80 mg Kautabletten für Hunde

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Eine Kautablette enthält:

Wirkstoffe:

	Benazeprilhydrochlorid (HCl) (benazepril HCl)	Spirolacton (spironolactone)
Cardalis 2,5 mg/20 mg Tabletten	2,5 mg	20 mg
Cardalis 5 mg/40 mg Tabletten	5 mg	40 mg
Cardalis 10 mg/80 mg Tabletten	10 mg	80 mg

Sonstige Bestandteile:

Die vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile finden Sie unter Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Kautablette.

Braune, schmackhafte, länglich geformte Kautabletten mit einer Bruchrille.

Die Tabletten können in gleiche Hälften geteilt werden.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Zieltierart(en)

Hund

4.2 Anwendungsgebiete unter Angabe der Zieltierart(en)

Zur Behandlung von kongestiven Herzerkrankungen durch chronisch degenerative Herzklappenerkrankungen bei Hunden (falls erforderlich, mit Unterstützung der Diurese).

4.3 Gegenanzeigen

Nicht anwenden während der Trächtigkeit und Laktation (s. Abschnitt 4.7.)

Nicht anwenden bei Hunden, die zur Zucht verwendet werden oder verwendet werden sollen.

Nicht anwenden bei Hunden, die an Hypoadrenokortizismus, Hyperkaliämie oder Hyponatriämie leiden.

Nicht in Verbindung mit nicht-steroidalen antiphlogistischen Arzneimitteln (NSAIDs) bei Hunden mit Niereninsuffizienz anwenden.

Nicht anwenden bei Überempfindlichkeit gegenüber dem Angiotensin-Converting-Enzym-Hemmer (ACE-Hemmer) oder einem der sonstigen Bestandteile.

Nicht anwenden bei verminderter Herzauswurfleistung durch eine Aorten- oder Pulmonalstenose.

4.4 Besondere Warnhinweise für jede Zieltierart

Keine.

4.5 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung bei Tieren

Vor einer kombinierten Behandlung mit Benazepril und Spironolacton sollten die Nierenfunktion und der Serum-Kalium-Spiegel, insbesondere bei Hunden mit Verdacht auf Hypoadrenokortizismus, Hyperkaliämie oder Hyponatriämie, überprüft werden. Im Gegensatz zum Menschen wurde bei Hunden, die mit dieser Kombination behandelt wurden, in klinischen Studien keine erhöhte Inzidenz von Hyperkaliämie beobachtet. Dennoch wird bei Hunden mit einer Niereninsuffizienz eine regelmäßige Überprüfung der Nierenfunktion und des Serum-Kalium-Spiegels empfohlen, da bei diesen Tieren unter der Behandlung mit diesem Tierarzneimittel ein erhöhtes Risiko einer Hyperkaliämie bestehen kann.

Da Spironolacton eine antiandrogene Wirkung aufweist, ist eine Anwendung bei heranwachsenden Hunden nicht zu empfehlen. Bei nicht-kastrierten Rüden wurde in einer Studie zur Verträglichkeit eine reversible Prostataatrophie nach Anwendung von Spironolacton in der empfohlenen Dosierung festgestellt,

Da Spironolacton einer ausgeprägten hepatischen Biotransformation unterliegt, sollte das Tierarzneimittel bei Hunden mit einer Leberfunktionsstörung vorsichtig angewendet werden.

Besondere Vorsichtsmaßnahmen für den Anwender

Personen mit bekannter Überempfindlichkeit gegenüber Benazepril oder Spironolacton sollten den Kontakt mit dem Tierarzneimittel vermeiden.

Schwangere Frauen sollten besondere Vorsichtsmaßnahmen ergreifen, um versehentliche Selbsteinnahmen zu vermeiden, da ACE-Hemmer ungeborene Kinder während der Schwangerschaft gefährden können.

Eine versehentliche Einnahme, insbesondere durch Kinder, kann Nebenwirkungen wie Schläfrigkeit, Schwindel, Übelkeit, Erbrechen, Diarrhöe und Hautausschlag verursachen.

Im Falle einer versehentlichen Selbsteinnahme sofort einen Arzt zu Rate ziehen und die Packungsbeilage vorzeigen.

Nach der Anwendung Hände waschen.

4.6 Nebenwirkungen (Häufigkeit und Schwere)

In sehr seltenen Fällen wurde in Spontanmeldungen von Erbrechen, Durchfall und Juckreiz berichtet. Die Angaben zur Häufigkeit von Nebenwirkungen sind folgendermaßen definiert:

- Sehr häufig (mehr als 1 von 10 behandelten Tieren zeigen Nebenwirkungen)
- Häufig (mehr als 1 aber weniger als 10 von 100 behandelten Tieren)
- Gelegentlich (mehr als 1 aber weniger als 10 von 1000 behandelten Tieren)
- Selten (mehr als 1 aber weniger als 10 von 10.000 behandelten Tieren)
- Sehr selten (weniger als 1 von 10.000 behandelten Tieren, einschließlich Einzelfallberichte).

4.7 Anwendung während der Trächtigkeit, Laktation oder der Legeperiode

Nicht anwenden während der Trächtigkeit oder Laktation. Bei Labortieren (Ratten) wurden embryotoxische Wirkungen (fetale Missbildung des Harntraktes) nach Verabreichung untoxischer Benazepril-Dosen an die Muttertiere beobachtet.

4.8 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und andere Wechselwirkungen

In klinischen Studien wurde diese Kombination von Benazeprilhydrochlorid und Spironolacton mit Furosemid bei Hunden mit Herzinsuffizienz ohne Anzeichen von Nebenwirkungen eingesetzt.

Die gleichzeitige Verabreichung dieses Tierarzneimittels mit anderen blutdrucksenkenden Arzneimitteln (wie Kalziumkanalblocker, β -Blocker oder Diuretika), Anästhetika oder Sedativa kann möglicherweise zu zusätzlichen blutdrucksenkenden Wirkungen führen.

Die gleichzeitige Verabreichung dieses Tierarzneimittels mit anderen kaliumsparenden Arzneimitteln (wie β -Blocker, Kalziumkanalblocker, Angiotensin-Rezeptorblocker) kann möglicherweise zu einer Hyperkaliämie führen (s. Abschnitt 4.5).

Die gleichzeitige Verabreichung von NSAIDs mit diesem Tierarzneimittel kann die antihypertensive Wirkung und den natriuretischen Effekt reduzieren sowie den Serum-Kaliumspiegel erhöhen. Daher sollten Hunde, die zusätzlich ein NSAID erhalten, sorgfältig überwacht werden und korrekt hydriert sein.

Die gleichzeitige Verabreichung von Desoxycorticosteron mit diesem Tierarzneimittel kann zu einer mäßigen Verminderung der natriuretischen Wirkung (Verminderung der Natriumausscheidung mit dem Urin) von Spironolacton führen.

Spironolacton senkt die Digoxin-Ausscheidung und erhöht so die Digoxin-Plasmakonzentration. Da die therapeutische Breite von Digoxin sehr gering ist, sollten Hunde während der gleichzeitigen Behandlung mit Digoxin und der Kombination von Benazeprilhydrochlorid mit Spironolacton sorgfältig überwacht werden.

Spironolacton kann Cytochrom P450-Enzyme sowohl induzieren als auch hemmen und daher den Abbau anderer Arzneimittel, die von diesen Enzymen verstoffwechselt werden, beeinflussen. Daher sollte die Anwendung dieses Tierarzneimittels mit anderen Mitteln, die diese Enzyme induzieren, hemmen oder von diesen Enzymen verstoffwechselt werden, mit Vorsicht erfolgen.

4.9 Dosierung und Art der Anwendung

Diese fixe Kombination sollte nur bei Hunden angewendet werden, die diese beiden Wirkstoffe in dieser fixen Dosis benötigen.

Zum Eingeben.

Cardalis-Kautabletten sollten dem Hund einmal täglich in einer Dosierung von 0,25 mg/kg Körpergewicht (KGW) Benazeprilhydrochlorid und 2 mg/kg KGW Spironolacton gemäß der folgenden Dosierungstabelle verabreicht werden.

Die Tabletten sollten mit dem Futter verabreicht werden, entweder in eine kleine Futtermenge gemischt vor der eigentlichen Fütterung oder direkt unter das Futter gemischt. Die Tabletten enthalten Rindfleischaroma, um die Schmackhaftigkeit zu erhöhen. In einer Feldstudie, durchgeführt an Hunden mit chronisch degenerativer Herzklappenerkrankung, wurden die Tabletten die meiste Zeit (92% der Behandlungsdauer) mit oder ohne Futter freiwillig aufgenommen und komplett verzehrt.

Körpergewicht (kg) des Hundes	Stärke und Anzahl der zu verabreichenden Tabletten:		
	Cardalis 2,5 mg/20 mg Kautabletten	Cardalis 5 mg/40 mg Kautabletten	Cardalis 10 mg/80 mg Kautabletten
2,5 - 5	½		
5 - 10	1		
10 - 20		1	
20 - 40			1
40 - 60			1 + ½
60 - 80			2

4.10 Überdosierung (Symptome, Notfallmaßnahmen, Gegenmittel), falls erforderlich

Bei der Verabreichung bis zum 10-fachen der empfohlenen Dosierung (2,5 mg/kg KGW Benazeprilhydrochlorid, 20 mg/kg KGW Spironolacton) traten an gesunden Hunden dosisabhängige Nebenwirkungen auf; vergl. Punkt 4.6.

Die tägliche Verabreichung des 6-fachen (1,5 mg/kg KGW Benazeprilhydrochlorid und 12 mg/kg KGW Spironolacton) und 10-fachen (2,5 mg/kg KGW Benazeprilhydrochlorid und 20 mg/kg KGW Spironolacton) der empfohlenen Dosierung führte bei gesunden Hunden zu einer leichten und vorübergehenden Reduktion der roten Blutkörperchen, die jedoch noch im Normalbereich blieb und daher als klinisch irrelevant eingestuft wurde. Eine dosisabhängige, aber moderate, kompensierte physiologische Hypertrophie der Zona glomerulosa der Nebennieren wurde bei einer 3-fachen und höheren Überdosierung beobachtet. Diese Hypertrophie scheint nicht pathologisch zu sein und ist nach Absetzen der Behandlung reversibel.

Bei einer versehentlichen Aufnahme einer großen Menge Cardalis-Kautabletten durch den Hund gibt es kein spezifisches Antidot und keine spezifische Behandlung. Es wird daher empfohlen, Erbrechen herbeizuführen, eine Magenspülung durchzuführen (abhängig von der Risikobewertung) und die Elektrolyte zu überwachen. Eine symptomatische Behandlung (z. B. eine Flüssigkeitstherapie) sollte durchgeführt werden.

4.11 Wartezeit(en)

Nicht zutreffend.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

Pharmakotherapeutische Gruppe: Auf das Renin-Angiotensin System wirkende Mittel, ACE-Hemmer, Kombinationen.

ATCvet-Code: QC09BA07.

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Spironolacton und seine aktiven Metaboliten (inklusive 7- α -Thiomethyl-Spironolacton und Canrenon) agieren als spezifische Antagonisten von Aldosteron und üben ihre Wirkung durch kompetitive Bindung an die Mineralokortikoid-Rezeptoren aus, die sich in den Nieren, dem Herzen und den Blutgefäßen befinden. In der Niere hemmt Spironolacton die Aldosteron-induzierte Natriumretention und führt so zu einer Erhöhung der Natrium- und somit auch der Wasserausscheidung und zu einer Kaliumretention. Die erhaltene Reduktion des extrazellulären Volumens senkt die kardiale Vorlast und den linken atrialen Druck. Dies verbessert die Herzleistung.

Im kardiovaskulären System beugt Spironolacton nachteiligen Wirkungen von Aldosteron vor. Obgleich der Wirkmechanismus nicht vollständig aufgeklärt ist, begünstigt Aldosteron eine myokardiale Fibrose, ein myokardiales und vaskuläres Remodelling und endotheliale Dysfunktion.

Mit Hunden als Versuchstiermodell zeigte sich, dass eine Langzeittherapie mit einem Aldosteron-Antagonisten einer progressiven linken ventrikulären Dysfunktion vorbeugt und ein Remodelling des linken Ventrikels bei Hunden mit chronischer Herzinsuffizienz verringert.

Bei Benazeprilhydrochlorid handelt es sich um eine Vorstufe (prodrug) der eigentlichen Wirksubstanz, die *in vivo* zum aktiven Metaboliten Benazeprilat hydrolysiert wird. Benazeprilat ist ein hochwirksamer und selektiver Hemmstoff des Angiotensin-Konversionsenzym (ACE) und verhindert die Umwandlung des inaktiven Angiotensin I in das aktive Angiotensin II. Daher blockiert Benazeprilat durch Angiotensin II vermittelte Wirkungen, unter anderem die Vasokonstriktion von Arterien und Venen sowie die Natrium- und Wasserretention durch die Niere.

Das Tierarzneimittel bewirkt bei Hunden eine lang anhaltende Hemmung der Plasma-ACE-Aktivität, mit einer maximalen Wirkung von über 95% Hemmung und einer signifikanten Wirkung (> 80% Hemmung), welche 24 Stunden nach der Verabreichung anhält.

Die Kombination von Spironolacton und Benazepril ist günstig, da beide Wirkstoffe am Renin-Angiotensin-Aldosteron-System (RAAS) an unterschiedlichen Stufen der Kaskade ansetzen.

Benazepril hemmt die Bildung von Angiotensin II und hemmt dadurch die nachteiligen Wirkungen der Vasokonstriktion und die Stimulation der Aldosteronfreisetzung. Jedoch wird die Aldosteron-Freisetzung nicht komplett durch ACE-Hemmer kontrolliert, da Angiotensin II auch über andere, ACE-unabhängige Wege, wie zum Beispiel Chymase gebildet wird (ein auch als „Aldosteron-Durchbruch“ bekanntes Phänomen). Die Freisetzung von Aldosteron kann ebenso durch andere Faktoren als Angiotensin II stimuliert werden, insbesondere durch einen K⁺- oder ACTH-Anstieg. Um eine möglichst vollständige Hemmung der schädigenden Wirkungen der RAAS-Überaktivität zu erzielen, die mit Herzerkrankungen einhergeht, wird empfohlen, Aldosteron-Antagonisten wie Spironolacton in Kombination mit ACE-Hemmern einzusetzen, um die spezifische Wirkung von Aldosteron (unabhängig von dessen Ursprung) durch kompetitive Hemmung der Mineralkortikoid-Rezeptoren zu blockieren.

Klinische Studien zur Überlebenszeit haben gezeigt, dass die Lebenserwartung von Hunden mit kongestiver Herzinsuffizienz unter der Behandlung mit dieser fixen Kombination erhöht war; das relative kardiale Mortalitätsrisiko war in der Gruppe, die eine Kombination von Spironolacton und Benazepril (als Hydrochlorid) erhielt, im Vergleich zu einer Gruppe, die ausschließlich Benazepril (als Hydrochlorid) erhielt, um 89% reduziert (Mortalität wurde definiert als natürlicher Tod oder Euthanasie wegen Herzinsuffizienz).

Die Behandlung mit der fixen Kombination führte auch zu einer schnelleren Verbesserung von Husten und allgemeiner Aktivität, und verlangsamte die Verschlechterung von Husten, Herzgeräuschen und Appetit.

Unter der Behandlung kann ein leichter Anstieg des Aldosteron-Blutspiegels bei den behandelten Tieren beobachtet werden. Dies ist vermutlich auf die Aktivierung von Rückkopplungsmechanismen zurückzuführen, es bleibt aber ohne klinische Folgen. Unter hohen Dosen kann eine Dosis-abhängige Hypertrophie der adrenalen Zona glomerulosa auftreten. In einer Feldstudie an Hunden mit chronisch degenerativer Herzklappenerkrankung zeigten 85,9% der Hunde eine gute Compliance mit der Behandlung (≥ 90% der verschriebenen Tabletten wurden erfolgreich verabreicht).

5.2 Angaben zur Pharmakokinetik

Die pharmakokinetischen Eigenschaften von Spironolacton werden von seinen Metaboliten abgeleitet, da sich die Muttersubstanz als nicht stabil im Nachweisverfahren erweist.

Resorption

Nach oraler Gabe von Spironolacton an Hunde wurde gezeigt, dass seine drei Metaboliten Spiegel von 32-49% der verabreichten Dosis erreichten. Eine Fütterung erhöhte die Bioverfügbarkeit auf 80-90%. Bei oraler Verabreichung von 2 bis 4 mg/kg verhielt sich die Resorption linear.

Nach wiederholter oraler Gabe von 2 mg Spironolacton pro kg (mit 0,25 mg Benazeprilhydrochlorid/kg) an 7 aufeinander folgenden Tagen wurde keine Akkumulation beobachtet. Unter dem Fließgleichgewicht wurden mittlere C_{max} -Werte von 324 $\mu\text{g/l}$ bzw. 66 $\mu\text{g/l}$ bei den Primärmetaboliten 7- α -Thiomethyl-Spironolacton und Canrenon, 2 bzw. 4 Stunden nach der Verabreichung, erzielt. Fließgleichgewichte wurden bis Tag 2 erreicht.

Nach oraler Verabreichung von Benazeprilhydrochlorid werden maximale Benazeprilspiegel rasch erreicht und fallen dann schnell wieder ab, da die Substanz durch Leberenzyme teilweise zu Benazeprilat metabolisiert wird. Der Rest liegt bei Hunden als unverändertes Benazepril und hydrophile Metaboliten vor. Systemisch ist Benazepril infolge einer unvollständigen Resorption und eines First-Pass-Effektes nur unvollständig verfügbar. Unabhängig davon, ob Benazeprilhydrochlorid Hunden nüchtern oder im gefütterten Zustand verabreicht wird, ist die Pharmakokinetik von Benazeprilat im Wesentlichen gleich.

Bei wiederholter Verabreichung von 0,25 mg Benazeprilhydrochlorid/kg (mit 2mg Spironolacton/kg) über 7 Tage wird der Peak der Benazepril-Konzentration (C_{max} von 52, 4 ng/ml) mit einer T_{max} von 1,4 Stunden erreicht.

Verteilung

Die mittleren Verteilungsvolumina von 7- α -Thiomethyl-Spironolacton and Canrenon betragen ca. 153 l bzw. 177 l.

Die mittlere Verweildauer der Metaboliten liegt zwischen 9 und 14 Stunden. Sie werden hauptsächlich im Magen-Darm-Trakt, den Nieren, der Leber und den Nebennieren gefunden.

Benazepril und Benazeprilat werden rasch verteilt, hauptsächlich in die Leber und Niere.

Biotransformation

Spironolacton wird rasch und vollständig in der Leber zu seinen zwei aktiven Metaboliten, 7- α -Thiomethyl-Spironolacton and Canrenon, abgebaut. Dies sind die beiden Hauptmetaboliten bei Hunden. Nach der gleichzeitigen Verabreichung von Spironolacton (2 mg/kg KGW) mit Benazeprilhydrochlorid (0,25 mg/kg KGW) beträgt die terminale Plasma-Halbwertszeit ($t_{1/2}$) 7 bzw. 6 Stunden für Canrenon und 7- α -Thiomethyl-Spironolacton.

Die Benazeprilat-Konzentrationen fallen zweiphasig: die initiale erste Phase repräsentiert die Elimination des freien Wirkstoffs, während die terminale Phase die Freisetzung von Benazeprilat, das an ACE, hauptsächlich in den Geweben, gebunden ist, widerspiegelt. Nach der gleichzeitigen Verabreichung von Spironolacton (2 mg/kg KGW) und Benazeprilhydrochlorid (0,25 mg/kg KGW) beträgt die terminale Halbwertszeit ($t_{1/2}$) von Benazeprilat 18 Stunden. Benazepril und Benazeprilat werden in hohem Maße an Plasmaproteine gebunden; in den Geweben werden beide Substanzen vor allem in der Leber und Niere gefunden.

Die wiederholte Verabreichung von Benazepril führt zu einer leichten Bioakkumulation von Benazeprilat, ein Fließgleichgewicht wird innerhalb weniger Tage erreicht.

Elimination

Spironolacton wird hauptsächlich in Form seiner Metaboliten ausgeschieden. Die Plasma-Clearance von Canrenon beträgt 1,5 l/h/kg KGW und die von 7- α -Thiomethyl-Spironolacton 0,9 l/h/kg KGW. Nach oraler Verabreichung von radioaktiv-markiertem Spironolacton an Hunde wurden 70 % der Dosis in den Fäzes und 20% im Urin wiedergefunden.

Benazeprilat wird bei Hunden biliär und mit dem Harn ausgeschieden. Bei Hunden mit eingeschränkter Nierenfunktion ist die Clearance von Benazeprilat unverändert; daher ist bei Niereninsuffizienz keine Anpassung der Benazeprildosis erforderlich.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Verzeichnis der sonstigen Bestandteile

Lactose-Monohydrat
Mikrokristalline Cellulose
Povidon K30
Rindfleisch-Aroma, künstlich
Sucrose
Crospovidon
Magnesiumstearat

6.2 Wesentliche Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

Haltbarkeit des Tierarzneimittels im unversehrten Behältnis: 2 Jahre.
Haltbarkeit nach Anbruch der Flasche: 6 Monate.

6.4 Besondere Lagerungshinweise

Für dieses Tierarzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

6.5 Art und Beschaffenheit des Behältnisses

Weißer Plastik- (HDPE) Flasche mit einem kindersicheren Verschluss in einer Faltschachtel.

Packungsgrößen von 30 oder 90 Tabletten.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Entsorgung nicht verwendeter Tierarzneimittel oder bei der Anwendung entstehender Abfälle

Nicht verwendete Tierarzneimittel oder davon stammende Abfallmaterialien sind entsprechend den nationalen Vorschriften zu entsorgen.

7. ZULASSUNGSINHABER

Ceva Santé Animale
10, av. de la Ballastière
33500 Libourne
Frankreich

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/2/12/142/001 (1 x 30 Tabletten, 2,5 mg/20 mg)
EU/2/12/142/002 (1 x 90 Tabletten, 2,5 mg/20 mg)
EU/2/12/142/003 (1 x 30 Tabletten, 5 mg/40 mg)
EU/2/12/142/004 (1 x 90 Tabletten, 5 mg/40 mg)
EU/2/12/142/005 (1 x 30 Tabletten, 10 mg/80 mg)
EU/2/12/142/006 (1 x 90 Tabletten, 10 mg/80 mg)

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ERSTZULASSUNG / VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erstzulassung: 23/07/2012

Datum der letzten Verlängerung: 08/06/2017

10. STAND DER INFORMATION

Detaillierte Angaben zu diesem Tierarzneimittel finden Sie auf der Website der Europäischen Arzneimittel-Agentur unter <http://www.ema.europa.eu/>.

VERBOT DES VERKAUFS, DER ABGABE UND/ODER DER ANWENDUNG

Nicht zutreffend.

ANHANG II

- A. HERSTELLER, DER (DIE) FÜR DIE CHARGENFREIGABE VERANTWORTLICH IST (SIND)**
- B. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE ABGABE UND DEN GEBRAUCH**
- C ANGABE DER RÜCKSTANDSHÖCHSTMENGEN (MRLs)**

A. HERSTELLER, DER/DIE FÜR DIE CHARGENFREIGABE VERANTWORTLICH IST/SIND

Name und Anschrift des/der für die Chargenfreigabe verantwortlich(en) Hersteller(s)

Ceva Santé Animale
Z.I. Tres le Bois
22600 Loudeac
Frankreich

Catalent Germany Schorndorf GmbH
Steinbeisstraße 2
73614 Schorndorf
Deutschland

In der Packungsbeilage des Arzneimittels müssen Name und Anschrift des Herstellers, der für die Freigabe der betreffenden Charge verantwortlich ist, angegeben werden.

B. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE ABGABE UND DEN GEBRAUCH

Nur auf tierärztliche Verschreibung abzugeben.

C. ANGABE DER RÜCKSTANDSHÖCHSTMENGEN (MRLs)

Nicht zutreffend.

ANHANG III
KENNZEICHNUNG UND PACKUNGSBEILAGE

A. KENNZEICHNUNG

**ANGABEN AUF DER ÄUßEREN UMHÜLLUNG
ANGABEN AUF DEM BEHÄLTNIS**

Faltschachtel mit 1 Flasche zu 30 Tabletten
Faltschachtel mit 1 Flasche zu 90 Tabletten

1. BEZEICHNUNG DES TIERARZNEIMITTELS

Cardalis 2,5 mg/20 mg Kautabletten für Hunde
Cardalis 5 mg/40 mg Kautabletten für Hunde
Cardalis 10 mg/80 mg Kautabletten für Hunde

Benazeprilhydrochlorid/Spironolacton

2. WIRKSTOFF(E)

Benazeprilhydrochlorid 2,5 mg, Spironolacton 20 mg
Benazeprilhydrochlorid 5 mg, Spironolacton 40 mg
Benazeprilhydrochlorid 10 mg, Spironolacton 80 mg

3. DARREICHUNGSFORM

Kautablette

4. PACKUNGSGRÖSSE(N)

30 Tabletten
90 Tabletten

5. ZIELTIERART(EN)

Hund

6. ANWENDUNGSGEBIET(E)

7. ART DER ANWENDUNG

Lesen Sie vor der Anwendung die Packungsbeilage.

8. WARTEZEIT(EN)

9. BESONDERE WARNHINWEISE, SOWEIT ERFORDERLICH

Lesen Sie vor der Anwendung die Packungsbeilage.

10. VERFALLDATUM

Verwendbar bis {MM/JJJJ}

Nach erstmaligem Öffnen innerhalb von 6 Monaten aufbrauchen.

11. BESONDERE LAGERUNGSBEDINGUNGEN

12. BESONDERE VORSICHTSMAßNAHMEN FÜR DIE ENTSORGUNG VON NICHT VERWENDETEN ARZNEIMITTELN ODER VON ABFALLMATERIALIEN, SOFERN ERFORDERLICH

Lesen Sie vor der Anwendung die Packungsbeilage.

13. VERMERK "FÜR TIERE" SOWIE BEDINGUNGEN ODER BESCHRÄNKUNGEN FÜR EINE SICHERE UND WIRKSAME ANWENDUNG DES TIERARZNEIMITTELS, sofern erforderlich

Für Tiere - Verschreibungspflichtig

14. KINDERWARNHINWEIS "AUßER REICH- UND SICHTWEITE VON KINDERN AUFBEWAHREN"

Arzneimittel unzugänglich für Kinder aufbewahren.

15. NAME UND ANSCHRIFT DES ZULASSUNGSINHABERS

Ceva Santé Animale
10 av. de La Ballastière
33500 Libourne
Frankreich

16. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/2/12/142/001 (1 x 30 Tabletten zu 2.5 mg/20 mg)
EU/2/12/142/002 (1 x 90 Tabletten zu 2.5 mg/20 mg)
EU/2/12/142/003 (1 x 30 Tabletten zu 5 mg/40 mg)
EU/2/12/142/004 (1 x 90 Tabletten zu 5 mg/40 mg)
EU/2/12/142/005 (1 x 30 Tabletten zu 10 mg/80 mg)
EU/2/12/142/006 (1 x 90 Tabletten zu 10 mg/80 mg)

17. CHARGENBEZEICHNUNG DES HERSTELLERS

Ch.-B. {Nummer}

MINDESTANGABEN AUF KLEINEN BEHÄLTNISSEN

Flasche zu 30 Tabletten

Flasche zu 90 Tabletten

1. BEZEICHNUNG DES TIERARZNEIMITTELS

Cardalis 2,5 mg/20 mg Kautabletten für Hunde

Cardalis 5 mg/40 mg Kautabletten für Hunde

Cardalis 10 mg/80 mg Kautabletten für Hunde

Benazepril HCl/Spironolacton

2. WIRKSTOFF(E) NACH ART UND MENGE

Benazepril HCl 2,5 mg, Spironolacton 20 mg

Benazepril HCl 5 mg, Spironolacton 40 mg

Benazepril HCl 10 mg, Spironolacton 80 mg

3. INHALT NACH GEWICHT, VOLUMEN ODER STÜCKZAHL

30 Tabletten

90 Tabletten

4. ART(EN) DER ANWENDUNG

5. WARTEZEIT(EN)

6. CHARGENBEZEICHNUNG

Lot. {Nummer}

7. VERFALLDATUM

EXP {MM/JJJ}

8. VERMERK " FÜR TIERE"

Für Tiere

B. PACKUNGSBEILAGE

GEBRAUCHSINFORMATION

Cardalis 2,5 mg/20 mg Kautabletten für Hunde

Cardalis 5 mg/40 mg Kautabletten für Hunde

Cardalis 10 mg/80 mg Kautabletten für Hunde

1. NAME UND ANSCHRIFT DES ZULASSUNGSINHABERS UND, WENN UNTERSCHIEDLICH, DES HERSTELLERS, DER FÜR DIE CHARGENFREIGABE VERANTWORTLICH IST

Zulassungsinhaber :

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

Für die Chargenfreigabe verantwortlicher Hersteller:

Ceva Santé Animale
Z.I. Très le Bois
22600 Loudéac
Frankreich

Catalent Germany Schorndorf GmbH
Steinbeisstraße 2
73614 Schorndorf
Deutschland

2. BEZEICHNUNG DES TIERARZNEIMITTELS

Cardalis 2,5 mg/20 mg Kautabletten für Hunde
Benazeprilhydrochlorid 2,5 mg, Spironolacton 20 mg
(Benazepril HCl/Spironolacton)

Cardalis 5 mg/40 mg Kautabletten für Hunde
Benazeprilhydrochlorid 5 mg, Spironolacton 40 mg
(Benazepril HCl/Spironolacton)

Cardalis 10 mg/80 mg Kautabletten für Hunde
Benazeprilhydrochlorid 10 mg, Spironolacton 80 mg
(Benazepril HCl/Spironolacton)

3. WIRKSTOFF(E) UND SONSTIGE BESTANDTEILE

Eine Kautablette enthält:

	Benazeprilhydrochlorid (HCl) (benazeprilum HCl)	Spironolacton (spironolactonum)
Cardalis 2,5 mg/20 mg Tabletten	2,5 mg	20 mg
Cardalis 5 mg/40 mg Tabletten	5 mg	40 mg
Cardalis 10 mg/80 mg Tabletten	10 mg	80 mg

Die Tabletten sind von brauner Farbe, schmackhaft, länglicher Form mit Bruchrille und zum Kauen.

4. ANWENDUNGSGEBIET(E)

Zur Behandlung von kongestiven Herzerkrankungen durch chronisch degenerative Herzklappenerkrankungen bei Hunden (falls erforderlich, mit Unterstützung der Diurese).

5. GEGENANZEIGEN

Nicht anwenden während der Trächtigkeit und Laktation (s. Abschnitt „Trächtigkeit und Laktation“).
Nicht anwenden bei Hunden, die zur Zucht verwendet werden oder verwendet werden sollen.
Nicht anwenden bei Hunden, die an Hypoadrenokortizismus, Hyperkaliämie oder Hyponatriämie leiden.

Nicht in Verbindung mit nicht-steroidalen antiphlogistischen Arzneimitteln (NSAIDs) bei Hunden mit Niereninsuffizienz anwenden.

Nicht anwenden bei Überempfindlichkeit gegenüber dem Angiotensin-Converting-Enzym-Hemmer (ACE-Hemmer) oder einem der sonstigen Bestandteile.

Nicht anwenden bei verminderter Herzauswurfleistung durch eine Aorten- oder Pulmonalstenose.

6. NEBENWIRKUNGEN

In sehr seltenen Fällen wurde in Spontanmeldungen von Erbrechen, Durchfall und Juckreiz berichtet. Die Angaben zur Häufigkeit von Nebenwirkungen sind folgendermaßen definiert:

- Sehr häufig (mehr als 1 von 10 behandelten Tieren zeigen Nebenwirkungen)
- Häufig (mehr als 1, aber weniger als 10 von 100 behandelten Tieren)
- Gelegentlich (mehr als 1, aber weniger als 10 von 1000 behandelten Tieren)
- Selten (mehr als 1, aber weniger als 10 von 10.000 behandelten Tieren)
- Sehr selten (weniger als 1 von 10.000 behandelten Tieren, einschließlich Einzelfallberichte).

Falls Sie Nebenwirkungen, insbesondere solche, die nicht in der Packungsbeilage aufgeführt sind, bei Ihrem Tier feststellen oder falls Sie vermuten, dass das Tierarzneimittel nicht gewirkt hat, teilen Sie dies bitte Ihrem Tierarzt oder Apotheker mit.

7. ZIELTIERART(EN)

Hund

8. DOSIERUNG FÜR JEDE TIERART, ART UND DAUER DER ANWENDUNG

Diese fixe Kombination sollte nur bei Hunden angewendet werden, die diese beiden Wirkstoffe in dieser fixen Dosis benötigen.

Zum Eingeben.

Cardalis-Kautabletten sollten dem Hund einmal täglich in einer Dosierung von 0,25 mg/kg KGW Benazeprilhydrochlorid und 2 mg/kg Körpergewicht (KGW) Spironolacton gemäß der folgenden Dosierungstabelle verabreicht werden.

Körpergewicht (kg) des Hundes	Stärke und Anzahl der zu verabreichenden Tabletten:		
	Cardalis 2,5 mg/20 mg Kautabletten	Cardalis 5 mg/40 mg Kautabletten	Cardalis 10 mg/80 mg Kautabletten
2,5 - 5	½		
5 - 10	1		
10 - 20		1	
20 - 40			1
40 - 60			1 + ½
60 - 80			2

9. HINWEISE FÜR DIE RICHTIGE ANWENDUNG

Die Tabletten sollten mit dem Futter verabreicht werden, entweder in eine kleine Futtermenge gemischt vor der eigentlichen Fütterung oder direkt unter das Futter gemischt. Die Tabletten enthalten Rindfleischaroma, um die Schmackhaftigkeit zu erhöhen. In einer Feldstudie, durchgeführt an Hunden mit chronisch degenerativer Herzklappenerkrankung, wurden die Tabletten die meiste Zeit (92% der Behandlungsdauer) mit oder ohne Futter freiwillig aufgenommen und komplett verzehrt.

10. WARTEZEIT(EN)

Nicht zutreffend

11. BESONDERE LAGERUNGSHINWEISE

Arzneimittel unzugänglich für Kinder aufbewahren.

Für dieses Tierarzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

Sie dürfen das Tierarzneimittel nach dem auf der Flasche angegebenen Verfalldatum nicht mehr anwenden.

Haltbarkeit nach dem ersten Öffnen der Flasche: 6 Monate.

12. BESONDERE WARNHINWEISE

Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung bei Tieren

Vor einer kombinierten Behandlung mit Benazeprilhydrochlorid und Spironolacton sollten die Nierenfunktion und der Serum-Kalium-Spiegel, insbesondere bei Hunden mit Verdacht auf Hypoadrenokortizismus, Hyperkaliämie oder Hyponatriämie, überprüft werden. Im Gegensatz zum Menschen wurde bei Hunden, die mit dieser Kombination behandelt wurden, in klinischen Studien keine erhöhte Inzidenz von Hyperkaliämie beobachtet. Dennoch wird bei Hunden mit einer Niereninsuffizienz eine regelmäßige Überprüfung der Nierenfunktion und des Serum-Kalium-Spiegels empfohlen, da unter der Behandlung mit diesem Tierarzneimittel ein erhöhtes Risiko einer Hyperkaliämie bestehen kann.

Da Spironolacton eine antiandrogene Wirkung aufweist, ist die Anwendung bei heranwachsenden Hunden nicht zu empfehlen.

Bei nicht-kastrierten Rüden wurde in einer Studie zur Verträglichkeit eine reversible Prostataatrophie nach Anwendung von Spironolacton in der empfohlenen Dosierung festgestellt.

Da Spironolacton einer ausgeprägten hepatischen Biotransformation unterliegt, sollte das Tierarzneimittel bei Hunden mit einer Leberfunktionsstörung vorsichtig angewendet werden.

Besondere Vorsichtsmaßnahmen für den Anwender

Personen mit bekannter Überempfindlichkeit gegenüber Benazepril oder Spironolacton sollten den Kontakt mit dem Tierarzneimittel vermeiden.

Schwangere Frauen sollten besondere Vorsichtsmaßnahmen ergreifen, um versehentliche Selbsteinnahmen zu vermeiden, da ACE-Hemmer ungeborene Kinder während der Schwangerschaft gefährden können.

Eine versehentliche Einnahme, insbesondere durch Kinder, kann Nebenwirkungen wie Schläfrigkeit, Schwindel, Übelkeit, Erbrechen, Diarrhöe und Hautausschlag verursachen.

Im Falle einer versehentlichen Selbsteinnahme sofort einen Arzt zu Rate ziehen und die Packungsbeilage vorzeigen.

Nach der Anwendung Hände waschen.

Trächtigkeit und Laktation

Nicht anwenden während der Trächtigkeit oder Laktation. Bei Labortieren (Ratten) wurden embryotoxische Wirkungen (fetale Missbildung des Harntraktes) nach Verabreichung untoxischer Benazepril-Dosen an die Muttertiere beobachtet.

Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und andere Wechselwirkungen

In klinischen Studien wurde diese Kombination von Benazepril(hydrochlorid) und Spironolacton zusammen mit Furosemid bei Hunden mit Herzinsuffizienz ohne Anzeichen von Nebenwirkungen eingesetzt.

Die gleichzeitige Verabreichung dieses Tierarzneimittels mit anderen blutdrucksenkenden Arzneimitteln (wie Kalziumkanalblocker, β -Blocker oder Diuretika), Anästhetika oder Sedativa kann möglicherweise zu zusätzlichen blutdrucksenkenden Wirkungen führen.

Die gleichzeitige Verabreichung dieses Tierarzneimittels mit anderen kaliumsparenden Arzneimitteln (wie β -Blocker, Kalziumkanalblocker, Angiotensin-Rezeptorblocker) kann möglicherweise zu einer Hyperkaliämie führen (s. Abschnitt „Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung bei Tieren“).

Die gleichzeitige Verabreichung von NSAIDs mit diesem Tierarzneimittel kann die antihypertensive Wirkung und den natriuretischen Effekt reduzieren sowie den Serum-Kaliumspiegel erhöhen. Daher sollten Hunde, die zusätzlich ein NSAID erhalten, sorgfältig überwacht werden und korrekt hydriert sein.

Die gleichzeitige Verabreichung von Desoxycorticosteron mit diesem Tierarzneimittel kann zu einer mäßigen Verminderung der natriuretischen Wirkung (Verminderung der Natriumausscheidung mit dem Urin) von Spironolacton führen.

Spironolacton senkt die Digoxin-Ausscheidung und erhöht so die Digoxin-Plasmakonzentration. Da die therapeutische Breite von Digoxin sehr gering ist, sollten Hunde während der gleichzeitigen Behandlung mit Digoxin und der Kombination von Benazepril(hydrochlorid) mit Spironolacton sorgfältig überwacht werden.

Spironolacton kann Cytochrom P450-Enzyme sowohl induzieren als auch hemmen und daher den Abbau anderer Arzneimittel, die von diesen Enzymen verstoffwechselt werden, beeinflussen. Daher sollte die Anwendung dieses Tierarzneimittels mit anderen Mitteln, die diese Enzyme induzieren, hemmen oder von diesen Enzymen verstoffwechselt werden, mit Vorsicht erfolgen.

Überdosierung (Symptome, Notfallmaßnahmen, Gegenmittel)

Bei einer bis zu 10-fachen Überdosierung (2,5 mg/kg KGW Benazeprilhydrochlorid, 20 mg/kg KGW Spironolacton) an gesunden Hunden traten dosisabhängige Nebenwirkungen auf; vergl. Abschnitt „Nebenwirkungen“.

Die tägliche Verabreichung des 6-fachen (1,5 mg/kg KGW Benazeprilhydrochlorid, 12 mg/kg KGW Spironolacton) und 10-fachen (2,5 mg/kg KGW Benazeprilhydrochlorid, 20 mg/kg KGW Spironolacton) der empfohlenen Dosierung führte bei gesunden Hunden zu einer leichten und vorübergehenden Reduktion der roten Blutkörperchen, die jedoch noch im Normalbereich blieb und daher als klinisch irrelevant eingestuft wurde.

Eine dosisabhängige, aber moderate, kompensierte physiologische Hypertrophie der Zona glomerulosa der Nebennieren wurde bei einer 3-fachen und höheren Überdosierung beobachtet. Diese Hypertrophie scheint nicht pathologisch zu sein und ist nach Absetzen der Behandlung reversibel.

Bei einer versehentlichen Aufnahme einer großen Menge Cardalis-Kautabletten durch den Hund gibt es kein spezifisches Antidot und keine spezifische Behandlung. Es wird daher empfohlen, Erbrechen herbeizuführen, eine Magenspülung durchzuführen (abhängig von der Risikobewertung) und die Elektrolyte zu überwachen. Eine symptomatische Behandlung (z. B. eine Flüssigkeitstherapie) sollte durchgeführt werden.

13. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE ENTSORGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER VON ABFALLMATERIALIEN, SOFERN ERFORDERLICH

Nicht aufgebrauchte Tierarzneimittel sind vorzugsweise bei Schadstoffsammelstellen abzugeben. Bei gemeinsamer Entsorgung mit dem Hausmüll ist sicherzustellen, dass kein missbräuchlicher Zugriff auf diese Abfälle erfolgen kann. Tierarzneimittel dürfen nicht mit dem Abwasser bzw. über die Kanalisation entsorgt werden.

14. GENEHMIGUNGSDATUM DER PACKUNGSBEILAGE

Detaillierte Angaben zu diesem Tierarzneimittel finden Sie auf der Website der Europäischen Arzneimittel-Agentur unter <http://www.ema.europa.eu/>.

15. WEITERE ANGABEN

Packungsgrößen

Die Tabletten sind in Flaschen zu 30 oder 90 Stück abgefüllt. Jede Flasche ist in einem Umkarton verpackt. Die Flaschen sind mit kindersicheren Verschlüssen geschlossen.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in Verkehr gebracht.

Pharmakodynamische Eigenschaften

Spironolacton und seine aktiven Metaboliten (inklusive 7- α -Thiomethyl-Spironolacton und Canrenon) agieren als spezifische Antagonisten von Aldosteron und üben ihre Wirkung durch kompetitive Bindung an die Mineralokortikoid-Rezeptoren aus, die sich in den Nieren, dem Herzen und den Blutgefäßen befinden. In der Niere hemmt Spironolacton die Aldosteron-induzierte Natriumretention und führt so zu einer Erhöhung der Natrium- und somit auch der Wasserausscheidung und zu einer Kaliumretention. Die erhaltene Reduktion des extrazellulären Volumens senkt die kardiale Vorlast und den linken atrialen Druck. Dies verbessert die Herzleistung.

Im kardiovaskulären System beugt Spironolacton nachteiligen Wirkungen von Aldosteron vor. Obgleich der Wirkmechanismus nicht vollständig geklärt ist, begünstigt Aldosteron eine myokardiale Fibrose, ein myokardiales und vaskuläres Remodelling und eine endotheliale Dysfunktion. Mit Hunden als Versuchstiermodell zeigte sich, dass eine Langzeittherapie mit einem Aldosteron-Antagonisten einer progressiven linken ventrikulären Dysfunktion vorbeugt und ein Remodelling des linken Ventrikels bei Hunden mit chronischer Herzerkrankung verringert.

Bei Benazeprilhydrochlorid handelt es sich um eine Vorstufe (prodrug) der eigentlichen Wirksubstanz, die *in vivo* zum aktiven Metaboliten Benazeprilat hydrolysiert wird. Benazeprilat ist ein hochwirksamer und selektiver Hemmstoff des Angiotensin-Konversionsenzym (ACE) und verhindert die Umwandlung des inaktiven Angiotensin I in das aktive Angiotensin II. Daher blockiert Benazeprilat durch Angiotensin II vermittelte Wirkungen, unter anderem die Vasokonstriktion von Arterien und Venen sowie die Natrium- und Wasserretention durch die Niere.

Das Tierarzneimittel bewirkt bei Hunden eine lang anhaltende Hemmung der Plasma-ACE-Aktivität, mit einer maximalen Wirkung von über 95% Hemmung und einer signifikanten Wirkung (> 80% Hemmung), welche bis 24 Stunden nach der Verabreichung anhält.

Die Kombination von Spironolacton und Benazepril ist günstig, da beide am Renin-Angiotensin-Aldosteron-System (RAAS) an unterschiedlichen Stufen der Kaskade ansetzen.

Benazepril hemmt die Bildung von Angiotensin II und hemmt dadurch die nachteiligen Wirkungen der Vasokonstriktion und die Stimulation der Aldosteronfreisetzung. Jedoch wird die Aldosteron-Freisetzung nicht komplett durch ACE-Hemmer kontrolliert, da Angiotensin II auch über andere, ACE-unabhängige Wege, wie zum Beispiel Chymase gebildet wird (ein auch als „Aldosteron-Durchbruch“ bekanntes Phänomen). Die Freisetzung von Aldosteron kann ebenso durch andere Faktoren als Angiotensin II stimuliert werden, insbesondere durch einen K⁺- oder ACTH-Anstieg. Um eine möglichst vollständige Hemmung der schädigenden Wirkungen der RAAS-Überaktivität zu erzielen, die mit Herzerkrankungen einhergeht, wird empfohlen, Aldosteron-Antagonisten wie Spironolacton in Kombination mit ACE-Hemmern einzusetzen, um die spezifische Wirkung von Aldosteron (unabhängig von dessen Ursprung) durch kompetitive Hemmung der Mineralkortikoid-Rezeptoren zu blockieren.

Klinische Studien zur Überlebenszeit haben gezeigt, dass die Lebenserwartung von Hunden mit kongestiver Herzinsuffizienz unter der Behandlung mit dieser fixen Kombination erhöht war; das relative kardiale Mortalitätsrisiko war in der Gruppe, die eine Kombination von Spironolacton und Benazepril(hydrochlorid) erhielt, im Vergleich zu einer Gruppe, die ausschließlich Benazepril(hydrochlorid) erhielt, um 89% reduziert (Mortalität wurde definiert als natürlicher Tod oder Euthanasie wegen Herzinsuffizienz).

Die Behandlung mit der fixen Kombination führte auch zu einer schnelleren Verbesserung von Husten und Aktivität, und verlangsamte die Verschlechterung von Husten, Herzgeräuschen und Appetit.

Unter der Behandlung kann ein leichter Anstieg des Aldosteron-Blutspiegels bei den behandelten Tieren beobachtet werden. Dies ist vermutlich auf die Aktivierung von Rückkopplungsmechanismen zurückzuführen, es bleibt aber ohne klinische Folgen. Unter hohen Dosen kann eine Dosis-abhängige Hypertrophie der adrenalen Zona glomerulosa auftreten. In einer Feldstudie an Hunden mit chronisch degenerativer Herzklappenerkrankung zeigten 85,9% der Hunde eine gute Compliance mit der Behandlung ($\geq 90\%$ der verschriebenen Tabletten wurden erfolgreich verabreicht).