

**ANEXO I**

**RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL MEDICAMENTO**

## 1. DENOMINACIÓN DEL MEDICAMENTO VETERINARIO

Cardalis 2,5 mg/20 mg comprimidos masticables para perros

Cardalis 5 mg/40 mg comprimidos masticables para perros

Cardalis 10 mg/80 mg comprimidos masticables para perros

## 2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada comprimido masticable contiene:

### Principios activos:

	<b>Hidrocloruro de benazepril</b> (benazeprilum HCl)	<b>Espironolactona</b> (spironolactonum)
Cardalis 2,5 mg/20 mg comprimidos masticables	2,5 mg	20 mg
Cardalis 5 mg/40 mg comprimidos masticables	5 mg	40 mg
Cardalis 10 mg/80 mg comprimidos masticables	10 mg	80 mg

### Excipientes:

<b>Composición cualitativa de los excipientes y otros componentes</b>
Lactosa monohidrato
Celulosa microcristalina
Povidona K30
Aroma de carne
Azúcar comprimible
Crospovidona
Estearato de magnesio

Comprimidos masticables, palatables, ovalados ranurados de color marrón.

Los comprimidos masticables pueden dividirse en mitades iguales.

## 3. INFORMACIÓN CLÍNICA

### 3.1 Especies de destino

Perros.

### 3.2 Indicaciones de uso para cada una de las especies de destino

Para el tratamiento de la insuficiencia cardiaca congestiva causada por la enfermedad valvular degenerativa crónica canina (con el uso complementario de un diurético, cuando sea preciso).

### 3.3 Contraindicaciones

No usar durante la gestación ni la lactancia (ver la sección 3.7).

No usar en animales destinados o que se tenga previsto destinar a la reproducción.

No usar en perros que padezcan de hipoadrenocorticismo, hiperkalemia o hiponatremia.

No usar conjuntamente con Antiinflamatorios No Esteroides (AINE) en perros con insuficiencia renal.

No usar en casos de hipersensibilidad a los inhibidores de la Enzima Convertidora de Angiotensina (ECA) o a alguno de los excipientes.

No usar en casos de insuficiencia en el gasto cardiaco debido a una estenosis aórtica o pulmonar.

### 3.4 Advertencias especiales

Ninguna.

### 3.5 Precauciones especiales de uso

#### Precauciones especiales para una utilización segura en las especies de destino:

La función renal y los niveles séricos de potasio deberán ser evaluados antes de iniciar el tratamiento con benazepril y espironolactona, especialmente en perros que puedan padecer hipoadrenocorticismos, hiperkalemia o hiponatremia. A diferencia de los humanos, con esta combinación no se observó una mayor incidencia de hiperkalemia en los ensayos clínicos en perros. No obstante, en perros que presenten una disfunción renal se recomienda la monitorización regular de la función renal y de los niveles séricos de potasio puesto que, durante el tratamiento con este medicamento veterinario, puede existir un mayor riesgo de hiperkalemia.

La espironolactona tiene un efecto antiandrogénico, por lo que no se recomienda administrar el medicamento veterinario a perros en fase de crecimiento. En un estudio de seguridad en la especie de destino con la dosis recomendada, se ha observado atrofia reversible de próstata en machos no castrados tratados con espironolactona.

El medicamento veterinario debe administrarse con cuidado en perros con disfunción hepática porque puede verse alterada la biotransformación extensiva de la espironolactona en el hígado.

#### Precauciones específicas que debe tomar la persona que administre el medicamento veterinario a los animales:

Las personas con hipersensibilidad conocida al benazepril o a la espironolactona deben evitar todo contacto con el medicamento veterinario.

Las mujeres embarazadas deben tener especial cuidado a fin de evitar la exposición oral accidental, ya que se ha demostrado que los inhibidores de la ECA afectan al feto durante el embarazo en seres humanos.

La ingestión accidental, especialmente en niños, puede conllevar efectos adversos como somnolencia, náuseas, vómitos y diarrea, y erupciones cutáneas.

En caso de ingestión accidental, consulte con un médico inmediatamente y muéstrele el prospecto o la etiqueta.

Lavarse las manos después de usar.

#### Precauciones especiales para la protección del medio ambiente:

No procede.

### 3.6 Acontecimientos adversos

Perros:

Muy raros	Vómitos, diarrea Prurito Letargia, fatiga, anorexia
-----------	---

(<1 animal por cada 10 000 animales tratados, incluidos informes aislados):	Ataxia, falta de coordinación Creatinina aumentada <sup>1</sup>
---	--

<sup>1</sup>Puede producirse al inicio del tratamiento en perros con insuficiencia renal crónica, debido a la acción del benazeprilo. Un aumento moderado de las concentraciones de creatinina en plasma después de la administración de inhibidores de la ECA es compatible con la reducción de la hipertensión glomerular inducida por estos agentes y, por lo tanto, no es necesariamente una razón para interrumpir el tratamiento en ausencia de otros signos.

La notificación de acontecimientos adversos es importante. Permite la vigilancia continua de la seguridad de un medicamento veterinario. Las notificaciones se enviarán, preferiblemente, a través de un veterinario al titular de la autorización de comercialización o a la autoridad nacional competente a través del sistema nacional de notificación. Consulte los datos de contacto respectivos en el prospecto.

### **3.7 Uso durante la gestación, la lactancia o la puesta**

#### Gestación y lactancia:

No usar durante la gestación ni la lactancia. Estudios de laboratorio en ratas han demostrado efectos embriotóxicos del benazepril (malformación del tracto urinario) a dosis no tóxicas para las madres.

### **3.8 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción**

Furosemida se ha utilizado conjuntamente con esta combinación de hidrocloreuro de benazepril y espironolactona en perros con insuficiencia cardíaca sin evidencia clínica de interacciones adversas.

La administración concomitante de este medicamento veterinario con otros agentes anti-hipertensivos (por ej. bloqueantes del canal de calcio,  $\beta$ -bloqueantes o diuréticos), anestésicos o sedantes puede dar lugar a la adición de efectos hipotensores.

La administración concomitante de este medicamento veterinario con otros tratamientos ahorradores de potasio (como los  $\beta$ -bloqueantes, bloqueantes del canal de calcio, bloqueantes de los receptores de Angiotensina) puede dar lugar a una hiperkalemia (ver el apartado 3.5).

El uso concomitante de AINE con este medicamento veterinario puede reducir su efecto antihipertensivo, su efecto natriurético e incrementar el nivel de potasio en sangre. Por lo tanto, los perros tratados conjuntamente con un AINE deben vigilarse de cerca y deben estar correctamente hidratados.

La administración de deoxicorticoesterona con el medicamento veterinario podría conllevar una reducción moderada de los efectos natriuréticos (reducción de la excreción urinaria de sodio) de la espironolactona.

La espironolactona disminuye la eliminación de la digoxina y por eso incrementa la concentración plasmática de la misma. Dado que el índice terapéutico para la digoxina es estrecho, se recomienda monitorizar con atención aquellos perros que reciban digoxina y una combinación de hidrocloreuro de benazepril y espironolactona.

La espironolactona podría causar tanto la inducción como la inhibición de los enzimas del citocromo P450 y podría, por lo tanto, afectar al metabolismo de otras sustancias que utilicen estas vías metabólicas. Por lo tanto, el medicamento veterinario debe utilizarse con precaución cuando se use con otros medicamentos que inducen, inhiben o que son metabolizados por estos enzimas.

### **3.9 Posología y vías de administración**

Vía oral.

Este medicamento veterinario de combinación fija únicamente debe utilizarse en perros que requieran la administración de ambos principios activos a esta dosis fija.

Los comprimidos masticables deben administrarse al perro una vez al día a la dosis de 0,25 mg de hidroclicloruro de benazepril/kg y 2 mg de espironolactona/kg, según la tabla siguiente de dosificación.

Los comprimidos masticables deben administrarse con el alimento, mezclado con una pequeña cantidad de alimento justo antes de la comida principal, o mezclado con la comida. Los comprimidos masticables contienen aroma de carne para mejorar la palatabilidad. En un estudio clínico en perros con enfermedad valvular degenerativa crónica, los comprimidos masticables fueron consumidos total y voluntariamente en el 92% de los casos, cuando se administraron con o sin comida.

Peso del perro (kg)	Concentración y número de comprimidos masticables a administrar:		
	Cardalis 2,5mg/20 mg comprimidos masticables	Cardalis 5mg/40 mg comprimidos masticables	Cardalis 10mg/80 mg comprimidos masticables
2,5 - 5	1/2		
5 - 10	1		
10 - 20		1	
20 - 40			1
40 - 60			1 + 1/2
60 - 80			2

### 3.10 Síntomas de sobredosificación (y, en su caso, procedimientos de urgencia y antídotos)

Después de una administración de hasta 10 veces la dosis recomendada (2,5 mg de hidroclicloruro de benazepril/kg, 20 mg de espironolactona/kg,) a perros sanos, se observaron acontecimientos adversos dependientes de la dosis (ver apartado 3.6).

Sobredosis diarias a perros sanos de 6 veces (1,5 mg de hidroclicloruro de benazepril/kg y 12 mg de espironolactona/kg) y 10 veces (2,5 mg de hidroclicloruro de benazepril/kg y 20 mg de espironolactona/kg) la dosis recomendada, conllevaron una ligera disminución dosis-dependiente en la masa de los glóbulos rojos. Sin embargo, esta ligera disminución fue transitoria, la masa de los glóbulos rojos se mantuvo dentro del rango de normalidad y el resultado no se consideró de importancia clínica. A dosis de 3 veces y más de la dosis recomendada, también se observó una hipertrofia fisiológica, compensatoria, moderada, dependiente de la dosis, de la *zona glomerulosa* de las glándulas suprarrenales.

Esta hipertrofia no parece estar asociada a ninguna patología y se observó que era reversible al suspender el tratamiento.

En caso de ingestión accidental por el perro de varios comprimidos masticables del medicamento veterinario, no existe ningún tratamiento o antídoto específico. Por tanto, se recomienda provocar el vómito, proceder a un lavado gástrico (dependiendo de la evaluación del riesgo) y monitorizar los electrolitos. También se deberá proporcionar un tratamiento sintomático, como por ejemplo una terapia de fluidos.

### 3.11 Restricciones y condiciones especiales de uso, incluidas las restricciones del uso de medicamentos veterinarios antimicrobianos y antiparasitarios, con el fin de reducir el riesgo de desarrollo de resistencias

No procede.

### 3.12 Tiempos de espera

No procede.

## 4. INFORMACIÓN FARMACOLÓGICA

### 4.1 Código ATCvet: QC09BA07.

Grupo farmacoterapéutico: Agentes con acción sobre el sistema renina-angiotensina, inhibidores de la ECA, combinaciones.

### 4.2 Farmacodinamia

La espironolactona y sus metabolitos activos (incluyendo la 7- $\alpha$ -tiometil-espironolactona y la canrenona) actúan como antagonistas específicos de la aldosterona mediante una unión competitiva a los receptores mineralocorticoides situados en los riñones, corazón y vasos sanguíneos. En el riñón, la espironolactona inhibe la retención de sodio inducida por aldosterona, produciendo un incremento en la excreción de sodio y como consecuencia de agua, y una retención de potasio. La reducción del volumen extracelular resultante disminuye la precarga cardíaca y la presión en la aurícula izquierda. El resultado es una mejora en la función cardíaca. En el sistema cardiovascular, la espironolactona previene los efectos perjudiciales de la aldosterona. Aunque el mecanismo de acción preciso aún no está claramente definido, la aldosterona promueve la fibrosis miocárdica, el remodelado miocárdico y vascular, y la disfunción endotelial. En modelos experimentales en perros, se ha visto que el tratamiento a largo plazo con antagonistas de la aldosterona previene la disfunción progresiva del ventrículo izquierdo y atenúa el remodelado del ventrículo izquierdo en perros con insuficiencia cardíaca crónica.

El hidrocloreuro de benazepril es un profármaco hidrolizado in vivo a su metabolito activo, el benazeprilato.

El benazeprilato es un inhibidor muy potente y selectivo de la Enzima Convertidora de Angiotensina (ECA), previniendo así la conversión de la Angiotensina I inactiva a Angiotensina II activa. Por lo tanto, bloquea los efectos mediados por la Angiotensina II, incluyendo la vasoconstricción arterial y venosa, la retención de sodio y agua por los riñones.

El medicamento veterinario produce una inhibición de larga duración de la actividad de la ECA plasmática en perros, con más de un 95% de inhibición en el efecto máximo y una actividad significativa (> 80%) que persiste 24 horas después de la administración.

La asociación de espironolactona y benazepril es beneficiosa puesto que ambos actúan a nivel del sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA) pero a diferentes niveles de la cascada.

Benazepril, mediante la prevención de la formación de Angiotensina-II, inhibe los efectos perjudiciales de la vasoconstricción y de la estimulación de la liberación de aldosterona. No obstante, la liberación de aldosterona no se controla totalmente mediante los inhibidores de la ECA porque la Angiotensina-II también es producida por vías distintas de la ECA tales como la quimasa (fenómeno conocido como “escape de aldosterona”). La secreción de aldosterona también puede estimularse por factores distintos de la Angiotensina-II, principalmente por aumento de K<sup>+</sup> o de ACTH. Por lo tanto, para conseguir una inhibición completa de los efectos perjudiciales de una hiperactividad del SRAA que se produce en la insuficiencia cardíaca, se recomienda el empleo de antagonistas de la aldosterona, tales como la espironolactona, de forma conjunta con inhibidores de ECA para bloquear específicamente la actividad de la aldosterona (sin tener en cuenta el origen), a través del antagonismo competitivo de los receptores mineralocorticoides. Estudios clínicos en los que se ha evaluado el tiempo de supervivencia han demostrado que la combinación fija aumenta la esperanza de vida en perros con insuficiencia cardíaca congestiva con una reducción del 89% del riesgo relativo de mortalidad cardíaca en perros tratados con espironolactona en combinación con benazepril (como hidrocloreuro) en comparación con perros tratados únicamente con benazepril (como hidrocloreuro) (La mortalidad fue clasificada como muerte o eutanasia debida a la insuficiencia cardíaca). Asimismo, ha permitido una mejora rápida de la tos y de la actividad y una degradación más lenta de la tos, soplos cardíacos y del apetito.

Puede observarse un leve incremento de los niveles de aldosterona en sangre, en los animales en tratamiento. Se piensa que podría ser debido a la activación de mecanismos de retroalimentación sin ninguna consecuencia clínica adversa. Puede existir una hipertrofia de la *zona glomerulosa* adrenal, relacionada con la dosis, a niveles de dosis elevados. En un estudio clínico llevado a cabo en perros con enfermedad valvular degenerativa crónica, el 85,9% de los perros siguieron adecuadamente el tratamiento (>90% de los comprimidos masticables prescritos se administraron con éxito) durante un periodo de tres meses.

### 4.3 Farmacocinética

La farmacocinética de la espironolactona está basada en sus metabolitos pues el compuesto original no es estable en el ensayo.

#### Absorción

Después de la administración oral de espironolactona en perros, se demostró que los tres metabolitos alcanzaban niveles desde 32% hasta 49% de la dosis administrada. El alimento incrementa la biodisponibilidad desde 80% hasta 90%. Tras la administración oral de 2 a 4 mg/kg, la absorción aumenta de forma lineal en el rango.

Después de dosis múltiples orales de 2 mg de espironolactona/ kg (con 0,25 mg de hidrocloreuro de benazepril/kg) durante 7 días consecutivos, no se observa ninguna acumulación. En estado estacionario se alcanza una  $C_{max}$  media de 324 mcg/l y 66 mcg/l en los metabolitos primarios, 7- $\alpha$ -tiometil-espironolactona y canrenona, 2 y 4 horas después de la administración, respectivamente. Las condiciones del estado estacionario se consiguen el día 2.

Tras la administración oral del hidrocloreuro de benazepril, se alcanzan rápidamente niveles de benazepril máximos que disminuyen rápidamente a medida que las enzimas hepáticas metabolizan parcialmente el principio activo a benazeprilato. El resto es metabolizado a metabolitos hidrofílicos o subsiste como benazepril inalterado. La biodisponibilidad sistémica del benazepril es incompleta debido a la absorción incompleta y al metabolismo de primer paso. No hay diferencias significativas en la farmacocinética del benazeprilato cuando el hidrocloreuro de benazepril (como hidrocloreuro) se administra en perros en ayunas o alimentados.

Después de dosis múltiples orales de 0,25 mg de hidrocloreuro de benazepril por kg (con 2 mg de espironolactona por kg) durante 7 días consecutivos, se alcanza un pico de benazeprilato ( $C_{max}$  de 52,4 ng/ml) con una  $t_{max}$  de 1,4 h.

#### Distribución

Los volúmenes medios de distribución de la 7- $\alpha$ -tiometil-espironolactona y de la canrenona son aproximadamente 153 litros y 177 litros, respectivamente.

El tiempo medio de residencia de los metabolitos oscila entre 9 y 14 horas y se distribuyen preferentemente al tracto gastrointestinal, riñones, hígado y glándulas suprarrenales.

Benazepril y benazeprilato se distribuyen rápidamente, principalmente a hígado y riñón.

#### Biotransformación

La espironolactona es metabolizada rápida y completamente por el hígado a sus metabolitos activos, 7- $\alpha$ -tiomeyil-espironolactona y canrenona, que son los metabolitos principales en el perro. Tras la administración conjunta de espironolactona (2 mg/kg peso) y hidrocloreuro de benazepril (0,25 mg/kg peso), la semivida de eliminación plasmática ( $t_{1/2}$ ) fue de 7 horas y 6 horas para la canrenona y la 7- $\alpha$ -tiomeyil-espironolactona respectivamente.

Las concentraciones del benazeprilato disminuyen de forma bifásica: en la fase inicial representa la eliminación del principio activo libre, mientras que la fase terminal refleja la liberación del benazeprilato unido a los ECA, principalmente a nivel tisular. Tras la administración conjunta de espironolactona /2 mg/kg peso) y hidrocloreuro de benazepril (0,25 mg/kg peso) la vida media de eliminación plasmática ( $t_{1/2}$ ) del benazeprilato fue de 18 horas. El benazepril y el benazeprilato se

unen en gran medida a las proteínas plasmáticas, y en los tejidos se encuentran principalmente en hígado y riñón.

La administración repetida de benazepril produce una ligera bioacumulación de benazeprilato, alcanzándose el estado estacionario al cabo de unos días.

#### Eliminación

La espirolactona se excreta principalmente a través de sus metabolitos. El aclaramiento plasmático de la canrenona y de la 7- $\alpha$ -tiometil-espirolactona es 1,5 l/h/kg peso y 0,9 l/h/kg peso respectivamente. Tras la administración oral de espirolactona marcada radiactivamente en el perro, se recupera un 70% de la dosis en las heces y un 20% en la orina.

En perros, el benazeprilato se excreta por vía biliar y por vía urinaria. El aclaramiento del benazeprilato no se ve afectado en perros con insuficiencia renal y por tanto no se requiere un ajuste de la dosis de benazepril en casos de insuficiencia renal.

## **5. DATOS FARMACÉUTICOS**

### **5.1 Incompatibilidades principales**

No procede.

### **5.2 Periodo de validez**

Periodo de validez del medicamento veterinario acondicionado para su venta: 2 años.

Período de validez después de abierto el envase primario: 6 meses.

### **5.3 Precauciones especiales de conservación**

Este medicamento veterinario no requiere condiciones especiales de conservación.

### **5.4 Naturaleza y composición del envase primario**

Frasco de plástico blanco (HDPE) con cierre a prueba de niños en una caja de cartón.

Envase con 30 o 90 comprimidos masticables de 2,5 mg/20 mg, 5 mg/40 mg o 10 mg/80 mg.

Es posible que no se comercialicen todos los formatos.

### **5.5 Precauciones especiales para la eliminación del medicamento veterinario no utilizado o, en su caso, los residuos derivados de su uso**

Los medicamentos no deben ser eliminados vertiéndolos en aguas residuales o mediante los vertidos domésticos.

Utilice sistemas de retirada de medicamentos veterinarios para la eliminación de cualquier medicamento veterinario no utilizado o los residuos derivados de su uso de conformidad con las normativas locales y con los sistemas nacionales de retirada aplicables al medicamento veterinario en cuestión.

## **6. NOMBRE DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

Ceva Santé Animale

## **7. NÚMERO(S) DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

EU/2/12/142/001 (1 x 30 comprimidos masticables, 2.5 mg/20 mg)

EU/2/12/142/002 (1 x 90 comprimidos masticables, 2.5 mg/20 mg)

EU/2/12/142/003 (1 x 30 comprimidos masticables, 5 mg/40 mg)

EU/2/12/142/004 (1 x 90 comprimidos masticables, 5 mg/40 mg)

EU/2/12/142/005 (1 x 30 comprimidos masticables, 10 mg/80 mg)

EU/2/12/142/006 (1 x 90 comprimidos masticables, 10 mg/80 mg)

## **8. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN**

Fecha de la primera autorización: 23/07/2012

## **9. FECHA DE LA ÚLTIMA REVISIÓN DEL RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL MEDICAMENTO**

{DD/MM/AAAA}

## **10. CLASIFICACIÓN DE LOS MEDICAMENTOS VETERINARIOS**

Medicamento sujeto a prescripción veterinaria.

Encontrará información detallada sobre este medicamento veterinario en la base de datos de medicamentos de la Unión (<https://medicines.health.europa.eu/veterinary>).

**ANEXO II**

**OTRAS CONDICIONES Y REQUISITOS DE LA AUTORIZACIÓN DE  
COMERCIALIZACIÓN**

Ninguna.

**ANEXO III**  
**ETIQUETADO Y PROSPECTO**

## **A. ETIQUETADO**

**DATOS QUE DEBEN APARECER EN EL EMBALAJE EXTERIOR**

**Caja de cartón con un frasco con 30 comprimidos masticables**

**Caja de cartón con un frasco con 90 comprimidos masticables**

**1. DENOMINACIÓN DEL MEDICAMENTO VETERINARIO**

Cardalis 2,5 mg/20 mg comprimidos masticables

Cardalis 5 mg/40 mg comprimidos masticables

Cardalis 10 mg/80 mg comprimidos masticables

**2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA DE LOS PRINCIPIOS ACTIVOS**

Cada comprimido masticable contiene:

Peso del perro 2,5 a 10 kg: benazepril HCl 2,5 mg, espironolactona 20 mg

Peso del perro 10 a 20 kg: benazepril HCl 5 mg, espironolactona 40 mg

Peso del perro 20 a 80 kg: benazepril HCl 10 mg, espironolactona 80 mg

**3. TAMAÑO DEL ENVASE**

30 comprimidos masticables

90 comprimidos masticables

**4. ESPECIES DE DESTINO**

Perros.

**5. INDICACIONES DE USO**

**6. VÍAS DE ADMINISTRACIÓN**

Vía oral.

**7. TIEMPOS DE ESPERA**

**8. FECHA DE CADUCIDAD**

Exp. {mm/aaaa}

Una vez abierto, utilizar antes de 6 meses.

Fecha límite de utilización: \_\_/\_\_/\_\_

**9. PRECAUCIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN**

**10. LA ADVERTENCIA “LEA EL PROSPECTO ANTES DE USAR”**

Lea el prospecto antes de usar.

**11. LA MENCIÓN “USO VETERINARIO”**

Uso veterinario.

**12. ADVERTENCIA ESPECIAL QUE INDIQUE “MANTENER FUERA DE LA VISTA Y EL ALCANCE DE LOS NIÑOS”**

Mantener fuera de la vista y el alcance de los niños.

**13. NOMBRE DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**



Ceva Santé Animale

**14. NÚMEROS DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

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

**15. NÚMERO DE LOTE**

Lot {número}

## **DATOS QUE DEBEN FIGURAR EN EL ENVASE PRIMARIO**

**Frasco de 30 comprimidos masticables**  
**Frasco de 90 comprimidos masticables**

### **1. DENOMINACIÓN DEL MEDICAMENTO VETERINARIO**

Cardalis 2,5 mg/20 mg comprimidos masticables  
Cardalis 5 mg/40 mg comprimidos masticables  
Cardalis 10 mg/80 mg comprimidos masticables

### **2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA DE LOS PRINCIPIOS ACTIVOS**

Cada comprimido masticable contiene:  
Peso del perro 2,5 a 10 kg: benazepril HCl 2,5 mg, espironolactona 20 mg  
Peso del perro 10 a 20 kg: benazepril HCl 5 mg, espironolactona 40 mg  
Peso del perro 20 a 80 kg: benazepril HCl 10 mg, espironolactona 80 mg

### **3. ESPECIES DE DESTINO**

Perros.

### **4. VÍAS DE ADMINISTRACIÓN**

Lea el prospecto antes de usar.

### **5. TIEMPOS DE ESPERA**

### **6. FECHA DE CADUCIDAD**

Exp. {mm/aaaa}

Una vez abierto, fecha límite de utilización: \_\_/\_\_/\_\_

### **7. PRECAUCIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN**

### **8. NOMBRE DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**



Ceva Santé Animale

**9. NÚMERO DE LOTE**

Lot {número}

## **B. PROSPECTO**

## PROSPECTO

### 1. Denominación del medicamento veterinario

Cardalis 2,5 mg/20 mg comprimidos masticables para perros  
Cardalis 5 mg/40 mg comprimidos masticables para perros  
Cardalis 10 mg/80 mg comprimidos masticables para perros

### 2. Composición

Cada comprimido masticable contiene:

#### Principios activos:

	<b>Hidrocloruro de benazepril</b> (benazeprilum HCl)	<b>Espironolactona</b> (spironolactonum)
Cardalis 2,5 mg/20 mg comprimidos masticables	2,5 mg	20 mg
Cardalis 5 mg/40 mg comprimidos masticables	5 mg	40 mg
Cardalis 10 mg/80 mg comprimidos masticables	10 mg	80 mg

Los comprimidos son de color marrón, palatables, ovalados, ranurados y masticables.  
Los comprimidos masticables pueden dividirse en mitades iguales.

### 3. Especies de destino

Perros.

### 4. Indicaciones de uso

Para el tratamiento de la insuficiencia cardiaca congestiva causada por la enfermedad valvular degenerativa crónica canina (con el uso complementario de un diurético, cuando sea preciso).

### 5. Contraindicaciones

No usar durante la gestación ni la lactancia (ver la sección “Gestación y lactancia”).  
No usar en animales destinados o que se tenga previsto destinar a la reproducción.  
No usar en perros que padezcan de hipoadrenocorticismos, hiperkalemia o hiponatremia.  
No usar juntamente con Antiinflamatorios No Esteroideos (AINE) en perros con insuficiencia renal.  
No usar en casos de hipersensibilidad a los inhibidores de la Enzima Convertidora de Angiotensina (ECA) o a alguno de los excipientes.  
No usar en casos de insuficiencia en el gasto cardiaco debido a una estenosis aórtica o pulmonar.

### 6. Advertencias especiales

#### Precauciones especiales para una utilización segura en las especies de destino:

La función renal y los niveles séricos de potasio deberán ser evaluados antes de iniciar el tratamiento con hidrocloruro de benazepril y espironolactona, especialmente en perros que puedan padecer hipoadrenocorticismos, hiperkalemia o hiponatremia. A diferencia de los humanos, con esta combinación no se observó una mayor incidencia de hiperkalemia en los ensayos clínicos en perros. No obstante, en perros que presenten una disfunción renal se recomienda la monitorización regular de

la función renal y de los niveles séricos de potasio puesto que, durante el tratamiento con este medicamento veterinario, puede existir un mayor riesgo de hiperkalemia.

La espironolactona tiene un efecto antiandrogénico, por lo que no se recomienda administrar el medicamento veterinario a perros en fase de crecimiento.

En un estudio de seguridad en la especie de destino con la dosis recomendada, se ha observado atrofia reversible de próstata en machos no castrados tratados con espironolactona.

El medicamento veterinario debe administrarse con cuidado en perros con disfunción hepática porque puede verse alterada la biotransformación extensiva de la espironolactona en el hígado.

Precauciones específicas que debe tomar la persona que administre el medicamento veterinario a los animales:

Las personas con hipersensibilidad conocida al benazepril o a la espironolactona deben evitar todo contacto con el medicamento veterinario.

Las mujeres embarazadas deben tener especial cuidado a fin de evitar la exposición oral accidental, ya que se ha demostrado que los inhibidores de la ECA afectan al feto durante el embarazo en seres humanos.

La ingestión accidental, especialmente en niños, puede conllevar efectos adversos como somnolencia, náuseas, vómitos y diarrea, y erupciones cutáneas. En caso de ingestión accidental, consulte con un médico inmediatamente y muéstrele el prospecto o la etiqueta.

Lavarse las manos después de usar.

Gestación y lactancia:

No usar durante la gestación ni la lactancia. Estudios de laboratorio en ratas han demostrado efectos embriotóxicos del hidrocloreuro de benazepril (malformación del tracto urinario) a dosis no tóxicas para las madres.

Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción:

Furosemida se ha utilizado conjuntamente con esta combinación de hidrocloreuro de benazepril y espironolactona en perros con insuficiencia cardíaca sin evidencia clínica de interacciones adversas.

La administración concomitante de este medicamento veterinario con otros agentes anti-hipertensivos (por ej. bloqueantes del canal de calcio,  $\beta$ -bloqueantes o diuréticos), anestésicos o sedantes puede dar lugar a la adición de efectos hipotensores.

La administración concomitante de este medicamento veterinario con otros tratamientos ahorradores de potasio (como los  $\beta$ -bloqueantes, bloqueantes del canal de calcio, bloqueantes de los receptores de Angiotensina) puede dar lugar a una hiperkalemia (ver el apartado “Precauciones especiales para una utilización segura en las especies de destino”).

El uso concomitante de AINE con este medicamento veterinario puede reducir su efecto antihipertensivo, su efecto natriurético e incrementar el nivel de potasio en sangre. Por lo tanto, los perros tratados conjuntamente con un AINE deben vigilarse de cerca y deben estar correctamente hidratados.

La administración de deoxicorticoesterona con el medicamento veterinario podría conllevar una reducción moderada de los efectos natriuréticos (reducción de la excreción urinaria de sodio) de la espironolactona.

La espironolactona disminuye la eliminación de la digoxina y por eso incrementa la concentración plasmática de la misma. Dado que el índice terapéutico para la digoxina es estrecho, se recomienda monitorizar con atención aquellos perros que reciban digoxina y una combinación de hidrocloreuro de benazepril y espironolactona.

La espironolactona podría causar tanto la inducción como la inhibición de los enzimas del citocromo P450 y podría, por lo tanto, afectar al metabolismo de otras sustancias que utilicen estas vías metabólicas. Por lo tanto, el medicamento veterinario debe utilizarse con precaución cuando se use con otros medicamentos que inducen, inhiben o que son metabolizados por estos enzimas.

**Sobredosificación:**

Después de una administración de hasta 10 veces la dosis recomendada (2,5 mg de hidrocloreuro de benazepril/kg, 20 mg de espironolactona/kg) a perros sanos, se observaron acontecimientos adversos dependientes de la dosis (ver apartado “Acontecimientos adversos”).

Sobredosis diarias a perros sanos de 6 veces (1,5 mg de hidrocloreuro de benazepril/kg, 12 mg de espironolactona/kg) y 10 veces (2,5 mg de hidrocloreuro de benazepril/kg, 20 mg de espironolactona/kg,) la dosis recomendada, conllevaron una ligera disminución dosis-dependiente en la masa de los glóbulos rojos. Sin embargo, esta ligera disminución fue transitoria, la masa de los 22 glóbulos rojos se mantuvo dentro del rango de normalidad y el resultado no se consideró de importancia clínica. A dosis de 3 veces y más de la dosis recomendada, también se observó una hipertrofia fisiológica, compensatoria, moderada, dependiente de la dosis, de la zona glomerulosa de las glándulas suprarrenales. Esta hipertrofia no parece estar asociada a ninguna patología y se observó que era reversible al suspender el tratamiento.

En caso de ingestión accidental por el perro de varios comprimidos masticables del medicamento veterinario, no existe ningún tratamiento o antídoto específico. Por tanto, se recomienda provocar el vómito, proceder a un lavado gástrico (dependiendo de la evaluación del riesgo) y monitorizar los electrolitos. También se deberá proporcionar un tratamiento sintomático, como por ejemplo una terapia de fluidos.

**7. Acontecimientos adversos**

Perros:

Muy raros (<1 animal por cada 10 000 animales tratados, incluidos informes aislados):	Vómitos, diarrea Prurito Letargia, fatiga, anorexia Ataxia, falta de coordinación Creatinina aumentada <sup>1</sup>
---	---

<sup>1</sup>Puede producirse al inicio del tratamiento en perros con insuficiencia renal crónica, debido a la acción del benazeprilo. Un aumento moderado de las concentraciones de creatinina en plasma después de la administración de inhibidores de la ECA es compatible con la reducción de la hipertensión glomerular inducida por estos agentes y, por lo tanto, no es necesariamente una razón para interrumpir el tratamiento en ausencia de otros signos.

La notificación de acontecimientos adversos es importante. Permite la vigilancia continua de la seguridad de un medicamento veterinario. Si observa algún efecto secundario, incluso aquellos no mencionados en este prospecto, o piensa que el medicamento no ha sido eficaz, póngase en contacto, en primer lugar, con su veterinario. También puede comunicar los acontecimientos adversos al titular de la autorización de comercialización utilizando los datos de contacto que encontrará al final de este prospecto, o mediante su sistema nacional de notificación: { descripción del sistema nacional de notificación }

**8. Posología para cada especie, modo y vías de administración**

Este medicamento veterinario de combinación fija únicamente debe utilizarse en perros que requieran la administración de ambos principios activos a esta dosis fija.

Vía oral.

Los comprimidos masticables deben administrarse al perro una vez al día a la dosis de 0,25 mg de hidroclicloruro de benazepril /kg y 2 mg de espironolactona/ kg, según la tabla siguiente de dosificación.

Peso del perro (kg)	Concentración y número de comprimidos masticables a administrar:		
	Cardalis 2,5mg/20 mg comprimidos masticables	Cardalis 5mg/40 mg comprimidos masticables	Cardalis 10mg/80 mg comprimidos masticables
2,5 - 5	1/2		
5 - 10	1		
10 - 20		1	
20 - 40			1
40 - 60			1 + 1/2
60 - 80			2

## **9. Instrucciones para una correcta administración**

Los comprimidos masticables deben administrarse con el alimento, mezclado con una pequeña cantidad de alimento justo antes de la comida principal, o mezclado con la comida. Los comprimidos masticables contienen aroma de carne para mejorar la palatabilidad. En un estudio clínico en perros con enfermedad valvular degenerativa crónica, los comprimidos masticables fueron consumidos total y voluntariamente en el 92% de los casos, cuando se administraron con o sin comida.

## **10. Tiempos de espera**

No procede.

## **11. Precauciones especiales de conservación**

Mantener fuera de la vista y el alcance de los niños.

Este medicamento veterinario no requiere condiciones especiales de conservación.

No usar este medicamento veterinario después de la fecha de caducidad que figura en la caja y en el frasco después de Exp. La fecha de caducidad se refiere al último día del mes indicado.

Período de validez después de abierto el envase primario: 6 meses.

## **12. Precauciones especiales para la eliminación**

Los medicamentos no deben ser eliminados vertiéndolos en aguas residuales o mediante los vertidos domésticos.

Utilice sistemas de retirada de medicamentos veterinarios para la eliminación de cualquier medicamento veterinario no utilizado o los residuos derivados de su uso de conformidad con las normativas locales y con los sistemas nacionales de retirada aplicables. Estas medidas están destinadas a proteger el medio ambiente.

Pregunte a su veterinario o farmacéutico cómo debe eliminar los medicamentos que ya no necesita.

### **13. Clasificación de los medicamentos veterinarios**

Medicamento sujeto a prescripción veterinaria.

### **14. Números de autorización de comercialización y formatos**

EU/2/12/142/001-006

#### Formatos

Caja de cartón con 30 o 90 comprimidos masticables de 2,5 mg/20 mg, 5 mg/40 mg o 10 mg/80 mg. Los frascos están provistos de un cierre de seguridad infantil.

Es posible que no se comercialicen todos los formatos.

### **15. Fecha de la última revisión del prospecto**

{MM/AAAA}

Encontrará información detallada sobre este medicamento veterinario en la base de datos de medicamentos de la Unión (<https://medicines.health.europa.eu/veterinary>).

### **16. Datos de contacto**

Titular de la autorización de comercialización, fabricante responsable de la liberación del lote y datos de contacto para comunicar las sospechas de acontecimientos adversos:

Ceva Santé Animale  
10, av. de La Ballastière  
33500 Libourne  
Francia  
Tel: +800 35 22 11 51  
E-mail: [pharmacovigilance@ceva.com](mailto:pharmacovigilance@ceva.com)

### **17. Información adicional**

#### **Farmacodinamia**

La espironolactona y sus metabolitos activos (incluyendo la 7- $\alpha$ -tiometil-espironolactona y la canrenona) actúan como antagonistas específicos de la aldosterona mediante una unión competitiva a los receptores mineralocorticoides situados en los riñones, corazón y vasos sanguíneos. En el riñón, la espironolactona inhibe la retención de sodio inducida por aldosterona, produciendo un incremento en la excreción de sodio y como consecuencia de agua, y una retención de potasio. La reducción del volumen extracelular resultante disminuye la precarga cardíaca y la presión en la aurícula izquierda. El resultado es una mejora en la función cardíaca. En el sistema cardiovascular, la espironolactona previene los efectos perjudiciales de la aldosterona. Aunque el mecanismo de acción preciso aún no está claramente definido, la aldosterona promueve la fibrosis miocárdica, el remodelado miocárdico y vascular, y la disfunción endotelial. En modelos experimentales en perros, se ha visto que el tratamiento a largo plazo con antagonistas de la aldosterona previene la disfunción progresiva del ventrículo izquierdo y atenúa el remodelado del ventrículo izquierdo en perros con insuficiencia cardíaca crónica.

El hidrocloreuro de benazepril es un profármaco hidrolizado *in vivo* a su metabolito activo, el benazeprilato.

El benazeprilato es un inhibidor muy potente y selectivo de la Enzima Convertidora de Angiotensina (ECA), previniendo así la conversión de la Angiotensina I inactiva a Angiotensina II activa. Por lo tanto, bloquea los efectos mediados por la Angiotensina II, incluyendo la vasoconstricción arterial y venosa, la retención de sodio y agua por los riñones.

El medicamento veterinario produce una inhibición de larga duración de la actividad de la ECA plasmática en perros, con más de un 95% de inhibición en el efecto máximo y una actividad significativa (> 80%) que persiste 24 horas después de la administración.

La asociación de espironolactona y benazepril es beneficiosa puesto que ambos actúan a nivel del sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA) pero a diferentes niveles de la cascada.

Benazepril, mediante la prevención de la formación de Angiotensina-II, inhibe los efectos perjudiciales de la vasoconstricción y de la estimulación de la liberación de aldosterona. No obstante, la liberación de aldosterona no se controla totalmente mediante los inhibidores de la ECA porque la Angiotensina-II también es producida por vías distintas de la ECA tales como la quimasa (fenómeno conocido como “escape de aldosterona”). La secreción de aldosterona también puede estimularse por factores distintos de la Angiotensina-II, principalmente por aumento de K<sup>+</sup> o de ACTH. Por lo tanto, para conseguir una inhibición completa de los efectos perjudiciales de una hiperactividad del SRAA que se produce en la insuficiencia cardíaca, se recomienda el empleo de antagonistas de la aldosterona, tales como la espironolactona, de forma conjunta con inhibidores de ECA para bloquear específicamente la actividad de la aldosterona (sin tener en cuenta el origen), a través del antagonismo competitivo de los receptores mineralocorticoides. Estudios clínicos en los que se ha evaluado el tiempo de supervivencia han demostrado que la combinación fija aumenta la esperanza de vida en perros con insuficiencia cardíaca congestiva con una reducción del 89% del riesgo relativo de mortalidad cardíaca en perros tratados con espironolactona en combinación con benazepril (hidrocloruro) en comparación con perros tratados únicamente con benazepril (hidrocloruro) (La mortalidad fue clasificada como muerte o eutanasia debida a la insuficiencia cardíaca). Asimismo, ha permitido una mejora rápida de la tos y de la actividad y una degradación más lenta de la tos, soplos cardíacos y del apetito.

Puede observarse un leve incremento de los niveles de aldosterona en sangre, en los animales en tratamiento. Se piensa que podría ser debido a la activación de mecanismos de retroalimentación sin ninguna consecuencia clínica adversa. Puede existir una hipertrofia de la *zona glomerulosa* adrenal, relacionada con la dosis, a niveles de dosis elevados. En un estudio clínico llevado a cabo en perros con enfermedad valvular degenerativa crónica, el 85,9% de los perros siguieron adecuadamente el tratamiento (>90% de los comprimidos masticables prescritos se administraron con éxito) durante un periodo de tres meses.