

BD/2018/REG NL 114841/zaak 643344

DE MINISTER VAN LANDBOUW, NATUUR EN VOEDSELKWALITEIT,

In overeenstemming met de

MINISTER VAN VOLKSGEZONDHEID, WELZIJN EN SPORT,

Gezien het verzoek van Le Vet Beheer B.V. te Oudewater d.d. 25 januari 2018 tot verlenging van de handelsvergunning voor het diergeneesmiddel **Sporimune 50 mg/ml orale oplossing voor katten en honden**, ingeschreven onder nummer **REG NL 114841**;

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 **Sporimune 50 mg/ml orale oplossing voor katten en honden**, ingeschreven onder nummer **REG NL 114841**, van Le Vet Beheer B.V. te Oudewater, wordt verlengd.
2. De handelsvergunning wordt verlengd voor onbepaalde tijd.
3. De eventueel gewijzigde Samenvatting van Productkenmerken behorende bij het diergeneesmiddel **Sporimune 50 mg/ml orale oplossing voor katten en honden**, **REG NL 114841** treft u aan als bijlage I behorende bij dit besluit.
4. De eventueel gewijzigde etikettering- en bijsluiter behorende bij het diergeneesmiddel **Sporimune 50 mg/ml orale oplossing voor katten en honden**, **REG NL 114841** treft u aan als bijlage II behorende bij dit besluit.

BD/2018/REG NL 114841/zaak 643344

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/2018/REG NL 114841/zaak 643344

DE MINISTER VAN LANDBOUW, NATUUR EN VOEDSELKWALITEIT,

namens deze:

Utrecht, 19 december 2018

A handwritten signature in black ink, consisting of stylized, overlapping letters and flourishes, likely representing the name F. Verheijen.

dhr. ir. F. Verheijen
Hoofd Bureau Diergeneesmiddelen

BIJLAGE I
SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET DIERGENEESMIDDEL

SPORIMUNE 50 mg/ml orale oplossing voor katten en honden

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Per ml:

Werkzaam bestanddeel:

Ciclosporine 50 mg

Hulpstoffen:

Ethanol, watervrij (E-1510) 100 mg

all-rac- α -Tocopherolacetaat (E-307) 1,00 mg

Zie rubriek 6.1 voor de volledige lijst van hulpstoffen.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Orale oplossing.

Kleurloze tot gelige olieachtige oplossing

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Doeldierssoorten

Hond en kat.

4.2 Indicaties voor gebruik met specificatie van de doeldierssoorten

Behandeling van chronische gevallen van atopische dermatitis bij honden.

Symptomatische behandeling van chronische allergische dermatitis bij katten.

4.3 Contra-indicaties

Niet gebruiken in geval van overgevoeligheid voor het werkzame bestanddeel 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”.)

Niet gebruiken bij katten die geïnfecteerd zijn met FeLV of FIV.

4.4 Speciale waarschuwingen voor elke diersoort waarvoor het diergeneesmiddel bestemd is

Andere maatregelen en/of behandelingen van matige tot ernstige pruritus dienen in overweging te worden genomen voordat behandeling met cyclosporine wordt gestart.

4.5 Speciale voorzorgsmaatregelen bij gebruik

Speciale voorzorgsmaatregelen voor gebruik bij dieren

Klinische tekenen van atopische dermatitis bij honden en allergische dermatitis bij katten 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 (bijv. vlo allergische dermatitis of voedselallergie) of bacteriële en schimmelinfecties worden uitgesloten voordat met de behandeling wordt gestart. Het is een goede praktijk om voor en gedurende de behandeling van atopische dermatitis vlooieninfestaties te behandelen.

Voorafgaand aan de behandeling moet een volledig klinisch onderzoek plaatsvinden. Het wordt aanbevolen infecties te behandelen voordat het diergeneesmiddel wordt toegediend. Infecties die voorkomen gedurende de behandeling zijn niet perse een reden om de behandeling stop te zetten, tenzij de infectie zeer ernstig is.

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 immunosuppressieve agentia toe te dienen.

Bij laboratoriumdieren beïnvloedt ciclosporine de circulerende insuline niveaus en veroorzaakt het hyperglycaemie. Wanneer vermoedelijke signalen worden waargenomen van diabetes mellitus, moet het effect van de behandeling op glycemie regelmatig worden gecontroleerd. Wanneer er na toediening van het diergeneesmiddel tekenen worden waargenomen van diabetes mellitus, zoals polyurie of polydipsie moet de dosis worden verminderd of gestopt en veterinaire hulp worden gezocht.

Het gebruik van ciclosporine wordt niet geadviseerd bij diabetische dieren

Aangezien ciclosporine de T- lymfocyten onderdrukt en ondanks dat het geen tumoren veroorzaakt, kan het leiden tot een hogere mate van klinisch duidelijk kwaadaardige afwijkingen als gevolg van een verminderde antitumor immuun response. Het potentiële verhoogde risico op tumorvorming dient te worden afgewogen tegen het klinische voordeel.

Indien lymfadenopathie wordt waargenomen tijdens de behandeling met ciclosporine is verder klinisch onderzoek aanbevolen en dient te behandeling te worden gestopt indien noodzakelijk.

Honden:

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

Katten:

Allergische dermatitis bij katten kan verschillende verschijningsvormen hebben, waaronder eosinofiele plaques, hoofd- en nek-excoriatie, symmetrische alopecia en/of miliaire dermatitis.

De immuunstatus van de katten voor FeLV- en FIV-infecties moet voorafgaand aan de behandeling worden beoordeeld.

Katten die seronegatief zijn voor *T. gondii* lopen mogelijk risico op het ontwikkelen van klinische toxoplasmose als zij tijdens de behandeling worden geïnfecteerd. In zeldzame gevallen kan dit dodelijk zijn. Mogelijke blootstelling van seronegatieve of katten waarvan wordt vermoed dat zij seronegatief zijn aan *Toxoplasma*, moet derhalve worden geminimaliseerd (binnenshuis houden, geen rauw vlees geven en geen aas laten eten). Ciclosporine bleek bij gecontroleerd laboratoriumonderzoek het uitscheiden van de *T. gondii*-oöcyten niet te verhogen. In gevallen van klinische toxoplasmose of een andere ernstige systemische ziekte, behandeling met ciclosporine staken en een geschikte behandeling starten.

Klinische studies bij katten hebben aangetoond dat verminderde eetlust en gewichtsverlies kunnen optreden gedurende een behandeling met ciclosporine. Monitoren van het lichaamsgewicht wordt aanbevolen. Een significante vermindering van lichaamsgewicht kan hepatische lipidose tot gevolg hebben. Indien persistent, voortschrijdend gewichtsverlies tijdens de behandeling optreedt, wordt aanbevolen de behandeling te staken totdat de oorzaak is geïdentificeerd.

De werkzaamheid en veiligheid van ciclosporine bij katten is niet beoordeeld bij katten die jonger zijn dan 6 maanden noch bij katten met een lichaamsgewicht van minder dan 2,3 kg.

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

Accidentele inname van dit diergeneesmiddel kan leiden tot misselijkheid en/of braken.

Om accidentele inname te voorkomen dient het diergeneesmiddel buiten het bereik van kinderen te worden toegepast en bewaard. Laat gevulde spuiten niet onbeheerd achter in het bijzijn van kinderen. Niet opgegeten gemedicineerd kattenvoer dient onmiddellijk te worden verwijderd en de voerbak dient grondig te worden gewassen. In geval van accidentele inname, in het bijzonder door een kind, dient onmiddellijk medisch advies te worden ingewonnen en de bijsluiter of het etiket aan de arts te worden getoond.

Ciclosporine kan een overgevoeligheidsreactie (allergische reactie) uitlokken. Personen met een bekende overgevoeligheid voor ciclosporine moeten contact met het diergeneesmiddel vermijden. Irritatie van de ogen is onwaarschijnlijk. Uit voorzorg dient contact met ogen te worden vermeden. Indien contact optreedt was de ogen grondig met schoon water. Was de handen en blootgestelde huid na toediening.

4.6 Bijwerkingen (frequentie en ernst)

Honden:

Gastro-intestinale stoornissen zoals braken, slijmerige of zachte ontlasting en diarree, worden zeer vaak waargenomen. Ze zijn mild en van tijdelijke aard en in het algemeen is stoppen van de behandeling niet nodig.

Andere bijwerkingen die soms worden waargenomen zijn lusteloosheid of hyperactiviteit, anorexie, een milde tot matige vorm van hyperplastisch tandvlees, wratvormige beschadigingen van de huid of verandering van de vacht, rode en gezwollen oorschelpen, spierzwakte of spierkrampen. Deze effecten verdwijnen spontaan wanneer de behandeling is gestaakt.

In zeer zeldzame gevallen is diabetes mellitus waargenomen, deze werd voornamelijk bij West Highland White Terriërs gemeld.

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

Katten:

In 2 klinische studies met 98 katten die werden behandeld met ciclosporine zijn de volgende ongewenste effecten waargenomen:

Zeer vaak: maagdarfstoornissen als braken en diarree. Deze bijwerkingen zijn meestal mild en voorbijgaand van aard en stoppen met de behandeling is niet nodig.

Vaak: lethargie, anorexia, overmatige speekselafscheiding, gewichtsverlies en lymfopenie. Deze bijwerkingen verdwijnen doorgaans spontaan nadat de behandeling wordt gestopt of na een verlaging van de doseringsfrequentie.

Zie voor meer informatie over maligniteit de rubrieken 4.3 “Contra-indicaties” en 4.5 “Speciale voorzorgsmaatregelen bij gebruik”.

Bijwerkingen kunnen bij individuele dieren ernstig zijn.

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 toxisch voor embryo en foetus, bij doseringen welke leiden tot toxiciteit bij zwangerschap (ratten bij 30 mg/kg lichaamsgewicht en konijnen bij 100 mg/kg lichaamsgewicht). Dit werd aangetoond door een stijging van de pre- en postnatale sterfte en een afname van het gewicht van de foetus samen met een in ontwikkeling achtergebleven skelet. Binnen de goed getolereerde doseringsrange (ratten tot 17 mg/kg lichaamsgewicht en konijnen tot 30 mg/kg lichaamsgewicht) gaf ciclosporine geen embryonale sterfte of teratogene effecten. De veiligheid van het diergeneesmiddel is niet onderzocht bij mannelijke fokdieren of bij drachtige of lacterende poezen of teven. Daar zulke studies bij de doeldieren ontbreken, is het aanbevolen het diergeneesmiddel uitsluitend bij fokdieren te gebruiken overeenkomstig een positieve risico/batenbeoordeling door de behandelend dierenarts. Ciclosporine passeert de placenta en wordt uitgescheiden via de melk. Daarom wordt het behandelen van lacterende teven of poezen afgeraden.

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 ketoconazol bij gebruik in de hond of kat de concentratie van ciclosporine in het bloed kan verhogen. Dit effect wordt klinisch relevant geacht. Tijdens gelijktijdig gebruik van ketoconazole en ciclosporine moet de dierenarts er in de praktijk rekening mee houden om het behandelingsinterval te verdubbelen wanneer het dier op een dagelijks behandelingsschema staat.

Macroliden zoals erythromycin 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 zulke medicijnen vanuit de cellen van de bloed-hersen barrière verminderen, hetgeen potentieel kan leiden tot verschijnselen van CZS toxiciteit. Bij klinische studies met katten die werden behandeld met ciclosporine en selamectine of milbemycine, bleek geen verband tussen gelijktijdig gebruik van deze geneesmiddelen en neurotoxiciteit. Door ciclosporine kan de nefrotoxiciteit van aminoglycoside antibiotica en trimethoprim toenemen. Het gelijktijdig toedienen van ciclosporine met deze actieve ingrediënten wordt niet aanbevolen. Bij vaccinaties is extra aandacht vereist (zie ook rubriek 4.3 “Contra-indicaties” en rubriek 4.5 “Speciale voorzorgsmaatregelen bij gebruik”). Gelijktijdig gebruik van immunosuppressiva: zie rubriek 4.5 “Speciale voorzorgsmaatregelen bij gebruik”.

4.9 Dosering en toedieningsweg

Voor orale toediening.

Voorafgaand aan de behandeling moet een evaluatie van alle mogelijke behandelopties worden gemaakt.

Om de toediening van de juiste dosis te garanderen dient het lichaamsgewicht zo nauwkeurig mogelijk te worden bepaald.

Bij eerste gebruik: vervang de originele schroefdrop van de flacon met de apart meegeleverde schroefdrop. Vul de doseerspuit door aan de zuiger te trekken tot aan het maatstreepje dat overeenkomt met het juiste lichaamsgewicht van de hond of kat. Na toediening van het diergeneesmiddel de flacon goed afsluiten met het dopje en de doseerspuit met water wassen en drogen.

Dosering en toedieningsweg:

Honden:

De gemiddeld aanbevolen dosering van ciclosporine is 5 mg/kg lichaamsgewicht (0,25 ml orale oplossing per 2,5 kg lichaamsgewicht). Het diergeneesmiddel moet ten minste 2 uur vóór of na het voeren worden toegediend.

Het diergeneesmiddel direct in de bek op het achterste van de tong van de hond toedienen met behulp van de doseerspuit die is meegeleverd in de verpakking (1 ml orale oplossing bevat 50 mg ciclosporine) in één toediening.

Katten:

De aanbevolen dosering van ciclosporine is 7 mg/kg lichaamsgewicht (0,14 ml orale oplossing per kg) en moet om te beginnen dagelijks worden toegediend. De frequentie van toediening moet vervolgens, afhankelijk van de respons, worden verlaagd.

Het diergeneesmiddel kan gemengd door het voer of direct in de bek worden toegediend. Indien gegeven door het voer moet de oplossing met de helft van de normale hoeveelheid voer worden gemengd met behulp van de doseerspuit die is meegeleverd in de verpakking (1 ml orale oplossing bevat 50 mg ciclosporine), bij voorkeur na voldoende lang nuchter blijven om zeker te zijn van volledige consumptie door de kat. Nadat het gemedicineerde voer volledig is opgegeten mag de rest van het voer worden gegeven.

Wanneer de kat het mengsel van het diergeneesmiddel met voer niet accepteert, moet het worden gegeven door de doseerspuit direct in de bek van de kat te steken en de gehele dosis toe te dienen. Indien de kat het diergeneesmiddel gemengd met voer slechts gedeeltelijk opeet, moet toediening van het diergeneesmiddel door middel van de doseerspuit pas de volgende dag worden voortgezet.

Duur en frequentie van toediening

Het diergeneesmiddel wordt in het begin dagelijks gegeven tot een bevredigende klinische verbetering is geconstateerd (beoordeeld op de intensiteit van pruritus en de ernst van de lesies - excoriaties, miliaire dermatitis, eosinofiele plaques en/of zelf veroorzaakte alopecia). In het algemeen is dit het geval binnen 4 tot 8 weken.

Wanneer binnen de eerste 8 weken geen verbetering is bereikt moet de behandeling worden stopgezet. Wanneer de klinische tekenen van atopische/allergische dermatitis naar tevredenheid onder controle zijn kan als onderhoudsdosis het diergeneesmiddel om de andere dag worden toegediend. De dierenarts moet een klinische beoordeling uitvoeren met regelmatige intervallen en de doseringsfrequentie aanpassen aan de waargenomen klinische respons.

In sommige gevallen waarbij de klinische tekenen onder controle zijn door om de dag te doseren, kan de dierenarts besluiten om het diergeneesmiddel iedere 3 tot 4 dagen toe te dienen. Om de remissie in stand te houden, moet de laagste werkzame frequentie van dosering worden gebruikt.

Een bijkomende behandeling (bijv. gemedicineerde shampoos, vetzuren) kan worden overwogen voordat het doseringsinterval wordt verminderd. De patiënten moeten regelmatig opnieuw worden beoordeeld en alternatieve behandelopties moeten 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.

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

Er is geen specifiek antidotum bekend en in gevallen van overdosering moet de hond symptomatisch worden behandeld.

Honden:

Bij de hond zijn, behalve diegene die geconstateerd zijn bij de aanbevolen behandeling, geen ongewenste effecten geconstateerd na een enkele orale dosering van 5 maal de aanbevolen dosering. In aanvulling op 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: hyperkeratose, met name op de oorschelpen, vereelde 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. De tekenen zijn binnen 2 maanden na het stoppen van de behandeling omkeerbaar.

Katten:

De volgende bijwerkingen werden waargenomen in het geval van herhaalde toediening gedurende 56 dagen bij 24 mg/kg (meer dan 3x de aanbevolen dosis) of gedurende 6 maanden bij tot aan 40 mg/kg (meer dan 5x de aanbevolen dosis): losse/zachte feces, braken, lichte tot matige toename van absolute lymfocytenaantallen, fibrinogeen en geactiveerde partiële tromboplastine tijd (APTT), lichte toename van bloedglucose en reversibele gingivale hypertrofie. De frequentie en ernst van deze symptomen bleken in het algemeen afhankelijk van dosis en tijd.

In zeer zeldzame gevallen kunnen bij een gedurende bijna 6 maanden dagelijks toegediende dosis van 3x de aanbevolen dosis, wijzigingen in het ECG (geleidingsstoornissen) optreden. Deze zijn van voorbijgaande aard en worden niet geassocieerd met klinische tekenen. Anorexie, inactiviteit, verlies van elasticiteit van de huid, weinig of geen ontlasting en dunne en gesloten oogleden kunnen sporadisch worden waargenomen bij doses die 5x hoger zijn dan de aanbevolen dosis.

4.11 Wachtijd

Niet van toepassing.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

Farmacotherapeutische groep: : immunosuppressiva, calcineurineremmers, 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, het heeft een moleculair gewicht van 1203 dalton en werkt specifiek en reversibel op T-lymfocyten. Ciclosporine vertoont een ontstekingsremmende en jeukstillende werking bij allergische of 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

Honden

De biologische beschikbaarheid van ciclosporine is circa 35% bij honden. De piek plasmaconcentratie wordt bereikt binnen 1 uur. 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.

Katten

De biologische beschikbaarheid van ciclosporine toegediend aan katten die 24 uur hebben gevast (gemengd met een beetje voer) of direct na het voer, was respectievelijk 29% en 23%. De piekconcentratie in plasma wordt in het algemeen binnen 1 tot 2 uur bereikt indien aan nuchtere katten. Na een orale toediening van ciclosporine via het voer bij nuchtere katten werden de piekconcentraties in het plasma bereikt binnen 1,5 tot 5 uur. De absorptie kan een aantal uren worden uitgesteld wanneer het diergeneesmiddel na het voer wordt gegeven. Ondanks de verschillen in de farmacokinetische eigenschappen van het diergeneesmiddel wanneer het of met het voer gemengd of direct in de bek van niet-nuchtere katten wordt gegeven, is aangetoond dat dezelfde klinische respons wordt verkregen.

Distributie

Honden

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 cyclosporine concentratie in de huid een aantal malen hoger dan in het bloed.

Katten

Bij katten is het verdelingsvolume in steady state ongeveer 3,3 l/kg. Ciclosporine wordt ruim over alle weefsels, inclusief de huid, verdeeld.

Metabolisme

Ciclosporine wordt hoofdzakelijk gemetaboliseerd in de lever door cytochroom P 450 (CYP 3A4) 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. Gedurende de eerste 24 uur is ongeveer 25% van de in het bloed circulerende concentratie ciclosporine onveranderd bij honden.

Eliminatie

Eliminatie vindt voornamelijk plaats via de faeces. Een klein deel van de toegediende dosis wordt uitgescheiden via de urine als inactieve metabolieten. Bij honden varieert de eliminatie-halfwaardetijd tussen 10 en 20 uur. Er werd geen significante accumulatie waargenomen in het bloed van de hond bij behandeling gedurende een jaar.

Bij katten werd een lichte bioaccumulatie vanwege de lange halfwaardetijd van het geneesmiddel (ongeveer 24 uur) bij herhaalde dosering waargenomen. De steady state wordt binnen 7 dagen bereikt met een bioaccumulatiefactor van 1,0 tot 1,72 (kenmerkend is 1-2).

Bij de kat bestaan grote inter-individuele variaties voor wat betreft de plasmaconcentraties. Bij de aanbevolen dosering zijn ciclosporine-plasmaconcentraties niet voorspellend voor de klinische respons en derhalve wordt monitoring van de bloedspiegels niet aanbevolen.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Ethanol, watervrij
all-rac- α -Tocopherolacetaat
Diethyleenglycol monoethylether
Oleoyl macroglycerides
Macrogol glycerolhydroxylstearate

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: 2 jaar.
Houdbaarheid na eerste opening van de verpakking: 6 maanden.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Niet in de koelkast bewaren.

Bewaar de container in de buitenverpakking ter bescherming tegen licht.

Het diergeneesmiddel bevat vetcomponenten van natuurlijke origine die bij lage temperaturen kunnen stollen. Een was of een geleïachte structuur kan ontstaan bij een temperatuur onder de 15°C die echter omkeerbaar is bij een temperatuur tot aan 25°C. Dit heeft echter geen invloed op dosering, noch op werkzaamheid en veiligheid van het diergeneesmiddel.

6.5 Aard en samenstelling van de primaire verpakking

Bruine glazen fles (type III) van 25, 50 of 100 ml, afgesloten met een kindveilige sluiting (PP schroefdop met een Teflon inlage).

Een fles en een toediening set (bestaande uit een kindveilige HDPE schroefdop en een PP injectiespuit van 1ml voor katten en een PP injectiespuit van 5 ml voor honden) verpakt 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

Le Vet Beheer B.V.
Wilgenweg 7
3421 TV Oudewater

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

REG NL 114841

9. DATUM EERSTE VERGUNNINGVERLENING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste vergunningverlening: 19 mei 2014

Datum van verlenging van de vergunning: 29 mei 2018

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

19 december 2018

KANALISATIE

UDA

BIJLAGE II
ETIKETTERING EN BIJSLUITER

A. ETIKETTERING

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

Sporimune 50 mg/ml orale oplossing voor katten en honden
Ciclosporine

2. GEHALTE AAN WERKZ(A)AME BESTANDDE(E)L(EN)

Ciclosporine 50 mg/ml

3. FARMACEUTISCHE VORM

Orale oplossing

4. VERPAKKINGSGROOTTE

1 x 25 ml
1 x 50 ml
1 x 100 ml

5. DOELDIERSOORT(EN) WAARVOOR HET DIERGENEESMIDDEL BESTEMD IS

Hond en kat

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

Lees vóór gebruik de bijsluiter.

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

Lees vóór gebruik de bijsluiter.

10. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP: MM/YYYY
Na eerste opening binnen 6 maanden gebruiken.

11. BIJZONDERE BEWAARVOORSCHRIFTEN

Niet in de koelkast bewaren.

Bewaar de container in de buitenverpakking ter bescherming tegen licht.

**12. SPECIALE VOORZORGSMATREGELEN 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**

Le Vet Beheer B.V.
Wilgenweg 7
3421 TV Oudewater

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

REG NL 114841

17. PARTIJNUMMER FABRIKANT

LOT

MINIMALE GEGEVENS DIE OP KLEINE VERPAKKINGSEENHEDEN MOETEN WORDEN VERMELD**Bruine glazen fles met 25 ml****1. BENAMING VAN HET DIERGENEESMIDDEL**

Sporimune 50 mg/ml orale oplossing voor katten en honden
Ciclosporine

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

Ciclosporine 50 mg/ml

3. SAMENSTELLING PER GEWICHT, PER VOLUME OF AANTAL EENHEDEN

25 ml

4. TOEDIENINGSWEG(EN):

Voor oraal gebruik

5. WACHTTIJD**6. PARTIJNUMMER**

LOT

7. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP: MM/JJJJ

Na eerste opening gebruiken voor _____

8. VERMELDING “UITSLUITEND VOOR DIERGENEESKUNDIG GEBRUIK”

Uitsluitend voor diergeneeskundig gebruik. UDA

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

REG NL 114841

GEGEVENS DIE OP DE PRIMAIREVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD**Bruine glazen fles met 50 ml 100 ml****1. BENAMING VAN HET DIERGENEESMIDDEL**

Sporimune 50 mg/ml orale oplossing voor katten en honden
Ciclosporine

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

Ciclosporine 50 mg/ml

3. FARMACEUTISCHE VORM

Orale oplossing

4. VERPAKKINGSGROOTTE

50 ml
100 ml

5. DOELDIERSOORTEN WAARVOOR HET DIERGENEESMIDDEL BESTEMD IS

Hond en kat

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

Lees vóór gebruik de bijsluiter.

8. WACHTTIJD**9. SPECIALE WAARSCHUWINGEN, INDIEN NOODZAKELIJK**

Lees vóór gebruik de bijsluiter.

10. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP: MM/JJJJ
Na eerste opening gebruiken voor _____.

11. BIJZONDERE BEWAARVOORSCHRIFTEN

Niet in de koelkast bewaren.

Bewaar de container in de buitenverpakking ter bescherming tegen licht.

**12. SPECIALE VOORZORGSMATREGELEN 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**

Le Vet Beheer B.V.
Wilgenweg 7
3421 TV Oudewater

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

REG NL 114841

17. PARTIJNUMMER FABRIKANT

LOT

B. BIJSLUITER

BIJSLUITER

Sporimune 50 mg/ml orale oplossing voor katten en honden

1. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN EN DE FABRIKANT VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE, INDIEN VERSCHILLENDHouder van de vergunning voor het in de handel brengen:

Le Vet Beheer B.V.
Wilgenweg 7
3421 TV Oudewater

Fabrikant verantwoordelijk voor vrijgifte:

Produlab Pharma B.V.
Forellenweg 16
4941 SJ Raamsdonksveer

2. BENAMING VAN HET DIERGENEESMIDDEL

SPORIMUNE 50 mg/ml orale oplossing voor katten en honden
Ciclosporine

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

Per ml:

Werkzaam bestanddeel

Ciclosporine	50	mg
--------------	----	----

Hulpstoffen

Ethanol, watervrij (E-1510)	100	mg
all-rac- α -Tocopherolacetaat (E-307)	1,00	mg

Kleurloze tot gelige olieachtige oplossing

4. INDICATIE(S)

Behandeling van chronische gevallen van atopische dermatitis bij honden.
Symptomatische behandeling van chronische allergische dermatitis bij katten.

5. CONTRA-INDICATIES

Niet gebruiken in geval van overgevoeligheid voor het werkzame bestanddeel 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.

Niet gebruiken bij katten die geïnfecteerd zijn met FeLV of FIV.

Zie ook rubriek "Speciale waarschuwingen".

6. BIJWERKINGEN

Honden:

Gastro-intestinale stoornissen zoals braken, slijmerige of zachte ontlasting en diarree worden zeer vaak waargenomen. Ze zijn mild en van tijdelijke aard en in het algemeen is stoppen van de behandeling niet nodig.

Andere bijwerkingen die soms worden waargenomen zijn lusteloosheid of hyperactiviteit, anorexie, een milde tot matige vorm van hyperplastisch tandvlees, wratvormige beschadigingen van de huid of verandering van de vacht, rode en gezwollen oorschelpen, spierzwakte of spierkrampen. Deze effecten verdwijnen spontaan wanneer de behandeling is gestaakt.

In zeer zeldzame gevallen is diabetes mellitus waargenomen, deze werd voornamelijk bij West Highland White Terriërs gemeld.

Katten:

In 2 klinische studies met 98 katten die werden behandeld met ciclosporine zijn de volgende ongewenste effecten waargenomen:

Zeer vaak: maagdarfstoornissen als braken en diarree. Deze bijwerkingen zijn meestal mild en voorbijgaand van aard en stoppen met de behandeling is niet nodig.

Vaak: lethargie, anorexia, overmatige speekselafscheiding, gewichtsverlies en lymfopenie. Deze bijwerkingen verdwijnen doorgaans spontaan nadat de behandeling wordt gestopt of na een verlaging van de doseringsfrequentie.

Bijwerkingen kunnen bij individuele dieren ernstig zijn.

Indien u bijwerkingen vaststelt, zelf 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.

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)

7. DOELDIERSOORT(EN)

Hond en kat.

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

Voor orale toediening.

Om de toediening van de juiste dosis te garanderen dient het lichaamsgewicht zo nauwkeurig mogelijk te worden bepaald.

Bij eerste gebruik: vervang de originele schroefdop van de flacon met de apart meegeleverde schroefdop. Vul de doseerspuit door aan de zuiger te trekken tot aan het maatstreepje dat overeenkomt met het juiste lichaamsgewicht van het dier. Na toediening van het diergeneesmiddel de flacon goed afsluiten met het dopje en de doseerspuit met water wassen en drogen.

Dosering en toedieningsweg:Honden:

De gemiddeld aanbevolen dosering van ciclosporine is 5 mg/kg lichaamsgewicht (0,25 ml orale oplossing per 2,5 kg lichaamsgewicht).

Katten:

De aanbevolen dosering van ciclosporine is 7 mg/kg lichaamsgewicht (0,14 ml orale oplossing per kg) en moet om te beginnen dagelijks worden toegediend. De frequentie van toediening moet vervolgens, afhankelijk van de respons, worden verlaagd.

Duur en frequentie van toediening

Het diergeneesmiddel wordt in het begin dagelijks gegeven tot een bevredigende klinische verbetering is geconstateerd (beoordeeld op de intensiteit van pruritus en de ernst van de lesies - excoriaties, miliaire dermatitis, eosinofiele plaques en/of zelf veroorzaakte alopecia). In het algemeen is dit het geval binnen 4 tot 8 weken.

Wanneer binnen de eerste 8 weken geen verbetering is bereikt moet de behandeling worden stopgezet. Wanneer de klinische tekenen van atopische/allergische dermatitis naar tevredenheid onder controle zijn kan als onderhoudsdosis het diergeneesmiddel om de andere dag worden toegediend. De dierenarts moet een klinische beoordeling uitvoeren met regelmatige intervallen en de doseringsfrequentie aanpassen aan de waargenomen klinische respons.

In sommige gevallen waarbij de klinische tekenen onder controle zijn door om de dag te doseren kan de dierenarts besluiten om het diergeneesmiddel iedere 3 tot 4 dagen toe te dienen. Om de remissie in stand te houden, moet de laagste werkzame frequentie van dosering worden gebruikt.

Een bijkomende behandeling (b.v. gemedicineerde shampoos, vetzuren) kan worden overwogen voordat het doseringsinterval wordt verminderd. De patiënten moeten regelmatig opnieuw worden beoordeeld en alternatieve behandelopties moeten 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

Voorafgaand aan de behandeling moet een evaluatie van alle mogelijke behandelopties worden gemaakt. Na toediening van het diergeneesmiddel de flacon goed afsluiten met het dopje en de doseerspuit met water wassen en drogen.

Honden

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

Het diergeneesmiddel direct in de bek op het achterste van de tong van de hond toedienen met behulp van de doseerspuit die is meegeleverd in de verpakking (1 ml orale oplossing bevat 50 mg ciclosporine) in één toediening.

Katten:

Het diergeneesmiddel kan gemengd door het voer of direct in de bek worden toegediend. Indien gegeven door het voer moet de oplossing met de helft van de normale hoeveelheid voer worden gemengd met behulp van de doseerspuit die is meegeleverd in de verpakking (1 ml orale oplossing bevat 50 mg ciclosporine), bij voorkeur na voldoende lang nuchter blijven om zeker te zijn van volledige consumptie door de kat. Nadat het gemediceerde voer volledig is opgegeten mag de rest van het voer worden gegeven.

Wanneer de kat het mengsel van het diergeneesmiddel met voer niet accepteert, moet het worden gegeven door de doseerspuit direct in de bek van de kat te steken en de gehele dosis toe te dienen. Indien de kat het diergeneesmiddel gemengd met voer slechts gedeeltelijk opeet, moet toediening van het diergeneesmiddel door middel van de doseerspuit pas de volgende dag worden voortgezet.

10. WACHTTIJD

Niet van toepassing.

11. BIJZONDERE BEWAARVOORSCHRIFTEN

Niet in de koelkast bewaren.

Bewaar de container in de buitenverpakking ter bescherming tegen licht.

Dit diergeneesmiddel niet gebruiken na de uiterste gebruiksdatum vermeld op het etiket na EXP:.

Deze datum verwijst naar de laatste dag van die maand.

Houdbaarheid na eerste opening van de verpakking: 6 maanden.

Buiten het zicht en bereik van kinderen bewaren.

Het diergeneesmiddel bevat vetcomponenten van natuurlijke origine die bij lage temperaturen kunnen stollen. Een was of een geleïachte structuur kan ontstaan bij een temperatuur onder de 15°C die echter omkeerbaar is bij een temperatuur tot aan 25°C. Dit heeft echter geen invloed op dosering, noch op werkzaamheid en veiligheid van het diergeneesmiddel.

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

Andere maatregelen en/of behandelingen van matige tot ernstige pruritus dienen in overweging te worden genomen voordat behandeling met cyclosporine wordt gestart.

Speciale voorzorgsmaatregelen voor gebruik bij dieren

Klinische tekenen van atopische dermatitis bij honden en allergische dermatitis bij katten 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 (bijv. vlo allergische dermatitis of voedselallergie) of bacteriële en schimmelinfecties worden uitgesloten voordat met de behandeling wordt gestart. Het is een goede praktijk om voor en gedurende de behandeling van atopische dermatitis vlooiëninfestaties te behandelen.

Voorafgaand aan de behandeling moet een volledig klinisch onderzoek plaatsvinden.

Het wordt aanbevolen infecties te behandelen voordat het diergeneesmiddel wordt toegediend.

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

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 immunosuppressieve agentia toe te dienen.

Bij laboratoriumdieren beïnvloedt ciclosporine de circulerende insuline niveaus en veroorzaakt het hyperglycaemie. Wanneer vermoedelijke signalen worden waargenomen van diabetes mellitus, moet het effect van de behandeling op glycemie regelmatig worden gecontroleerd. Wanneer er na toediening van het diergeneesmiddel tekenen worden waargenomen van diabetes mellitus, zoals polyurie of polydipsie moet de dosis worden verminderd of gestopt en veterinaire hulp worden gezocht. Het gebruik van ciclosporine wordt niet geadviseerd bij diabetische dieren.

Aangezien ciclosporine de T- lymfocyten onderdrukt en ondanks dat het geen tumoren veroorzaakt, kan het leiden tot een hogere mate van klinisch duidelijk kwaadaardige afwijkingen als gevolg van een verminderde antitumor immuun response. Het potentieel verhoogde risico op tumorvorming dient te worden afgewogen tegen het klinische voordeel.

Indien lymfadenopathie wordt waargenomen tijdens de behandeling met ciclosporine is verder klinisch onderzoek aanbevolen en dient te worden gestopt indien noodzakelijk.

Honden:

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

Katten:

Allergische dermatitis bij katten kan verschillende verschijningsvormen hebben, waaronder eosinofiele plaques, hoofd- en nek-excoriatie, symmetrische alopecia en/of miliaire dermatitis.

De immuunstatus van de katten voor FeLV- en FIV-infecties moet voorafgaand aan de behandeling worden beoordeeld.

Katten die seronegatief zijn voor *T. gondii* lopen mogelijk risico op het ontwikkelen van klinische toxoplasmose als zij tijdens de behandeling worden geïnfecteerd. In zeldzame gevallen kan dit dodelijk zijn. Mogelijke blootstelling van seronegatieve of katten waarvan wordt vermoed dat zij seronegatief zijn aan Toxoplasma, moet derhalve worden geminimaliseerd (binnenshuis houden, geen rauw vlees geven en geen aas laten eten). Ciclosporine bleek bij gecontroleerd laboratoriumonderzoek het uitscheiden van de *T. gondii*-oöcyten niet te verhogen. In gevallen van klinische toxoplasmose of een andere ernstige systemische ziekte, behandeling met ciclosporine staken en een geschikte behandeling starten.

Klinische studies bij katten hebben aangetoond dat verminderde eetlust en gewichtsverlies kunnen optreden gedurende een behandeling met ciclosporine. Monitoren van het lichaamsgewicht wordt aanbevolen. Een significante vermindering van lichaamsgewicht kan hepatische lipidose tot gevolg hebben. Indien persistent, voortschrijdend gewichtsverlies tijdens de behandeling optreedt, wordt aanbevolen de behandeling te staken totdat de oorzaak is geïdentificeerd.

De werkzaamheid en veiligheid van ciclosporine bij katten is niet beoordeeld bij katten die jonger zijn dan 6 maanden noch bij katten met een lichaamsgewicht van minder dan 2,3 kg.

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

Accidentele inname van dit diergeneesmiddel kan leiden tot misselijkheid en/of braken. Om accidentele inname te voorkomen dient het diergeneesmiddel buiten het bereik van kinderrente worden toegepast en bewaard. Laat gevulde spuit niet onbeheerd achter in het bijzijn van kinderen. Niet opgegeten gemedicineerd kattenvoer dient onmiddellijk te worden verwijderd en de voerbak dient grondig te worden gewassen.

In geval van accidentele inname, in het bijzonder door een kind, dient onmiddellijk medisch advies te worden ingewonnen en de bijsluiter of het etiket aan de arts te worden getoond. Ciclosporine kan een overgevoeligheidsreactie (allergische reactie) uitlokken. Personen met een bekende overgevoeligheid voor ciclosporine moeten contact met het diergeneesmiddel vermijden.

Irritatie van de ogen is onwaarschijnlijk. Uit voorzorg dient contact met ogen te worden vermeden. Indien contact optreedt was de ogen grondig met schoon water. Was de handen en blootgestelde huid na toediening.

Dracht en lactatie

Bij laboratorium dieren was ciclosporine toxisch voor embryo en foetus bij doseringen welke leiden tot toxiciteit bij zwangerschap (ratten bij 30 mg/kg lichaamsgewicht en konijnen bij 100 mg/kg lichaamsgewicht). Dit werd aangetoond door een stijging van de pre- en postnatale sterfte en een afname van het gewicht van de foetus samen met een in ontwikkeling achtergebleven skelet. Binnen de goed getolereerde doseringsrange (ratten tot 17 mg/kg lichaamsgewicht en konijnen tot 30 mg/kg lichaamsgewicht) gaf ciclosporine geen embryonale sterfte of teratogene effecten. De veiligheid van het diergeneesmiddel is niet onderzocht bij mannelijke fokdieren of bij drachtige of lacterende poezen of teven. Daar zulke studies bij de doeldieren ontbreken, is het aanbevolen het diergeneesmiddel uitsluitend bij fokdieren te gebruiken overeenkomstig een positieve risico/baten analyse door de behandelend dierenarts. Ciclosporine passeert de placenta en wordt uitgescheiden via de melk. Daarom wordt het behandelen van lacterende teven of poezen afgeraden.

Interactie met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Er zijn verschillende stoffen bekend die de enzymen, betrokken bij de metabolisatie 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 ketoconazol bij gebruik in de hond of kat concentratie van ciclosporine in het bloed kan verhogen. Dit effect wordt klinisch relevant geacht. Tijdens gelijktijdig gebruik van ketoconazole en ciclosporine moet de dierenarts er in de praktijk rekening mee houden om het behandelingsinterval te verdubbelen wanneer het dier op een dagelijks behandelingsschema staat.

Macroliden zoals erythromycin 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. ivermectin en milbemycine) de uitstroom van zulke medicijnen vanuit de cellen van de bloed-hersen barrière verminderen hetgeen potentieel kan leiden tot verschijnselen van CZS toxiciteit. Bij klinische studies met katten die werden behandeld met ciclosporine en selamectine of milbemycine, bleek geen verband tussen gelijktijdig gebruik van deze geneesmiddelen en neurotoxiciteit. Door ciclosporine kan de nefrotoxiciteit van aminoglycoside antibiotica en trimethoprim toenemen. Het gelijktijdig toedienen van ciclosporine met deze actieve ingrediënten wordt niet aanbevolen. Bij vaccinaties is extra aandacht vereist (zie ook rubriek “Contra-indicaties”). Gelijktijdig gebruik van immunosuppressiva: zie rubriek “Speciale waarschuwingen”.

Overdosering (symptomen, procedures in noodgevallen, antidota)

Er is geen specifiek antidotum bekend en in gevallen van overdosering moet de hond symptomatisch worden behandeld.

Honden:

Bij de hond zijn, behalve diegene die geconstateerd zijn bij de aanbevolen behandeling, geen ongewenste effecten geconstateerd na een enkele orale dosering van 5 maal de aanbevolen dosering. In aanvulling op 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: hyperkeratose, met name op de oorschelpen, vereelde 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. De tekenen zijn binnen 2 maanden na het stoppen van de behandeling omkeerbaar.

Katten:

De volgende bijwerkingen werden waargenomen in het geval van herhaalde toediening gedurende 56 dagen bij 24 mg/kg (meer dan 3x de aanbevolen dosis) of gedurende 6 maanden bij tot aan 40 mg/kg (meer dan 5x de aanbevolen dosis): losse/zachte feces, braken, lichte tot matige toename van absolute lymfocytenaantallen, fibrinogeen en geactiveerde partiële tromboplastine tijd (APTT), lichte toename van bloedglucose en reversibele gingivale hypertrofie. De frequentie en ernst van deze symptomen bleken in het algemeen afhankelijk van dosis en tijd.

In zeer zeldzame gevallen kunnen bij een gedurende bijna 6 maanden dagelijks toegediende dosis van 3x de aanbevolen dosis, wijzigingen in het ECG (geleidingsstoornissen) optreden. Deze zijn van voorbijgaande aard en worden niet geassocieerd met klinische tekenen. Anorexie, inactiviteit, verlies van elasticiteit van de huid, weinig of geen ontlasting en dunne en gesloten oogleden kunnen sporadisch worden waargenomen bij doses die 5x hoger zijn dan de aanbevolen dosis.

Onverenigbaarheden

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

13. SPECIALE VOORZORGSMAATREGELEN 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

19 december 2018

15. OVERIGE INFORMATIE

REG NL 114841

Aard en samenstelling van de verpakking

Bruine glazen fles (type III) met een inhoud van 25, 50 of 100 ml, afgesloten met een kindveilige sluiting (PP schroefdop met Teflon inlage).

Een fles en een toediening set (bestaande uit een kindveilige HDPE schroefdop en een PP injectiespuit van 1 ml voor katten en een PP injectiespuit van 5 ml voor honden) verpakt in een kartonnen doos.

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

KANALISATIE

UDA