

**LIITE I**

**VALMISTEYHTEENVETO**

## 1. ELÄINLÄÄKKEEN NIMI

Modulis vet 100 mg/ml oraaliliuos koiralle

## 2. LAADULLINEN JA MÄÄRÄLLINEN KOOSTUMUS

Yksi millilitra sisältää:

### Vaikuttava aine:

Siklosporiini..... 100 mg

### Apuaine:

all-*rac*- $\alpha$ -Tokoferoli (E307) ..... 1 mg

Täydellinen apuaineluettelo, katso kohta 6.1.

## 3. LÄÄKEMUOTO

Oraaliliuos

Kirkas tai kellertävä, opalisoiva liuos. Huntumaista sameutta, pieniä hiutaleita tai vähäistä sakkaa saattaa esiintyä.

## 4. KLIINiset TIEDOT

### 4.1 Kohde-eläinlajit

Koira

### 4.2 Käyttöaiheet kohde-eläinlajeittain

Atooppisen dermatiitin kroonisten muotojen hoito koiralla.

### 4.3 Vasta-aiheet

Ei saa käyttää tapauksissa, joissa esiintyy yliherkkyyttä siklosporiinille tai apuaineille.

Ei saa käyttää alle 6 kk ikäisille koirille eikä alle 2 kg painaville koirille.

Ei saa käyttää tapauksissa, joissa koiralla on ollut maligni tauti tai on etenevä maligni tauti.

Ei saa rokottaa elävällä rokotteella hoidon aikana eikä kahden viikon aikana ennen hoitoa tai hoidon jälkeen (ks. myös kohdat 4.5 ”Käyttöön liittyvät erityiset varotoimet” ja 4.8 ”Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset”).

### 4.4 Erityisvaroitukset kohde-eläinlajeittain

Kun aloitetaan siklosporiinihoito, on harkittava muiden toimenpiteiden ja/tai hoitojen käyttöä kohtalaisen tai vaikean kutinan hillitsemiseksi.

### 4.5 Käyttöön liittyvät erityiset varotoimet

#### Eläimiä koskevat erityiset varotoimet

Atooppisen dermatiitin kliiniset oireet, kuten kutina ja ihotulehdus, eivät ole spesifisiä tälle taudille, ja siksi muut dermatiitin syyt, kuten ulkoloistartunnat, muut dermatologisia oireita aiheuttavat allergiat (esim. kirppujen aiheuttama allerginen dermatiitti tai ruoka-allergia) tai bakteeri- ja sieni-infektiot on

suljettava pois ennen hoidon aloittamista. Kirpputartunnat on hyvä hoitaa ennen atooppisen dermatiitin hoitoa ja sen aikana.

Bakteeri- ja sieni-infektioiden hoitamista suositellaan ennen tämän eläinlääkevalmisteen antamista. Hoidon aikana ilmenevät infektiot eivät kuitenkaan välttämättä vaadi lääkkeen käytön lopettamista, ellei infektio ole vaikea.

Täydellinen kliininen tutkimus on suoritettava ennen hoitoa. Siklosporiini estää T-lymfosyyttejä, ja vaikka se ei aiheuta kasvaimia, se saattaa aiheuttaa kliinisesti havaittavien maligniteettien ilmaantuvuuden lisääntymistä heikentyneen antituumori-immuunivasteen takia. Siklosporiinihoidon yhteydessä havaittavaa lymfadenopatiaa on seurattava säännöllisesti.

Koe-eläimillä siklosporiinin on havaittu vaikuttavan insuliinipitoisuuksiin verenkierrassa ja kohottavan glukoosiarvoja. Diabetekseen viittaavien oireiden ilmaantuessa hoidon vaikutusta glukoosiarvoihin on seurattava. Jos valmisteen käytön jälkeen havaitaan diabeteksen merkkejä, kuten runsasvirtaisuutta tai poikkeavan voimakasta janoa, annosta on pienennettävä tai käyttö on lopetettava ja käännyttävä eläinlääkärin puoleen. Siklosporiinin käyttöä ei suositella koirille, joilla on diabetes.

Kreatiniiniarvoja on seurattava tiiviisti koirilla, joilla on vaikea munuaisten vajaatoiminta.

Rokottamiseen on kiinnitettävä erityistä huomiota. Hoito tällä eläinlääkevalmisteella saattaa vaikuttaa rokotteiden tehoon. Inaktivoituilla rokotteilla ei ole suositeltavaa rokottaa hoidon aikana eikä kahden viikon kuluessa ennen valmisteen antamista eikä sen antamisen jälkeen. Elävät rokotteet: ks. myös kohta 4.3 ”Vasta-aiheet”.

Muita immunosuppressiivisia aineita ei ole suositeltavaa käyttää samanaikaisesti.

#### Erityiset varotoimenpiteet, joita eläinlääkevalmistetta antavan henkilön on noudatettava

Valmisteen nieleminen vahingossa voi aiheuttaa pahoinvointia ja/tai oksentamista.

Jotta vältetään valmisteen nielemiseltä vahingossa, valmistetta tulee käyttää ja säilyttää niin, että se on poissa lasten ulottuvilta. Lasten ulottuville ei saa jättää täyttä ruiskua ilman

valvontaa. Jos valmistetta niellään vahingossa, varsinkin jos lapsi nielee sitä, käänny välittömästi lääkäriin puoleen ja näytä hänelle pakkauseloste tai myyntipäällys.

Siklosporiini voi laukaista yliherkkyysoireita (allergisia) reaktioita. Henkilöiden, jotka ovat yliherkkiä siklosporiinille, tulee välttää kosketusta lääkevalmisteen kanssa.

Todennäköisesti valmiste ei ärsytä silmiä. Varotoimenpiteenä vältä kosketusta silmien kanssa. Jos lääkettä joutuu silmiin, huuhtelee perusteellisesti puhtaalla vedellä. Pese kädet ja mahdollisesti altistunut iho käytön jälkeen.

#### **4.6 Haittavaikutukset (yleisyys ja vakavuus)**

Maha-suolikanavan häiriöitä, kuten oksentelua, on raportoitu harvoin. Ripulia, letargiaa, ruokahaluttomuutta, ikenien hyperplasiaa ja korvalehtien ärsytystä on raportoitu hyvin harvoin. Nämä haittavaikutukset ovat lieviä ja ohimeneviä eivätkä tavallisesti vaadi hoidon lopettamista.

Hyvin harvoin on havaittu diabetes mellitusta, pääasiassa valkoisella länsiylämaanantierillä.

Limaisia tai pehmeitä ulosteita oli havaittu yleisesti tuotekehitystutkimuksissa, mutta ei spontaaneissa haittavaikutusraporteissa. Hyperaktiivisuutta, ihomuutoksia kuten syyllämäisiä leesioita tai karvapeitteen muutoksia, lihasheikkoutta tai lihaskrampeja oli havaittu melko harvoin tuotekehitystutkimuksissa, mutta ei spontaaneissa haittavaikutusraporteissa.

Nämä vaikutukset häviävät yleensä itsestään, kun hoito lopetetaan.

Maligniteettitapauksissa ks. kohdat 4.3 ”Vasta-aiheet” ja 4.5 ”Käyttöön liittyvät erityiset varotoimet”.

Haittavaikutusten esiintyvyys määritellään seuraavasti:

- hyvin yleinen (useampi kuin 1/10 hoidettua eläintä saa haittavaikutuksen)
- yleinen (useampi kuin 1 mutta alle 10/100 hoidettua eläintä)
- melko harvinainen (useampi kuin 1 mutta alle 10/1000 hoidettua eläintä)
- harvinainen (useampi kuin 1 mutta alle 10/10 000 hoidettua eläintä)
- hyvin harvinainen (alle 1/10 000 hoidettua eläintä, mukaan lukien yksittäiset ilmoitukset)

#### 4.7 Käyttö tiineyden, laktation tai muninnan aikana

Koe-eläimillä siklosporiini oli alkio- ja sikiötoksinen emolle toksisilla annoksilla (rotilla annoksella 30 mg/kg ja kaneilla 100 mg/kg), mikä ilmeni suurentuneena pre- ja postnataalikuolleisuutena ja sikiön painon laskuna sekä luuston kehityksen viivästymisenä. Hyvin siedetyillä annoksilla (rotilla ad 17 mg/kg ja kaneilla ad 30 mg/kg) siklosporiini ei aiheuttanut alkiokuolemia eikä teratogeenisiä vaikutuksia. Lääkkeen turvallisuutta ei ole tutkittu siitokseen käytettävillä uroskoirilla eikä tiineillä eikä imettävillä narttukoirilla. Koska tällaisia tutkimuksia ei ole tehty koiralla, lääkettä on suositeltavaa käyttää siitokseen käytettävillä koirilla vain, jos eläinlääkäri on arvioinut riski-hyötysuhteen myönteiseksi. Siklosporiini läpäisee istukan ja erittyy maitoon. Tämän vuoksi hoitoa ei suositella imettäville nartuille.

#### 4.8 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Useiden aineiden tiedetään estävän tai indusoivan kilpailevasti siklosporiinin metaboliaan liittyviä entsyymejä, erityisesti sytokromi P450:tä (CYP3A4). Tietyissä kliinisesti aiheellisissa tapauksissa eläinlääkevalmisteen annostuksen muuttaminen saattaa olla tarpeen. 5–10 mg/kg ketokonatsoliannosten tiedetään aiheuttavan koirilla veren siklosporiinipitoisuuden suurenemista enintään 5-kertaiseksi, mikä katsotaan kliinisesti merkittäväksi. Ketokonatsolin ja siklosporiinin samanaikaisen käytön aikana eläinlääkäriin on harkittava käytännön toimenpiteenä annosvälin pidentämistä kaksinkertaiseksi, jos koira saa lääkehoitoa kerran päivässä.

Makrolidit, kuten erytromysiini, saattavat suurentaa siklosporiinin pitoisuuden plasmassa enintään kaksinkertaiseksi.

Tietyt CYP450-indusorit, kouristuksia ehkäisevät lääkeaineet ja antibiootit (esim. trimetopriimi/sulfadimidiini) saattavat pienentää siklosporiinin pitoisuutta plasmassa.

Siklosporiini on kuljettajaproteiini P-glykoproteiinin (MDR1) substraatti ja inhibiittori. Tästä syystä siklosporiinin antaminen yhdessä P-glykoproteiinin substraattien kuten makrosyklisen laktonien (esim. ivermektini ja milbemysiini) kanssa saattaa vähentää näiden lääkkeiden poistumista veri-aivoesteen soluista ja aiheuttaa mahdollisesti keskushermostotoksisuuden oireita.

Siklosporiini voi lisätä aminoglykosidiantibioottien ja trimetopriimin munuaistoksisuutta. Siklosporiinin samanaikainen käyttö näiden vaikuttavien aineiden kanssa ei ole suositeltavaa.

Rokotuksiin on kiinnitettävä erityistä huomiota (ks. kohdat 4.3 ”Vasta-aiheet” ja 4.5 ”Käyttöön liittyvät erityiset varotoimet”). Immunosuppressiivisten lääkeaineiden samanaikainen käyttö: ks. kohta 4.5 ”Käyttöön liittyvät erityiset varotoimet”.

#### 4.9 Annostus ja antotapa

Suun kautta

Ennen hoidon aloittamista on arvioitava kaikki vaihtoehtoiset hoitovaihtoehdot.

Suosittelun keskimääräinen annos on 5 mg/kg siklosporiinia (0,5 ml liuosta 10 kg kohti).

Eläinlääkevalmistetta annetaan aluksi päivittäin, kunnes tyydyttävä kliinisen tilan paraneminen on saavutettu. Tämä saavutetaan yleensä neljän viikon kuluessa. Ellei vastetta saavuteta ensimmäisten 8 viikon aikana, hoito on lopetettava.

Kun atooppisen dermatiitin kliiniset oireet on saatu tyydyttävästi hallintaan, valmistetta voidaan antaa joka toinen päivä ylläpitoannoksena. Eläinlääkäriin on suoritettava kliininen arviointi säännöllisin väliajoin ja muutettava antotiheyttä kliinisen vasteen mukaan.

Joissain tapauksissa, kun kliiniset oireet ovat hallinnassa joka toinen päivä tapahtuvalla annostelulla, eläinlääkäri voi päättää antaa eläinlääkevalmistetta kolmen tai neljän päivän välein. Oireiden lieventymisen ylläpitämiseksi on käytettävä pisintä tehokasta annostusväliä.

Lisähoitoa (esim. lääkesampoita ja välttämättömiä rasvahappoja) voidaan harkita ennen antovälin harventamista. Potilaat on arvioitava uudestaan säännöllisesti, ja vaihtoehtoisia hoitovaihtoehtoja on harkittava.

Hoito voidaan lopettaa, kun kliiniset oireet ovat hallinnassa. Kliinisten oireiden uusiutuessa hoitoa jatketaan päivittäisellä annostelulla, ja tietyissä tapauksissa toistuvat hoitokuurit saattavat olla tarpeen. Eläinlääkevalmiste on annettava vähintään 2 tuntia ennen ruokintaa tai aikaisintaan 2 tuntia ruokinnan jälkeen.

Valmiste annetaan suoraan koiran suuhun.

### **Käyttöohjeet**

Avaa pullo painamalla ja kiertämällä korkkia.

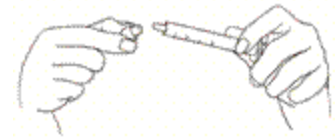
Työnnä annosteluisku muoviseen liitinkappaleeseen.



Käännä pullo/ruisku ylösalaisin ja vedä mäntää hitaasti alas, kunnes männän valkoinen rajaviiva on eläinlääkäriin määräämän annoksen kohdalla. Ruiskun asteikon yksiköt ovat kg ja ml.

Tyhjennä ruiskun sisältö mäntää työntämällä suoraan koiran suuhun. Aseta ruisku poskea vasten tai kielen päälle.

Pyyhi ruiskun ulkopuoli tarvittaessa kuivalla paperipyyhkeellä ja hävitä käytetty paperipyyhe välittömästi. Sulje pullo ja pane ruiskuun sille tarkoitettu suojus kontaminaation ja jäljelle jääneen valmisteeseen vuotamisen välttämiseksi.



### **5 ja 15 ml injektiopullot**

1 ml:n ruiskulla annettava määrä: 0,05 ml/kg eli 1 asteikkoväli/kg.

### **30 ja 50 ml injektiopullot**

2 ml:n ruiskulla annettava määrä: 0,1 ml/2 kg eli 1 asteikkoväli/2 kg

### **4.10 Yliannostus (oireet, hätätoimenpiteet, vastalääkkeet) (tarvittaessa)**

Haittavaikutuksia ei havaittu koiralla enempää kuin suositellussa hoidossa, kun enintään kuusi kertaa suositeltua annosta suurempi annos annettiin kerta-annoksena suun kautta.

Suosittelun annostuksen aiheuttamien haittavaikutusten lisäksi todettiin seuraavia haittavaikutuksia tapauksessa, jossa annettiin vähintään 3 kuukauden ajan nelinkertaista annosta verrattuna suositeltuun keskiannostukseen: hyperkeratoottiset alueet erityisesti korvalehdissä, känsämäiset leesiot polkuanturoissa, painon lasku tai hidastunut painonnousu, hypertrikoosi, laskon suureneminen, eosinofiiliarvojen aleneminen. Näiden oireiden esiintymistiheys ja vaikeusaste ovat annosriippuvaisia. Spesifistä vastalääkettä ei ole. Jos yliannostuksen oireita ilmenee, koira on hoidettava oireenmukaisesti. Oireet korjautuvat kahden kuukauden kuluessa hoidon lopettamisesta.

### **4.11 Varoaika**

Ei oleellinen.

## 5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Syöpälääkkeet ja immuunivasteen muuntaajat, immunosuppressantit, kalsineuriinin estäjät, siklosporiini.

ATCvet-koodi: QL04AD01.

### 5.1 Farmakodynamiikka

Siklosporiini (tunnetaan myös nimillä siklosporiini A ja CsA) on selektiivinen immunosuppressantti. Se on syklinen polypeptidi, joka koostuu 11 aminohaposta ja jonka molekyylipaino on 1 203 daltonia.

Siklosporiini vaikuttaa spesifisesti ja palautuvasti T-lymfosyytteihin.

Siklosporiini lievittää tulehdusta ja kutinaa atooppisen dermatiitin hoidossa. Siklosporiinin on todettu estävän valikoivasti T-lymfosyyttien aktivoitumista antigeenin aiheuttamassa stimulaatiossa heikentämällä interleukiini-2:n ja muiden T-soluperäisten sytokiinien tuotantoa. Siklosporiini voi myös estää antigeenin esittelytoimintaa ihon immuunijärjestelmässä. Se estää myös eosinofiilien rekrytoitumista ja aktivoitumista, keratinosyyttien sytokiinituotantoa, Langerhansin solujen toimintaa, syöttösolujen degranulaatiota ja siten histamiinin ja proinflammatoristen sytokiinien vapautumista. Siklosporiini ei vähennä hematopoiesia eikä vaikuta fagosyyttien toimintaan.

### 5.2 Farmakokinetiikka

#### Imeytyminen

Siklosporiinin biologinen hyötyosuus on noin 35 %. Huippupitoisuus plasmassa saavutetaan 1–2 tunnin kuluessa. Biologinen hyötyosuus on suurempi ja vähemmän altis yksilöllisille vaihteluille, jos siklosporiini annetaan eläimille tyhjään mahaan verrattuna antoon ruokinnan yhteydessä.

#### Jakautuminen

Koirilla jakautumistilavuus on noin 7,8 l/kg. Siklosporiini jakautuu laajalti kaikkiin kudoksiin. Kun siklosporiinia annetaan toistuvasti päivittäin koirille, sen pitoisuus ihossa on moninkertainen verrattuna pitoisuuteen veressä.

#### Metabolia

Siklosporiini metaboloituu sytokromi P450:n (CYP3A4) vaikutuksesta pääasiassa maksassa mutta myös suolistossa. Pääasialliset metaboliareitit ovat hydroksylaatio ja demetylaatio, joiden seurauksena syntyvät metaboliitit ovat aktiivisia vain hyvin vähäisessä määrin tai eivät lainkaan. Ensimmäisten 24 tunnin aikana noin 25 % verenkierron pitoisuuksista on muuttumatonta siklosporiinia.

#### Eliminaatio

Siklosporiini eliminoituu pääasiassa ulosteiden kautta. Vain 10 % erittyy virtsaan, pääasiassa metaboliitteina. Merkitsevää kumuloitumista ei havaittu veressä koirilla, joita oli hoidettu vuoden ajan.

## 6. FARMASEUTTISET TIEDOT

### 6.1 Apuaineet

all-*rac*- $\alpha$ -Tokoferoli (E307)

Etanoli, vedetön (E1510)

Propyleeniglykoli (E1520)

Makrogoliglyserolihydroksistearaatti

Glyserolimonolinoleaatti

### 6.2 Tärkeimmät yhteensopimattomuudet

Koska yhteensopimattomuustutkimuksia ei ole tehty, tätä eläinlääkevalmistetta ei saa sekoittaa muiden eläinlääkevalmisteiden kanssa.

### **6.3 Kestoaika**

Avaamattoman pakkauksen kesto aika:

5 ml:n pullo: 18 kuukautta

15 ml:n pullo, 30 ml:n pullo ja 50 ml:n pullo: 30 kuukautta.

Sisäpakkauksen ensimmäisen avaamisen jälkeinen kesto aika: 3 kuukautta.

### **6.4 Säilytystä koskevat erityiset varotoimet**

Säilytä pullo ulkopakkauksessa.

Säilyttämistä jääkaapissa on vältettävä.

Valmiste sisältää luontaisia rasvakomponentteja, jotka voivat kovettua matalissa lämpötiloissa. Rakenne voi muuttua hyytelömäiseksi alle 20 °C:n lämpötilassa mutta palautuu enintään 30 °C:n lämpötilassa.

Pieniä hiutaleita tai vähäistä sakkaa saattaa edelleen olla havaittavissa. Tämä ei kuitenkaan vaikuta valmisteen annosteluun, tehoon eikä turvallisuuteen.

### **6.5 Pakkaustyyppi ja sisäpakkauksen kuvaus**

Kullankeltainen, tyyppin III lasista valmistettu pullo, joka on suljettu lapsiturvallisella, avaamattomuuden osoittavalla HDPE-muovisella kierrekorkilla ja jonka sisään on kiinnitetty läpinäkyvä LDPE-muovinen sisäosa, sekä suun kautta tapahtuvaan annosteluun tarkoitettu ruisku (läpinäkyvä, väritön, polypropeeninen runko-osa ja valkoinen, HDPE-muovinen mäntä), jossa valkoinen polypropeenisuus.

5 ml:n pullo ja 1 ml:n ruisku pahvirasiassa

15 ml:n pullo ja 1 ml:n ruisku pahvirasiassa

30 ml:n pullo ja 2 ml:n ruisku pahvirasiassa

50 ml:n pullo ja 2 ml:n ruisku pahvirasiassa

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole markkinoilla.

### **6.6 Erityiset varotoimet käyttämättömien lääkevalmisteiden tai niistä peräisin olevien jäte materiaalien hävittämiselle**

Käyttämättömät eläinlääkevalmisteet tai niistä peräisin olevat jättemateriaalit on hävitettävä paikallisten määräysten mukaisesti.

## **7. MYYNTILUVAN HALTIJA**

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

## **8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)**

31863

**9. ENSIMMÄISEN MYYNTILUVAN  
MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

21.1.2016

**10 TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

02.08.2023

**MYYNTIÄ, TOIMITTAMISTA JA/TAI KÄYTTÖÄ KOSKEVA KIELTO**



## PRODUKTRESUMÉ

### 1. DET VETERINÄRMEDICINSKA LÄKEMEDLETS NAMN

Modulis vet 100 mg/ml oral lösning för hund

### 2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

En ml innehåller:

**Aktiv(a) substans(er):**

Ciklosporin 100 mg

**Hjälpämne(n):**

all-rac- $\alpha$ -tokoferol (E-307) 1 mg

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt

6.1.

### 3. LÄKEMEDELSFORM

Oral lösning

Klar till gulaktig, opalescent lösning. En slöja, mindre flingor eller lätt sediment kan observeras.

### 4. KLINISKA UPPGIFTER

#### 4.1 Djurslag

Hund

#### 4.2 Indikationer, specificera djurslag

Behandling av kroniska manifestationer av atopisk dermatit hos hund.

#### 4.3 Kontraindikationer

Använd inte vid överkänslighet mot ciklosporin eller mot något av hjälpämnen. Använd inte till hundar som är yngre än 6 månader gamla eller som väger mindre än 2 kg.

Använd inte till hundar med anamnes på maligna sjukdomar eller progredierande maligna sjukdomar. Vaccinering med levande vacciner skall inte ges under behandlingen eller under en period av två veckor före eller efter behandling (se även avsnitt 4.5 "Särskilda försiktighetsåtgärder vid användning" och 4.8 "Interaktioner med övriga läkemedel").

#### 4.4 Särskilda varningar för respektive djurslag

Andra åtgärder och/eller behandlingar för att få måttlig till kraftig klåda under kontroll bör tas i beaktande när behandling med ciklosporin ska påbörjas.

## 4.5 Särskilda försiktighetsåtgärder vid användning

### Särskilda försiktighetsåtgärder för djur

Kliniska tecken på allergisk dermatit, såsom pruritus och hudinflammation är inte specifika för denna sjukdom. Andra orsaker till dermatit, såsom ektoparasitinfestationer, andra allergier som kan orsaka dermatologiska symtom (exempelvis loppallergidermatit eller foderallergi) eller bakterie- och svampinfektioner, bör uteslutas innan behandling påbörjas. Loppinfestationer bör behandlas före och under behandling för atopisk dermatit.

Eventuella infektioner skall behandlas på lämpligt sätt innan behandlingen påbörjas. Infektioner som uppträder under behandlingen behöver inte nödvändigtvis leda till att behandlingen sätts ut, såvida inte infektionen är svårartad.

En fullständig klinisk undersökning bör göras innan behandling påbörjas.

Ciklosporin inducerar inte tumörer men hämmar T-lymfocyter, varför behandling med ciklosporin kan medföra en ökad incidens av kliniskt märkbara maligniteter på grund av minskning av den immunologiska reaktionen mot tumörer. Om lymfadenopati iaktas vid behandling med ciklosporin bör detta följas upp regelbundet.

Ciklosporin har konstaterats påverka cirkulerande nivåer av insulin hos försöksdjur och ge upphov till hyperglykemi. Om tecken på diabetes mellitus föreligger skall påverkan på blodsockernivåer följas upp. Om tecken på diabetes mellitus uppstår under behandling med läkemedlet, exempelvis polyuri eller polydipsi, bör dosen justeras eller behandlingen avbrytas och veterinärvård uppsökas.

Behandling med ciklosporin rekommenderas inte till hundar med diabetes mellitus.

Övervaka noggrant kreatininnivåerna hos hundar med grav njursvikt.

Iakttag särskild uppmärksamhet vid vaccination. Behandling med läkemedlet kan störa vaccinationseffekten. Vaccinering med inaktiverat vaccin bör därför inte ges under behandlingen eller inom en period på två veckor före eller efter administrering av läkemedlet. För levande vaccin, se även avsnitt 4.3 "Kontraindikationer".

Andra immunosuppressiva medel bör inte användas samtidigt.

### Särskilda försiktighetsåtgärder för personer som administrerar det veterinärmedicinska läkemedlet till djur

Oavsiktligt intag kan leda till illamående och/eller kräkning. Förvaras utom syn-och räckhåll för barn för att undvika oavsiktligt intag. Lämna inte fyllda doseringssprutor utan uppsikt i närheten av barn. Vid oavsiktligt intag, särskilt av barn, uppsök genast läkare och visa denna information eller etiketten. Ciklosporin kan utlösa överkänslighetsreaktioner (allergiska reaktioner). Personer som är överkänsliga för ciklosporin ska undvika kontakt med läkemedlet.

Ögonirritation är inte troligt. Undvik kontakt med ögon som en försiktighetsåtgärd. Vid oavsiktlig kontakt med ögon, skölj grundligt med rent vatten. Tvätta händerna och andra exponerade hudområden efter användning.

## 4.6 Biverkningar (frekvens och allvarlighetsgrad)

Störningar i mag-tarmkanalen såsom kräkning har rapporterats i sällsynta fall. Diarré, trötthet, anorexi, förändringar i tandköttet samt irritation på öronlapparna har rapporterats i mycket sällsynta fall. Dessa symtom är milda och övergående och kräver i allmänhet inte att behandlingen måste avbrytas.

Diabetes mellitus har rapporterats i mycket sällsynta fall, huvudsakligen hos hundar av rasen West Highland White Terrier.

Slemmig eller mjuk avföring var en vanlig observation under utvecklingsstudierna men är inte vanlig i de spontana biverkningsrapporterna. Hyperaktivitet, vårtliknande hudförändringar, pälsförändringar, muskelsvaghet eller muskelkramper sågs i sällsynta fall under utvecklingsstudierna men inte i de spontana biverkningsrapporterna. Dessa biverkningar försvinner vanligen spontant

efter avbrytande av behandlingen.

Avseende maligniteter, se avsnitten 4.3 "Kontraindikationer" och 4.5 "Särskilda försiktighetsåtgärder vid användning".

Frekvensen av biverkningar anges enligt följande konvention:

- Mycket vanliga (fler än 1 av 10 behandlade djur som uppvisar biverkningar)
- Vanliga (fler än 1 men färre än 10 djur av 100 behandlade djur)
- Mindre vanliga (fler än 1 men färre än 10 djur av 1 000 behandlade djur)
- Sällsynta (fler än 1 men färre än 10 djur av 10 000 behandlade djur)
- Mycket sällsynta (färre än 1 djur av 10 000 behandlade djur, enstaka rapporterade händelser inkluderade)

#### **4.7 Användning under dräktighet, laktation eller äggläggning**

Laboratiestudier på försöksdjur med doser som medför maternell toxicitet (30 mg/kg kroppsvikt hos råttor och 100 mg/kg kroppsvikt hos kanin) påvisade ciklosporin embryo- och fetotoxiska effekter, vilket visade sig i form av ökad pre- och postnatal mortalitet och minskad fostervikt i samband med försenad skelettutveckling. I det vältolererade dosområdet (upp till 17 mg/kg kroppsvikt hos råttor och upp till 30 mg/kg kroppsvikt hos kanin) saknade ciklosporin embryoletala eller teratogena effekter.

Säkerheten av detta läkemedel har inte fastställts hos hanhundar som används i avel eller hos dräktiga eller lakterande tikar. För hundar som används till avel ska detta läkemedel endast användas i enlighet med ansvarig veterinärs nytta/riskbedömning eftersom sådana studier saknas. Ciklosporin passerar placentabarriären och utsöndras i mjölk. Behandling av lakterande tikar rekommenderas därför inte.

#### **4.8 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner**

Flera substanser är kända för att kompetitivt hämma eller inducera de enzymer som deltar i metabolismen av ciklosporin, särskilt cytokrom P450 (CYP 3A 4). I vissa kliniskt välbefogade fall kan en dosjustering av läkemedlet behövas. Det är känt att ketokonazol i dosen 5-10 mg/kg, ökar blodkoncentrationen av ciklosporin femdubbelt hos hund, vilket anses vara kliniskt relevant. Vid samtidig användning av ketokonazol och ciklosporin bör veterinären överväga att fördubbla behandlingsintervallet om hunden står på behandling en gång dagligen.

Makrolider liksom erytromycin kan öka plasmanivåerna av ciklosporin upp till två gånger.

Vissa cytokrom P450-inducerare, antiepileptika och antibiotika (t.ex. trimetoprim/sulfadimidin) kan sänka plasmakoncentrationen av ciklosporin.

Ciklosporin är substrat och hämmare för MDR1 P-glykoproteintransportören. Därför kan samtidig administrering av ciklosporin och P-glykoproteinsubstrat, såsom makrocycliska laktoner minska utflödet av sådana läkemedel från blod-hjärnbarriärens celler, vilket kan ge upphov till symtom på toxicitet från centrala nervsystemet.

Ciklosporin kan öka nefrotoxiciteten hos aminoglykosidantibiotika och trimetoprim. Samtidig användning av ciklosporin och dessa substanser rekommenderas inte.

Vid vaccinationer måste särskild uppmärksamhet iakttas (se avsnitten 4.3 "Kontraindikationer" och 4.5 "Särskilda försiktighetsåtgärder vid användning"). Samtidig användning av läkemedel som dämpar immunförsvaret (immunosuppressiva): se avsnitt 4.5 "Särskilda försiktighetsåtgärder vid användning".

#### **4.9 Dos och administreringsätt**

Oral användning.

Innan behandling påbörjas bör en utvärdering av alla övriga behandlingsalternativ göras.

Den rekommenderade dosen av ciklosporin är 5 mg/kg kroppsvikt vilket motsvarar 0,5 ml oral lösning/10 kg kroppsvikt.

Produkten skall initialt ges dagligen tills tillfredsställande klinisk förbättring ses, vilket i allmänhet sker inom 4 veckor. Om ingen förbättring ses under de första 8 veckorna, bör behandlingen avbrytas. Så snart de kliniska symtomen på atopisk dermatit är under tillfredsställande kontroll kan läkemedlet ges varannan dag som en underhållsdos. Veterinären bör utvärdera behandlingen regelbundet och justera behandlingsintervallet efter den kliniska responsen.

I vissa fall när de kliniska symtomen hålls under kontroll med varannandags dosering, kan veterinären besluta att ge läkemedlet var tredje till var fjärde dag. Lägsta effektiva doseringsfrekvens bör användas för att bibehålla förbättring av kliniska symtom.

Understödjande behandling såsom medicinska schamponeringar och essentiella fettsyror kan övervägas innan dosintervallet minskas. Patienter bör regelbundet utvärderas och andra behandlingsalternativ ses över på nytt.

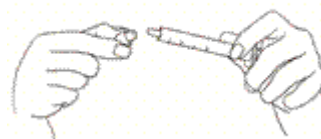


Behandlingen kan avbrytas när de kliniska symtomen är under kontroll. Om kliniska symtom uppträder på nytt bör behandlingen återupptas med daglig dosering och i vissa fall kan upprepade behandlingsomgångar krävas. Läkemedlet skall ges åtminstone 2 timmar före eller 2 timmar efter utfodring.

Läkemedlet ges direkt i munnen.

#### Bruksanvisning

Tryck nedåt och skruva av korken på flaskan. Sätt fast doseringssprutan på toppen av flaskan.



Vänd flaskan och doseringssprutan upp och ner. Dra försiktigt ut kolven tills den vita markeringen på kolven är lika med den dos som din veterinär har ordinerat. Doseringssprutan är graderad i kg och ml.

Töm innehållet direkt i munnen genom att trycka in kolven. För in sprutan i mungipan eller över tungan.

Torka av utsidan på sprutan med en torr servett och släng servetten omedelbart. Förslut flaskan och sätt på proppen till sprutan för att skydda sprutan från nedsmutsning och undvika oavsiktligt spill av läkemedlet.

#### 5 ml och 15 ml flaska

Den volym som skall administreras vid användning av 1 ml doseringsspruta är 0,05 ml/kg kroppsvikt vilket motsvarar 1 gradering /kg kroppsvikt.

#### 30 ml och 50 ml flaska

Den volym som skall administreras vid användning av 2 ml doseringsspruta är 0,1 ml/2 kg kroppsvikt vilket motsvarar 1 gradering/2 kg kroppsvikt.

### **4.10 Överdoserig (symptom, akuta åtgärder, motgift), om nödvändigt**

Hos hund har inga biverkningar, utöver sådana som noterats vid rekommenderad behandling, observerats efter administrering av en enstaka oral dos upp till 6 gånger rekommenderad dos. Utöver vad som sågs vid rekommenderad dosering har följande biverkningar noterats vid överdosering i 3 månader eller mer, med 4 gånger den genomsnittliga rekommenderade dosen: hyperkeratotiska områden i synnerhet på öronen, kallusliknande skador på trampdynorna, viktnedgång eller minskad viktuppgång, hypertrikos, ökning av erythrocyternas sänkningsreaktion, minskade värden på eosinofila. Frekvensen och graden av dessa symtom är dosberoende. Det finns ingen specifik antidot och vid tecken på överdosering skall hunden behandlas symtomatiskt. Symtomen är reversibla inom 2 månader efter avslutad behandling.

#### 4.11 Karenstid(er)

Ej relevant.

### 5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

Farmakoterapeutisk grupp: Immunsuppressiva  
medel ATCvet-kod: QL04A D01

#### 5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Ciklosporin (som också kan betecknas ciclosporin, cyklosporin, cyklosporin A, CsA) är ett selektivt immunsuppressivt medel. Det är en cyklisk polypeptid, som består av 11 aminosyror, har en molekylvikt på 1203 dalton och verkar specifikt och reversibelt på T-lymfocyter. Ciklosporin har en antiinflammatorisk och klådstillande effekt vid behandling av atopisk dermatit. Det är visat att ciklosporin företrädesvis hämmar aktiveringen av T-lymfocyter vid antigenstimulering genom att minska produktionen av IL-2 och andra T-cellsderiverade cytokiner. Ciklosporin har också förmåga att hämma den antigenpresenterande funktionen hos hudens immunsystem. Dessutom blockerar det nybildning och aktivering av eosinofiler, keratinocyternas cytokinproduktion, funktionerna hos de Langerhanska cellerna, degranulering i mastcellerna och följaktligen frisättningen av histamin och pro-inflammatoriska cytokiner. Ciklosporin hämmar inte hematopoesen och har ingen effekt på fagocytfunktionen.

#### 5.2 Farmakokinetiska egenskaper

##### Absorption

Ciklosporins biotillgänglighet är cirka 35 %. Maximal plasmakoncentration uppnås inom 1 till 2 timmar. Biotillgängligheten ökar, och blir mindre beroende av individuella variationer, om ciklosporin administreras vid fasta istället för vid utfodring.

##### Distribution

Distributionsvolymen hos hund är cirka 7,8 l/kg. Ciklosporin distribueras i hög grad till alla vävnader. Efter upprepad daglig administrering till hund är ciklosporinkoncentrationen i huden åtskilliga gånger högre än i blodet.

##### Metabolism

Ciklosporin metaboliseras huvudsakligen i levern av cytokrom P450 (CYP 3A 4), men även i tarmen. Metabolismen sker företrädesvis genom hydroxylering och demetylering och ger upphov till metaboliter med liten eller ingen aktivitet. Under det första dygnet utgör oförändrat ciklosporin cirka 25 % av den cirkulerande blodkoncentrationen.

##### Elimination

Eliminationen sker huvudsakligen via feces. Endast 10 % utsöndras i urinen, till största delen som

metaboliter. Ingen signifikant ackumulering observerades i blodet hos hundar som behandlats i ett år.

## **6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER**

### **6.1 Förteckning över hjälpämnen**

all-*rac*- $\alpha$ -tokoferol (E-307)  
Etanol, vattenfri (E-1510)  
Propylenglykol (E-1520)  
Makrogolglycerolhydroxistearat  
at Glycerol monolinoleat

### **6.2 Viktiga inkompatibiliteter**

Då blandbarhetsstudier saknas ska detta läkemedel inte blandas med andra läkemedel.

### **6.3 Hållbarhet**

Hållbarhet i oöppnad förpackning:

5 ml flaska: 18 månader

15 ml flaska, 30 ml flaska och 50 ml flaska: 30 månader

Hållbarhet i öppnad innerförpackning: 3 månader

### **6.4 Särskilda förvaringsanvisningar**

Förvara flaskan i ytterkartongen. Bör inte förvaras i kylskåp.

Läkemedlet innehåller naturliga fetter vilka kan anta i fast form vid lägre temperaturer. Det kan bildas en gelliknande struktur vid temperaturer under 20° C, denna är dock reversibel vid temperaturer upp till 30° C. Mindre flingor eller lätt sediment kan fortfarande observeras. Detta påverkar dock varken dosering eller produktens effekt och säkerhet.

### **6.5 Inre förpackning (förpackningstyp och material)**

Bärnstensfärgad typ III glasflaska med en barnskyddande förseglad HDPE skruvkork med ett genomskinligt LDPE inlägg samt en spruta för oral administrering (genomskinlig naturlig polypropenhylsa och vit HDPE kolv) med en vit polypropenpropp.

Pappkartong innehållande en 5 ml flaska samt en 1 ml oral doseringsspruta.

Pappkartong innehållande en 15 ml flaska samt en 1 ml oral doseringsspruta.

Pappkartong innehållande en 30 ml flaska samt en 2 ml oral doseringsspruta.

Pappkartong innehållande en 50 ml flaska samt en 2 ml oral doseringsspruta.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

### **6.6 Särskilda försiktighetsåtgärder för destruktions av ej använt läkemedel eller avfall efter användningen**

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

**7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

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

**8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

31863

**9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE**

21.01.2016

**10 DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN**

02.08.2023

**FÖRBUD MOT FÖRSÄLJNING, TILLHANDAHÅLLANDE OCH/ELLER  
ANVÄNDNING**