

# RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

## 1. Dénomination du médicament vétérinaire

MODULIS 100 MG/ML

## 2. Composition qualitative et quantitative

Un mL contient :

Substance(s) active(s) :

Ciclosporine ..... 100 mg

Excipient(s) :

Tout-rac-alpha-tocophérol (E307) ..... 1 mg

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique « Liste des excipients ».

## 3. Forme pharmaceutique

Solution buvable.  
Solution claire à légèrement jaune.

## 4. Informations cliniques

### **4.1. Espèces cibles**

Chiens.

### **4.2. Indications d'utilisation, en spécifiant les espèces cibles**

Chez les chiens :  
- Traitement des manifestations chroniques de la dermatite atopique.

### **4.3. Contre-indications**

Ne pas utiliser en cas d'hypersensibilité à la ciclosporine ou à l'un des excipients.  
Ne pas utiliser chez les chiens âgés de moins de 6 mois ou pesant moins de 2 kg.  
Ne pas utiliser en cas d'antécédents d'affections malignes ou d'affections malignes évolutives.  
Ne pas vacciner avec un vaccin vivant pendant le traitement ou pendant un intervalle de deux semaines avant ou après le traitement (voir les rubriques « Précautions particulières d'emploi » et « Interactions médicamenteuses et autres formes d'interactions »).

#### **4.4. Mises en garde particulières à chaque espèce cible**

Il convient d'envisager d'autres mesures et/ou traitements pour contrôler tout prurit modéré à sévère au moment d'instaurer le traitement par la ciclosporine.

#### **4.5. Précautions particulières d'emploi**

##### **i) Précautions particulières d'emploi chez l'animal**

Les signes cliniques de la dermatite atopique tels que le prurit et l'inflammation cutanée ne sont pas spécifiques à cette maladie; de ce fait les autres causes de dermatite comme les infestations d'ectoparasites, les autres allergies responsables de signes dermatologiques (allergie aux puces ou allergie alimentaire) ainsi que les infections bactériennes et fongiques doivent être écartées avant de démarrer le traitement. Il est souhaitable de traiter l'infestation des puces avant et pendant le traitement de la dermatite atopique.

Il est également recommandé d'éliminer toute infection bactérienne et fongique avant d'administrer le médicament. Par contre, l'apparition d'une infection en cours de traitement ne nécessite pas obligatoirement l'arrêt de ce dernier sauf si l'infection est sévère.

Un examen clinique complet doit être réalisé avant le traitement. Comme la ciclosporine n'inhibe pas les lymphocytes T et bien qu'elle n'induit pas de tumeurs, elle pourrait conduire à l'augmentation de l'incidence des manifestations cliniques d'affections malignes, en raison de la diminution de la réponse immunitaire antitumorale. Toute lymphadénopathie observée en cours de traitement à la ciclosporine doit être régulièrement contrôlée.

Chez les animaux de laboratoire, la ciclosporine est susceptible d'affecter les taux circulants d'insuline et d'entraîner une augmentation de la glycémie. En présence de signes évocateurs de diabète sucré, l'effet du traitement sur la glycémie devra donc être surveillé.

En cas d'apparition de diabète après traitement avec la spécialité (ex : polyurie ou polydipsie), la posologie doit être diminuée ou le traitement arrêté et un vétérinaire doit être consulté.

L'utilisation de la spécialité n'est pas recommandée chez les chiens diabétiques.

Surveiller la créatininémie chez les chiens présentant une insuffisance rénale sévère.

La vaccination doit faire l'objet d'une attention particulière. Le traitement avec le médicament peut modifier l'efficacité des vaccins.

En cas de vaccins inactivés, il n'est pas recommandé de vacciner pendant le traitement ou dans l'intervalle de deux semaines avant ou après le traitement.

Pour les vaccins vivants, voir la rubrique « Contre-indications ».

Il n'est pas recommandé de traiter, de façon concomitante, avec un autre immunosuppresseur.

##### **ii) Précautions particulières à prendre par la personne qui administre le médicament vétérinaire aux animaux**

Une ingestion accidentelle de ce produit peut provoquer des nausées et / ou des vomissements. Pour éviter toute ingestion accidentelle, le produit doit être utilisé et maintenu hors de la portée des enfants. Ne laissez pas de seringue remplie sans surveillance en présence d'enfants. En cas d'ingestion accidentelle, en particulier par un enfant, demandez immédiatement conseil à un médecin et montrez-lui la notice ou l'étiquette.

La ciclosporine peut déclencher des réactions d'hypersensibilité (allergiques). Les personnes présentant une hypersensibilité connue à la ciclosporine doivent éviter tout contact avec le produit.

Une irritation des yeux est peu probable. Par mesure de précaution, évitez le contact avec les yeux. En cas de contact, rincer abondamment à l'eau claire. Se laver les mains et toute peau exposée après utilisation.

### **iii) Autres précautions**

Aucune.

## **4.6. Effets indésirables (fréquence et gravité)**

Des troubles gastro-intestinaux tels que des vomissements ont été rapportés très rarement dans des rapports spontanés.

Diarrhées, léthargie, anorexie, hyperplasie gingivale et irritation du pavillon auriculaire ont été rapportées très rarement dans des rapports spontanés de pharmacovigilance.

Ces effets sont bénins et transitoires et ne nécessitent généralement pas l'arrêt du traitement.

:

Des cas de diabète, principalement chez le West Highland White Terrier, ont été très rarement observés dans des rapports spontanés de pharmacovigilance.

Des selles mucoïdes ou molles ont été fréquemment rapportées pendant le développement du produit, mais pas dans les rapports spontanés de pharmacovigilance.

Une hyperactivité, des lésions cutanées telles que des papillomes cutanés ou des modifications du pelage, une faiblesse ou des crampes musculaires ont été peu fréquemment observées pendant le développement du produit mais n'ont pas été rapportées dans les rapports spontanés de pharmacovigilance.

De façon générale, ces effets disparaissent spontanément après l'arrêt du traitement.

Concernant les affections malignes, voir les rubriques « Contre-indications » et « Précautions particulières d'emploi ».

La fréquence des effets indésirables est définie comme suit :

- très fréquent (effets indésirables chez plus d'1 animal sur 10 animaux traités)
- fréquent (entre 1 et 10 animaux sur 100 animaux traités)
- peu fréquent (entre 1 et 10 animaux sur 1 000 animaux traités)
- rare (entre 1 et 10 animaux sur 10 000 animaux traités)
- très rare (moins d'un animal sur 10 000 animaux traités, y compris les cas isolés).

## **4.7. Utilisation en cas de gestation, de lactation ou de ponte**

Chez les animaux de laboratoire, aux doses induisant une materno-toxicité (rats à 30 mg/kg de poids

corporel et lapins à 100 mg/kg de poids corporel), la ciclosporine est embryotoxique et foetotoxique, par augmentation de la mortalité pré- et postnatale et induit un retard staturo-pondéral du fœtus. Aux doses bien tolérées (rats jusqu'à 17 mg/kg de poids corporel et lapins jusqu'à 30 mg/kg de poids corporel) la ciclosporine n'a pas montré d'effet tératogène ni d'effet sur la reproduction.

L'innocuité de la spécialité n'a pas été évaluée chez les chiens mâles reproducteurs ni chez les femelles gestantes ou allaitantes. En l'absence d'études chez le chien, il est recommandé de n'utiliser la spécialité qu'après évaluation du rapport bénéfice/risque par un vétérinaire.

La ciclosporine passe la barrière placentaire et est excrétée dans le lait. Par conséquent, le traitement des chiennes allaitantes n'est pas recommandé.

#### **4.8. Interactions médicamenteuses et autres formes d'interactions**

Diverses substances peuvent inhiber ou stimuler de façon compétitive les enzymes qui interviennent dans le métabolisme de la ciclosporine, en particulier le cytochrome P450 (CYP 3A 4). Dans certains cas cliniquement justifiés, un ajustement de la posologie de la spécialité peut être nécessaire. Le kétoconazole à la dose de 5-10 mg/kg augmente les concentrations sanguines de ciclosporine jusqu'à cinq fois chez le chien, ce qui peut être cliniquement significatif. Lors de l'utilisation concomitante de kétoconazole et de ciclosporine, le vétérinaire doit envisager la possibilité de doubler l'intervalle de traitement si le chien suit un traitement journalier.

Les macrolides peuvent augmenter les concentrations plasmatiques de ciclosporine jusqu'à deux fois. Certains inducteurs du cytochrome P450, anticonvulsivants et antibiotiques (par exemple : triméthoprime/sulfadimidine) peuvent diminuer la concentration plasmatique de la ciclosporine.

La ciclosporine est un substrat et un inhibiteur de la P-glycoprotéine de transport MDR1. Par conséquent, la co-administration de ciclosporine avec des substrats de P-glycoprotéine tels que les lactones macrocycliques (par exemple : ivermectine et milbémycine) peut diminuer l'efflux de ces molécules des cellules de la barrière hémato-encéphalique, pouvant provoquer des signes de toxicité du système nerveux central.

La ciclosporine peut augmenter la néphrotoxicité des antibiotiques de la famille des aminoglycosides et du triméthoprime.

L'administration concomitante de la ciclosporine n'est pas recommandée avec ces substances actives. La vaccination doit faire l'objet d'une attention particulière (voir rubriques « Contre-indications » et « Précautions particulières d'emploi »). En cas d'utilisation concomitante d'agents immunosuppresseurs : voir la rubrique « Précautions particulières d'emploi ».

#### **4.9. Posologie et voie d'administration**

Voie orale.

Avant de débiter le traitement, il conviendra d'évaluer toutes les autres options thérapeutiques disponibles.

La dose moyenne recommandée est de 5 mg de ciclosporine par kg de poids corporel soit 0,5 mL pour 10 kg de poids corporel.

Le médicament sera d'abord administré une fois par jour jusqu'à obtention d'une amélioration clinique satisfaisante. Celle-ci est généralement observée au bout de 4 semaines de traitement. Si aucun effet n'est obtenu dans les 8 premières semaines, le traitement devra être interrompu.

Une fois les signes cliniques de la dermatite atopique correctement contrôlés, la spécialité peut alors être administrée un jour sur deux en dose d'entretien (0,5 mL /10 kg).

Le vétérinaire devra refaire son évaluation clinique à intervalles réguliers et adaptera la fréquence d'administration en fonction des résultats cliniques obtenus.

Dans certains cas, quand les signes cliniques sont correctement contrôlés avec un traitement un jour sur deux, le vétérinaire peut décider de prescrire le médicament tous les 3 à 4 jours.

La fréquence d'administration efficace devra être retenue pour maintenir la rémission des signes

cliniques.

Des traitements d'appoint (par exemple : shampoings médicamenteux, acides gras essentiels) peuvent être envisagés avant de réduire l'intervalle posologique. Les animaux doivent être régulièrement réexaminés et d'autres options thérapeutiques devront être prises en considération.

Le traitement peut être arrêté quand les signes cliniques sont contrôlés. En cas de récurrence de ces signes, le traitement doit être repris à doses quotidiennes, et dans certains cas des cures répétées peuvent être nécessaires.

Le médicament doit être donné au moins 2 heures avant ou après le repas.

Le médicament doit être donné directement dans la gueule de l'animal.

### **Instructions d'utilisation**

Appuyer et dévisser le bouchon du flacon en le maintenant enfoncé.

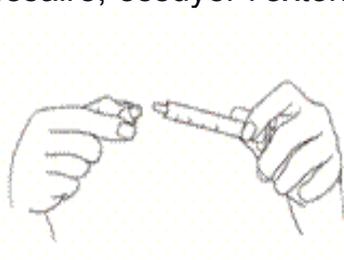
Introduire la seringue graduée dans l'adaptateur en plastique.



Tenir le flacon à l'envers et tirer lentement sur le piston de la seringue jusqu'à ce que la ligne blanche du piston corresponde à la dose prescrite par votre vétérinaire. La seringue est graduée en kg et en mL.

En poussant sur le piston, vider le contenu de la seringue directement dans la gueule de l'animal. Introduire la seringue soit sur le côté de la gueule soit par-dessus la langue.

Si nécessaire, essuyer l'extérieur de la seringue avec un mouchoir sec et le jeter immédiatement après



usage.

Fermer le flacon et placer le capuchon approprié sur l'embout de la seringue afin d'éviter toute contamination ou débordement de produit restant.

### **Pour les flacons de 5 et 15 mL**

Volume à administrer avec une seringue de 1 mL : 0,05 mL/kg, soit 1 graduation/kg.

### **Pour les flacons de 15 et 30 mL**

Volume à administrer avec une seringue de 2 mL : 0,1 mL/2 kg, soit 1 graduation/2 kg.

## **4.10. Surdosage (symptômes, conduite d'urgence, antidotes), si nécessaire**

Aucun effet indésirable autre que ceux observés aux doses recommandées n'a été observé chez le chien lors d'administration orale unique d'une dose allant jusqu'à 6 fois la dose recommandée.

De plus, les effets secondaires ci-après ont été observés en cas de surdosage pendant 3 mois ou plus, à quatre fois la dose recommandée : hyperkératose en particulier des pavillons auriculaires, lésion calleuse des coussinets, perte de poids ou diminution de la prise de poids, hypertrichose, augmentation de la vitesse de sédimentation globulaire, diminution du taux d'éosinophiles. La fréquence et la sévérité de ces signes sont dose-dépendantes.

Il n'y a pas d'antidote spécifique et en cas de surdosage, le chien doit subir un traitement symptomatique. Ces effets sont réversibles sous deux mois après l'arrêt du traitement.

#### **4.11. Temps d'attente**

Sans objet.

### **5. Propriétés pharmacologiques**

Groupe pharmaco thérapeutique : agent antinéoplasique et immunomodulateur, immunosuppresseur, inhibiteur de la calcineurine, ciclosporine.

Code ATC-vet : QL04AD01.

#### **5.1. Propriétés pharmacodynamiques**

La ciclosporine (aussi appelée cyclosporin, cyclosporine, cyclosporine A, CsA) est un immunosuppresseur sélectif. C'est un polypeptide cyclique à 11 acides aminés d'un poids moléculaire de 1203 daltons qui agit spécifiquement et réversiblement sur les lymphocytes T.

La ciclosporine possède des effets anti-inflammatoires et antiprurigineux dans le traitement de la dermatite atopique. Il a été démontré qu'elle agit en inhibant principalement l'activation des lymphocytes T lors de stimulation antigénique par inhibition de la synthèse d'IL-2 et d'autres cytokines dérivées de lymphocytes T. La ciclosporine a aussi la capacité d'inhiber la fonction de présentation de l'antigène au niveau du système immunitaire cutané. Elle bloque également le recrutement et l'activation des éosinophiles, la production de cytokines par les kératinocytes, les fonctions des cellules de Langerhans, la dégranulation des mastocytes et donc la libération d'histamine et de cytokines pro-inflammatoires.

La ciclosporine n'entraîne pas d'effet dépressif sur l'hématopoïèse et ne modifie pas la fonction phagocytaire.

#### **5.2. Caractéristiques pharmacocinétiques**

##### Absorption :

La biodisponibilité de la ciclosporine est d'environ 35 %. Le pic de concentration plasmatique est atteint en 1 à 2 heures. La biodisponibilité est meilleure et moins sujette aux variations individuelles si l'administration a lieu à jeun plutôt qu'au moment du repas.

##### Distribution :

Chez les chiens, le volume de distribution est d'environ 7,8 L/kg. La ciclosporine est largement distribuée dans tous les tissus. Suite à l'administration quotidienne chez le chien, la concentration de ciclosporine est bien plus importante dans la peau que dans le sang.

##### Métabolisme :

La ciclosporine est principalement métabolisée par le cytochrome P450 (CYP 3A 4), au niveau du foie mais aussi au niveau de l'intestin. Les réactions sont essentiellement des hydroxylations et des déméthylations qui produisent des métabolites avec peu ou pas d'activité. La ciclosporine inchangée représente environ 25 % des concentrations sanguines circulantes au cours des 24 premières heures.

##### Élimination :

L'élimination se fait principalement par les fèces. Seuls 10 % sont éliminés par voie urinaire, surtout

sous forme de métabolites. Aucune accumulation significative dans le sang n'a été observée chez les chiens traités pendant un an.

## **6. Informations pharmaceutiques**

### **6.1. Liste des excipients**

Tout-rac-alpha-tocophérol (E307)  
Ethanol anhydre (E1510)  
Propylèneglycol (E1520)  
Hydroxystéarate de macrogolglycérol  
Monolinoléate de glycérol

### **6.2. Incompatibilités majeures**

En l'absence d'études de compatibilité, ce médicament vétérinaire ne doit pas être mélangé avec d'autres médicaments vétérinaires.

### **6.3. Durée de conservation**

Durée de conservation du médicament vétérinaire tel que conditionné pour la vente : 30 mois.  
Durée de conservation après première ouverture du conditionnement primaire : 3 mois.

### **6.4. Précautions particulières de conservation**

A conserver dans le carton d'origine.  
La conservation au réfrigérateur doit être évitée.

Le produit contient des composants gras d'origine naturelle qui peuvent se solidifier sous des températures plus basses. En dessous de 20°C, il peut se former une gelée pouvant toutefois redevenir liquide lorsque la température atteint un maximum de 25°C. Cependant, cela n'affecte ni la posologie, ni l'efficacité ou la sécurité d'emploi du produit.

### **6.5. Nature et composition du conditionnement primaire**

Flacon verre ambré type III  
Bouchon à vis polyéthylène haute densité avec sécurité enfant  
Adaptateur polyéthylène basse densité  
Seringue polypropylène

### **6.6. Précautions particulières à prendre lors de l'élimination de médicaments vétérinaires non utilisés ou de déchets dérivés de l'utilisation de ces médicaments**

Les conditionnements vides et tout reliquat de produit doivent être éliminés suivant les pratiques en vigueur régies par la réglementation sur les déchets.

## **7. Titulaire de l'autorisation de mise sur le marché**

CEVA SANTE ANIMALE  
10 AVENUE DE LA BALLASTIERE  
33500 LIBOURNE  
FRANCE

## **8. Numéro(s) d'autorisation de mise sur le marché**

FR/V/0321650 5/2014

Boîte de 1 flacon de 5 mL et de 1 seringue pour administration orale de 1 mL graduée tous les 0,05 mL  
Boîte de 1 flacon de 15 mL et de 1 seringue pour administration orale de 1 mL graduée tous les 0,05 mL

Boîte de 1 flacon de 30 mL et de 1 seringue pour administration orale de 2 mL graduée tous les 0,1 mL

Boîte de 1 flacon de 50 mL et de 1 seringue pour administration orale de 2 mL graduée tous les 0,1 mL

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

## **9. Date de première autorisation/renouvellement de l'autorisation**

14/10/2014 - 24/09/2019

## **10. Date de mise à jour du texte**

05/09/2019