

BD/2019/REG NL 114378/zaak 720596

DE MINISTER VAN LANDBOUW, NATUUR EN VOEDSELKwaliteit,

In overeenstemming met de

MINISTER VAN VOLKSGEZONDHEID, WELZIJN EN SPORT,

Gezien het verzoek van CEVA Sante Animale B.V. te Naaldwijk d.d. 04 maart 2019 tot verlenging van de handelsvergunning voor het diergeneesmiddel **Modulis 100mg/ml orale oplossing voor honden**, ingeschreven onder nummer **REG NL 114378**;

Gelet op artikel 2.15 en artikel 2.17 van het Besluit diergeneesmiddelen;

Gehoord de Commissie Registratie Diergeneesmiddelen;

BESLUIT:

1. De handelsvergunning voor het diergeneesmiddel **Modulis 100mg/ml orale oplossing voor honden**, ingeschreven onder nummer **REG NL 114378**, van CEVA Sante Animale B.V. te Naaldwijk, wordt verlengd.
2. De handelsvergunning wordt verlengd voor onbepaalde tijd.
3. De eventueel gewijzigde Samenvatting van Productkenmerken behorende bij het diergeneesmiddel **Modulis 100mg/ml orale oplossing voor honden, REG NL 114378** treft u aan als bijlage I behorende bij dit besluit.
4. De eventueel gewijzigde etikettering- en bijsluiter behorende bij het diergeneesmiddel **Modulis 100mg/ml orale oplossing voor honden, REG NL 114378** treft u aan als bijlage II behorende bij dit besluit.

BD/2019/REG NL 114378/zaak 720596

5. Aan deze handelsvergunning zijn de volgende voorwaarden verbonden:

Na wijziging van de handelsvergunning op verzoek van de handelsvergunninghouder dient:

- de fabrikant het diergeneesmiddel met ongewijzigde productinformatie (etikettering en bijsluiter) niet meer te vervaardigen;
- de bestaande voorraad met ongewijzigde productinformatie (etikettering en bijsluiter) binnen 6 maanden te worden afgeleverd aan de groot- en/of kleinhandel.

6. Dit besluit wordt aangetekend in het register bedoeld in artikel 7.2, eerste lid van de Wet dieren.

7. De verlengde handelsvergunning treedt in werking op de datum van dagtekening dat dit besluit bekend is gemaakt in de Staatscourant.

Een belanghebbende kan tegen dit besluit een met redenen omkleed bezwaarschrift indienen bij de Minister van Landbouw, Natuur en Voedselkwaliteit. Als een bezwaarschrift wordt ingediend, moet dit binnen 6 weken na dagtekening van dit besluit in de Staatscourant worden verzonden naar:

Rijksdienst voor Ondernemend Nederland, afdeling Juridische Zaken, postbus 40219, 8004 DE Zwolle en een afschrift hiervan aan het agentschap College ter Beoordeling van Geneesmiddelen (aCBG) – afdeling Bureau Diergeneesmiddelen (BD), Postbus 8275, 3503 RG Utrecht.

BD/2019/REG NL 114378/zaak 720596

DE MINISTER VAN LANDBOUW, NATUUR EN VOEDSELKWALITEIT,

namens deze:

Utrecht, 30 december 2019

A handwritten signature in black ink, appearing to be 'F. Verheijen', with a stylized flourish at the end.

dhr. ir. F. Verheijen
Hoofd Bureau Diergeneesmiddelen

BIJLAGE I

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTENKENMERKEN

1. NAAM VAN HET DIERGENEESMIDDEL

MODULIS, 100 mg/ml orale oplossing voor honden

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke ml bevat:

Werkzame bestanddelen:

Ciclosporine 100 mg

Hulpstoffen:

All-rac- α -tocoferol (E307) 1 mg

Zie rubriek 6.1 voor de volledige lijst van hulpstoffen.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Orale oplossing.

Heldere tot lichtgele opalescente oplossing.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Doeldiersoort

Hond.

4.2 Indicaties voor gebruik met specificatie van de doeldiersoort

Voor de behandeling van chronische gevallen van atopische dermatitis bij honden.

4.3 Contra-indicaties

Niet gebruiken bij overgevoeligheid voor ciclosporine of voor één van de hulpstoffen.

Niet gebruiken bij honden jonger dan 6 maanden of met een lichaamsgewicht van minder dan 2 kg.

Niet gebruiken in geval van een historie van kwaadaardige afwijkingen of progressieve kwaadaardige afwijkingen.

Niet vaccineren met een levend vaccin gedurende de behandeling, of binnen twee weken voor of na de behandeling. (Zie ook rubriek 4.5 “Speciale voorzorgsmaatregelen bij gebruik” en rubriek 4.8 “Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie”.)

4.4 Speciale waarschuwingen voor elke diersoort waarvoor het diergeneesmiddel bestemd is

Het gebruik van andere maatregelen en/of behandeling om matige tot ernstige pruritus te beheersen dient in overweging genomen te worden bij het starten van de behandeling met ciclosporine.

4.5 Speciale voorzorgsmaatregelen bij gebruik

Speciale voorzorgsmaatregelen voor gebruik bij dieren

Klinische verschijnselen van atopische dermatitis zoals jeuk en ontsteking van de huid zijn niet specifiek voor deze ziekte. Daarom moeten andere oorzaken van dermatitis zoals een besmetting met ectoparasieten, andere allergieën die dermatologische tekenen geven (b.v. dermatitis als gevolg van vlooienallergie of voedselallergie) of bacteriële en schimmelinfecties worden uitgesloten voordat met de behandeling wordt gestart. Het is een goede gewoonte om voor en gedurende de behandeling van atopische dermatitis vlooienbesmettingen te behandelen.

Het wordt aanbevolen om bacteriële- en schimmelinfecties te behandelen voordat het diergeneesmiddel wordt toegediend.

Daarentegen zijn infecties die voorkomen gedurende de behandeling zijn niet perse een reden om de behandeling stop te zetten, tenzij de infectie zeer ernstig is.

Voor de behandeling is een compleet klinisch onderzoek noodzakelijk. Aangezien ciclosporine de T-lymfocyten onderdrukt, maar desondanks geen tumoren veroorzaakt, kan het leiden tot een hogere incidentie van klinisch duidelijk aanwezige kwaadaardige afwijkingen vanwege de afname van de antitumor immuunrespons.

Indien lymfadenopathie wordt waargenomen tijdens de behandeling met ciclosporine moet dit regelmatig gecontroleerd worden.

Bij laboratoriumdieren beïnvloedt ciclosporine de circulerende insuline niveaus en veroorzaakt het een toename van glycemie. Wanneer vermoedelijke signalen worden waargenomen van diabetes mellitus, moet het effect van de behandeling op glycemie regelmatig worden gecontroleerd.

Wanneer na toediening van het diergeneesmiddel symptomen worden waargenomen suggestief voor diabetes mellitus, zoals polyurie of polydipsie moet de dosis worden verminderd of gestopt en diergeneeskundige hulp worden gezocht.

Het gebruik van ciclosporine wordt niet geadviseerd bij diabetische honden.

Controleer nauwkeurig de creatinine niveaus van honden met ernstige nier insufficiëntie.

Speciale aandacht moet gegeven worden aan vaccinaties. Behandeling met het diergeneesmiddel kan de werkzaamheid van vaccinaties verstoren. In het geval van geïnactiveerde vaccins, wordt het niet aanbevolen om te vaccineren gedurende de behandeling, of binnen twee weken voor of na toediening van het diergeneesmiddel. Voor levende vaccins zie ook rubriek 4.3 “Contra-indicaties”.

Het wordt niet aanbevolen om gelijktijdig andere immuunsuppressieve agentia toe te dienen.

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

Accidentele ingestie van dit product kan leiden tot misselijkheid en/of braken. Om accidentele ingestie te voorkomen, dient het product gebruikt en bewaard te worden buiten het bereik van kinderen. Laat een gevulde spuit niet in de buurt van kinderen achter. In geval van accidentele ingestie, in het bijzonder door kinderen, dient onmiddellijk een arts te worden geraadpleegd en de bijsluiter of het etiket te worden getoond.

Ciclosporine kan overgevoeligheidsreacties (allergische reacties) veroorzaken. Personen met een bekende overgevoeligheid voor ciclosporine moeten contact met het diergeneesmiddel vermijden. Irritatie van de ogen is onwaarschijnlijk. Vermijd contact met de ogen, als voorzorgsmaatregel. In geval van contact, grondig spoelen met schoon water. Was de handen en blootgestelde huid na het gebruik.

4.6 Bijwerkingen (frequentie en ernst)

Gastro-intestinale stoornissen, zoals braken werden zelden gemeld in spontane meldingen. Diarree, lusteloosheid, anorexia, tandvleesaandoening en oorschelpirritatie werden zeer zelden gemeld in spontane meldingen. Deze verschijnselen zijn mild en van tijdelijke aard en in het algemeen is stoppen van de behandeling niet nodig.

Zeer zelden is diabetes mellitus waargenomen, deze werd voornamelijk bij West highland white terriers gemeld in spontane meldingen..

Slijmige of zachte ontlasting werd vaak waargenomen tijdens de ontwikkelingsstudies en niet in de spontane farmacovigilantie rapporten. Hyperactiviteit, huidlaesies zoals wratvormige laesies of verandering van de vacht, spierzwakte of spierkrampen werden soms waargenomen tijdens de ontwikkelingsstudies en niet in de spontane farmacovigilantie studies. Deze effecten verdwijnen meestal spontaan na stopzetting van de behandeling.

Voor het onderwerp kwaadaardige afwijkingen, zie rubriek 4.3 “Contra-indicaties” en rubriek 4.5 “Speciale voorzorgsmaatregelen bij gebruik.”

De frequentie van bijwerkingen wordt als volgt gedefinieerd:

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

4.7 Gebruik tijdens dracht, lactatie of leg

Bij laboratorium dieren was ciclosporine embryo- en foetotoxisch, bij doseringen die maternale toxiciteit induceren (ratten bij 30 mg/kg lichaamsgewicht en konijnen bij 100 mg/kg lichaamsgewicht), aangetoond door verhoogde pre- en postnatale sterfte en een verminderd foetaal gewicht gecombineerd met een verminderde ontwikkeling van het skelet.

Binnen de goed getolereerde doseringsrange (ratten tot 17 mg/kg lichaamsgewicht en konijnen tot 30 mg/kg lichaamsgewicht) gaf cyclosporine geen embryonale sterfte of teratogene effecten.

De veiligheid van het diergeneesmiddel is niet onderzocht bij mannelijke fokdieren of bij drachtige of lacterende teven. Daar zulke studies bij de hond ontbreken, is het aanbevolen het diergeneesmiddel alleen toe te dienen aan fokdieren overeenkomstig de baten/risicobeoordeling door de behandelend dierenarts. Ciclosporine passeert de placenta wand en wordt uitgescheiden via de melk. Het behandelen van lacterende teven wordt daarom niet aanbevolen.

4.8 Interactie met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Er zijn verschillende stoffen bekend die de enzymen, betrokken bij het metaboliseren van ciclosporine, competitief onderdrukken of induceren, met name het cytochroom P450 (CYP 3A 4). In bepaalde klinische gevallen kan een aangepaste dosering van het diergeneesmiddel nodig zijn. Het is bekend dat ketoconazole, bij gebruik in de hond in een dosering van 5-10 mg/kg de concentratie van ciclosporine in het bloed kan verviervoudigen. Dit effect wordt klinisch relevant geacht.

Tijdens gelijktijdig gebruik van ketoconazole en ciclosporine moet de dierenarts er in de praktijk rekening mee houden het interval van de behandeling te verdubbelen wanneer de hond dagelijks krijgt toegediend. Macroliden zoals erythromycine kunnen de plasma concentraties van ciclosporine tot tweemaal verhogen. Sommige cytochroom P450 inductoren, anticonvulsiva en

antibiotica (b.v. trimethoprim/sulfadimidine) kunnen de plasma concentratie van ciclosporine verlagen.

Ciclosporine is een substraat en een inhibitor van de MDR1 P-glycoproteïne drager. Daardoor kan het gelijktijdig toedienen van ciclosporine met P-glycoproteïne substraten, zoals macrocyclische lactonen (b.v. ivermectine en milbemycine) de uitstroom van dergelijke medicijnen vanuit bloed-hersen barrière cellen verminderen hetgeen potentieel kan leiden tot verschijnselen van toxiciteit van het Centraal zenuwstelsel.

Door ciclosporine kan de nefrotoxiciteit van aminoglycoside-antibiotica en trimethoprim toenemen. Het gelijktijdig toedienen van ciclosporine met deze actieve ingrediënten wordt niet aanbevolen.

Speciale aandacht gaat uit naar vaccinaties (zie ook rubriek 4.3 “Contra-indicaties” en rubriek 4.5 “Speciale voorzorgsmaatregelen bij gebruik”). Gelijktijdig gebruik van immuunsuppressieve agentia: zie rubriek 4.5 “Speciale voorzorgsmaatregelen bij gebruik”.

4.9 Dosering en toedieningsweg

Voor oraal gebruik.

Voordat de behandeling wordt gestart, dient er een evaluatie van alle alternatieve behandelingsopties gemaakt te worden.

De gemiddeld aanbevolen dosering van ciclosporine is 5 mg/kg lichaamsgewicht overeenkomend met 0,5 ml oplossing per 10 kg lichaamsgewicht.

Het diergeneesmiddel wordt in het begin dagelijks gegeven tot een bevredigende klinische verbetering is geconstateerd. In het algemeen is dit het geval binnen 4 weken.

Wanneer binnen de eerste 8 weken geen verbetering is bereikt moet de behandeling worden stopgezet.

Wanneer de klinische tekenen van atopische dermatitis naar tevredenheid onder controle zijn kan de oplossing om de andere dag worden toegediend als onderhoudsdosering.

De dierenarts moet een klinische beoordeling uitvoeren met regelmatige intervallen en de doseringsfrequentie aanpassen, gebaseerd op de reeds verworven klinische respons.

In sommige gevallen wanneer de klinische tekenen onder controle zijn met een om de dag dosering kan de dierenarts besluiten om het diergeneesmiddel iedere 3 tot 4 dagen toe te dienen. De laagste effectieve doseringsfrequentie moet worden gebruikt om de remissie van klinische symptomen te behouden.

Een bijkomende behandeling (b.v. gemedicineerde shampoos, vetzuren) kan worden overwogen voordat het doseringsinterval wordt verminderd. De honden moeten regelmatig opnieuw geëvalueerd worden en alternatieve behandelingsopties opnieuw worden bekeken.

De behandeling kan worden gestopt wanneer de klinische tekenen onder controle zijn. Bij terugkeer van de klinische tekenen, moet de behandeling worden voortgezet met een dagelijkse dosering, en in sommige gevallen zal een herhaalde behandelingskuur nodig kunnen zijn.

Het diergeneesmiddel moet ten minste 2 uur voor of na het voeren worden toegediend.

Het diergeneesmiddel wordt direct in de bek toegediend.

Gebruiksaanwijzing

Duw de dop naar beneden en draai tegelijkertijd de schroefdop open.

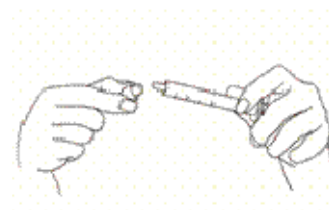
Plaats de doseerspuit in de plastic adapter.



Draai de fles / spuit ondersteboven en trek de zuiger langzaam naar beneden totdat de witte lijn op de zuiger correspondeert met de door de dierenarts voorgeschreven dosis. De spuit is gegraduateerd in kg en ml.

Door de zuiger in te drukken, wordt de inhoud van de spuit direct in de mond gebracht. Breng de spuit in aan de zijkant van de mond of op de tong.

Indien nodig, veeg de buitenkant van de spuit af met een droge tissue en gooi de gebruikte tissue onmiddellijk weg. Sluit de fles en plaats de spuit in de speciale dop om te beschermen tegen besmetting en om eventueel morsen van het resterende diergeneesmiddel te vermijden.



Voor de 5 en 15 ml flacons

Hoeveelheid kan worden toegediend met behulp van de 1 ml spuit: 0,05 ml / kg, dat wil zeggen 1 graduatie / kg.

Voor de 30 en 50 ml flacons

Hoeveelheid kan worden toegediend met behulp van de 2 ml spuit: 0,1 ml / 2 kg, dat wil zeggen 1 graduatie / 2 kg.

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

Bij de hond zijn geen andere ongewenste effecten geconstateerd na een enkele orale dosering van 6 maal de aanbevolen dosering dan diegene die geconstateerd zijn bij de aanbevolen behandeling. Buiten de effecten die geconstateerd zijn bij de aanbevolen dosering, kwamen de volgende ongewenste reacties voor in geval van een overdosering van 4 x de aanbevolen dosering voor een periode van 3 maanden of meer: hyperkeratosie, met name op de oorschelpen, callusachtige laesies aan de voetzolen, gewichtsafname of verminderde gewichtstoename, hypertrichose, verhoging van de erythrocyt sedimentatie waarde, dalende eosinofiel waarden. Frequentie en ernst van deze tekenen zijn dosis afhankelijk. Er is geen specifiek antidotum bekend en in gevallen van overdosering moet de hond symptomatisch worden behandeld. De tekenen zijn omkeerbaar binnen 2 maanden na het stoppen van de behandeling.

4.11 Wachtijd(en)

Niet van toepassing.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

Farmacotherapeutische groep: Antineoplastische en immunomodulerende agentia, immunosuppressiva, calcineurine-remmers, ciclosporine.

ATCvet-code: QL04AD01

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Ciclosporine (ook bekend als cyclosporin, cyclosporine, cyclosporine A, CsA) is een selectieve immunosuppressor. Het is een cyclisch polypeptide bestaande uit 11 aminozuren, heeft een moleculair gewicht van 1203 dalton en werkt specifiek en omkeerbaar op T-lymfocyten.

Ciclosporine vertoont een ontstekingsremmende en jeukstillende werking bij de behandeling van atopische dermatitis. Ciclosporine onderdrukt met name de antigeen specifieke T-lymfocyt activatie door het onderdrukken van IL-2 productie en de afgifte van andere door T-cel geproduceerde cytokinen. Ciclosporine heeft ook het vermogen om de aanwezige antigene functie van het immuun systeem van de huid te onderdrukken.

Op dezelfde wijze blokkeert het de rekrutering en activering van eosinofiele cellen, de productie van cytokinen door keratinocyten, de functie van de cellen van Langerhans, de degranulatie van mastcellen en daardoor het vrijkomen van histamine en ontstekings- bevorderende cytokinen. Ciclosporine onderdrukt de haematopoëse niet en heeft geen effect op het functioneren van de fagocyten.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Absorptie

De biologische beschikbaarheid van ciclosporine is circa 35%. De piek plasmaconcentratie wordt binnen 1 tot 2 uur bereikt. Indien ciclosporine wordt toegediend aan nuchtere dieren is de biologische beschikbaarheid beter en minder onderhevig aan individuele variaties dan wanneer ciclosporine wordt toegediend tijdens de maaltijden.

Distributie

In honden is het distributievolume ongeveer 7,8 l/kg. Ciclosporine wordt wijd verspreid naar alle weefsels.

Wanneer de hond een herhaalde dagelijkse hoeveelheid krijgt toegediend is de ciclosporine concentratie in de huid een aantal malen hoger dan in het bloed.

Metabolisme

Ciclosporine wordt hoofdzakelijk gemetaboliseerd in de lever door cytochroom P 450 (CYP 3A 4) en daarnaast ook in het maagdarmkanaal. Metabolisatie vindt voornamelijk plaats in de vorm van hydroxylering en demethylering dat leidt tot metabolieten met weinig of geen activiteit.

Ongeveer 25% van de in het bloed circulerende concentraties is onveranderd ciclosporine gedurende de eerste 24 uur.

Eliminatie

Eliminatie vindt voornamelijk plaats via de faeces. Slechts 10% wordt uitgescheiden via de urine, meestal in de vorm van metabolieten. Er werd geen significante accumulatie waargenomen in het bloed van de hond bij behandeling gedurende een jaar.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

all-rac- α -tocopherol (E307)
ethanol, watervrij (E1510)
propyleenglycol (E1520)
Macroglycerol hydroxystearaat
Glycerol monolinoleaat

6.2 Belangrijke onverenigbaarheden

Aangezien er geen onderzoek is verricht naar de verenigbaarheid, mag het diergeneesmiddel niet met andere diergeneesmiddelen worden gemengd.

6.3 Houdbaarheidstermijn

Houdbaarheid van het diergeneesmiddel in de verkoopverpakking: 30 maanden.

Houdbaarheid na eerste opening van de primaire verpakking: 3 maanden.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaar de fles in de buitenverpakking.

Niet in de koelkast bewaren.

Het diergeneesmiddel bevat vetcomponenten van natuurlijke origine die bij lage temperaturen kunnen stollen. Een geleïachtige structuur kan ontstaan bij een temperatuur onder de 20°C die echter omkeerbaar is bij een temperatuur tot aan 25°C. Dit heeft echter geen invloed op de kwaliteit van het diergeneesmiddel.

6.5 Aard en samenstelling van de primaire verpakking

Een amberkleurige glazen fles Type III, afgesloten met een kindveilige verzegelde HDPE schroefdop, voorzien van een transparante LDPE inzet, plus een spuit voor oraal gebruik (transparante natuurlijke polypropyleen vat en witte HDPE zuiger) met een witte polypropyleen dop.

5 ml fles met 1 ml doseerspuit voor oraal gebruik in een kartonnen doos

15 ml fles met 1 ml doseerspuit voor oraal gebruik in een kartonnen doos

30 ml fles met 2 ml doseerspuit voor oraal gebruik in een kartonnen doos

50 ml fles met 2 ml doseerspuit voor oraal gebruik in een kartonnen doos

Het kan voorkomen dat niet alle verpakkingsgrootten in de handel worden gebracht.

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

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

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

Ceva Santé Animale B.V.

Tiendweg 8 c

2671 SB Naaldwijk

Nederland

8. NUMMER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

REG NL 114378

9. DATUM EERSTE VERGUNNINGVERLENING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste vergunningverlening: 22 september 2015

Datum van laatste verlenging: 24 september 2019

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

30 december 2019

KANALISATIE

UDA.

BIJLAGE II
ETIKETTERING EN BIJSLUITER

A. ETIKETTERING

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD**Kartonnen doos****1. BENAMING VAN HET DIERGENEESMIDDEL**

Modulis 100mg/ml orale oplossing voor honden

Ciclosporine

2. GEHALTE AAN WERKZAME BESTANDDELEN

Ciclosporine 100 mg/ml

3. FARMACEUTISCHE VORM

Orale oplossing

4. VERPAKKINGSGROOTTE

5 ml

15 ml

30 ml

50 ml

5. DOELDIERSOORT(EN) WAARVOOR HET DIERGENEESMIDDEL BESTEMD IS

Hond

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

Lees vóór gebruik de bijsluiter.

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

Lees vóór gebruik de bijsluiter.

10. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP {maand/jaar}

Na openen, gebruiken voor.....

Houdbaarheid na eerste opening van de primaire verpakking: 3 maanden.

11. BIJZONDERE BEWAARVOORSCHRIFTEN

Niet in de koelkast bewaren.

Bewaar de fles in de buitenverpakking.

**12. SPECIALE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-
GEBRUIKTE DIERGENEESMIDDELEN OF EVENTUELE RESTANTEN HIERVAN**

Verwijdering: lees de bijsluiter.

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

Uitsluitend voor diergeneeskundig gebruik.

UDA

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

Buiten het zicht en bereik van kinderen bewaren.

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

Ceva Santé Animale B.V.

Tiendweg 8 c

2671 SB Naaldwijk

Nederland

16. NUMMER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

REG NL 114378

17. PARTIJNUMMER FABRIKANT

Lot

MINIMALE GEGEVENS DIE OP KLEINE VERPAKKINGSEENHEDEN MOETEN WORDEN VERMELD**1. BENAMING VAN HET DIERGENEESMIDDEL**

Modulis 100 mg/ml orale oplossing voor honden

Ciclosporine

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

Ciclosporine 100 mg/ml

3. SAMENSTELLING PER GEWICHT, PER VOLUME OF AANTAL EENHEDEN

5 ml

15 ml

30 ml

50 ml

4. TOEDIENINGSWEG(EN)

Oraal gebruik.

5. WACHTTIJD(EN)**6. PARTIJNUMMER**

Lot:

7. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP {maand/jaar}

Na openen, gebruiken voor.....

Na openen gebruiken binnen 3 maanden. .

8. VERMELDING “UITSLUITEND VOOR DIERGENEESKUNDIG GEBRUIK”

Uitsluitend voor diergeneeskundig gebruik.

UDA

9. NUMMER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

REG NL 114378

B. BIJSLUITER

BIJSLUITER
Modulis 100mg/ml orale oplossing voor honden

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

Houder van de vergunning voor het in de handel brengen:

Ceva Santé Animale B.V.
Tiendweg 8 c
2671 SB Naaldwijk
Nederland

Fabrikant verantwoordelijk voor vrijgifte:

Ceva Santé Animale	Laboratoires Biové
Boulevard de la Communication	3 rue de Lorraine
Zone Autoroutière, 53950 Louverné	62510 Arques
Frankrijk	Frankrijk

2. BENAMING VAN HET DIERGENEESMIDDEL

Modulis 100 mg/ml orale oplossing voor honden
Ciclosporine

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

Elke ml bevat:

Werkzame bestanddelen:

Ciclosporine	100 mg
--------------	--------

Hulpstoffen:

All-rac- α -tocoferol (E307)	1 mg
-------------------------------------	------

Orale oplossing.

Heldere tot lichtgele opalescente oplossing

4. INDICATIE(S)

Voor de behandeling van chronische gevallen van atopische dermatitis bij honden.

Dit is een soort allergische huidziekten bij honden en wordt veroorzaakt door allergenen zoals huisstofmijt of pollen. Deze stimuleren een overdreven immuunreactie.

Ciclosporine vermindert de ontsteking en jeuk samenhangend met atopische dermatitis.

5. CONTRA-INDICATIES

Niet gebruiken bij overgevoeligheid voor ciclosporine of voor één van de hulpstoffen.

Niet gebruiken bij honden jonger dan 6 maanden of met een lichaamsgewicht van minder dan 2 kg.

Niet gebruiken in geval van een historie van kwaadaardige afwijkingen of progressieve kwaadaardige afwijkingen.

Niet vaccineren met een levend vaccin gedurende de behandeling, of binnen twee weken voor of na de behandeling. (Zie ook rubriek “Speciale voorzorgsmaatregelen bij gebruik” en rubriek “Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie”.)

6. BIJWERKINGEN

Gastro-intestinale stoornissen, zoals braken werden zelden gemeld in spontane meldingen. Diarree, lusteloosheid, anorexia, tandvleesaandoening en oorschelpirritatie werden zeer zelden gemeld in spontane meldingen.

Deze verschijnselen zijn mild en van tijdelijke aard en in het algemeen is stoppen van de behandeling niet nodig.

Zeer zelden is diabetes mellitus waargenomen, deze werd , voornamelijk bij West highland white terriers gemeld in spontane meldingen.

Slijmige of zachte ontlasting werd vaak waargenomen tijdens de ontwikkelingsstudies en niet in de spontane farmacovigilantie rapporten. Hyperactiviteit, huidlaesies zoals wratvormige laesies of verandering van de vacht, spierzwakte of spierkrampen werden soms waargenomen tijdens de ontwikkelingsstudies en niet in de spontane farmacovigilantie studies. Deze effecten verdwijnen meestal spontaan na stopzetting van de behandeling.

Voor het onderwerp kwaadaardige afwijkingen, zie rubriek “Contra-indicaties” en rubriek “Speciale voorzorgsmaatregelen bij gebruik.”

De frequentie van bijwerkingen wordt als volgt gedefinieerd:

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

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

Als alternatief kunt u dit rapporteren via uw nationaal meldsysteem.

7. DOELDIERSOORT

Hond.

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

Voor oraal gebruik.

Voordat de behandeling wordt gestart, dient er een evaluatie van alle alternatieve behandelingsopties gemaakt te worden.

De gemiddeld aanbevolen dosering van ciclosporine is 5 mg/kg lichaamsgewicht overeenkomend met 0,5 ml oplossing per 10 kg lichaamsgewicht.

Het diergeneesmiddel wordt in het begin dagelijks gegeven tot een bevredigende klinische verbetering is geconstateerd. In het algemeen is dit het geval binnen 4 weken.

Wanneer binnen de eerste 8 weken geen verbetering is bereikt moet de behandeling worden stopgezet. Wanneer de klinische tekenen van atopische dermatitis naar tevredenheid onder controle zijn kan de oplossing om de andere dag worden toegediend als onderhoudsdosering.

De dierenarts moet een klinische beoordeling uitvoeren met regelmatige intervallen en de doseringsfrequentie aanpassen, gebaseerd op de reeds verworven klinische respons.

In sommige gevallen wanneer de klinische tekenen onder controle zijn met een om de dag dosering kan de dierenarts besluiten om het diergeneesmiddel iedere 3 tot 4 dagen toe te dienen.

De laagste effectieve doseringsfrequentie moet worden gebruikt om de remissie van klinische symptomen te behouden. Een bijkomende behandeling (b.v. gemedicineerde shampoos, vetzuren) kan worden overwogen voordat het doseringsinterval wordt verminderd. De honden moeten regelmatig opnieuw geëvalueerd worden en alternatieve behandelingsopties opnieuw worden bekeken.

De behandeling kan worden gestopt wanneer de klinische tekenen onder controle zijn. Bij terugkeer van de klinische tekenen, moet de behandeling worden voortgezet met een dagelijkse dosering, en in sommige gevallen zal een herhaalde behandelingskuur nodig kunnen zijn.

9. AANWIJZINGEN VOOR EEN JUISTE TOEDIENING

Het diergeneesmiddel moet ten minste 2 uur voor of na het voeren worden toegediend.

Het diergeneesmiddel wordt direct in de bek toegediend.

Gebruiksaanwijzing

Duw de dop naar beneden en draai tegelijkertijd de schroefdop open.

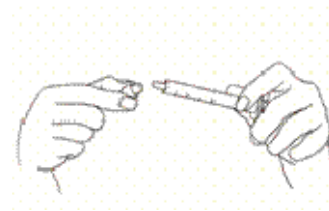
Plaats de doseerspuit in de plastic adapter.



Draai de fles / spuit ondersteboven en trek de zuiger langzaam naar beneden totdat de witte lijn op de zuiger correspondeert met de door de dierenarts voorgeschreven dosis. De spuit is gegradueerd in kg en ml.

Door de zuiger in te drukken, wordt de inhoud van de spuit direct in de mond gebracht. Breng de spuit in aan de zijkant van de mond of op de tong.

Indien nodig, veeg de buitenkant van de spuit af met een droge tissue en gooi de gebruikte tissue onmiddellijk weg. Sluit de fles en plaats de spuit in de speciale dop om te beschermen tegen besmetting en om eventueel morsen van het resterende diergeneesmiddel te vermijden.

**Voor de 5 en 15 ml flacons**

Hoeveelheid kan worden toegediend met behulp van de 1 ml spuit: 0,05 ml / kg, dat wil zeggen 1 graduatie / kg.

Voor de 30 en 50 ml flacons

Hoeveelheid kan worden toegediend met behulp van de 2 ml spuit: 0,1 ml / 2 kg, dat wil zeggen 1 graduatie / 2 kg.

10. WACHTTIJD(EN)

Niet van toepassing.

11. BIJZONDERE BEWAARVOORSCHRIFTEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen bewaren.

Bewaar de fles in de buitenverpakking.

Verwijder resterend diergeneesmiddel 3 maanden na opening.

Dit diergeneesmiddel niet gebruiken na de uiterste gebruiksdatum vermeld op het etiket en de doos na {EXP}. De uiterste gebruiksdatum verwijst naar de laatste dag van de maand.

Niet in de koelkast bewaren.

Het diergeneesmiddel bevat vetcomponenten van natuurlijke origine die bij lage temperaturen kunnen stollen. Een geleachtige structuur kan ontstaan bij een temperatuur onder de 20°C die echter omkeerbaar is bij een temperatuur tot aan 25°C. Dit heeft echter geen invloed op de kwaliteit van het diergeneesmiddel.

12. SPECIALE WAARSCHUWING(EN)Speciale waarschuwingen voor elke doeldiersoort

Het gebruik van andere maatregelen en/of behandeling om matige tot ernstige pruritus te beheersen dient in overweging genomen te worden bij het starten van de behandeling met ciclosporine.

Speciale voorzorgsmaatregelen voor gebruik bij dieren

Klinische verschijnselen van atopische dermatitis zoals jeuk en ontsteking van de huid zijn niet specifiek voor deze ziekte. Daarom moeten andere oorzaken van dermatitis zoals een besmetting met ectoparasieten, andere allergieën die dermatologische tekenen geven (b.v. dermatitis als gevolg van vlooienallergie of voedselallergie) of bacteriële en schimmelinfecties worden uitgesloten voordat met de behandeling wordt gestart. Het is een goede gewoonte om voor en gedurende de behandeling van atopische dermatitis vlooienbesmettingen te behandelen.

Het wordt aanbevolen om bacteriële- en schimmelinfecties te behandelen voordat het diergeneesmiddel wordt toegediend.

Daarentegen zijn , infecties die voorkomen gedurende de behandeling zijn niet perse een reden om de behandeling stop te zetten, tenzij de infectie zeer ernstig is.

Voor de behandeling is een compleet klinisch onderzoek noodzakelijk. Aangezien ciclosporine de T-lymfocyten onderdrukt, maar desondanks en hoewel ciclosporine geen tumoren veroorzaakt, kan het leiden tot een hogere incidentie van klinisch duidelijk aanwezige kwaadaardige afwijkingen vanwege de afname van de antitumor immuunrespons.

Indien lymfadenopathie wordt waargenomen tijdens de behandeling met ciclosporine moet dit regelmatig gecontroleerd worden.

Bij laboratoriumdieren beïnvloedt ciclosporine de circulerende insuline niveaus en veroorzaakt het een toename van glycemie. Wanneer vermoedelijke signalen worden waargenomen van diabetes mellitus, moet het effect van de behandeling op glycemie regelmatig worden gecontroleerd.

Wanneer na toediening van het diergeneesmiddel symptomen worden waargenomen suggestief voor diabetes mellitus, zoals polyurie of polydipsie moet de dosis worden verminderd of gestopt en diergeneeskundige hulp worden gezocht.

Het gebruik van ciclosporine wordt niet geadviseerd bij diabetische honden.

Controleer nauwkeurig de creatinine niveaus van honden met ernstige nier insufficiëntie.

Speciale aandacht moet gegeven worden aan vaccinaties. Behandeling met het diergeneesmiddel kan de werkzaamheid van vaccinaties verstoren. In het geval van geïnactiveerde vaccins, wordt het niet aanbevolen om te vaccineren gedurende de behandeling, of binnen twee weken voor of na toediening van het diergeneesmiddel. Voor levende vaccins zie ook rubriek "Contra-indicaties".

Het wordt niet aanbevolen om gelijktijdig andere immuunsuppressieve agentia toe te dienen.

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

Accidentele ingestie van dit product kan leiden tot misselijkheid en/of braken. Om accidentele ingestie te voorkomen, dient het product gebruikt en bewaard te worden buiten het bereik van kinderen. Laat een gevulde spuit niet in de buurt van kinderen achter. In geval van accidentele ingestie, in het bijzonder door kinderen, dient onmiddellijk een arts te worden geraadpleegd en de bijsluiter of het etiket te worden getoond.

Ciclosporine kan overgevoeligheidsreacties (allergische reacties) veroorzaken. Personen met een bekende overgevoeligheid voor ciclosporine moeten contact met het diergeneesmiddel vermijden. Irritatie van de ogen is onwaarschijnlijk. Vermijd contact met de ogen, als voorzorgsmaatregel. In geval van contact, grondig spoelen met schoon water. Was de handen en blootgestelde huid na het gebruik.

Gebruik tijdens dracht, lactatie of leg:

De veiligheid van het geneesmiddel is niet onderzocht bij mannelijke fokdieren of bij drachtige of lacterende teven. Daar zulke studies bij de hond ontbreken, is het aanbevolen het geneesmiddel alleen toe te dienen aan fokdieren overeenkomstig de baten/risicobeoordeling door de behandelend dierenarts. Ciclosporine passeert de placenta wand en wordt uitgescheiden via de melk. Het behandelen van lacterende teven wordt daarom niet aanbevolen.

Interactie met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie:

Er zijn verschillende stoffen bekend die de enzymen, betrokken bij het metaboliseren van ciclosporine, competitief onderdrukken of induceren, met name het cytochroom P450 (CYP 3A 4). In bepaalde klinische gevallen kan een aangepaste dosering van het diergeneesmiddel nodig zijn. Het is bekend dat ketoconazole bij gebruik in de hond in een dosering van 5-10 mg/kg de concentratie van ciclosporine in het bloed kan vervijfvoudigen. Dit effect wordt klinisch relevant geacht.

Tijdens gelijktijdig gebruik van ketoconazole en ciclosporine moet de dierenarts er in de praktijk rekening mee houden het interval van de behandeling te verdubbelen wanneer de hond dagelijks krijgt toegediend. Macroliden zoals erythromycine kunnen de plasma concentraties van ciclosporine tot tweemaal toe verhogen. Sommige cytochroom P450 inductoren, anticonvulsiva en antibiotica (b.v. trimethoprim/sulfadimidine) kunnen de plasma concentratie van ciclosporine verlagen.

Ciclosporine is een substraat en een inhibitor van de MDR1 P-glycoproteïne drager. Daardoor kan het gelijktijdig toedienen van ciclosporine met P-glycoproteïne substraten, zoals macrocyclische lactonen (b.v. ivermectin en milbemycine) de uitstroom van dergelijke medicijnen vanuit bloed-hersen barrière cellen verminderen hetgeen potentieel kan leiden tot verschijnselen van toxiciteit van het Centraal zenuwstelsel.

Door ciclosporine kan de nefrotoxiciteit van aminoglycoside-antibiotica en trimethoprim toenemen.

Het gelijktijdig toedienen van ciclosporine met deze actieve ingrediënten wordt niet aanbevolen.

Speciale aandacht gaat uit naar vaccinaties (zie ook rubriek “Contra-indicaties” en rubriek “Speciale voorzorgsmaatregelen bij gebruik”). Gelijktijdig gebruik van immuunsuppressieve agentia: zie rubriek “Speciale voorzorgsmaatregelen bij gebruik”.

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

Bij de hond zijn geen andere ongewenste effecten geconstateerd na een enkele orale dosering van 6 maal de aanbevolen dosering dan diegene die geconstateerd zijn bij de aanbevolen behandeling.

Buiten de effecten die geconstateerd zijn bij de aanbevolen dosering, kwamen de volgende ongewenste reacties voor in geval van een overdosering van 4 x de aanbevolen dosering voor een periode van 3 maanden of meer: hyperkeratosie, met name op de oorschelpen, callusachtige laesies aan de voetzolen, gewichtsafname of verminderde gewichtstoename, hypertrichose, verhoging van de erythrocyt sedimentatie waarde, dalende eosinofiel waarden. Frequentie en ernst van deze tekenen zijn dosis afhankelijk. Er is geen specifiek antidotum bekend en in gevallen van overdosering moet de hond symptomatisch worden behandeld. De tekenen zijn omkeerbaar binnen 2 maanden na het stoppen van de behandeling.

Onverenigbaarheden:

Aangezien er geen onderzoek is verricht naar de verenigbaarheid, mag het diergeneesmiddel niet met andere diergeneesmiddelen worden gemengd.

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

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

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

30 december 2019

15. OVERIGE INFORMATIE

5 ml fles met 1 ml doseerspuit voor orale toediening in een kartonnen doos

15 ml fles met 1 ml doseerspuit voor orale toediening in een kartonnen doos

30 ml fles met 2 ml doseerspuit voor orale toediening in een kartonnen doos

50 ml fles met 2 ml doseerspuit voor orale toediening in een kartonnen doos

Het kan voorkomen dat niet alle verpakkingsgrootten in de handel worden gebracht.

Voor alle informatie over dit diergeneesmiddel kunt u contact opnemen met de lokale vertegenwoordiger van de houder van de vergunning voor het in de handel brengen.

KANALISATIE
UDA