

BIJLAGE I
SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET DIERGENEESMIDDEL

Cardalis 2,5 mg/20 mg kauwtabletten voor honden

Cardalis 5 mg/40 mg kauwtabletten voor honden

Cardalis 10 mg/80 mg kauwtabletten voor honden

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke kauwtablet bevat:

Werkzamebestanddelen:

	Benazeprilhydrochloride (HCl) (benazepril HCl)	Spironolactone
Cardalis 2,5 mg/20 mg tablets	2,5 mg	20 mg
Cardalis 5 mg/40 mg tablets	5 mg	40 mg
Cardalis 10 mg/80 mg tablets	10 mg	80 mg

Hulpstoffen:

Zie rubriek 6.1 voor de volledige lijst van hulpstoffen.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Kauwtablet.

Bruine, smakelijke, langwerpig gevormde kauwtabletten met een breukstreep.

De tabletten kunnen verdeeld worden in gelijke helften.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Doeldiersoort(en)

Hond.

4.2 Indicaties voor gebruik met specificatie van de doeldiersoort(en)

Voor de behandeling van congestief hartfalen veroorzaakt door chronische mitralisklepdegeneratie bij honden (met een passende diuretische ondersteuning).

4.3 Contra-indicaties

Niet gebruiken tijdens dracht of lactatie (zie rubriek 4.7).

Niet toedienen aan dieren die gebruikt worden voor of bestemd zijn voor het fokken.

Niet gebruiken bij honden die lijden aan hypoadrenocorticisme, hyperkaliëmie of hyponatriëmie.

Niet gebruiken in combinatie met niet-steroïdale anti-inflammatoire geneesmiddelen (NSAIDs) bij honden met nierinsufficiëntie.

Niet gebruiken in geval van overgevoeligheid voor angiotensine-convertering enzyme remmers (ACE remmers) of voor één van de hulpstoffen.

Niet gebruiken in gevallen van cardiac output falen, te wijten aan aorta- of pulmonaire stenose.

4.4 Speciale waarschuwingen voor elke diersoort waarvoor het diergeneesmiddel bestemd is

Geen.

4.5 Speciale voorzorgsmaatregelen bij gebruik

Speciale voorzorgsmaatregelen voor gebruik bij dieren

De nierfunctie en serum kalium spiegels moeten gecontroleerd worden voor aanvang van de behandeling met benazepril en spironolactone, vooral bij honden die kunnen lijden aan hypoadrenocorticisme, hyperkaliëmie of hyponatremia.

Anders dan bij mensen, werd bij honden geen verhoogde incidentie van hyperkaliëmie waargenomen tijdens klinische proeven met deze combinatie.

Bij honden met nierbeschadiging wordt echter aanbevolen de nierfunctie en serum kalium spiegels regelmatig te controleren, omdat er een verhoogd risico op hyperkaliëmie kan bestaan tijdens behandeling met dit diergeneesmiddel.

Aangezien spironolactone een anti-androgeen effect heeft, wordt afgeraden het diergeneesmiddel toe te dienen aan groeiende honden.

Bij niet gecastreerde reuen die behandeld werden met spironolactone werd vaak een reversibele prostaataatrofie gezien tijdens veiligheidsstudies bij het doeldier met de aanbevolen dosering.

Voorzichtigheid is geboden wanneer het diergeneesmiddel gebruikt wordt bij honden met een leverstoornis, daar dit de biotransformatie van spironolactone in de lever kan beïnvloeden.

Speciale voorzorgsmaatregelen te nemen door de persoon die het diergeneesmiddel aan de dieren toedient

Personen met een bekende overgevoeligheid voor benazepril of spironolactone moeten contact met het diergeneesmiddel vermijden.

Zwangere vrouwen dienen bijzonder voorzichtig te zijn om accidentele orale inname te voorkomen, omdat bekend is dat ACE remmers een negatief effect kunnen hebben op het ongeboren kind tijdens de zwangerschap bij mensen.

Accidentele inname, in het bijzonder door kinderen, kan leiden tot bijwerkingen zoals slaperigheid, misselijkheid, braken en diarree en huiduitslag.

In geval van accidentele ingestie, dient onmiddellijk een arts te worden geraadpleegd en de bijsluiter of het etiket te worden getoond.

Was na gebruik de handen.

4.6 Bijwerkingen (frequentieernst)

Braken, diarree, jeuk, lethargie, anorexie, ataxie, incoördinatie of tekenen van vermoeidheid zijn zeer zelden gemeld.

Bij honden met een chronische nieraandoening kan benazepril de plasma-kreatinineconcentratie bij aanvang van de therapie zeer zelden verhogen. Een matige verhoging van de plasma-kreatinineconcentratie na toediening van ACE-remmers past bij de vermindering van glomerulaire hypertensie veroorzaakt door deze middelen. Als er geen andere verschijnselen zijn, is dit daarom niet noodzakelijkerwijs een reden om de behandeling te beëindigen.

De frequentie van bijwerkingen wordt als volgt gedefinieerd:

- Zeer vaak (meer dan 1 op de 10 behandelde dieren vertonen bijwerking(en))
- Vaak (meer dan 1 maar minder dan 10 van de 100 behandelde dieren)
- Soms (meer dan 1 maar minder dan 10 van de 1.000 behandelde dieren)
- Zelden (meer dan 1 maar minder dan 10 van de 10.000 behandelde dieren)
- Zeer zelden (minder dan 1 van de 10.000 behandelde dieren, inclusief geïsoleerde rapporten).

4.7 Gebruik tijdens dracht, lactatie of leg

Niet gebruiken bij drachtige of lacterende dieren. Embryotoxische effecten (misvorming van de foetale urinewegen) werden gezien in studies met benazepril bij laboratoriumdieren (ratten) bij doses die niet maternaal toxisch zijn.

4.8 Interactie met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Furosemide werd tezamen met deze combinatie van benazeprilhydrochloride en spironolactone gebruikt bij honden met hartfalen zonder klinische bewijzen van bijwerkingen.

Gelijktijdige toediening van dit diergeneesmiddel met andere anti-hypertensieve middelen (zoals calciumblokkers, β -blokkers of diuretica), anesthetica of sedativa kan mogelijk leiden tot additieve hypotensieve effecten.

Gelijktijdige toediening van dit diergeneesmiddel met andere kaliumsparende geneesmiddelen (zoals β -blokkers, calciumblokkers, angiotensin receptor blokkers) kan mogelijk leiden tot hyperkaliëmie (zie rubriek 4.5).

Gelijktijdige toediening van NSAID's met dit diergeneesmiddel kan het antihypertensieve effect en het natriuretische effect verzwakken en het serum kalium niveau verhogen. Daarom moeten honden die gelijktijdig met een NSAID behandeld worden goed gecontroleerd en gehydrateerd worden.

De toediening van deoxycorticosteron met dit diergeneesmiddel kan leiden tot een matige reductie van de natriuretische effecten (reductie van urine-excretie van natrium) van spironolactone.

Spironolactone verlaagt digoxine eliminatie en daardoor verhoogt de digoxine plasma concentratie. Aangezien de therapeutische index van digoxine erg nauw is, is het raadzaam om honden die zowel digoxine als een combinatie van benazeprilhydrochloride en spironolactone krijgen goed te observeren.

Spironolactone kan zowel inductie als inhibitie van cytochroom P450 enzymen veroorzaken en daardoor het metabolisme van andere middelen die deze metabolische paden gebruiken beïnvloeden. Het diergeneesmiddel moet daarom met voorzichtigheid gebruikt worden met andere diergeneesmiddelen die induceren, onderdrukken of gemetaboliseerd worden door deze enzymen.

4.9 Dosering/toedieningsweg

Dit vaste combinatie diergeneesmiddel moet alleen gebruikt worden bij honden die beide actieve stoffen nodig hebben voor gelijktijdige toediening in deze vaste dosering.

Oraal gebruik.

Cardalis kauwtabletten moeten eenmaal per dag toegediend worden aan de hond, in een dosering van 0,25 mg/kg lichaamsgewicht benazeprilhydrochloride (HCl) en 2 mg/kg lichaamsgewicht spironolactone, volgens de onderstaande doseringstabel.

De tabletten moeten met voer, of gemengd met een kleine hoeveelheid voer toegediend worden aan de hond net voor de hoofdmaaltijd, of gelijktijdig met de maaltijd. De tabletten bevatten vleesaroma om de smakelijkheid te verbeteren en in een veldstudie uitgevoerd bij honden met chronische mitralisklepdegeneratie werden de tabletten in 92% van de gevallen vrijwillig en volledig opgenomen wanneer ze met of zonder voedsel werden aangeboden.

Lichaamsgewicht (kg) van de hond	Gehalte en aantal tabletten die toegediend moeten worden:		
	Cardalis 2,5 mg/20 mg kauwtabletten	Cardalis 5 mg/40 mg kauwtabletten	Cardalis 10 mg/80 mg kauwtabletten
2,5 - 5	$\frac{1}{2}$		
5 - 10	1		
10 - 20		1	
20 - 40			1
40 - 60			1 + $\frac{1}{2}$
60 - 80			2

4.10 Overdosering (symptomen, procedures in noodgevallen, antidota), indien noodzakelijk

Na toediening van tienmaal de aanbevolen dosering (2,5 mg/kg lichaamsgewicht benazeprilhydrochloride, 20 mg/kg lichaamsgewicht spironolactone) bij gezonde honden, werden dosis-afhankelijke bijwerkingen waargenomen (zie rubriek 4.6).

Dagelijkse overdoseringen aan gezonde honden, dat wil zeggen, 6 keer (1,5 mg/kg lichaamsgewicht benazeprilhydrochloride en 12 mg/kg lichaamsgewicht spironolactone en) en 10 keer (2,5 mg/kg lichaamsgewicht benazeprilhydrochloride en 20 mg/kg lichaamsgewicht spironolactone) de aanbevolen dosering, leidt tot een lichte dosis gerelateerde afname van de rode bloedcel massa. Echter, deze zeer lichte afname is van voorbijgaande aard, de rode bloedcel massa bleef binnen de normaalwaarden en de bevinding werd niet beschouwd als van klinisch belang.

Een dosis gerelateerde maar matige compenserende fysiologische hypertrofie van de *zona glomerulosa* van de bijniere werd ook waargenomen bij doseringen van 3 keer en hoger dan de aanbevolen dosering.

Deze hypertrofie lijkt niet gekoppeld te zijn aan enige pathologie en werd waargenomen als omkeerbaar na stopzetting van de behandeling.

In geval van accidentele opname van veel Cardalis kauwtabletten door een hond is er geen specifiek antidoot of specifieke behandeling. Het wordt daarom aangeraden om braken op te wekken, de maag te spoelen (afhankelijk van de risico analyse) en de elektrolyten balans te monitoren.

Symptomatische behandeling, bijvoorbeeld vloeistof therapie, dient gegeven te worden.

4.11 Wachtijd(en)

Niet van toepassing.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

Farmacotherapeutische groep: Geneesmiddelen die het renine-angiotensinesysteem beïnvloeden, ACE remmers, combinaties.

ATCvet-code: QC09BA07.

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Spironolactone en haar actieve metabolieten (inclusief 7- α -thiomethyl-spironolactone en canrenone) zijn specifieke aldosteron-antagonisten, welke hun werking uitoefenen door zich competitief te binden aan de mineralocorticoid-receptoren die zich bevinden in de nieren, het hart en de bloedvaten. Spironolactone remt de aldosteron geïnduceerde natrium retentie in de nieren, wat leidt tot een verhoging van natrium uitscheiding en als gevolg daarvan een verhoogde wateruitscheiding en kaliumretentie.

De resulterende afname in extracellulair volume vermindert de cardiale preload en de druk in het linker atrium. Het resultaat is een verbetering van de hartfunctie.

In het cardiovasculaire systeem voorkomt spironolactone de schadelijke effecten van aldosteron. Alhoewel het juiste werkingsmechanisme nog niet duidelijk is, versterkt aldosteron de myocardiale fibrose, de myocardiale en vasculaire remodelering en de endotheliale dysfunctie.

In experimentele modellen bij honden bleek dat therapie met een aldosteron antagonist op lange termijn een toenemende dysfunctie van de linker hartkamer voorkomt, en de remodelering van de linker hartkamer bij honden met chronisch hartfalen vermindert.

Benazeprilhydrochloride is een 'pro-drug' welke *in vivo* wordt gehydrolyseerd tot de actieve metaboliet, benazeprilaat.

Benazeprilaat is een zeer krachtige en selectieve remmer van het angiotensine converterend enzym (ACE), waardoor de omzetting van inactief angiotensine I naar actief angiotensine II wordt verhinderd. Hierdoor blokkeert het door angiotensine II gemedieerde effecten, inclusief vasoconstrictie van zowel de arteriën als de venen en natrium- en waterretentie door de nieren.

Het diergeneesmiddel veroorzaakt een langdurende remming van de plasma ACE- activiteit bij honden, met een meer dan 95% onderdrukking op het piekeffect en een significante werkzaamheid (>80%) welke gedurende 24 uur na toediening aanhoudt.

De associatie van spironolactone en benazepril is gunstig aangezien beide functioneren op het renine-angiotensine-aldosteronsysteem (RAAS) maar op verschillende niveaus langs de cascade. Benazepril remt de nadelige gevolgen van vasoconstrictie en de stimulatie van aldosteronvrijgifte, door verhinderen van de vorming van angiotensine II. Aldosteronvrijgifte wordt echter niet geheel gecontroleerd door ACE remmers, aangezien angiotensine II ook geproduceerd wordt door non-ACE paden zoals chymase (verschijnsel bekend als “aldosteron-doorbraak”). Uitscheiding van aldosteron kan ook gestimuleerd worden door andere factoren dan angiotensine II, namelijk K⁺ toename of ACTH.

Daarom, om een meer complete remming van de schadelijke effecten van RAAS overactiviteit te bereiken, welke optreedt bij hartfalen, wordt het aanbevolen om aldosteron antagonisten, zoals spironolactone, te gebruiken gelijktijdig met ACE remmers om de activiteit van aldosteron (ongeacht de bron) te blokkeren, door middel van concurrerend antagonisme op mineralocorticoiden receptoren. Klinische studies die de overlevingsduur onderzoeken, laten zien dat de vaste combinatie de levensverwachting bij honden met congestief hartfalen verhoogt, met een daling van 89% van het relatieve risico op sterfte door hartfalen, onderzocht bij honden die behandeld werden met spironolactone in combinatie met benazepril (als de hydrochloride) in vergelijking met honden die alleen met benazepril (als hydrochloride) behandeld werden (mortaliteit werd geclassificeerd als sterfte of euthanasie ten gevolge van hartfalen).

Het geeft ook een snellere verbetering van hoesten en activiteit en een langzamere toename van hoest, hartbijgeruis en afname van eetlust.

Een geringe stijging van het niveau van aldosteron in het bloed kan waargenomen worden bij dieren onder behandeling.

Er wordt aangenomen dat dit te wijten is aan het activeren van feedback-mechanismen zonder nadelige klinische gevolgen.

Een dosis gerelateerde hypertrofie van de *zona glomerulosa* van de bijnier kan voorkomen bij hoge doseringen.

In een veldstudie uitgevoerd bij honden met chronische mitralisklepdegeneratie liet 85,9 % van de honden een goede acceptatie van de behandeling zien ($\geq 90\%$ van de voorgeschreven tabletten werden succesvol opgenomen) gedurende een periode van 3 maanden.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

De farmacokinetische eigenschappen van spironolactone zijn gebaseerd op die van haar metabolieten, daar de moederstof te onstabiel is voor analyse.

Absorptie

Na orale toediening van spironolactone aan honden werden niveaus van de drie metabolieten bereikt van 32 tot 49% van de toegediende dosering.

Voer verhoogt de biologische beschikbaarheid tot 80 à 90%. Na orale toediening van 2 tot 4 mg/kg neemt de absorptie lineair met de toegediende hoeveelheid toe.

Na meervoudige orale doseringen van 2 mg spironolactone per kg (met 0,25 mg benazepril hydrochloride per kg), gedurende 7 opeenvolgende dagen, werd geen accumulatie waargenomen. Op steady-state, werden gemiddelde C_{max} waarden van 324 µg/l en 66 µg/l voor de primaire metabolieten 7- α -thiomethyl-spironolactone en canrenone bereikt, respectievelijk 2 en 4 uur na doseren. De steady-state situaties werden bereikt op dag 2.

Na orale toediening van benazeprilhydrochloride, worden de benazepril piekconcentraties snel bereikt en nemen daarna snel af doordat het medicijn gedeeltelijk door de leverenzymen tot benazeprilaat wordt gemetaboliseerd.

Onveranderde benazepril en hydrofiele metabolieten vormen de rest.

De systemische biologische beschikbaarheid van benazepril is niet compleet door een niet volledige absorptie en het first-pass metabolisme.

Er is geen significant verschil in de farmacokinetische eigenschappen van benazeprilaat wanneer benazepril (als hydrochloride) wordt toegediend aan een hond die gevoerd wordt of een hond die gevast heeft.

Na meerdere orale doseringen van 0,25 mg benazeprilhydrochloride per kg (met 2 mg spironolactone per kg) gedurende 7 achtereenvolgende dagen, wordt een piek benazeprilaat concentratie (C_{max} van 52,4 ng/ml) bereikt met een T_{max} van 1,4 uur.

Distributie

De gemiddelde distributievolumes van 7- α -thiomethyl-spironolactone en canrenone zijn respectievelijk ongeveer 153 liter en 177 liter.

De gemiddelde residu tijd van de metabolieten varieert van 9 tot 14 uur en ze worden bij voorkeur gedistribueerd in het gastro-intestinale kanaal, nier, lever en bijniere.

Benazepril en benazeprilaat worden snel gedistribueerd, voornamelijk in lever en nier.

Biotransformatie

Spironolactone wordt snel en volledig gemetaboliseerd door de lever in de actieve metabolieten 7- α -thiomethyl-spironolactone en canrenone, wat de voornaamste metabolieten zijn voor de hond.

Na gelijktijdige toediening van spironolactone (2 mg/kg lichaamsgewicht) en benazeprilhydrochloride (0,25 mg/kg lichaamsgewicht) waren de terminale eliminatiehalfwaardetijden ($t_{1/2}$) 7 uur en respectievelijk 6 uur voor canrenone en 7- α -thiomethyl-spironolactone.

Benazeprilaat concentraties nemen bifasisch af: de eerste snelle fase is de eliminatie van het vrije geneesmiddel, terwijl de terminale fase het vrijkomen van benazeprilaat welk aan ACE gebonden was, voornamelijk in de weefsels, reflecteert.

Na gelijktijdige toediening van spironolactone (2 mg/kg lichaamsgewicht) en benazeprilhydrochloride (0,25 mg/kg lichaamsgewicht) was de terminale eliminatiehalfwaardetijd van benazeprilaat ($t_{1/2}$) 18 uur.

Benazepril en benazeprilaat binden zich sterk aan de plasma eiwitten en worden in de weefsels voornamelijk in de lever en nier aangetroffen.

Herhaalde toediening van benazepril leidt tot een lichte bioaccumulatie van benazeprilaat.

Binnen een paar dagen wordt er een steady state bereikt.

Eliminatie

Spironolactone wordt voornamelijk uitgescheiden via haar metabolieten. De plasmaklaring van canrenone is 1.5 l/u/kg lichaamsgewicht en van 7- α -thiomethyl-spironolactone 0,9 l/u/kg lichaamsgewicht. Na orale toediening van radioactief gelabeld spironolactone aan de hond werd 70% van de dosering teruggevonden in de faeces en 20% in de urine.

In honden wordt benazeprilaat via de gal en via de urinewegen uitgescheiden.

De klaring van benazeprilaat wordt bij honden met een verminderde nierfunctie niet beïnvloed. Een aanpassing van de dosering van benazepril is daarom in geval van nierinsufficiëntie niet nodig.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Lactose monohydraat

Microkristallijn cellulose

Povidon K30

Kunstmatisvleesaroma

Comprimeerbaresuiker

Crospovidon

Magnesiumstearaat

6.2 Belangrijke onverenigbaarheden

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheidstermijn

Houdbaarheid van het diergeneesmiddel in de verkoopverpakking: 2 jaar.

Houdbaarheid na eerste opening van de fles: 6 maanden.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Dit diergeneesmiddel behoeft geen speciale bewaarcondities.

6.5 Aard en samenstelling van de primaire verpakking

Witte plastic (HDPE) fles met een kinderveilige sluiting in een kartonnen doos.

Verpakkingen van 30 of 90 tabletten.

Het is mogelijk dat niet alle verpakkingsgrootten op de markt worden gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen van niet gebruikte diergeneesmiddelen of afvalmateriaal voortkomend uit het gebruik van het diergeneesmiddel

Ongebruikte diergeneesmiddelen of restanten hiervan dienen in overeenstemming met de lokale vereisten te worden verwijderd.

7. NAAM VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING(EN) VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/2/12/142/001 (1 x 30 kauwtabletten, 2,5 mg/20 mg)	REG NL 110396
EU/2/12/142/002 (1 x 90 kauwtabletten, 2,5 mg/20 mg)	REG NL 110396
EU/2/12/142/003 (1 x 30 kauwtabletten, 5 mg/40 mg)	REG NL 110397
EU/2/12/142/004 (1 x 90 kauwtabletten, 5 mg/40 mg)	REG NL 110397
EU/2/12/142/005 (1 x 30 kauwtabletten, 10 mg/80 mg)	REG NL 110398
EU/2/12/142/006 (1 x 90 kauwtabletten, 10 mg/80 mg)	REG NL 110398

9. DATUM EERSTE VERGUNNINGVERLENING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste vergunningverlening: 23/07/2012

Datum van laatste verlenging: 08/06/2017

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Gedetailleerde informatie over dit diergeneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenagentschap (<http://www.ema.europa.eu/>).

VERBOD OP VERKOOP, LEVERING EN/OF GEBRUIK

Niet van toepassing.

BIJLAGE II

- A. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR DE VERVAARDIGING
VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE**
- B. VOORWAARDEN VERBONDEN AAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE
HANDEL BRENGEN, INCLUSIEF BEPERKINGEN, TEN AANZIEN VAN DE
LEVERING EN HET GEBRUIK**
- C. VERMELDING VAN DE MAXIMUMWAARDEN VOOR RESIDUEN (MRL'S)**

A. FABRIKANT(EN) VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE

Naam en adres van de fabrikant(en) verantwoordelijk voor vrijgifte

Ceva Santé Animale
Z.I. Très le Bois
22600 Loudeac
France

Catalent Germany Schorndorf GmbH
Steinbeisstrasse 2
73614 Schorndorf
Germany

In de gedrukte bijsluiter van het geneesmiddel dienen de naam en het adres van de fabrikant die verantwoordelijk is voor vrijgifte van de desbetreffende partij te zijn opgenomen.

**B. VOORWAARDEN VERBONDEN AAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE
HANDEL BRENGEN, INCLUSIEF BEPERKINGEN, TEN AANZIEN VAN DE
LEVERING EN HET GEBRUIK**

Diergeneesmiddel op voorschrift.

C. VERMELDING VAN DE MAXIMUMWAARDEN VOOR RESIDUEN (MRL'S)

Niet van toepassing

BIJLAGE III
ETIKETTERING EN BIJSLUITER

A. ETIKETTERING

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD**Kartonnen doos met 1 fles met 30 tabletten****Kartonnen doos met 1 fles met 90 tabletten****1. BENAMING VAN HET DIERGENEESMIDDEL**

Cardalis 2,5 mg/20 mg kauwtabletten voor honden

Cardalis 5 mg/40 mg kauwtabletten voor honden

Cardalis 10 mg/80 mg kauwtabletten voor honden

benazeprilhydrochloride/spironolactone

2. GEHALTE AAN WERKZA(A)M(E) BESTANDDE(E)L(EN)

benazeprilhydrochloride 2,5 mg, spironolactone 20 mg

benazeprilhydrochloride 5 mg, spironolactone 40 mg

benazeprilhydrochloride 10 mg, spironolactone 80 mg

3. FARMACEUTISCHE VORM

Kauwtabletten

4. VERPAKKINGSGROOTTE

30 tabletten

90 tabletten

5. DOELDIERSOORT(EN) WAARVOOR HET DIERGENEESMIDDEL BESTEMD IS

Hond.

6. INDICATIE(S)**7. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)**

Lees vóór gebruik de bijsluiter.

8. WACHTTIJD(EN)**9. SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NOODZAKELIJK**

Lees vóór gebruik de bijsluiter.

10. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP (maand/jaar)

Eenmaal geopend, binnen 6 maanden gebruiken.

11. BIJZONDERE BEWAARVOORSCHRIFTEN**12. SPECIALE VOORZORGSMATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-
GEBRUIKTE DIERGENEESMIDDELEN OF EVENTUELE RESTANTEN HIERVAN**

Lees vóór gebruik de bijsluiter.

**13. VERMELDING “UITSLUITEND VOOR DIERGENEESKUNDIG GEBRUIK” EN
VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN VAN DE LEVERING EN HET
GEBRUIK, indien van toepassing**

Uitsluitend voor diergeneeskundig gebruik.

14. VERMELDING “BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN BEWAREN”

Buiten het zicht en bereik van kinderen bewaren.

**15. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE
HANDEL BRENGEN**

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

16. NUMMER(S) IN HET COMMUNAUTAIRE GENEESMIDDELENREGISTER

EU/2/12/142/001 (1 x 30 kauwtabletten, 2.5 mg/20 mg)	REG NL 110396
EU/2/12/142/002 (1 x 90 kauwtabletten, 2.5 mg/20 mg)	REG NL 110396
EU/2/12/142/003 (1 x 30 kauwtabletten, 5 mg/40 mg)	REG NL 110397
EU/2/12/142/004 (1 x 90 kauwtabletten, 5 mg/40 mg)	REG NL 110397
EU/2/12/142/005 (1 x 30 kauwtabletten, 10 mg/80 mg)	REG NL 110398
EU/2/12/142/006 (1 x 90 kauwtabletten, 10 mg/80 mg)	REG NL 110398

17. PARTIJNUMMER FABRIKANT

Lot {nummer}

GEGEVENS DIE TEN MINSTE OP KLEINE VERPAKKINGSEENHEDEN MOETEN WORDEN VERMELD

Fles met 30 tabletten
Fles met 90 tabletten

1. BENAMING VAN HET DIERGENEESMIDDEL

Cardalis 2,5 mg/20 mg kauwtabletten voor honden
Cardalis 5 mg/40 mg kauwtabletten voor honden
Cardalis 10 mg/80 mg kauwtabletten voor honden

benazeprilHCl/spironolactone

2. GEHALTE AAN WERKZA(A)M(E) BESTANDDE(E)L(EN)

benazepril HCl 2,5 mg, spironolactone 20 mg
benazepril HCl 5 mg, spironolactone 40 mg
benazepril HCl 10 mg, spironolactone 80 mg

3. SAMENSTELLING PER GEWICHT, PER VOLUME OF AANTAL EENHEDEN

30 tabletten
90 tabletten

4. TOEDIENINGSWEG(EN):

5. WACHTTIJD(EN)

6. PARTIJNUMMER

Lot

7. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP (maand/jaar)

8. VERMELDING “UITSLUITEND VOOR DIERGENEESKUNDIG GEBRUIK”

Uitsluitend voor diergeneeskundig gebruik.

B. BIJSLUITER

BIJSLUITER

Cardalis 2,5 mg/20 mg kauwtabletten voor honden

Cardalis 5 mg/40 mg kauwtabletten voor honden

Cardalis 10 mg/80 mg kauwtabletten voor honden

1. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN EN DE FABRIKANT VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE, INDIEN VERSCHILLEND

Houder van de vergunning voor het in de handel brengen:

Ceva Santé Animale

10, av. de La Ballastière

33500 Libourne

France

Fabrikant verantwoordelijk voor vrijgifte:

Ceva Santé Animale

Z.I. Très le Bois

22600 Loudéac

France

Catalent GermanySchorndorf GmbH

Steinbeisstrasse 2

73614 Schorndorf

Germany

2. BENAMING VAN HET DIERGENEESMIDDEL

Cardalis 2,5 mg/20 mg kauwtabletten voor honden

Benazeprilhydrochloride 2,5 mg, spironolactone 20 mg
(benazeprilHCl/spironolactone)

Cardalis 5 mg/40 mg kauwtabletten voor honden

Benazeprilhydrochloride 5 mg, spironolactone 40 mg
(benazeprilHCl/spironolactone)

Cardalis 10 mg/80 mg kauwtabletten voor honden

Benazeprilhydrochloride 10 mg, spironolactone 80 mg
(benazeprilHCl/spironolactone)

3. GEHALTE AAN WERKZA(A)M(E) EN OVERIGE BESTANDD(E)N

Elke kauwtabletbetvat:

	Benazeprilhydrochloride (HCl) (benazepril HCl)	Spironolactone
Cardalis 2,5 mg/20 mg tablets	2,5 mg	20 mg
Cardalis 5 mg/40 mg tablets	5 mg	40 mg
Cardalis 10 mg/80 mg tablets	10 mg	80 mg

De tabletten zijn bruin, smakelijk, langwerpig gevormd met een breukstreep en kauwbaar.

4. INDICATIE(S)

Voor de behandeling van congestief hartfalen veroorzaakt door chronische mitralisklepdegeneratie bij honden (met een passende diuretische ondersteuning).

5. CONTRA-INDICATIE(S)

Niet gebruiken tijdens dracht of lactatie (zie rubriek “Dracht en lactatie”).

Niet toedienen aan dieren die gebruikt worden voor of bestemd zijn voor het fokken.

Niet gebruiken bij honden die lijden aan hypoadrenocorticisme, hyperkaliëmie of hyponatriëmie.

Niet gebruiken in combinatie met niet-steroïdale anti-inflammatoire geneesmiddelen (NSAIDs) bij honden met nierinsufficiëntie.

Niet gebruiken in geval van overgevoeligheid voor angiotensine-convertering enzyme remmers (ACE remmers) of voor één van de hulpstoffen.

Niet gebruiken in gevallen van cardiac output falen, te wijten aan aorta- of pulmonaire stenose.

6. BIJWERKINGEN

Braken, diarree, jeuk, lethargie, anorexie, ataxie, incoördinatie of tekenen van vermoeidheid zijn zeer zelden gemeld.

Bij honden met een chronische nieraandoening kan benazepril de plasma-kreatinineconcentratie bij aanvang van de therapie zeer zelden verhogen. Een matige verhoging van de plasma-kreatinineconcentratie na toediening van ACE-remmers past bij de vermindering van glomerulaire hypertensie veroorzaakt door deze middelen. Als er geen andere verschijnselen zijn, is dit daarom niet noodzakelijkerwijs een reden om de behandeling te beëindigen.

De frequentie van bijwerkingen wordt als volgt gedefinieerd:

- Zeer vaak (meer dan 1 op de 10 behandelde dieren vertonen bijwerking(en))
- Vaak (meer dan 1 maar minder dan 10 van de 100 behandelde dieren)
- Soms (meer dan 1 maar minder dan 10 van de 1.000 behandelde dieren)
- Zelden (meer dan 1 maar minder dan 10 van de 10.000 behandelde dieren)
- Zeer zelden (minder dan 1 van de 10.000 behandelde dieren, inclusief geïsoleerde rapporten).

Indien u bijwerkingen vaststelt, zelfs wanneer die niet in deze bijsluiter worden vermeld, of u vermoedt dat het diergeneesmiddel niet werkzaam is, wordt u verzocht uw dierenarts hiervan in kennis te stellen.

7. DOELDIERSOORTEN

Hond.

8. DOSERING VOOR ELKE DOELDIERSOORT, TOEDIENINGSWEG(EN) EN WIJZE VAN GEBRUIK

Dit vaste combinatie diergeneesmiddel moet alleen gebruikt worden bij honden die beide actieve stoffen nodig hebben voor gelijktijdige toediening in deze vaste dosering.

Oraal gebruik.

Cardalis kauwtabletten moeten eenmaal per dag toegediend worden aan de hond, in een dosering van 0,25 mg/kg lichaamsgewicht benazeprilhydrochloride (HCl) en 2 mg/kg lichaamsgewicht spironolactone, volgens de onderstaande doseringstabel.

Lichaamsgewicht (kg) van de hond	Gehalte en aantal tabletten die toegediend moeten worden:		
	Cardalis 2,5 mg/20 mg kauwtabletten	Cardalis 5 mg/40 mg kauwtabletten	Cardalis 10 mg/80 mg kauwtabletten
2,5 - 5	½		
5 - 10	1		
10 - 20		1	
20 - 40			1
40 - 60			1 + ½
60 - 80			2

9. AANWIJZINGEN VOOR EEN JUISTE TOEDIENING

De tabletten moeten met voer, of gemengd met een kleine hoeveelheid voer toegediend worden aan de hond net voor de hoofdmaaltijd, of gelijktijdig met de maaltijd.

De tabletten bevatten vleesaroma om de smakelijkheid te verbeteren en in een veldstudie uitgevoerd bij honden met chronische mitralisklepdegeneratie werden de tabletten in 92% van de gevallen vrijwillig en volledig opgenomen wanneer ze met of zonder voedsel werden aangeboden.

10. WACHTTIJD

Niet van toepassing.

11. BIJZONDERE BEWAARVOORSCHRIFTEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen bewaren.

Dit diergeneesmiddel vereist geen bijzondere bewaarvoorschriften.

Dit diergeneesmiddel niet gebruiken na de uiterste gebruiksdatum vermeld op de doos en de flacon na EXP.

Houdbaarheid na opening van de flacon: 6 maanden.

12. SPECIALE WAARSCHUWING(EN)

Speciale voorzorgsmaatregelen voor gebruik bij dieren

De nierfunctie en serum kalium spiegels moeten gecontroleerd worden voor aanvang van de behandeling met benazeprilhydrochloride en spironolactone, vooral bij honden die kunnen lijden aan hypoadrenocorticisme, hyperkaliëmie of hyponatremia.

Anders dan bij mensen, werd bij honden geen verhoogde incidentie van hyperkaliëmie waargenomen tijdens klinische proeven met deze combinatie.

Bij honden met nierbeschadiging wordt echter aanbevolen de nierfunctie en serum kalium spiegels regelmatig te controleren, omdat er een verhoogd risico op hyperkaliëmie kan bestaan tijdens behandeling met dit diergeneesmiddel.

Aangezien spironolactone een anti-androgeen effect heeft, wordt afgeraden het diergeneesmiddel toe te dienen aan groeiende honden.

Bij niet gecastreerde reuen die behandeld werden met spironolactone werd vaak een reversibele prostaatatrofie gezien tijdens veiligheidsstudies bij het doeldier met de aanbevolen dosering.

Voorzichtigheid is geboden wanneer het diergeneesmiddel gebruikt wordt bij honden met een leverstoornis, daar dit de biotransformatie van spironolactone in de lever kan beïnvloeden.

Speciale voorzorgsmaatregelen, te nemen door degene die het geneesmiddel aan de dieren toedient
Personen met een bekende overgevoeligheid voor benazepril of spironolactone moeten contact met het diergeneesmiddel vermijden.

Zwangere vrouwen dienen bijzonder voorzichtig te zijn om accidentele orale inname te voorkomen, omdat bekend is dat ACE remmers een negatief effect kunnen hebben op het ongeboren kind tijdens de zwangerschap bij mensen.

Accidentele inname, in het bijzonder door kinderen, kan leiden tot bijwerkingen zoals slaperigheid, misselijkheid, braken en diarree en huiduitslag.

In geval van accidentele ingestie, dient onmiddellijk een arts te worden geraadpleegd en de bijsluiter of het etiket te worden getoond.

Was na gebruik de handen.

Dracht en lactatie

Niet gebruiken bij drachtige of lacterende dieren. Embryotoxische effecten (misvorming van de foetale urinewegen) werden gezien in studies met benazepril (als hydrochloride) bij laboratoriumdieren (ratten) bij doses die niet maternaal toxisch zijn.

Interactie met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Furosemide werd tezamen met deze combinatie van benazepril (hydrochloride) en spironolactone gebruikt bij honden met hartfalen zonder klinische bewijzen van bijwerkingen.

Gelijktijdige toediening van dit diergeneesmiddel met andere anti-hypertensieve middelen (zoals calciumblokkers, β -blokkers of diuretica), anesthetica of sedativa kan mogelijk leiden tot additieve hypotensieve effecten.

Gelijktijdige toediening van dit diergeneesmiddel met andere kaliumsparende geneesmiddelen (zoals β -blokkers, calciumblokkers, angiotensin receptor blokkers) kan mogelijk leiden tot hyperkaliëmie (zie rubriek 4.5).

Gelijktijdige toediening van NSAID's met dit diergeneesmiddel kan het antihypertensieve effect en het natriuretische effect verzwakken en het serum kalium niveau verhogen.

Daarom moeten honden die gelijktijdig met een NSAID behandeld worden goed gecontroleerd en gehydrateerd worden.

De toediening van deoxycorticosteron met dit diergeneesmiddel kan leiden tot een matige reductie van de natriuretische effecten (reductie van urine-excretie van natrium) van spironolactone.

Spironolactone verlaagt digoxine eliminatie en daardoor verhoogt de digoxine plasma concentratie.

Aangezien de therapeutische index van digoxine erg nauw is, is het raadzaam om honden die zowel digoxine als een combinatie van benazepril (hydrochloride) en spironolactone krijgen goed te observeren.

Spironolactone kan zowel inductie als inhibitie van cytochroom P450 enzymen veroorzaken en daardoor het metabolisme van andere middelen die deze metabolische paden gebruiken beïnvloeden.

Het diergeneesmiddel moet daarom met voorzichtigheid gebruikt worden met andere diergeneesmiddelen die induceren, onderdrukken of gemetaboliseerd worden door deze enzymen.

Overdosering (symptomen, procedures in noodgevallen, antidota)

Na toediening van tienmaal de aanbevolen dosering (2,5 mg/kg lichaamsgewicht benazeprilhydrochloride, 20 mg/kg lichaamsgewicht spironolactone) bij gezonde honden, werden dosis-afhankelijke bijwerkingen waargenomen (zie rubriek "Bijwerkingen").

Dagelijkse overdoseringen aan gezonde honden, dat wil zeggen, 6 keer (1,5 mg/kg lichaamsgewicht benazeprilhydrochloride en 12 mg/kg lichaamsgewicht spironolactone) en 10 keer (2,5 mg/kg lichaamsgewicht benazeprilhydrochloride en 20 mg/kg lichaamsgewicht spironolactone) de aanbevolen dosering, leidt tot een lichte dosis gerelateerde afname van de rode bloedcel massa.

Echter, deze zeer lichte afname is van voorbijgaande aard, de rode bloedcel massa bleef binnen de normaalwaarden en de bevinding werd niet beschouwd als van klinisch belang.

Een dosis gerelateerde maar matige compenserende fysiologische hypertrofie van de *zona glomerulosa* van de bijnieren werd ook waargenomen bij doseringen van 3 keer en hoger dan de aanbevolen dosering.

Deze hypertrofie lijkt niet gekoppeld te zijn aan enige pathologie en werd waargenomen als omkeerbaar na stopzetting van de behandeling.

In geval van accidentele opname van veel Cardalis kauwtabletten door een hond is er geen specifiek antidoot of specifieke behandeling. Het wordt daarom aangeraden om braken op te wekken, de maag te spoelen (afhankelijk van de risico analyse) en de elektrolyten balans te monitoren.

Symptomatische behandeling, bijvoorbeeld vloeistof therapie, dient gegeven te worden.

13. SPECIALE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE DIERGENEESMIDDELEN OF EVENTUEEL AFVALMATERIAAL

Vraag aan uw dierenarts wat u met overvloedige diergeneesmiddelen dient te doen.

Deze maatregelen dragen bij aan de bescherming van het milieu.

14. DE DATUM WAAROP DE BIJSLUITER VOOR HET LAATST IS HERZIEN

Gedetailleerde informatie over dit diergeneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenagentschap(<http://www.ema.europa.eu/>).

15. OVERIGE INFORMATIE

De tabletten zijn verpakt in flessen met 30 tabletten of 90 tabletten, en elke fles is verpakt in een kartonnen doos. De flessen zijn afgesloten met een kinderveilige sluiting.

Het is mogelijk dat niet alle verpakkingsgrootten op de markt worden gebracht.

Farmacodynamische eigenschappen

Spironolactone en haar actieve metabolieten (inclusief 7- α -thiomethyl-spironolactone en canrenone) zijn specifieke aldosteron-antagonisten, welke hun werking uitoefenen door zich competitief te binden aan de mineralocorticoid-receptoren die zich bevinden in de nieren, het hart en de bloedvaten. Spironolactone remt de aldosteron geïnduceerde natrium retentie in de nieren, wat leidt tot een verhoging van natrium uitscheiding en als gevolg daarvan een verhoogde wateruitscheiding en kaliumretentie.

De resulterende afname in extracellulair volume vermindert de cardiale preload en de druk in het linker atrium. Het resultaat is een verbetering van de hartfunctie.

In het cardiovasculaire systeem voorkomt spironolactone de schadelijke effecten van aldosteron. Alhoewel het juiste werkingsmechanisme nog niet duidelijk is, versterkt aldosteron de myocardiale fibrose, de myocardiale en vasculaire remodellering en de endotheliale dysfunctie.

In experimentele modellen bij honden bleek dat therapie met een aldosteron antagonist op lange termijn een toenemende dysfunctie van de linker hartkamer voorkomt, en de remodellering van de linker hartkamer bij honden met chronisch hartfalen vermindert. Benazeprilhydrochloride is een 'pro-drug' welke *in vivo* wordt gehydrolyseerd tot de actieve metaboliet, benazeprilaat.

Benazeprilaat is een zeer krachtige en selectieve remmer van het angiotensine converterend enzym (ACE), waardoor de omzetting van inactief angiotensine I naar actief angiotensine II wordt verhinderd. Hierdoor blokkeert het door angiotensine II gemedieerde effecten, inclusief vasoconstrictie van zowel de arteriën als de venen en natrium- en waterretentie door de nieren.

Het diergeneesmiddel veroorzaakt een langdurende remming van de plasma ACE- activiteit bij honden, met een meer dan 95% onderdrukking op het piekeffect en een significante werkzaamheid (>80%) welke gedurende 24 uur na toediening aanhoudt.

De associatie van spironolactone en benazepril is gunstig aangezien beide functioneren op het renine-angiotensine-aldosteronsysteem (RAAS) maar op verschillende niveaus langs de cascade. Benazepril remt de nadelige gevolgen van vasoconstrictie en de stimulatie van aldosteronvrijgifte, door verhinderen van de vorming van angiotensine II. Aldosteronvrijgifte wordt echter niet geheel gecontroleerd door ACE remmers, aangezien angiotensine II ook geproduceerd wordt door non-ACE paden zoals chymase (verschijnsel bekend als "aldosteron-doorbraak"). Uitscheiding van aldosteron

kan ook gestimuleerd worden door andere factoren dan angiotensine II, namelijk K⁺ toename of ACTH.

Daarom, om een meer complete remming van de schadelijke effecten van RAAS overactiviteit te bereiken, welke optreedt bij hartfalen, wordt het aanbevolen om aldosteron antagonisten, zoals spironolactone, te gebruiken gelijktijdig met ACE remmers om de activiteit van aldosteron (ongeacht de bron) te blokkeren, door middel van concurrerend antagonisme op mineralocorticoiden receptoren. Klinische studies die de overlevingsduur onderzoeken, laten zien dat de vaste combinatie de levensverwachting bij honden met congestief hartfalen verhoogt, met een daling van 89% van het relatieve risico op sterfte door hartfalen, onderzocht bij honden die behandeld werden met spironolactone in combinatie met benazepril (als hydrochloride) in vergelijking met honden die alleen met benazepril (als hydrochloride) behandeld werden (mortaliteit werd geclassificeerd als sterfte of euthanasie ten gevolge van hartfalen).

Het geeft ook een snellere verbetering van hoesten en activiteit en een langzamere toename van hoest, hartbijgeruis en afname van eetlust.

Een geringe stijging van het niveau van aldosteron in het bloed kan waargenomen worden bij dieren onder behandeling.

Er wordt aangenomen dat dit te wijten is aan het activeren van feedback-mechanismen zonder nadelige klinische gevolgen.

Een dosis gerelateerde hypertrofie van de zona glomerulosa van de bijnier kan voorkomen bij hoge doseringen. In een veldstudie uitgevoerd bij honden met chronische mitralisklepdegeneratie liet 85,9 % van de honden een goede acceptatie van de behandeling zien ($\geq 90\%$ van de voorgeschreven tabletten werden succesvol opgenomen) gedurende een periode van 3 maanden.