

ANEXO I

FICHA TÉCNICA O RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO

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:

Sustancias activas:

	Hidrocloruro de benazepril (benazeprili HCl)	Espironolactona (spironolactonum)
Cardalis 2,5 mg/20 mg comprimidos	2,5 mg	20 mg
Cardalis 5 mg/40 mg comprimidos	5 mg	40 mg
Cardalis 10 mg/80 mg comprimidos	10 mg	80 mg

Excipientes:

Para la lista completa de excipientes, véase la sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimido masticable.

Comprimidos masticables, palatables, ovalados ranurados de color marrón.

Los comprimidos pueden dividirse en mitades iguales.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Especies de destino

Perros.

4.2 Indicaciones de uso, especificando 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).

4.3 Contraindicaciones

No usar durante la gestación ni la lactancia (ver la sección 4.7).

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 Esteroideos (AINE) en perros con insuficiencia renal.

No usar en caso 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.

4.4 Advertencias especiales para cada especie de destino

Ninguna.

4.5 Precauciones especiales de uso

Precauciones especiales para su uso en animales

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 hipoadrenocorticismo, 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, 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 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 el 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 muéstrelle el prospecto o la etiqueta.

Lavarse las manos después de usar.

4.6 Reacciones adversas (frecuencia y gravedad)

Se han notificado vómitos, diarrea, prurito, letargo, anorexia, ataxia, falta de coordinación o signos de fatiga en muy raras ocasiones.

En perros con insuficiencia renal crónica, el benazeprilo puede aumentar la concentración de creatinina plasmática al inicio del tratamiento en muy raras ocasiones. 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 frecuencia de las reacciones adversas se debe clasificar conforme a los siguientes grupos:

- Muy frecuentemente (más de 1 animal por cada 10 animales tratados presenta reacciones adversas)
- Frecuentemente (más de 1 pero menos de 10 animales por cada 100 animales tratados)
- Infrecuentemente (más de 1 pero menos de 10 animales por cada 1.000 animales tratados)
- En raras ocasiones (más de 1 pero menos de 10 animales por cada 10.000 animales tratados)
- En muy raras ocasiones (menos de 1 animal por cada 10.000 animales tratados, incluyendo casos aislados).

4.7 Uso durante la gestación, la lactancia o la puesta

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.

4.8 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Furosemda 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, β -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 β -bloqueantes, bloqueantes del canal de calcio, bloqueantes de los receptores de Angiotensina) puede dar lugar a una hiperkalemia (ver el apartado 4.5).

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 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 debe utilizarse con precaución cuando se use con otros medicamentos que inducen, inhiben o que son metabolizados por estos enzimas.

4.9 Posología y vía de administración

Este medicamento de combinación fija únicamente debe utilizarse en perros que requieran la administración de ambas sustancias activas 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 hidrocloreuro de benazepril/kg y 2 mg de espironolactona/kg, según la tabla siguiente de dosificación.

Los comprimidos 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 contienen aroma de carne para mejorar la palatabilidad. En un estudio clínico en perros con enfermedad valvular degenerativa crónica, los comprimidos 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 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

4.10 Sobredosificación (síntomas, medidas de urgencia, antídotos), en caso necesario

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 efectos adversos dependientes de la dosis (ver apartado 4.6).

Sobredosis diarias a perros sanos de 6 veces (1,5 mg de hidrocloreuro de benazepril/kg y 12 mg de espironolactona/kg) y 10 veces (2,5 mg de hidrocloreuro 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 de Cardalis, 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.

4.11 Tiempos de espera

No procede.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

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

Código ATCvet: QC09BA07.

5.1 Propiedades farmacodinámicas

La espironolactona y sus metabolitos activos (incluyendo la 7- α -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 hidrocloreto 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 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⁺ 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 hidrocloreto) en comparación con perros tratados únicamente con benazepril (como hidrocloreto) (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 prescritos se administraron con éxito) durante un periodo de tres meses.

5.2 Datos farmacocinéticos

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 hidrocloreto de benazepril/kg) durante 7 días consecutivos, no se observa ninguna acumulación. En estado

estacionario se alcanza una C_{max} media de 324 $\mu\text{g/l}$ y 66 $\mu\text{g/l}$ en los metabolitos primarios, 7- α -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 fármaco 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 significativa 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- α -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- α -tiomeyl-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- α -tiomeyl-espironolactona respectivamente.

Las concentraciones del benazeprilato disminuyen de forma bifásica: en la fase inicial representa la eliminación del fármaco 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 espironolactona se excreta principalmente a través de sus metabolitos. El aclaramiento plasmático de la canrenona y de la 7- α -tiometil-espironolactona es 1,5 l/h/kg peso y 0,9 l/h/kg peso respectivamente. Tras la administración oral de espironolactona 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.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

Lactosa monohidrato
Celulosa microcristalina

Povidona K30
Aroma de carne
Azúcar comprimible
Crospovidona
Estearato de magnesio

6.2 Incompatibilidades principales

No procede.

6.3 Período de validez

Período de validez del medicamento veterinario acondicionado para su venta: 2 años.
Período de validez después de abierto el frasco: 6 meses.

6.4 Precauciones especiales de conservación

Este medicamento veterinario no requiere condiciones especiales de conservación.

6.5 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.
Es posible que no se comercialicen todos los formatos.

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

Todo medicamento veterinario no utilizado o los residuos derivados del mismo deberán eliminarse de conformidad con las normativas locales.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

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

8. NÚMERO(S) DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

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

9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN O DE LA RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN

Fecha de la primera autorización: 23/07/2012
Fecha de la renovación: 08/06/2017

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

Encontrará información detallada sobre este medicamento veterinario en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos <http://www.ema.europa.eu/>.

PROHIBICIÓN DE VENTA, DISPENSACIÓN Y/O USO

No procede.

ANEXO II

- A. FABRICANTES RESPONSABLES DE LA LIBERACIÓN DE LOS LOTES**
- B. CONDICIONES O RESTRICCIONES RESPECTO A SU DISPENSACIÓN Y USO**
- C. DECLARACIÓN DE LOS LMR**

A. FABRICANTES RESPONSABLES DE LA LIBERACIÓN DE LOS LOTES

Nombre y dirección de los fabricantes responsables de la liberación de los lotes

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

Catalent Germany Schorndorf GmbH
Steinbeisstrasse 2
73614 Schorndorf
Alemania

En el prospecto impreso del medicamento debe constar el nombre y la dirección del fabricante responsable de la liberación de ese lote concreto.

B. CONDICIONES O RESTRICCIONES RESPECTO A SU DISPENSACIÓN Y USO

Medicamento sujeto a prescripción veterinaria

C. DECLARACIÓN DE LOS LMR

No procede.

ANEXO III
ETIQUETADO Y PROSPECTO

A. ETIQUETADO

DATOS QUE DEBEN APARECER EN EL EMBALAJE EXTERIOR

Caja de cartón con un frasco con 30 comprimidos

Caja de cartón con un frasco con 90 comprimidos

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

benazepril HCl/espironolactona

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA DE LA(S) SUSTANCIA(S) ACTIVA(S)

benazepril HCl 2,5 mg, espironolactona 20 mg

benazepril HCl 5 mg, espironolactona 40 mg

benazepril HCl 10 mg, espironolactona 80 mg

3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimido masticable

4. TAMAÑO DEL ENVASE

30 comprimidos

90 comprimidos

5. ESPECIES DE DESTINO

Perros

6. INDICACIÓN(ES) DE USO**7. MODO Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN**

Lea el prospecto antes de usar.

8. TIEMPOS DE ESPERA**9. ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES) SI PROCEDE(N)**

Lea el prospecto antes de usar.

10. FECHA DE CADUCIDAD

EXP {Mes/Año}

Una vez abierto el envase, utilizar en 6 meses.

11. PRECAUCIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN**12. PRECAUCIONES ESPECIALES PARA LA ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO VETERINARIO NO UTILIZADO O, EN SU CASO, LOS RESIDUOS DERIVADOS DE SU USO**

Lea el prospecto antes de usar.

13. LA MENCIÓN “USO VETERINARIO”, Y LAS CONDICIONES O RESTRICCIONES DE DISPENSACIÓN Y USO, si procede

Uso veterinario. Medicamento sujeto a prescripción veterinaria.

14. 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.

15. NOMBRE Y DOMICILIO DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

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

16. NÚMERO(S) DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

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

17. NÚMERO DE LOTE DE FABRICACIÓN

Lot {número}

DATOS MÍNIMOS QUE DEBEN FIGURAR EN EL ENVASE PRIMARIO**Frasco de 30 comprimidos****Frasco de 90 comprimidos****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

benazeprili HCl/spironolactonum

2. CANTIDAD DE (LAS) SUSTANCIA(S) ACTIVA(S)

benazeprili HCl 2,5 mg, spironolactonum 20 mg

benazeprili HCl 5 mg, spironolactonum 40 mg

benazeprili HCl 10 mg, spironolactonum 80 mg

3. CONTENIDO EN PESO, EN VOLUMEN O EN NÚMERO DE DOSIS

30 comprimidos

90 comprimidos

4. VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN**5. TIEMPOS DE ESPERA****6. NÚMERO DE LOTE**

Lote {número}

7. FECHA DE CADUCIDAD

CAD {Mes/Año}

8. LA MENCIÓN “USO VETERINARIO”

Uso veterinario.

B. PROSPECTO

PROSPECTO

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

1. NOMBRE O RAZÓN SOCIAL Y DOMICILIO O SEDE SOCIAL DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN Y DEL FABRICANTE RESPONSABLE DE LA LIBERACIÓN DE LOS LOTES, EN CASO DE QUE SEAN DIFERENTES

Titular de la autorización de comercialización:

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

Fabricante responsable de la liberación del lote:

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

Catalent Germany Schorndorf GmbH
Steinbeisstrasse 2
73614 Schorndorf
Alemania

2. DENOMINACIÓN DEL MEDICAMENTO VETERINARIO

Cardalis 2,5 mg/20 mg comprimidos masticables para perros
Hidrocloreto de benazepril 2,5 mg, espironolactona 20 mg

Cardalis 5 mg/40 mg comprimidos masticables para perros
Hidrocloreto de benazepril 5 mg, espironolactona 40 mg

Cardalis 10 mg/80 mg comprimidos masticables para perros
Hidrocloreto de benazepril 10 mg, espironolactona 80 mg

3. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA DE LAS SUSTANCIAS ACTIVAS Y OTRAS SUSTANCIAS

Cada comprimido masticable contiene:

	Hidrocloreto de benazepril (benazepril HCl)	Espironolactona (spironolactone)
Cardalis 2,5 mg/20 mg comprimidos	2,5 mg	20 mg
Cardalis 5 mg/40 mg comprimidos	5 mg	40 mg
Cardalis 10 mg/80 mg comprimidos	10 mg	80 mg

Los comprimidos son de color marrón, palatables, ovalados, ranurados y masticables.

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 hipoadrenocorticismo, hiperkalemia o hiponatremia.

No usar juntamente con Anti-inflamatorios No Esteroideos (AINE) en perros con insuficiencia renal.

No usar en caso 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. REACCIONES ADVERSAS

Se han notificado vómitos, diarrea, prurito, letargo, anorexia, ataxia, falta de coordinación o signos de fatiga en muy raras ocasiones. En perros con insuficiencia renal crónica, el benazeprilo puede aumentar la concentración de creatinina plasmática al inicio del tratamiento en muy raras ocasiones.

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 frecuencia de las reacciones adversas se debe clasificar conforme a los siguientes grupos:

- Muy frecuentemente (más de 1 animal por cada 10 animales tratados presenta reacciones adversas durante un tratamiento)
- Frecuentemente (más de 1 pero menos de 10 animales por cada 100 animales tratados)
- Infrecuentemente (más de 1 pero menos de 10 animales por cada 1.000 animales tratados)
- En raras ocasiones (más de 1 pero menos de 10 animales por cada 10.000 animales tratados)
- En muy raras ocasiones (menos de 1 animal por cada 10.000 animales tratados, incluyendo casos aislados).

Si observa algún efecto adverso, incluso aquellos no mencionados en este prospecto, o piensa que el medicamento no ha sido eficaz, le rogamos informe del mismo a su veterinario.

7. ESPECIES DE DESTINO

Perros.

8. POSOLOGÍA PARA CADA ESPECIE, MODO Y VÍA DE ADMINISTRACIÓN

Este medicamento de combinación fija únicamente debe utilizarse en perros que requieran la administración de ambas sustancias activas 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 hidrocloreuro de benazepril /kg y 2 mg de espironolactona/ kg, según la tabla siguiente de dosificación.

Peso del perro (kg)	Concentración y número de comprimidos 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 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 contienen aroma de carne para mejorar la palatabilidad. En un estudio clínico en perros con enfermedad valvular degenerativa crónica, los comprimidos 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 el frasco.

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

12. ADVERTENCIAS ESPECIALES

Precauciones especiales para su uso en animales:

La función renal y los niveles séricos de potasio deberán ser evaluados antes de iniciar el tratamiento con hidrocloreto de benazepril y espironolactona, especialmente en perros que puedan padecer hipoadrenocorticismo, 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, 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 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 el 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 envase o el prospecto.

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 hidrocloreto 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 hidrocloreto 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, β -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 β -bloqueantes, bloqueantes del canal de calcio, bloqueantes de los receptores de Angiotensina) puede dar lugar a una hiperkalemia (ver el apartado “Precauciones especiales para su uso en animales”).

El uso concomitante de AINE con este medicamento veterinario puede reducir su efecto anti-hipertensivo, 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 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 benazepril (Hidrocloreto) 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 debe utilizarse con precaución cuando se use con otros medicamentos que inducen, inhiben o que son metabolizados por estos enzimas.

Sobredosificación (síntomas, medidas de urgencia, antídotos):

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

Sobredosis diarias a perros sanos de 6 veces (1,5 mg de hidrocloreto de benazepril/kg, 12 mg de espironolactona/kg) y 10 veces (2,5 mg de hidrocloreto 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

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 de Cardalis, 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.

13. PRECAUCIONES ESPECIALES PARA LA ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO VETERINARIO NO UTILIZADO O, EN SU CASO, LOS RESIDUOS DERIVADOS DE SU USO

Pregunte a su veterinario cómo debe deshacerse de los medicamentos que ya no necesita. Estas medidas están destinadas a proteger el medio ambiente.

14. FECHA EN QUE FUE APROBADO EL PROSPECTO POR ÚLTIMA VEZ

Encontrará información detallada sobre este medicamento veterinario en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos <http://www.ema.europa.eu/>.

15. INFORMACIÓN ADICIONAL

Formatos

Los comprimidos se envasan en frascos de 30 o 90 comprimidos y cada frasco se presenta en una caja de cartón. Los frascos están provistos de un cierre de seguridad infantil.

Es posible que no se comercialicen todos los formatos.

Propiedades farmacodinámicas

La espironolactona y sus metabolitos activos (incluyendo la 7- α -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 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^+ 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 prescritos se administraron con éxito) durante un periodo de tres meses.