

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

Jede Kautablette enthält:

Wirkstoffe:

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

Sonstige Bestandteile:

Qualitative Zusammensetzung sonstiger Bestandteile und anderer Bestandteile
Lactose-Monohydrat
Mikrokristalline Cellulose
Povidon K30
Rindfleisch-Aroma, künstlich
Sucrose
Crospovidon
Magnesiumstearat

Braune, schmackhafte, länglich geformte Kautabletten mit einer Bruchrille.
Die Kautabletten können in gleiche Hälften geteilt werden.

3. KLINISCHE ANGABEN

3.1 Zieltierart(en)

Hund

3.2 Anwendungsgebiete für jede Zieltierart

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

3.3 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 gegen Angiotensin-Converting-Enzym-Hemmer (ACE-Hemmer) oder einen der sonstigen Bestandteile.

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

3.4 Besondere Warnhinweise

Keine.

3.5 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die sichere Anwendung bei den Zieltierarten:

Vor einer 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 Verträglichkeitsstudie 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 besonders darauf achten eine versehentliche Einnahme zu vermeiden, da ACE-Hemmer ungeborene Kinder während der Schwangerschaft gefährden können.

Eine versehentliche Einnahme, insbesondere durch Kinder, kann zu schädlichen Wirkungen wie Schläfrigkeit, Übelkeit, Erbrechen, Diarrhöe und Hautausschlag führen.

Bei versehentlicher Einnahme ist unverzüglich ärztlicher Rat einzuholen und die Packungsbeilage oder das Etikett vorzuzeigen.

Nach der Anwendung Hände waschen.

Besondere Vorsichtsmaßnahmen für den Umweltschutz:

Nicht zutreffend.

3.6 Nebenwirkungen

Hund

Sehr selten (< 1 Tier/10 000 behandelte Tiere, einschließlich Einzelfallberichte):	Erbrechen, Durchfall Juckreiz Lethargie, Müdigkeit, Anorexie Ataxie, Koordinationsstörung
---	--

¹Kann zu Beginn der Behandlung bei Hunden mit chronischen Nierenerkrankungen auftreten, aufgrund der Wirkungen von Benazepril. Ein mäßiger Anstieg der Kreatinin-Plasmakonzentrationen nach Verabreichung von ACE-Hemmern ist mit der durch diese Wirkstoffe verursachten Verringerung der glomerulären Hypertension vereinbar. Wenn keine weiteren Symptome auftreten, besteht daher kein Grund für einen Abbruch der Behandlung.

Die Meldung von Nebenwirkungen ist wichtig. Sie ermöglicht die kontinuierliche Überwachung der Verträglichkeit eines Tierarzneimittels. Die Meldungen sind vorzugsweise durch einen Tierarzt über das nationale Meldesystem entweder an den Zulassungsinhaber oder die zuständige nationale Behörde zu senden. Die entsprechenden Kontaktdaten finden Sie in der Packungsbeilage.

3.7 Anwendung während der Trächtigkeit, Laktation oder der Legeperiode

Trächtigkeit und Laktation:

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

3.8 Wechselwirkung mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Die Kombination von Benazeprilhydrochlorid und Spironolacton mit Furosemid wurde bei Hunden mit Herzinsuffizienz ohne Anzeichen von Nebenwirkungen eingesetzt.

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

Die gleichzeitige Verabreichung dieses Tierarzneimittels mit anderen kaliumsparenden Tierarzneimitteln (wie β -Blocker, Kalziumkanalblocker, Angiotensin-Rezeptorblocker) kann möglicherweise zu einer Hyperkaliämie führen (s. Abschnitt 3.5).

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 Tierarzneimitteln, die diese Enzyme induzieren, hemmen oder von diesen Enzymen verstoffwechselt werden, mit Vorsicht erfolgen.

3.9 Art der Anwendung und Dosierung

Zum Eingeben.

Dieses Tierarzneimittel mit fixer Kombination sollte nur bei Hunden angewendet werden, die diese beiden Wirkstoffe in dieser fixen Dosis benötigen.

Die 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 Kautabletten sollten mit dem Futter verabreicht werden, entweder in eine kleine Futtermenge gemischt vor der eigentlichen Fütterung oder direkt unter das Futter gemischt. Die Kautabletten enthalten Rindfleischaroma, um die Schmackhaftigkeit zu erhöhen. In einer Feldstudie, durchgeführt an Hunden mit chronisch degenerativer Herzklappenerkrankung, wurden die Kautabletten 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 Kautabletten:		
	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

3.10 Symptome einer Überdosierung (und gegebenenfalls Notfallmaßnahmen und Gegenmittel)

Bei der Verabreichung bis zum 10-fachen der empfohlenen Dosierung (2,5 mg/kg KGW Benazeprilhydrochlorid, 20 mg/kg KGW Spironolacton) traten bei gesunden Hunden dosisabhängige Nebenwirkungen auf; vgl. Punkt 3.6.

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 Kautabletten dieses Tierarzneimittels 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.

3.11 Besondere Anwendungsbeschränkungen und besondere Anwendungsbedingungen, einschließlich Beschränkungen für die Anwendung von antimikrobiellen und antiparasitären Tierarzneimitteln, um das Risiko einer Resistenzentwicklung zu begrenzen

Nicht zutreffend.

3.12 Wartezeiten

Nicht zutreffend.

4. PHARMAKOLOGISCHE ANGABEN

4.1 ATCvet Code:

QC09BA07.

4.2 Pharmakodynamik

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 langanhaltende 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 von anderen 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 ($\geq 90\%$ der verschriebenen Kautabletten wurden erfolgreich verabreicht) über einen Zeitraum von drei Monaten.

4.3 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 der Wirkstoff 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 2 mg 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.

5. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

5.1 Wesentliche Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

5.2 Dauer der Haltbarkeit

Haltbarkeit des Tierarzneimittels im unversehrten Behältnis: 2 Jahre.

Haltbarkeit nach Anbruch des Behältnisses: 6 Monate.

5.3 Besondere Lagerungshinweise

Für dieses Tierarzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

5.4 Art und Beschaffenheit des Behältnisses

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

Packungsgrößen von 30 oder 90 Kautabletten zu 2,5mg/20mg, 5 mg/40 mg oder 10 mg/80 mg.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in Verkehr gebracht.

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

Arzneimittel sollten nicht über das Abwasser oder den Haushaltsabfall entsorgt werden.

Nutzen Sie Rücknahmesysteme für die Entsorgung nicht verwendeter Tierarzneimittel oder daraus entstandener Abfälle nach den örtlichen Vorschriften und die für das betreffende Tierarzneimittel geltenden nationalen Sammelsysteme.

6. NAME DES ZULASSUNGSINHABERS

Ceva Santé Animale

7. ZULASSUNGSNUMMER(N)

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

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

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

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

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

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

8. DATUM DER ERTEILUNG DER ERSTZULASSUNG

Datum der Erstzulassung: 23/07/2012

9. DATUM DER LETZTEN ÜBERARBEITUNG DER ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

{TT/MM/JJJJ}

10. EINSTUFUNG VON TIERARZNEIMITTELN

Tierarzneimittel, das der Verschreibungspflicht unterliegt.

Detaillierte Angaben zu diesem Tierarzneimittel sind in der Produktdatenbank der Europäischen Union verfügbar (<https://medicines.health.europa.eu/veterinary>).

ANHANG II

SONSTIGE BEDINGUNGEN UND AUFLAGEN DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN

Keine.

ANHANG III
KENNZEICHNUNG UND PACKUNGSBEILAGE

A. KENNZEICHNUNG

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

Faltschachtel mit 1 Flasche zu 30 Kautabletten
Faltschachtel mit 1 Flasche zu 90 Kautabletten

1. BEZEICHNUNG DES TIERARZNEIMITTELS

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

2. WIRKSTOFF(E)

Jede Kautablette enthält:

Gewicht des Hundes 2,5 bis 10 kg: Benazeprilhydrochlorid 2,5 mg, Spironolacton 20 mg
Gewicht des Hundes 10 bis 20 kg: Benazeprilhydrochlorid 5 mg, Spironolacton 40 mg
Gewicht des Hundes 20 bis 80 kg: Benazeprilhydrochlorid 10 mg, Spironolacton 80 mg

3. PACKUNGSGRÖSSE(N)

30 Kautabletten
90 Kautabletten

4. ZIELTIERART(EN)

Hund

5. ANWENDUNGSGEBIETE

6. ARTEN DER ANWENDUNG

Zum Eingeben.

7. WARTEZEITEN

8. VERFALLDATUM

Exp. {MM/JJJJ}
Nach erstmaligem Öffnen innerhalb von 6 Monaten aufbrauchen.
Nach dem Öffnen bis __/__/__ verbrauchen.

9. BESONDERE LAGERUNGSHINWEISE

10. VERMERK „LESEN SIE VOR DER ANWENDUNG DIE PACKUNGSBEILAGE.“

Lesen Sie vor der Anwendung die Packungsbeilage.

11. VERMERK „NUR ZUR BEHANDLUNG VON TIEREN“

Nur zur Behandlung von Tieren.

12. AUSSERHALB DER SICHT UND REICHWEITE VON KINDERN AUFBEWAHREN“

Außerhalb der Sicht und Reichweite von Kindern aufbewahren.

13. NAME DES ZULASSUNGSINHABERS



Ceva Santé Animale

14. ZULASSUNGSNUMMERN

EU/2/12/142/001 (1 x 30 Kautabletten zu 2.5 mg/20 mg)

EU/2/12/142/002 (1 x 90 Kautabletten zu 2.5 mg/20 mg)

EU/2/12/142/003 (1 x 30 Kautabletten zu 5 mg/40 mg)

EU/2/12/142/004 (1 x 90 Kautabletten 5 mg/40 mg)

EU/2/12/142/005 (1 x 30 Kautabletten zu 10 mg/80 mg)

EU/2/12/142/006 (1 x 90 Kautabletten zu 10 mg/80 mg)

15. CHARGENBEZEICHNUNG

Lot {Nummer}

ANGABEN AUF DER PRIMÄRVERPACKUNG

Flasche zu 30 Kautabletten
Flasche zu 90 Kautabletten

1. BEZEICHNUNG DES TIERARZNEIMITTELS

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

2. WIRKSTOFF(E)

Jede Kautablette enthält:

Gewicht des Hundes 2,5 bis 10 kg: Benazepril HCl 2,5 mg, Spironolacton 20 mg
Gewicht des Hundes 10 bis 20 kg: Benazepril HCl 5 mg, Spironolacton 40 mg
Gewicht des Hundes 20 bis 80 kg: Benazepril HCl 10 mg, Spironolacton 80 mg

3. ZIELTIERART(EN)

Hund

4. ARTEN DER ANWENDUNG

Zum Eingeben.

5. WARTEZEITEN

6. VERFALLDATUM

Exp. {MM/JJJJ}

Nach dem Öffnen bis __/__/__ verbrauchen.

7. BESONDERE LAGERUNGSHINWEISE

8. NAME DES ZULASSUNGSINHABERS



Ceva Santé Animale

9. CHARGENBEZEICHNUNG

Lot {Nummer}

B. PACKUNGSBEILAGE

PACKUNGSBEILAGE

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. Zusammensetzung

Jede Kautablette enthält:

Wirkstoffe:

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

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

Die Kautabletten können in gleichgroße Hälften geteilt werden.

3. Zieltierart(en)

Hund

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 gegen Angiotensin-Converting-Enzym-Hemmer (ACE-Hemmer) oder einen der sonstigen Bestandteile.

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

6. Besondere Warnhinweise

Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die sichere Anwendung bei den Zieltierarten:

Vor einer Behandlung mit Benazeprilhydrochlorid und Spirolacton 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-Kaliumspiegels 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 Verträglichkeitsstudie 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 besonders darauf achten eine versehentliche Einnahme zu vermeiden, da ACE-Hemmer ungeborene Kinder während der Schwangerschaft gefährden können.

Eine versehentliche Einnahme, insbesondere durch Kinder, kann zu schädlichen Wirkungen wie Schläfrigkeit, Übelkeit, Erbrechen, Diarrhöe und Hautausschlag führen.

Im Falle einer versehentlichen Einnahme ist unverzüglich ärztlicher Rat einzuholen und die Packungsbeilage oder das Etikett vorzuzeigen.

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 maternal untöxischer Benazepril-Dosen an die Muttertiere beobachtet.

Wechselwirkung mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen:

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

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

Die gleichzeitige Verabreichung dieses Tierarzneimittels mit anderen kaliumsparenden Tierarzneimitteln (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 Tierarzneimittel, die von diesen Enzymen verstoffwechselt werden, beeinflussen.

Daher sollte die Anwendung dieses Tierarzneimittels mit anderen Tierarzneimitteln, die diese Enzyme induzieren, hemmen oder von diesen Enzymen verstoffwechselt werden, mit Vorsicht erfolgen.

Überdosierung:

Bei einer bis zu 10-fachen Überdosierung (2,5 mg/kg KGW Benazeprilhydrochlorid, 20 mg/kg KGW Spironolacton) traten bei gesunden Hunden 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 Kautabletten dieses Tierarzneimittels 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.

7. Nebenwirkungen

Hund:

Sehr selten (< 1 Tier/10 000 behandelte Tiere, einschließlich Einzelfallberichte):
Erbrechen, Durchfall Juckreiz Lethargie, Müdigkeit, Anorexie Ataxie, Koordinationsstörung Erhöhtes Kreatinin ¹

¹Kann zu Beginn der Behandlung bei Hunden mit chronischen Nierenerkrankungen auftreten, aufgrund der Wirkungen von Benazepril. Ein mäßiger Anstieg der Kreatinin-Plasmakonzentrationen nach Verabreichung von ACE-Hemmern ist mit der durch diese Wirkstoffe verursachten Verringerung der glomerulären Hypertension vereinbar. Wenn keine weiteren Symptome auftreten, besteht daher kein Grund für einen Abbruch der Behandlung.

Die Meldung von Nebenwirkungen ist wichtig. Sie ermöglicht die kontinuierliche Überwachung der Verträglichkeit eines Tierarzneimittels. 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 zuerst Ihrem Tierarzt mit. Sie können Nebenwirkungen auch an den Zulassungsinhaber unter Verwendung der Kontaktdaten am Ende dieser Packungsbeilage oder über Ihr nationales Meldesystem melden:

DE:

Bundesamt für Verbraucherschutz
und Lebensmittelsicherheit

Abt. 3 Tierarzneimittel

Pharmakovigilanz

E-Mail: uaw@bvl.bund.de

Internet: <https://www.vet-uaw.de>

www.bvl.bund.de

AT:

Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen

Traisengasse 5, AT-1200 Wien

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.

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

10. Wartezeiten

Nicht zutreffend.

11. Besondere Lagerungshinweise

Außerhalb der Sicht und Reichweite von Kindern aufbewahren.

Für dieses Tierarzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

Sie dürfen dieses Tierarzneimittel nach dem auf der Faltschachtel und der Flasche angegebenen Verfalldatum nach „Exp.“ nicht mehr anwenden.

Haltbarkeit nach dem ersten Öffnen/Anbruch der Primärverpackung: 6 Monate.

12. Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Entsorgung

Arzneimittel sollten nicht über das Abwasser oder den Haushaltsabfall entsorgt werden.

Nutzen Sie Rücknahmesysteme für die Entsorgung nicht verwendeter Tierarzneimittel oder daraus entstandener Abfälle nach den örtlichen Vorschriften und die für das betreffende Tierarzneimittel geltenden nationalen Sammelsysteme.

Diese Maßnahmen dienen dem Umweltschutz.

Fragen Sie Ihren Tierarzt oder Apotheker, wie nicht mehr benötigte Arzneimittel zu entsorgen sind.

13. Einstufung von Tierarzneimitteln

Tierarzneimittel, das der Verschreibungspflicht unterliegt.

14. Zulassungsnummern und Packungsgrößen

EU/2/12/142/001-006

Faltschachtel mit 30 oder 90 Kautabletten zu 2,5 mg/20 mg, 5 mg/40 mg oder 10 mg/80 mg. Die Flaschen sind mit kindersicheren Verschlüssen geschlossen.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in Verkehr gebracht.

15. Datum der letzten Überarbeitung der Packungsbeilage

{MM/JJJJ}

Detaillierte Angaben zu diesem Tierarzneimittel sind in der Produktdatenbank der Europäischen Union verfügbar (<https://medicines.health.europa.eu/veterinary>).

16. Kontaktdaten

Zulassungsinhaber, für die Chargenfreigabe verantwortlicher Hersteller und Kontaktdaten zur Meldung vermuteter Nebenwirkungen:

Ceva Santé Animale
10 av. de La Ballastière
33500 Libourne
Frankreich
Tel : 00800 35 22 11 51
E-mail: pharmacovigilance@ceva.com

17. Weitere Informationen

Pharmakodynamik

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 von anderen 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 (≥ 90% der verschriebenen Kautabletten wurden erfolgreich verabreicht) über einen Zeitraum von drei Monaten.