**PŘÍLOHA I**

**SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU**

**1. NÁZEV VETERINÁRNÍHO LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

Modulis 100 mg/ml perorální roztok pro psy

**2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ**

Každý ml obsahuje:

**Léčivá látka:**

Ciclosporinum 100 mg

**Pomocné látky:**

Tokoferol-alfa (E 307) 1,00 mg

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

**3. LÉKOVÁ FORMA**

Perorální roztok

Bezbarvý až nažloutlý opaleskující roztok. Může být pozorován závoj, drobné vločky nebo mírný sediment.

**4. KLINICKÉ ÚDAJE**

**4.1 Cílové druhy zvířat**

Psi.

**4.2 Indikace s upřesněním pro cílový druh zvířat**

Léčba chronických projevů atopické dermatitidy u psů.

**4.3 Kontraindikace**

Nepoužívat v případě přecitlivělosti na cyklosporin nebo na některou z pomocných látek.

Nepoužívat u psů mladších než šest měsíců, nebo o hmotnosti nižší než 2 kg.

Nepoužívat u případů s anamnézou nádorových onemocnění nebo probíhajících nádorových onemocnění.

V průběhu léčby nebo v průběhu dvou týdnů před zahájením léčby nebo po jejím ukončení nevakcinujte ošetřované zvíře živými vakcínami (viz také body 4.5 „Zvláštní opatření pro použití“

a 4.8 „Interakce s dalšími léčivými přípravky a další formy interakce“).

**4.4 Zvláštní upozornění pro každý cílový druh**

 Při zahájení léčby cyklosporinem by mělo být zváženo použití dalších opatření a/nebo léčby k potlačení středního až silného svědění.

**4.5 Zvláštní opatření pro použití**

Zvláštní opatření pro použití u zvířat

Klinické příznaky atopické dermatitidy, jako je svědění a zánět kůže nejsou pro toto onemocnění specifické, a proto musí být před zahájením léčby vyloučeny jiné příčiny zánětu kůže jako je napadení zevními parazity, jiné alergie, které vyvolávají kožní příznaky (např. alergie na bleší kousnutí nebo na krmivo) nebo bakteriální a plísňové infekce. Před léčbou a během léčby atopické dermatitidy se doporučuje léčit napadení blechami.

Před podáním tohoto veterinárního léčivého přípravku se doporučuje nejprve vyléčit bakteriální a mykotické infekce.

Nicméně, infekce, které se vyskytnou v průběhu léčby, nejde-li o závažné infekce, nejsou nutně důvodem pro ukončení podávání přípravku.

Před zahájením léčby se musí provést kompletní klinické vyšetření. Protože cyklosporin inhibuje T-lymfocyty, a přestože nevyvolá vznik nádorů, může jeho použití vést ke zvýšené incidenci klinických zhoubných nádorových onemocnění v důsledku snížení protinádorové imunitní odpovědi.

Lymfadenopatie pozorována při léčbě cyklosporinem by měla být pravidelně sledována.

U laboratorních zvířat může cyklosporin ovlivňovat hladiny inzulínu v krvi a zvyšovat hodnoty glykémie. V případě výskytu příznaků poukazujících na diabetes mellitus, musí být sledován účinek léčby glykémie. Pokud se v souvislosti s použitím přípravku pozorují příznaky diabetes mellitus, např. polyurie nebo polydipsie, je nutné snížit podávanou dávku nebo ukončit podávání přípravku a vyhledat lékařskou pomoc. Nedoporučuje se podávat cyklosporin u psů s diabetes mellitus.

U psů s těžkou nedostatečností ledvin musí být pečlivě monitorována hladina kreatininu.

Zvláštní pozornost musí být věnována vakcinaci. Léčba tímto veterinárním léčivým přípravkem může ovlivnit účinnost vakcinace. V případě inaktivovaných vakcín se nedoporučuje vakcinovat v průběhu léčby nebo v období dvou týdnů před zahájením léčby nebo po jejím ukončení. Pro živé vakcíny viz také bod 4.3 „Kontraindikace“.

Nedoporučuje se současně používat jiná imunosupresiva.

Zvláštní opatření určené osobám, které podávají veterinární léčivý přípravek zvířatům

Náhodné požití tohoto přípravku může vést k nevolnosti a/nebo zvracení. Aby se zabránilo náhodnému požití, musí být přípravek používán a uchováván mimo dosah dětí. Nenechávejte naplněnou stříkačku v přítomnosti dětí bez dozoru. V případě náhodného požití, zejména dítětem, vyhledejte ihned lékařskou pomoc a ukažte příbalovou informaci nebo etiketu praktickému lékaři.

Cyklosporin může spustit hypersenzitivní (alergické) reakce. Lidé se známou přecitlivělostí na cyklosporin by se měli vyhnout kontaktu s veterinárním léčivým přípravkem.

Podráždění očí je nepravděpodobné. Jako preventivní opatření se vyvarujte kontaktu s očima. V případě kontaktu důkladně opláchněte čistou vodou. Po použití si umyjte ruce a potřísněnou pokožku.

**4.6 Nežádoucí účinky (frekvence a závažnost)**

Ve spontánních hlášeních byly vzácně hlášeny gastrointestinální poruchy, jako je zvracení. Velmi vzácně byl ve spontánních hlášeních hlášen výskyt průjmu, letargie, anorexie, onemocnění dásní a zánětu ušních boltců.

Tyto příznaky jsou mírné a přechodné a obvykle nevyžadují ukončení léčby.

Velmi vzácně byl ve spontánních hlášeních hlášen diabetes mellitus, zejména u jedinců plemene west highland white teriér.

Výskyt mukoidního nebo měkkého trusu byl běžně pozorován během vývojových studií, ale nebyl zaznamenán ve spontánních farmakovigilančních hlášeních.

Méně často byly během vývojových studií pozorovány hyperaktivita, kožní léze, jako jsou veruciformní léze nebo změna srsti, slabost svalů nebo svalové křeče. Tyto příznaky ale nebyly hlášeny ve spontánních farmakovigilančních hlášeních. Uvedené účinky obvykle samovolně vymizí po ukončení léčby.

Pokud jde o výskyt zhoubných nádorových onemocnění, viz body 4.3 „Kontraindikace“ a 4.5 „Zvláštní opatření pro použití“.

Četnost nežádoucích účinků je charakterizována podle následujících pravidel:

- velmi časté (nežádoucí účinek(nky) se projevil(y) u více než 1 z 10 ošetřených zvířat)

- časté (u více než 1, ale méně než 10 ze 100 ošetřených zvířat)

- neobvyklé (u více než 1, ale méně než 10 z 1000 ošetřených zvířat)

- vzácné (u více než 1, ale méně než 10 z 10000 ošetřených zvířat)

- velmi vzácné (u méně než 1 z 10000 ošetřených zvířat, včetně ojedinělých hlášení).

**4.7 Použití v průběhu březosti, laktace nebo snášky**

U laboratorních zvířat při dávkách, které vyvolávají maternotoxické účinky (u potkanů při 30 mg/kg

ž. hm. a u králíků při dávce 100 mg/kg ž. hm.) byl cyklosporin embryo- a fetotoxický, s projevy zvýšené pre- a postnatální mortality a snížení hmotnosti plodů spolu s opožděným vývojem kostry.

V rozsahu dobře tolerovaných dávek (u potkanů až 17 mg/kg ž. hm. a u králíků až 30 mg/kg ž. hm.) nevykazoval cyklosporin embryoletální nebo teratogenní účinky. Bezpečnost přípravku nebyla zkoumána u chovných psů (samců) ani u březích a laktujících fen. Z důvodu absence těchto studií u psů je doporučeno, aby se přípravek u chovných psů používal pouze po zvážení poměru terapeutického prospěchu a rizika příslušným veterinárním lékařem.

Cyklosporin prochází placentou a je vylučován mlékem. Proto se léčba u kojících fen nedoporučuje.

**4.8 Interakce s dalšími léčivými přípravky a další formy interakce**

Je známo, že různé látky kompetitivně inhibují nebo indukují enzymy zapojené do metabolismu cyklosporinu, zejména cytochrom P450 (CYP 3A 4). V některých klinicky odůvodněných případech může být nutná úprava dávkování veterinárního léčivého přípravku. Je prokázáno, že ketokonazol v dávce 5–10 mg/kg zvyšuje krevní koncentrace cyklosporinu u psů až pětinásobně, což je považováno za klinicky významný účinek. Při současném podávání ketokonazolu a cyklosporinu by měl veterinární lékař zvážit jako praktické opatření zdvojnásobení intervalu léčby, pokud je pes
v léčebném režimu, kdy je přípravek podáván každý den.

Makrolidová antibiotika jako erythromycin mohou zvyšovat plazmatické hladiny cyklosporinu až dvojnásobně.

Některé induktory cytochromu P450, antikonvulziva a antimikrobika (např. trimethoprim/sulfadimidin) mohou snižovat plazmatickou koncentraci cyklosporinu.

Cyklosporin je substrátem a inhibitorem transportéru MDR1 P-glykoproteinu. Současné podávání cyklosporinu se substráty P-glykoproteinů, např. s makrocyklickými laktony (např. ivermektin a milbemycin), může proto snižovat účinnost efluxu těchto léčiv z buněk hematoencefalické bariéry, což může vést ke vzniku příznaků toxických neuropatií CNS.

Cyklosporin může zvyšovat nefrotoxicitu aminoglykosidových antibiotik a trimethoprimu. Současné užívání cyklosporinu s těmito léčivými látkami se nedoporučuje.

Zvláštní pozornost se musí věnovat vakcinaci (viz body 4.3 „Kontraindikace“ a 4.5 „Zvláštní opatření pro použití“). Současné použití imunosupresiv: viz bod 4.5 „Zvláštní opatření pro použití“.

**4.9 Podávané množství a způsob podání**

Pro perorální podání.

Před zahájením léčby by mělo být provedeno vyhodnocení všech alternativních možností léčby.

Střední doporučená dávka cyklosporinu je 5 mg na kg ž. hm.; to odpovídá 0,5 ml roztoku na 10 kg

ž. hm.

Veterinární léčivý se na počátku léčby podává jedenkrát denně, dokud není pozorováno uspokojivé klinické zlepšení. Tento účinek se obvykle dostaví v průběhu 4 týdnů. Pokud se během prvních 8 týdnů nedostaví žádná klinická odezva, měla by být léčba ukončena.

Jakmile je dosaženo dostatečného ústupu klinických projevů atopické dermatitidy, lze následně přípravek podávat dále každý druhý den jako udržovací dávku. Veterinární lékař by měl v pravidelných intervalech hodnotit klinický stav pacienta a podle dosažené klinické odpovědi upravovat frekvenci podávání přípravku.

V některých případech, kdy je dosaženo klinického ústupu příznaků při dávkování každý druhý den, může veterinární lékař rozhodnout o režimu podávání přípravku každý 3. až 4. den. Pro udržení remise klinických příznaků by měla být použita nejnižší efektivní frekvence podávání přípravku.

Před snížením frekvence podávání přípravku může být zvážena doplňková léčba (např. medikované šampony, esenciální mastné kyseliny).

Stav pacientů by měl být pravidelně znovu hodnocen a možnosti alternativní léčby posuzovány. Léčbu je možné ukončit, jakmile klinické příznaky ustoupí. Při recidivě klinických příznaků by léčba měla být znovu zahájena v režimu dávkování jedenkrát denně a v některých případech mohou být nutné opakované léčebné cykly.

Veterinární léčivý přípravek by měl být podáván nejméně 2 hodiny před nebo po krmení.

Přípravek by měl být podáván přímo do dutiny ústní psa.

**Pokyny pro použití**

Zatlačte na šroubovací uzávěr a odšroubujte jej.

Vložte aplikátor určený pro dávkování přípravku do plastové zátky uzpůsobené k odběru přípravku z lahvičky.

Otočte lahvičku/aplikátor dnem vzhůru a pomalu táhněte za píst, dokud bílá linka na pístu neodpovídá dávce stanovené Vaším veterinárním lékařem. Aplikátor je kalibrovaný v kg a v ml.



Tlakem na píst vyprázdněte obsah aplikátoru přímo do dutiny ústní.

Aplikátor při podávání přípravku umístěte buď na stranu dutiny ústní, nebo na jazyk.

Pokud je to nutné, otřete vnější povrch aplikátoru suchým ubrouskem a použitý ubrousek neprodleně neškodně odstraňte. Uzavřete lahvičku a aplikátor uzavřete k tomuto účelu vyhrazeným uzávěrem k zabránění kontaminace a úniku zbytku přípravku.



**Pro lahvičky o objemu 5 a 15 ml**

Podávaný objem za použití aplikátoru o objemu 1 ml: 0,05 ml/kg, tj. 1 dílek/kg

**Pro lahvičky o objemu 30 a 50 ml**

Podávaný objem za použití aplikátoru o objemu 2 ml: 0,1 ml/2 kg, tj. 1 dílek/2 kg

**4.10 Předávkování (symptomy, první pomoc, antidota), pokud je to nutné**

U psů nebyly po podání jednorázové perorální dávky až 6tinásobně převyšující doporučenou dávku pozorovány žádné jiné nežádoucí účinky, než ty, které jsou pozorovány po doporučené léčebné dávce.

Kromě účinků pozorovaných po aplikaci doporučeného dávkování byly hlášeny následující nežádoucí účinky, pozorované při předávkování po dobu 3 měsíců nebo déle v dávkách 4krát překračujících střední doporučenou dávku: oblasti hyperkeratózy, zejména na ušních boltcích, zrohovatělé léze na polštářcích, úbytek hmotnosti nebo snížení přírůstků hmotnosti, hypertrichóza, zvýšená sedimentace erytrocytů, snížení hodnot eozinofilů. Frekvence a závažnost těchto nežádoucích účinků je závislá na dávce.

Neexistuje žádné specifické antidotum, v případě příznaků předávkování je třeba psa léčit symptomaticky. Příznaky vymizí během 2 měsíců po ukončení léčby.

**4.11 Ochranná(é) lhůta(y)**

Není určeno pro potravinová zvířata.

**5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI**

Farmakoterapeutická skupina: cytostatika a imunomodulační léčiva, imunosupresiva, inhibitory kalcineurinu, cyklosporin.

ATCvet kód: QL04AD01.

**5.1 Farmakodynamické vlastnosti**

Cyklosporin (také známý jako cyklosporin A, CsA) je selektivní imunosupresor. Jedná se o cyklický polypeptid skládající se z 11 aminokyselin, který má molekulovou hmotnost 1203 daltonů a působí specificky a reverzibilně na T lymfocyty.

Cyklosporin vykazuje protizánětlivé účinky a tlumí svědění při léčbě atopické dermatitidy. Bylo prokázáno, že cyklosporin přednostně inhibuje aktivaci T-lymfocytů při antigenní stimulaci, a to snížením tvorby IL-2 a dalších cytokinů produkovaných T-buňkami. Cyklosporin má také schopnost inhibovat funkci prezentace antigenu v imunitním systému kůže. Cyklosporin rovněž blokuje mobilizaci a aktivaci eozinofilů, tvorbu cytokinů keratinocyty, funkci Langerhansových buněk, degranulaci žírných buněk, a tedy uvolňování histaminu a prozánětlivých cytokinů.

Cyklosporin nepotlačuje krvetvorbu a nemá žádný vliv na funkci fagocytárních buněk.

**5.2 Farmakokinetické údaje**

Absorpce

Biologická dostupnost cyklosporinu je přibližně 35 %. Maximální plazmatické koncentrace je dosaženo během 1 až 2 hodin. Biologická dostupnost je lepší a méně ovlivněná rozdíly mezi jedinci, jestliže je cyklosporin podáván nalačno ve srovnání s podáváním společně s krmivem.

Distribuce

U psů je distribuční objem přibližně 7,8 l/kg. Cyklosporin je široce distribuován do všech tkání. Po opakovaném každodenním podávání u psů je koncentrace cyklosporinu v kůži několikanásobně vyšší než v krvi.

Metabolizmus

Cyklosporin je metabolizován převážně v játrech cytochromem P450 (CYP 3A 4), ale také ve střevě. Metabolismus probíhá hlavně ve formě hydroxylace a demetylace, což vede k produkci metabolitů, které mají nízkou nebo žádnou aktivitu.

V průběhu prvních 24 hodin představuje přibližně 25% koncentrace cyklosporinu přítomného v krvi jeho nezměněná forma.

Vylučování

Vylučování se děje převážně trusem. Pouze 10 % se vylučuje močí, většinou ve formě metabolitů. U psů léčených po dobu jednoho roku nebyla v krvi pozorována žádná významná akumulace

**6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE**

**6.1 Seznam pomocných látek**

Tokoferol-alfa (E 307)

Bezvodý etanol (E 1510)

Propylenglykol (E 1520)

Glyceromakrogol-hydroxystearát

Glycerol-monolinolát

**6.2 Hlavní inkompatibility**

Studie kompatibility nejsou k dispozici, a proto tento veterinární léčivý přípravek nesmí být mísen s žádnými dalšími veterinárními léčivými přípravky.

**6.3 Doba použitelnosti**

Doba použitelnosti veterinárního léčivého přípravku v neporušeném obalu:

5ml lahvička: 18 měsíců

15ml, 30ml a 50ml lahvičky: 30 měsíců

Doba použitelnosti po prvním otevření vnitřního obalu: 3 měsíce

**6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání**

Uchovávejte lahvičku v krabičce.

Chraňte před chladem.

Přípravek obsahuje tukové složky přírodního původu, které mohou při nižších teplotách tuhnout. Při teplotách nižších než 20 °C může docházet ke vzniku gelu podobné konzistence, která je však při teplotách do 30 °C plně vratná. Mohou být pozorovány drobné vločky nebo mírný sediment. To však neovlivňuje dávkování ani účinnost a bezpečnost přípravku.

**6.5 Druh a složení vnitřního obalu**

Hnědé lahvičky ze skla typu III uzavřené dětským bezpečnostním šroubovacím uzávěrem z vysokohustotního polyetylenu (HDPE) zabezpečeným proti neoprávněné manipulaci a průhlednou zátkou z nízkohustotního polyetylenu (LDPE).

Součástí balení je aplikátor pro perorální podávání (tělo aplikátoru z přirozeně průhledného polypropylenu a pístem z bílého HDPE) s bílým polypropylenovým uzávěrem.

5ml lahvička s 1ml perorálním aplikátorem v kartonové krabičce

15ml lahvička s 1ml perorálním aplikátorem v kartonové krabičce

30ml lahvička s 2ml perorálním aplikátorem v kartonové krabičce

50ml lahvička s 2ml perorálním aplikátorem v kartonové krabičce

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení**.**

**6.6** **Zvláštní opatření pro zneškodňování nepoužitého veterinárního léčivého přípravku nebo odpadu, který pochází z tohoto přípravku**

Všechen nepoužitý veterinární léčivý přípravek nebo odpad, který pochází z tohoto přípravku, musí být likvidován podle místních právních předpisů.

**7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

Ceva Santé Animale

10 Avenue de La Ballastière

33500 Libourne

Francie

**8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)**

96/078/15-C

**9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE**

11. 8. 2015/ 5. 9. 2019

**10 DATUM REVIZE TEXTU**

Srpen 2023

**DALŠÍ INFORMACE**

Veterinární léčivý přípravek je vydáván pouze na předpis.