

PRÍLOHA I

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. NÁZOV VETERINÁRNEHO LIEKU

MASIVET 50 mg filmom obalené tablety pre psov.

MASIVET 150 mg filmom obalené tablety pre psov.

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Každá filmom obalená tableta obsahuje :

Účinná látka:

Masitinib 50 mg (zodpovedá 59,6 mg masitinib-mezylátu).

Masitinib 150 mg (zodpovedá 178,9 mg masitinib-mezylátu).

Pomocné látky:

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1

3. LIEKOVÁ FORMA

Filmom obalené tablety

Svetlooranžové, filmom obalené tablety okrúhleho tvaru s číslom „50“ alebo „150“ vytlačeným na jednej strane a logom spoločnosti na druhej strane.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Cieľový druh

Psy

4.2 Indikácie pre použitie, so špecifikovaním cieľového druhu

Liečba neresekovateľných nádorov zo žírnych buniek u psov (Stupeň 2 alebo 3) s potvrdenou mutáciou c-KIT tyrozínkinázového receptora.

4.3 Kontraindikácie

Nepoužívať u gravidných alebo laktujúcich súk (pozri časť 4.7).

Nepoužívať u psov mladších ako 6 mesiacov alebo s telesnou hmotnosťou nižšou ako 4 kg.

Nepoužívať u psov trpiacich na poškodenie pečene, definované ako AST alebo ALT > 3-násobok horného limitu normy (ULN).

Nepoužívať u psov trpiacich na poškodenie funkcie obličiek, definované ako pomer bielkovín v moči a kreatinínu (UPC) > 2 alebo albumín < 1-násobok dolného limitu normy (LLN).

Nepoužívať u psov s anémiou (hemoglobín < 10 g/dl).

Nepoužívať u psov s neutropéniou definovanou ako absolútny počet neutrofilov < 2000/mm³.

Nepoužívať v prípade precitlivenosti na účinnú látku alebo ktorúkoľvek z pomocných látok.

4.4 Osobitné upozornenia

Pri akýchkoľvek nádoroch zo žírnych buniek liečiteľných chirurgicky, by mala byť chirurgická operácia prvou voľbou liečby. Liečba masitinibom sa má používať iba u psov s neresekovateľnými nádormi zo žírnych buniek, ktoré exprimujú mutovaný c-KIT tyrozínkinázový receptor. Prítomnosť mutovaného tyrozínkinázového c-KIT receptora musí byť potvrdená pred začatím liečby (pozri aj časť 5.1).

4.5 Osobitné bezpečnostné opatrenia na používanie

Osobitné bezpečnostné opatrenia na používanie u zvierat

Psy by mali byť dôkladne sledované a v prípade potreby je nutné liečbu upraviť alebo prerušiť.

Monitorovanie funkcie obličiek

Funkciu obličiek treba primerane sledovať každý mesiac pomocou vyšetrenia moču testovacími prúžkami.

V prípade pozitívnych semikvantitatívnych výsledkov získaných testovacími prúžkami (bielkoviny ≥ 30 mg/dl) sa má vykonať analýza moču na stanovenie pomeru bielkovín v moči a kreatinínu (UPC), a má sa odobrať vzorka krvi na stanovenie kreatinínu, albumínu a dusíka močoviny v krvi (BUN).

Ak je pomer UPC > 2 alebo kreatinín $> 1,5$ horného limitu normy (ULN), alebo albumín $< 0,75$ dolného limitu normy (LLN), alebo dusík močoviny v krvi (BUN) $> 1,5$ ULN, prerušte liečbu.

Monitorovanie syndrómu straty bielkovín

Každý mesiac vykonajte test moču pomocou testovacích prúžkov. V prípade pozitívnych semikvantitatívnych výsledkov získaných testovacími prúžkami (bielkoviny ≥ 30 mg/dl), vykonajte analýzu moču na stanovenie pomeru bielkovín v moči a kreatinínu (UPC).

Každý mesiac vykonajte meranie albumínu v krvi.

- Ak je pomer UPC > 2 alebo albumín $< 0,75$ dolného limitu normy (LLN), liečba má byť prerušená dovtedy, kým sa hodnoty albumínu a UPC nevrátia na hraničnú hodnotu (pomer UPC < 2 a albumín $> 0,75$ LLN), v liečbe možno potom pokračovať v rovnakej dávke.
- Ak sa vyskytne jeden z týchto prípadov (pomer UPC > 2 alebo albumín $< 0,75$ LLN) druhýkrát, liečba sa má natrvalo vysadiť.

Anémia a / alebo hemolýza

Psy by mali byť dôkladne sledované pre príznaky (hemolytickej) anémie. V prípade klinických prejavov anémie alebo hemolýzy sa má stanoviť hemoglobín, voľný bilirubín a haptoglobín a má sa určiť počet krviniek (vrátane retikulytov).

Liečba sa má prerušiť v prípade:

- Hemolytickej anémie, t.j. hemoglobín < 10 g/dl a hemolýza, t.j. voľný bilirubín $> 1,5$ ULN a haptoglobín $< 0,1$ g/dl,
- Anémie kvôli nedostatočnej obnove, t.j. hemoglobín < 10 g/dl a retikulyty < 80 000/mm³.

Hepatálna toxicita (zvýšenie ALT alebo AST), neutropénia

V prípade zvýšenia ALT alebo AST > 3 ULN, poklesu počtu neutrofilov < 2 000/mm³ alebo akýchkoľvek iných závažných nežiaducich účinkov, sa má liečba upraviť nasledovným spôsobom:

Pri prvom výskyte sa má liečba prerušiť až do úpravy stavu, potom sa v nej má pokračovať v rovnakej dávke;

Pri druhom výskyte rovnakej udalosti sa má liečba prerušiť až do úpravy stavu; v liečbe sa má potom pokračovať v zníženej dávke 9 mg/kg telesnej hmotnosti za deň;

Pri treťom výskyte rovnakej udalosti sa má liečba prerušiť až do úpravy stavu; v liečbe sa má potom pokračovať v ešte viac zníženej dávke 6 mg/kg telesnej hmotnosti za deň;

Liečba sa má vysadiť, ak sa závažné nežiaduce reakcie vyskytujú aj pri dávke 6 mg/kg za deň.

Iné opatrenia

Liečba sa má natrvalo vysadiť v prípade renálnej toxicity, hemolytickej anémie sprostredkovanej imunitným mechanizmom (IMHA) a/alebo anémie kvôli nedostatočnej obnove, a ak závažná neutropénia a/alebo závažná hnačka a/alebo závažné zvracanie pretrvávajú po redukcii dávky.

Psy by nemali byť používané na chov, kým podstupujú liečbu.

Súhrn hraničných hodnôt laboratórných hodnotení vedúcich ku kontraindikácii alebo úprave liečby (prerušenie, zníženie dávky alebo vysadenie liečby)

KONTROLA HEPATÁLNEJ TOXICITY (ALT alebo AST)			
Kontraindikácia	Prerušenie	Zníženie dávky	Vysadenie liečby
> 3 ULN	> 3 ULN (prvýkrát)	> 3 ULN (druhýkrát / tretíkrát)	> 3 ULN (štvrtýkrát)
KONTROLA NEUTROPÉNIE (počet neutrofilov)			
Kontraindikácia	Prerušenie	Zníženie dávky	Vysadenie liečby
< 2 000 / mm ³	< 2 000 / mm ³ (prvýkrát)	< 2 000 / mm ³ (druhýkrát / tretíkrát)	< 2 000 / mm ³ (štvrtýkrát)
KONTROLA SYNDRÓMU STRATY BIELKOVÍN (albuminémia a/alebo UPC)			
Kontraindikácia	Prerušenie	Zníženie dávky	Vysadenie liečby
Albumín < 1 LLN alebo UPC > 2	Albumín < 0,75 LLN alebo UPC > 2 (prvýkrát)	Neuplatňuje sa.	Albumín < 0,75 LLN alebo UPC > 2 (druhýkrát)
KONTROLA HEMOLYTICKEJ ANÉMIE A ANÉMIE BEZ OBNOVY KRVNÝCH BUNIEK (hemoglobín, bilirubín, haptoglobín, retikulocyty)			
Kontraindikácia	Prerušenie	Zníženie dávky	Vysadenie liečby
Hemoglobín < 10g/dl	Neuplatňuje sa	Neuplatňuje sa	Hemoglobín < 10g/dl a bud' voľný bilirubín > 1,5 ULN alebo haptoglobín < 0,1g/dl, alebo retikulocyty < 80 000/mm ³

Osobitné bezpečnostné opatrenia, ktoré má urobiť osoba podávajúca liek zvieratám

Opakovaný kontakt masitinibu s kožou môže poškodiť plodnosť žien a vývoj plodu.

Účinná látka lieku Masivet môže spôsobiť scitlivenie kože.

- Vyhnite sa kontaktu kože s výkalmi, močom a zvratkami liečených psov.
- Noste ochranné rukavice pri odstraňovaní zvratkov, moču alebo výkalov liečených psov.
- Ak dôjde ku kontaktu rozlomených tabliet, zvratkov, moču alebo výkalov liečených psov s kožou, okamžite opláchnite kožu väčším množstvom vody.

Účinná látka lieku Masivet môže spôsobiť závažné podráždenie očí a závažné poškodenie zraku.

- Vyhnite sa kontaktu s očami.
- Dávajte pozor, aby ste sa nedotkli očí predtým, než si dáte dole rukavice, odložíte ich a poriadne si umyjete ruky.
- Ak dôjde ku kontaktu lieku s očami, okamžite ich vypláchnite väčším množstvom vody.

Ľudia so známou precitlivosťou na masitinib by nemali zaobchádzať s týmto liekom.

V prípade náhodného požitia vyhľadajte ihneď lekársku pomoc a ukážte písomnú informáciu pre používateľa alebo obal lekárovi. Nepite, nejedzte ani nefajčite počas liečby psa.

Deti by nemali byť v blízkom kontakte s liečenými psami, výkalmi alebo zvratkami liečených psov.

4.6 Nežiaduce účinky (frekvencia výskytu a závažnosť)

Veľmi časté

- Mierne až stredne závažné gastrointestinálne nežiaduce účinky (hnačka a zvracanie) s priemerným trvaním približne 21 a 9 dní v uvedenom poradí.
- Mierna až stredne závažná alopecia s priemerným trvaním približne 26 dní.

Časté

- Závažná renálna toxicita sa môže objaviť na začiatku liečby u psov trpiacich na poruchy obličiek (zahŕňajúce vysokú hladinu kreatinínu v krvi alebo proteinúriu).
- Stredne závažná až závažná anémia (aplastická/hemolytická) s priemerným trvaním približne 7 dní.
- Syndróm straty bielkovín (hlavne kvôli poklesu albumínu v sére).
- Mierna až stredne závažná neutropénia s priemerným trvaním približne 24 dní.
- Zvýšenie aminotransferáz (ALT alebo AST) s priemerným trvaním približne 29 dní.

Špeciálne opatrenia, ktoré sa podniknú v prípade vyššie uvedených reakcií, sú opísané v časti 4.5.

Ostatné, často pozorované nežiaduce účinky boli vo väčšine prípadov mierne až stredne závažné:

- Letargia a asténia s priemerným trvaním približne 8 a 40 dní v uvedenom poradí.
- Pokles chuti do jedla alebo nechutenstvo s priemerným trvaním 45 dní a 18 dní v uvedenom poradí.
- Kašeľ (priemerné trvanie 23 dní).
- Lymfadenopatia (priemerné trvanie 47 dní).
- Edém (priemerné trvanie edému bolo 7 dní).
- Lipóm (priemerné trvanie 53 dní).

Frekvencia výskytu nežiaducich účinkov je definovaná nasledovne:

- veľmi časté (viac ako 1 z 10 zvierat vykazuje nežiaduce účinky v priebehu jednej liečby)
- časté (viac ako 1, ale menej ako 10 zo 100 zvierat)

4.7 Použitie počas gravidity, laktácie, znášky

Nepoužívať u gravidných alebo laktujúcich súk (pozri časť 4.3). Laboratórne štúdie u potkanov dokázali poškodenie plodnosti u samíc pri dávke 100 mg/kg za deň, embryotoxicitu a vývojovú toxicitu pri dávke nad 30 mg/kg za deň. Štúdie u králikov však neodhalili embryotoxicitu ani vývojovú toxicitu.

4.8 Liekové interakcie a iné formy vzájomného pôsobenia

In vitro testy s ľudskými mikrozómami ukázali, že súčasná liečba látkami, ktoré sú metabolizované izoformami CYP450, môže viesť k zvýšeniu alebo zníženiu plazmatických hladín masitinibu alebo týchto látok. Žiadne zodpovedajúce informácie nie sú dostupné pre psov. Z tohto dôvodu sa odporúča opatrnosť pri súčasnom používaní masitinibu s inými látkami. Súčasné používanie iných látok s vysokým stupňom väzby na bielkoviny môže sťažiť s väzbou masitinibu a tak spôsobovať nežiaduce účinky. Účinnosť lieku Masivet môže byť znížená u psov predtým liečených chemoterapiou a/alebo rádioterapiou. Nie sú dostupné žiadne informácie týkajúce sa možnej skríženej rezistencie s inými cytostatickými liekmi.

4.9 Dávkovanie a spôsob podania lieku

Na perorálne použitie.

Odporúčaná dávka je 12,5 mg/kg (s rozsahom dávky 11–14 mg/kg) jedenkrát denne, ako uvádza ďalej uvedená tabuľka.

U psov s telesnou hmotnosťou nižšou ako 15 kg nie je vždy možné presné dávkovanie. Tieto psy možno liečiť dávkami 50, 100 alebo 150 mg, ak je realizovateľné dosiahnutie cieľovej dávky 11–14 mg/kg telesnej hmotnosti.

Tablety sa musia podávať vcelku a nesmú sa deliť, lámať alebo drviť. Ak pes po žuvaní odmietne rozdrvenú tabletu, má sa táto odstrániť.

Tablety sa majú vždy podávať rovnakým spôsobom, s jedlom.

12,5 mg/kg telesnej hmotnosti		Počet tablet za deň			Dávka mg/kg	
Telesná hmotnosť psa v kg		50 mg	-	150 mg	nižšia hmotnosť	vyššia hmotnosť
≥ 15	18	1	plus	1	13,7	11,1
> 18	22	2	plus	1	13,9	11,4
> 22	26	-	-	2	13,6	11,5
> 26	30	1	plus	2	13,5	11,7
> 30	34	2	plus	2	13,3	11,8
> 34	38	-	-	3	13,2	11,8
> 38	42	1	plus	3	13,2	11,9
> 42	46	2	plus	3	13,1	12,0
> 46	50	-	-	4	13,0	12,0
> 50	54	1	plus	4	13,0	12,0
> 54	58	2	plus	4	13,0	12,1
> 58	62	-	-	5	12,9	12,1
> 62	66	1	plus	5	12,9	12,1
> 66	70	2	plus	5	12,9	12,1
> 70	74	-	-	6	12,9	12,2
> 74	78	1	plus	6	12,8	12,2
> 78	-	2	plus	6	12,8	-

Ak pes tabletu vyvrhne alebo vyvráti počas 10 minút po podaní, liečba sa má opakovať. Ak pes tabletu vyvrhne alebo vyvráti neskôr ako 10 minút po podaní, liečba sa nemá opakovať.

Liečba sa má posúdiť po 4 až 6 týždňoch s cieľom zhodnotiť počiatočnú odpoveď. Trvanie liečby závisí od odpovede na liečbu. V liečbe sa má pokračovať v prípade stabilného ochorenia, t.j. stálej, čiastočnej alebo úplnej odpovede nádoru na liečbu, za predpokladu, že liek je dostatočne dobre znášaný. V prípade progresie nádoru je nepravdepodobné, že liečba bude úspešná a mala by sa prehodnotiť.

Zníženie dávky, prerušenie liečby a vysadenie liečby:

Psy majú byť dôkladne sledované a na určenie potreby zníženia dávky v prípade možných významných nežiaducich účinkov je potrebný profesionálny úsudok (pozri časť 4.5). Dávky možno znižovať na 9 mg/kg telesnej hmotnosti (rozsah 7,5 – 10,5 mg/kg) alebo na 6 mg/kg telesnej hmotnosti (rozsah 4,5 – 7,5 mg/kg) podľa ďalej uvedených tabuliek.

Počas klinických štúdií bola denná dávka znížená kvôli nežiaducim účinkom u približne 16 % liečených psov a to najmä kvôli vzostupu tranzamináz.

9 mg na kg telesnej hmotnosti jedenkrát denne ako uvádza nasledujúca tabuľka.

Počet tabliet **Dávka mg/kg**
za deň

Telesná hmotnosť psa v kg		50 mg	-	150 mg	nížšia hmotnosť'	vyššia hmotnosť'
≥ 15,0	19,4	-	-	1	10,0	7,7
> 19,4	25,0	1	plus	1	10,3	8,0
> 25,0	30,6	2	plus	1	10,0	8,2
> 30,6	36,1	-	-	2	9,8	8,3
> 36,1	41,7	1	plus	2	9,7	8,4
> 41,7	47,2	2	plus	2	9,6	8,5
> 47,2	52,8	-	-	3	9,5	8,5
> 52,8	58,3	1	plus	3	9,5	8,6
> 58,3	63,9	2	plus	3	9,4	8,6
> 63,9	69,4	-	-	4	9,4	8,6
> 69,4	75,0	1	plus	4	9,4	8,7
> 75,0	80,6	2	plus	4	9,3	8,7

6 mg na kg telesnej hmotnosti jedenkrát denne ako uvádza nasledujúca tabuľka.

Počet tabliet **Dávka mg/kg**
za deň

Telesná hmotnosť psa v kg		50 mg	-	150 mg	nížšia hmotnosť'	vyššia hmotnosť'
≥ 15,0	20,8	2	-	-	6,6	4,8
> 20,8	29,2	-	-	1	7,2	5,1
> 29,2	37,5	1	plus	1	6,9	5,3
> 37,5	45,8	2	plus	1	6,7	5,5
> 45,8	54,2	-	-	2	6,5	5,5
> 54,2	62,5	1	plus	2	6,5	5,6
> 62,5	70,8	2	plus	2	6,4	5,6
> 70,8	79,2	-	-	3	6,4	5,7
> 79,2	-	1	plus	3	6,3	-

4.10 Predávkovanie (príznaky, núdzové postupy, antidotá), ak sú potrebné

Odporúčaná denná dávka 12,5 mg/kg telesnej hmotnosti zodpovedá maximálnej tolerovanej dávke (MTD), ktorá bola odvodená z opakovanej dávkovej toxicity v štúdiách u zdravých biglov.

Znaky predávkovania sa pozorovali v štúdiách toxicity vykonávaných u zdravých psov, liečených počas 39 týždňov dávkami približne 2-krát vyššími ako odporúčaná dávka (25 mg masitinibu), liečených počas 13 týždňov a 4 týždňov dávkami približne 3-krát vyššími ako odporúčaná dávka (41,7 mg masitinibu) a liečených počas 4 týždňov dávkami približne 10-krát vyššími ako odporúčaná dávka (125 mg masitinibu). Hlavnými cieľovými orgánmi toxicity u psov sú gastrointestinálny trakt, hematopoetický systém, obličky a pečeň.

V prípade nežiaducich účinkov, ktoré sa objavia po predávkovaní, sa má liečba až do úpravy stavu prerušiť a neskôr sa v nej má pokračovať na úrovni odporúčanej terapeutickej dávky.

4.11 Ochranná lehota

Neuplatňuje sa.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

Farmakoterapeutická skupina: inhibítor proteínu tyrozínkinázy.
ATCvet kód: QL01XE90.

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Masitinib je inhibítor proteínu tyrozínkinázy, ktorý *in vitro* účinne a selektívne blokuje mutovanú formu c-Kit receptora v oblasti blízko membrány. Taktiež blokuje receptor pre rastový faktor odvodený od trombocytov (PDGF) a receptor pre rastový faktor fibroblastov (FGFR3).

V ústrednej odbornej klinickej štúdií boli psy rôznych plemien vo veku od dvoch do sedemnástich rokov náhodným výberom liečené liekom Masivet v dávke 12,5 mg/kg alebo placebom. U psov s neresekovateľnými nádormi zo žírnych buniek, stupňa 2 alebo 3, exprimujúcich mutovaný tyrozínkinázový c-KIT receptor, preukázala liečba liekom Masivet významne dlhší čas pred progresiou nádoru (TTP) so strednou hodnotou 241 dní v porovnaní s placebom so strednou hodnotou 83 dní. Odpoveď na liečbu masitinibom sa prejavila ako stabilné ochorenie, t.j. stála, čiastočná alebo úplná odpoveď.

Liečba masitinibom sa má používať iba u psov s neresekovateľnými nádormi zo žírnych buniek, ktoré exprimujú mutovaný c-KIT tyrozínkinázový receptor. Prítomnosť mutovaného tyrozínkinázového c-KIT receptora musí byť potvrdená pred začatím liečby.

5.2 Farmakokinetické údaje

Po perorálnej aplikácii u psov v dávke 11,2 mg ($\pm 0,5$ mg) na kg telesnej hmotnosti sa masitinib rýchlo resorbuje a čas po dosiahnutí maximálnej koncentrácie (T_{max}) je približne 2 hodiny. Eliminačný polčas ($t_{1/2}$) je približne 3 – 6 hodín. Približne 93 % masitinibu sa viaže na plazmatické bielkoviny.

Masitinib sa metabolizuje prevažne N-dealkyláciou. Vylučovanie sa uskutočňuje žlčou.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

Mikrokryštalická celulóza
Povidón K30
Prášok z pečene ošípaných
Krospovidón
Magnéziumstearát

Obal tablety:
Makrogol 3350
Polyvinylalkohol
Mastenec
Oxid titaničitý (E171)
Hlinitý lak oranžovej žlti (E110).

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje sa.

6.3 Čas použiteľnosti

Čas použiteľnosti veterinárneho lieku zabaleného v pôvodnom obale: 3 roky.

6.4 Osobitné bezpečnostné opatrenia na uchovávanie

Fľašu udržiavajte dôkladne uzatvorenú.

6.5 Charakter a zloženie vnútorného obalu

Biela HDPE fľaša uzatvorená tepelne izolačným filmom a prekrytá bezpečnostným uzáverom.

30 ml fľaštička s obsahom 30-tich 50 mg filmom obalených tabliet lieku Masivet.

40 ml fľaštička s obsahom 30-tich 50 mg filmom obalených tabliet lieku Masivet.

60 ml fľaštička s obsahom 30-tich 150 mg filmom obalených tabliet lieku Masivet.

6.6 Osobitné bezpečnostné opatrenia na zneškodňovanie nepoužitých veterinárnych liekov, prípadne odpadových materiálov vytvorených pri používaní týchto liekov

Všetky nepoužité veterinárne lieky alebo odpadové materiály z tohto veterinárneho lieku majú byť zlikvidované v súlade s národnými požiadavkami.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

AB Science S.A.
3 avenue George V
75008 Paríž
Francúzsko
Tel: +33 (0)1 47 20 00 14
Fax: +33 (0)1 47 20 24 11
MASIVET@ab-science.com

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO (-A)

EU/2/08/087/001
EU/2/08/087/002
EU/2/08/087/003

9. DÁTUM PRVÉHO ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII ALEBO DÁTUM PREDĹŽENIA PLATNOSTI ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Dátum prvej registrácie: 17/11/2008

Dátum posledného predĺženia:

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky <http://www.emea.europa.eu>.

ZÁKAZ PREDAJA, DODÁVOK A/ALEBO POUŽÍVANIA

Neuplatňuje sa.

PRÍLOHA II

- A. VÝROBCA ZODPOVEDNÝ ZA UVOLNENIE ŠARŽE**
- B. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA DODÁVKY A A POUŽITIA**
- C. STANOVENIE MAXIMÁLNEHO LIMITU REZIDUÍ (MRL)**

A. VÝROBCA ZODPOVEDNÝ ZA UVOĽNENIE ŠARŽE

Meno a adresa výrobcu zodpovedného za uvoľnenie šarže

Centre Spécialités Pharmaceutiques
Avenue du Midi
63800 Cournon d' Auvergne
Francúzsko

B. PODMIENKY A OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA DODÁVKY A A POUŽITIA

Vydáva sa len na veterinárny predpis..

C. STANOVENIE MAXIMÁLNEHO LIMITU REZÍDUÍ (MRL)

Neuplatňuje sa.

PRÍLOHA III
OZNAČENIE OBALU A PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽOV

A. OZNAČENIE OBALU

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE

Lepenková škatuľa

1. NÁZOV VETERINÁRNEHO LIEKU

MASIVET 50 mg filmom obalené tablety pre psov.
Masitinib

2. ZLOŽENIE: ÚČINNÉ LÁTKY A INÉ LÁTKY

Masitinib 50 mg

3. LIEKOVÁ FORMA

Filmom obalené tablety

4. VEĽKOSŤ BALENIA

30 tabliet

5. CIEĽOVÝ DRUH

Psy

6. INDIKÁCIA (INDIKÁCIE)

7. SPÔSOB A CESTA PODANIA LIEKU

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľov.

8. OCHRANNÁ LEHOTA

Neuplatňuje sa.

9. OSOBITNÉ UPOZORNENIE (-A), AK JE POTREBNÉ

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľov.

10. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP {mesiac/rok}

11. OSOBITNÉ PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

Fľašu udržiavajte dôkladne uzatvorenú.

12. OSOBITNÉ BEZPEČNOSTNÉ OPATRENIA NA ZNEŠKODNENIE NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOVÉHO MATERIÁLU, V PRÍPADE POTREBY

Likvidácia: prečítajte si písomnú informáciu pre používateľov.

13. OZNAČENIE „LEN PRE ZVIERATÁ“ A PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA DODÁVKY A POUŽITIA, ak sa uplatňujú

Len pre zvieratá – vydáva sa len na veterinárny predpis.

14. OZNAČENIE „UCHOVÁVAŤ MIMO DOHĽADU A DOSAHU DETÍ“

Uchovávať mimo dohľadu a dosahu detí.

15. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCI

AB Science
3 avenue George V
FR-75008
Paríž
Francúzsko

16. REGISTRAČNÉ ČÍSLO(-A)

EU/2/08/087/001
EU/2/08/087/003

17. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot {číslo}

MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA MALOM VNÚTORNOM OBALE

Označenie na fľaši

1. NÁZOV VETERINÁRNEHO LIEKU

MASIVET 50 mg filmom obalené tablety pre psov.
Masitinib

2. MNOŽSTVO ÚČINNEJ LÁTKY

Masitinib 50 mg

3. OBSAH V HMOTNOSTNÝCH, OBJEMOVÝCH JEDNOTKÁCH ALEBO POČET DÁVOK

30 tabliet

4. SPÔSOB (Y) PODANIA LIEKU

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľov.

5. OCHRANNÁ LEHOTA

Neuplatňuje sa.

6. ČÍSLO ŠARŽE

Lot {číslo}

7. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP {mesiac/rok}

8. OZNAČENIE „LEN PRE ZVIERATÁ“

Len pre zvieratá.

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE

Lepenková škatuľa

1. NÁZOV VETERINÁRNEHO LIEKU

MASIVET 150 mg filmom obalené tablety pre psov.
Masitinib

2. ZLOŽENIE: ÚČINNÉ LÁTKY A INÉ LÁTKY

Masitinib 150 mg

3. LIEKOVÁ FORMA

Filmom obalené tablety

4. VEĽKOSŤ BALENIA

30 tabliet

5. CIEĽOVÝ DRUH

Psy

6. INDIKÁCIA (INDIKÁCIE)

7. SPÔSOB A CESTA PODANIA LIEKU

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľov.

8. OCHRANNÁ LEHOTA

Neuplatňuje sa.

9. OSOBITNÉ UPOZORNENIE (-A), AK JE POTREBNÉ

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľov.

10. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP {mesiac/rok}

11. OSOBITNÉ PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

Fľašu udržiavajte dôkladne uzatvorenú.

12. OSOBITNÉ BEZPEČNOSTNÉ OPATRENIA NA ZNEŠKODNENIE NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOVÉHO MATERIÁLU, V PRÍPADE POTREBY

Likvidácia: prečítajte si písomnú informáciu pre používateľov.

13. OZNAČENIE „LEN PRE ZVIERATÁ“ A PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA DODÁVKY A POUŽITIA, ak sa uplatňujú

Len pre zvieratá – vydáva sa len na veterinárny predpis .

14. OZNAČENIE „UCHOVÁVAŤ MIMO DOHĽADU A DOSAHU DETÍ“

Uchovávať mimo dohľadu a dosahu detí.

15. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCI

AB Science
3 avenue George V
FR-75008
Paríž
Francúzsko

16. REGISTRAČNÉ ČÍSLO(-A)

EU/2/08/087/002

17. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot {číslo}

MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA MALOM VNÚTORNOM OBALE

Označenie na fľaši

1. NÁZOV VETERINÁRNEHO LIEKU

MASIVET 150 mg filmom obalené tablety pre psov.
Masitinib

2. MNOŽSTVO ÚČINNEJ LÁTKY

Masitinib 150 mg

3. OBSAH V HMOTNOSTNÝCH, OBJEMOVÝCH JEDNOTKÁCH ALEBO POČET DÁVOK

30 tabliet

4. SPÔSOB (Y) PODANIA LIEKU

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľov.

5. OCHRANNÁ LEHOTA

Neuplatňuje sa

6. ČÍSLO ŠARŽE

Lot {číslo}

7. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP {mesiac/rok}

8. OZNAČENIE „LEN PRE ZVIERATÁ“

Len pre zvieratá.

B. PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽOV

PÍ SOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽOV

MASIVET 50mg filmom obalené tablety pre psov
MASIVET 150 mg filmom obalené tablety pre psov

1. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA POVOLENIA NA UVEDENIE NA TRH A DRŽITEĽA POVOLENIA NA VÝROBU ZODPOVEDNÉHO ZA UVOĽNENIE ŠARŽE, AK NIE SÚ IDENTICKÍ

Držiteľ povolenia na uvedenie na trh:

AB Science S.A.
3 avenue George V
FR-75008 Paríž
Francúzsko

Výrobca pre uvoľnenie šarže:

Centre Spécialités Pharmaceutiques
Avenue du Midi
63800 Cournon d' Auvergne
Francúzsko

Vytlačená písomná informácia pre používateľov liečivého prípravku musí obsahovať meno a adresu výrobcu zodpovedného za uvoľnenie šarže.

2. NÁZOV VETERINÁRNEHO LIEKU

MASIVET 50 mg filmom obalené tablety pre psov
MASIVET 150 mg filmom obalené tablety pre psov

3. ZLOŽENIE: ÚČINNÁ LÁTKA (LÁTKY) A INÉ ZLOŽKY

MASIVET je svetlooranžová, okrúhla, filmom obalená tableta.
Každá tableta obsahuje buď 50 mg alebo 150 mg masitinibu, ktorý predstavuje účinnú látku.
Každá tableta tiež obsahuje hliníkový lak žlti Sunset yellow FCF(E 110) a oxid titaničitý (E171) ako farbivo.

Tablety sú označené číslom „50“ alebo „150“ na jednej strane a logom spoločnosti na druhej strane.

4. INDIKÁCIA (INDIKÁCIE)

Liek Masivet je určený na liečbu psov s neresekovateľnými nádormi zo žírnych buniek (stupeň 2 alebo 3) s potvrdenou mutáciou c-KIT tyrozínkinázového receptora.

5. KONTRAINDIKÁCIE

Váš pes by nemal dostávať liek Masivet v prípade:

- gravidity a laktácie,
- ak je mladší ako 6 mesiacov alebo váži menej ako 4 kg,
- nedostačujúcej funkcie pečene a obličiek,
- ak má anémiu alebo nízky počet neutrofilov,
- ak má alergickú reakciu na masitinib, účinnú látku lieku Masivet alebo pomocnú látku nachádzajúcu sa v tomto lieku.

6. NEŽIADUCE ÚČINKY

Mal(a) by som očakávať vedľajšie účinky u môjho psa počas liečby liekom Masivet?

Masivet môže, tak ako akékoľvek iné lieky, spôsobovať nežiaduce účinky. Tieto Vám najlepšie opíše veterinárny lekár.

Veľmi časté účinky:

- Mierne až stredne závažné gastrointestinálne nežiaduce účinky (hnačka a zvracanie) s priemerným trvaním približne 21 a 9 dní v uvedenom poradí.
- Mierna až stredne závažná strata srsti s priemerným trvaním približne 26 dní.

Časté účinky:

Veterinárny lekár by mal prijať osobitné opatrenia v prípade nasledujúcich reakcií (pozri časť 15):

- Závažná renálna toxicita sa môže objaviť na začiatku liečby u psov trpiacich na poruchy obličiek (zahŕňajúce vysokú hladinu kreatinínu v krvi alebo proteinúriu).
- Stredne závažná až závažná anémia (aplastická/hemolytická) s priemerným trvaním približne 7 dní.
- Syndróm straty bielkovín (hlavne kvôli poklesu albumínu v sére).
- Mierna až stredne závažná neutropénia s priemerným trvaním približne 24 dní.
- Zvýšenie aminotransferáz (ALT alebo AST) s priemerným trvaním približne 29 dní.

Ostatné, často pozorované nežiaduce účinky boli vo väčšine prípadov mierne až stredne závažné:

- Letargia a asténia s priemerným trvaním približne 8 a 40 dní v uvedenom poradí.
- Pokles chuti do jedla alebo nechutenstvo s priemerným trvaním 45 dní a 18 dní v uvedenom poradí.
- Kašeľ (priemerné trvanie 23 dní).
- Lymfadenopatia (priemerné trvanie 47 dní).
- Edém (priemerné trvanie edému bolo 7 dní).
- Lipóm (priemerné trvanie 53 dní).

Čo by som mal(a) urobiť, ak sa u môjho psa vyskytnú počas liečby liekom Masivet vedľajšie účinky?

Ak spozorujete akékoľvek vážne účinky alebo iné vedľajšie účinky, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii pre používateľov, informujte vášho veterinárneho lekára. V prípade

nežiaducích účinkov sa môže váš veterinárny lekár rozhodnúť pre zníženie dávky alebo vysadenie liečby.

7. CIEĽOVÝ DRUH

Psy.

8. DÁVKOVANIE PRE KAŽDÝ DRUH, CESTA (-Y) A SPÔSOB PODANIA LIEKU

Liek Masivet slúži na perorálne použitie u psov a má sa podávať podľa pokynov vášho veterinárneho lekára. Veterinárny lekár vám povie, aké množstvo je vhodné pre vášho psa.

Odporúčaná dávka je 12,5 mg/kg (s rozsahom dávky 11-14 mg/kg) jedenkrát denne, ako uvádza nižšie uvedená tabuľka. U psov s telesnou hmotnosťou nižšou ako 15 kg nie je vždy možné presné dávkovanie. Tieto psy možno liečiť dávkami 50, 100 alebo 150 mg, ak je realizovateľné dosiahnutie cieľovej dávky 11-14 mg/kg telesnej hmotnosti.

12,5 mg/kg telesnej hmotnosti		Počet tabliet za deň			Dávka mg/kg	
Telesná hmotnosť psa v kg		50 mg	-	150 mg	nižšia hmotnosť'	vyššia hmotnosť'
≥ 15	18	1	plus	1	13,7	11,1
> 18	22	2	plus	1	13,9	11,4
> 22	26	-	-	2	13,6	11,5
> 26	30	1	plus	2	13,5	11,7
> 30	34	2	plus	2	13,3	11,8
> 34	38	-	-	3	13,2	11,8
> 38	42	1	plus	3	13,2	11,9
> 42	46	2	plus	3	13,1	12,0
> 46	50	-	-	4	13,0	12,0
> 50	54	1	plus	4	13,0	12,0
> 54	58	2	plus	4	13,0	12,1
> 58	62	-	-	5	12,9	12,1
> 62	66	1	plus	5	12,9	12,1
> 66	70	2	plus	5	12,9	12,1
> 70	74	-	-	6	12,9	12,2
> 74	78	1	plus	6	12,8	12,2
> 78	-	2	plus	6	12,8	-

Ak pes tabletu vyvrhne alebo vyvráti počas 10 minút po podaní, liečba sa má opakovať. Ak pes tabletu vyvrhne alebo vyvráti neskôr ako 10 minút po podaní, liečba sa nemá opakovať.

9. POKYN O SPRÁVNOM PODANÍ

Ako by som mal(a) podávať liek Masivet svojmu psovi a ako dlho?

Tablety sa majú vždy podávať rovnakým spôsobom, s jedlom. Tablety sa musia podávať vcelku a nesmú sa deliť, lámať alebo drviť. Ak pes po žuvaní odmietne rozdrvenú tabletu, má sa táto odstrániť.

V prípade vynechania dávky sa má ďalšia plánovaná dávka podať tak, ako je predpísané. Nezvyšujte ani nezdvojnásobujte dávku. Ak sa podá viac, ako je predpísané množstvo tabliet, kontaktujte vášho veterinárneho lekára.

Trvanie liečby bude závisieť od pozorovanej odpovede. V liečbe sa má pokračovať v prípade stabilného ochorenia, t.j. stálej, čiastočnej alebo úplnej odpovede nádoru na liečbu, za predpokladu, že liek je dostatočne dobre znášaný. V prípade progresie nádoru je nepravdepodobné, že účinnosť liečby bude úspešná a liečba by sa mala prehodnotiť.

Liečba sa má posúdiť po 4 až 6 týždňoch s cieľom zhodnotiť počiatočnú odpoveď. Dlhodobá liečba má byť pod pravidelnou (najmenej mesačnou) veterinárnou kontrolou.

10. OCHRANNÁ LEHOTA

Neuplatňuje sa

11. OSOBITNÉ BEZPEČNOSTNÉ OPATRENIA NA UCHOVÁVANIE

Uchovávať mimo dohľadu a dosahu detí.

Fľašu udržiavajte dôkladne uzatvorenú.

Nepoužívať po dátume expirácie, ktorý je uvedený na obale po skratke „EXP“.

12. OSOBITNÉ UPOZORNENIA

12.1 Osobitné bezpečnostné opatrenia na používanie:

Zvláštne upozornenie:

Pokiaľ je nádor z mastocytov (tukových buniek) liečiteľný chirurgicky, mal by byť chirurgický zákrok prvou voľbou liečby. Liečba masitinibom by mala byť použitá len u psov s neresekateľným nádorom z mastocytov a ktorý vykazuje mutovaný tyrozinkinázový receptor c-KIT. Prítomnosť mutovaného tyrozinkinázového receptora c-kit musí byť pred zahájením liečby potvrdená.

Osobitné bezpečnostné opatrenia na použitie zvierat:

Aké sú osobitné opatrenia pre môjho psa?

Psy by mali byť dôkladne sledované veterinárnym lekárom (prinajmenšom každý mesiac) a v prípade potreby je nutné liečbu upraviť alebo prerušiť.

Liečba sa má prerušiť, ak sa spozorujú akékoľvek z nasledujúcich znakov: anémia, závažná neutropénia, závažná renálna toxicita, hepatálna toxicita a/alebo závažná hnačka alebo zvracanie pretrvávajúce po znížení dávky.

Psy by nemali byť používané na chov, kým podstupujú liečbu.

Nepoužívajte u gravidných alebo laktujúcich súk.

Aké sú osobitné opatrenia, ktoré má vykonať osoba podávajúca liek Masivet?

Opakovaný kontakt masitinibu s kožou môže poškodiť plodnosť žien a vývoj plodu.

Účinná látka lieku Masivet môže spôsobiť scitlivenie kože.

- Vyhnite sa kontaktu kože s výkalmi, močom a zvratkami liečených psov.
- Noste ochranné rukavice pri odstraňovaní zvratkov, moču alebo výkalov liečených psov.
- Ak dôjde ku kontaktu rozlomených tabliet, zvratkov, moču alebo výkalov liečených psov s kožou, okamžite opláchnite kožu väčším množstvom vody.

Účinná látka lieku Masivet môže spôsobiť závažné podráždenie očí a závažné poškodenie zraku.

- Vyhnite sa kontaktu s očami.
- Dávajte pozor, aby ste sa nedotkli očí predtým, než si dáte dole rukavice, odložíte ich a poriadne si umyjete ruky.
- Ak dôjde ku kontaktu lieku s očami, okamžite ich vypláchnite väčším množstvom vody.

Ľudia so známou precitlivosťou na masitinib by nemali zaobchádzať s týmto liekom.

V prípade náhodného požitia vyhľadajte ihneď lekársku pomoc a ukážte písomnú informáciu pre používateľa alebo obal lekárovi. Nepite, nejedzte ani nefajčite počas liečby psa.

Deti by nemali byť v blízkom kontakte s liečenými psami, výkalmi alebo zvratkami liečených psov.

Môžu sa podávať iné lieky, kým môj pes užíva liek Masivet?

Existujú niektoré lieky, ktoré by ste nemali podávať vášmu psovi počas liečby, pretože spolu môžu spôsobovať závažné nežiaduce účinky.

Súčasné používanie iných látok s vysokým stupňom väzby na bielkoviny môže súťažiť s väzbou masitinibu, a tak spôsobovať nežiaduce účinky.

Súčasné používanie látok, ktoré sú metabolizované izoformami CYP450, môže viesť k zvýšeniu alebo zníženiu plazmatických hladín masitinibu alebo týchto látok.

Povedzte vášmu veterinárnemu lekárovi o všetkých liekoch, vrátane voľnopredajných liekov, ktoré máte v úmysle podať vášmu psovi.

Účinnosť lieku Masivet môže byť znížená u psov predtým liečených chemoterapiou a/alebo rádioterapiou. Nie sú dostupné žiadne informácie týkajúce sa možnej skríženej rezistencie s inými cytostatickými liekmi.

Predávkovanie:

Odporúčaná denná dávka 12,5 mg/kg živej hmotnosti zodpovedá maximálne tolerovanej dávke (MTD).

Medzi hlavné cieľové orgány toxicity u psov patrí gastrointestinálny systém, hematopoetický systém, obličky a pečeň.

V prípade vyskytnutia nežiadúcich účinkov po predávkovaní by ste mali liečbu prerušiť, vyčkať, kým problémy neprestanú, a potom pokračovať s odporúčanou terapeutickou dávkou. Prosím obráťte sa na svojho veterinárneho lekára.

13. OSOBITNÉ BEZPEČNOSTNÉ OPATRENIA NA ZNEŠKODNENIE NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOVÉHO MATERIÁLU, V PRÍPADE POTREBY

Lieky sa nesmú likvidovať odpadovou vodou alebo domovým odpadom. Informujte sa u vášho veterinárneho lekára ako zlikvidovať lieky, ktoré už nie sú potrebné. Tieto opatrenia majú pomôcť chrániť životné prostredie.

14. DÁTUM POSLEDNÉHO SCHVÁLENIA TEXTU PÍ SOMNEJ INFORMÁCIE PRE POUŽÍVATEĽOV

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky <http://www.emea.europa.eu>.

15. ĎALŠIE INFORMÁCIE

Len pre zvieratá.

Tablety sú dostupné v baleniach po 30 tabliet.

Masivet je liek na predpis používaný na liečbu nádorov zo žírnych buniek u psov. Nádory zo žírnych buniek predstavujú nádorové bujnenie žírnych buniek. Ide o rôznorodé ochorenie, ktoré môže byť pomerne nevinné alebo silne malígne. Za určitých okolností môžu nádory zo žírnych buniek ohroziť život vášho psa. Liek Masivet predlžuje čas pred progresiou nádoru.

Osobitné informácie pre veterinárneho lekára

Psy majú byť dôkladne sledované a na určenie potreby zníženia dávky v prípade možných významných nežiaducich účinkov je potrebný profesionálny úsudok.

Monitorovanie funkcie obličiek

Funkciu obličiek treba primerane sledovať každý mesiac pomocou vyšetrenia moču testovacími prúžkami.

V prípade pozitívnych semikvantitatívnych výsledkov získaných testovacími prúžkami (bielkoviny ≥ 30 mg/dl) sa má vykonať analýza moču na stanovenie pomeru bielkovín v moči a kreatinínu (UPC), a má sa odobrať vzorka krvi na stanovenie kreatinínu, albumínu a dusíka močoviny v krvi (BUN).

Ak je pomer UPC > 2 alebo kreatinín $> 1,5$ horného limitu normy (ULN), alebo albumín $< 0,75$ dolného limitu normy (LLN), alebo dusík močoviny v krvi (BUN) $> 1,5$ ULN, prerušte liečbu.

Monitorovanie syndrómu straty bielkovín

Každý mesiac vykonajte test moču pomocou testovacích prúžkov. V prípade pozitívnych semikvantitatívnych výsledkov získaných testovacími prúžkami (bielkoviny ≥ 30 mg/dl), vykonajte analýzu moču na stanovenie pomeru bielkovín v moči a kreatinínu (UPC).

Každý mesiac vykonajte meranie albumínu v krvi.

- Ak je pomer UPC > 2 alebo albumín $< 0,75$ dolného limitu normy (LLN), liečba má byť prerušená dovtedy, kým sa hodnoty albumínu a UPC nevrátia na hraničnú hodnotu (pomer UPC < 2 a albumín $> 0,75$ LLN), v liečbe možno potom pokračovať v rovnakej dávke.
- Ak sa vyskytne jeden z týchto prípadov (pomer UPC > 2 alebo albumín $< 0,75$ LLN) druhýkrát, liečba sa má natrvalo vysadiť.

Anémia a / alebo hemolýza

Psy by mali byť dôkladne sledované pre príznaky (hemolytickej) anémie. V prípade klinických prejavov anémie alebo hemolýzy sa má stanoviť hemoglobín, voľný bilirubín a haptoglobín a má sa určiť počet krviniek (vrátane retikulocytov).

Liečba sa má prerušiť v prípade:

- Hemolytickej anémie, t.j. hemoglobín < 10 g/dl a hemolýza, t.j. voľný bilirubín > 1,5 ULN a haptoglobín < 0,1 g/dl,
- Anémie kvôli nedostatočnej obnove, t.j. hemoglobín < 10 g/dl a reticulocyty < 80 000/mm³.

Hepatálna toxicita (zvýšenie ALT alebo AST), neutropénia

V prípade zvýšenia ALT alebo AST > 3 ULN, poklesu počtu neutrofilov < 2 000/mm³ alebo akýchkoľvek iných závažných nežiaducich účinkov, sa má liečba upraviť nasledovným spôsobom:

Pri prvom výskyte sa má liečba prerušiť až do úpravy stavu, potom sa v nej má pokračovať v rovnakej dávke;

Pri druhom výskyte rovnakej udalosti sa má liečba prerušiť až do úpravy stavu; v liečbe sa má potom pokračovať v zníženej dávke 9 mg/kg telesnej hmotnosti za deň;

Pri treťom výskyte rovnakej udalosti sa má liečba prerušiť až do úpravy stavu; v liečbe sa má potom pokračovať v ešte viac zníženej dávke 6 mg/kg telesnej hmotnosti za deň;

Liečba sa má vysadiť, ak sa závažné nežiaduce reakcie vyskytujú aj pri dávke 6 mg/kg za deň.

Súhrn hraničných hodnôt laboratórnych hodnotení vedúcich ku kontraindikácii alebo úprave liečby (prerušenie, zníženie dávky alebo vysadenie liečby)

KONTROLA HEPATÁLNEJ TOXICITY (ALT alebo AST)			
Kontraindikácia	Prerušenie Liečby	Zníženie Dávky	Vysadenie Liečby
> 3 ULN	> 3 ULN (prvýkrát)	> 3 ULN (druhýkrát / tretíkrát)	> 3 ULN (štvrtýkrát)
KONTROLA NEUTROPÉNIE (počet neutrofilov)			
Kontraindikácia	Prerušenie Liečby	Zníženie Dávky	Vysadenie Liečby
< 2 000 / mm ³	< 2 000 / mm ³ (prvýkrát)	< 2 000 / mm ³ (druhýkrát / tretíkrát)	< 2 000 / mm ³ (štvrtýkrát)
KONTROLA SYNDRÓMU STRATY BIELKOVÍN (albuminémia a/alebo UPC)			
Kontraindikácia	Prerušenie Liečby	Zníženie Dávky	Vysadenie Liečby
Albumín < 1 LLN alebo UPC > 2	Albumín < 0,75 LLN alebo UPC > 2 (prvýkrát)	Neuplatňuje sa	Albumín < 0,75 LLN alebo UPC > 2 (druhýkrát)
KONTROLA HEMOLYTICKEJ ANÉMIE A ANÉMIE BEZ OBNOVY KRVNÝCH BUNIEK (hemoglobín, bilirubín, haptoglobín, retikulocyty)			
Kontraindikácia	Prerušenie Liečby	Zníženie Dávky	Vysadenie Liečby
Hemoglobín < 10g/dl	Neuplatňuje sa	Neuplatňuje sa	Hemoglobín < 10g/dl a bud' voľný bilirubín > 1,5 ULN alebo haptoglobín < 0,1g/dl, alebo retikulocyty < 80 000/mm ³

Úprava dávky

Odporúčaná denná dávka 12,5 mg/kg telesnej hmotnosti zodpovedá maximálnej tolerovanej dávke (MTD), ktorá bola odvodená z opakovanej dávkovej toxicity v štúdiách u zdravých psov plemena Beagle. V prípade nežiaducich účinkov možno dávky znižovať po 9 mg/kg telesnej hmotnosti (rozsah 7,5 – 10,5 mg/kg) alebo po 6 mg/kg telesnej hmotnosti (rozsah 4,5 – 7,5 mg/kg) jedenkrát denne podľa nižšie uvedených tabuliek.

9 mg na kg telesnej hmotnosti

Telesná hmotnosť psa v kg	Počet tabliet za deň			Dávka mg/kg		
	50 mg	-	150 mg	nižšia hmotnosť	vyššia hmotnosť	
≥ 15,0	19,4	-	-	1	10,0	7,7
> 19,4	25,0	1	plus	1	10,3	8,0
> 25,0	30,6	2	plus	1	10,0	8,2
> 30,6	36,1	-	-	2	9,8	8,3
> 36,1	41,7	1	plus	2	9,7	8,4
> 41,7	47,2	2	plus	2	9,6	8,5
> 47,2	52,8	-	-	3	9,5	8,5
> 52,8	58,3	1	plus	3	9,5	8,6
> 58,3	63,9	2	plus	3	9,4	8,6
> 63,9	69,4	-	-	4	9,4	8,6
> 69,4	75,0	1	plus	4	9,4	8,7
> 75,0	80,6	2	plus	4	9,3	8,7

6 mg na kg telesnej hmotnosti

Telesná hmotnosť psa v kg	Počet tabliet za deň			Dávka mg/kg		
	50 mg	-	150 mg	nižšia hmotnosť	vyššia hmotnosť	
≥15,0	20,8	2	-	-	6,6	4,8
> 20,8	29,2	-	-	1	7,2	5,1
> 29,2	37,5	1	plus	1	6,9	5,3
> 37,5	45,8	2	plus	1	6,7	5,5
> 45,8	54,2	-	-	2	6,5	5,5
> 54,2	62,5	1	plus	2	6,5	5,6
> 62,5	70,8	2	plus	2	6,4	5,6
> 70,8	79,2	-	-	3	6,4	5,7
> 79,2	-	1	plus	3	6,3	-