

**LIITE I**

**VALMISTEYHTEENVETO**

## 1. ELÄINLÄÄKKEEN NIMI

MASIVET 50 mg kalvopäällysteinen tabletti koiralle  
MASIVET 150 mg kalvopäällysteinen tabletti koiralle

## 2. LAADULLINEN JA MÄÄRÄLLINEN KOOSTUMUS

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää:

### **Vaikuttava aine:**

Masitinibi 50 mg (vastaa 59,6 mg masitinibimesylaattia)  
Masitinibi 150 mg (vastaa 178,9 mg masitinibimesylaattia)

### **Apuaineet:**

Täydellinen apuaineluettelo, katso kohta 6.1.

## 3. LÄÄKEMUOTO

Kalvopäällysteinen tabletti  
Vaaleanoranssi, pyöreä, kalvopäällysteinen tabletti, toisella puolella merkintä "50" tai "150" ja toisella valmistajan logo

## 4. KLIINISET TIEDOT

### 4.1 Kohde-eläinlajit

Koira

### 4.2 Käyttöaiheet kohde-eläinlajeittain

Koiran sellaisten syöttösolukasvainten (gradus 2 tai 3) hoito, joita ei voida kirurgisesti poistaa ja joissa on osoitettu c-KIT -tyrosiinikinaasireseptorin mutaatio.

### 4.3 Vasta-aiheet

Ei saa käyttää tiineille eikä imettäville nartuille (katso osio 4.7).  
Ei saa käyttää alle 6 kk:n ikäisille eikä alle 4 kg:n painoisille koirille.  
Ei saa käyttää maksan toiminnanvajaksesta kärsiville koirille, kun ASAT- tai ALAT-arvot ylittävät viitealueen ylärajan vähintään kolminkertaisesti.  
Ei saa käyttää munuaisten vajaatoiminnasta kärsiville koirille, kun virtsan proteiinin ja kreatiniinin suhde on yli 2 tai kun albumiinitaso alittaa viitealueen alarajan.  
Ei saa käyttää anemisille koirille (hemoglobiini < 10 g/dl)  
Ei saa käyttää neutropeniasta kärsiville koirille (absoluuttinen neutrofiilien määrä < 2000/mm<sup>3</sup>).  
Ei saa käyttää, jos koira on yliherkkä vaikuttavalle aineelle tai jollekin apuaineista.

### 4.4 Erityisvaroitukset

Jos syöttösolukasvaimen kirurginen hoito on mahdollinen, kirurgiaa on pidettävä ensisijaisena hoitovaihtoehtona. Masitinibi-hoitoa tulisi käyttää vain, kun koiran syöttösolukasvaimen kirurginen poisto ei ole mahdollinen ja kun kasvain ilmentää mutantti-c-KIT -tyrosiinikinaasireseptoria. c-KIT -tyrosiinikinaasireseptorin mutaatio on varmistettava ennen hoidon aloittamista (ks. myös 5.1).

## 4.5 Käyttöön liittyvät erityiset varotoimet

### Eläimiä koskevat erityiset varotoimet

Koirien tilaa on seurattava huolellisesti. Hoitoannosta voidaan joutua säätämään, ja tarvittaessa keskeyttämään hoito.

#### Munuaisten toiminnan seuranta

Munuaisten toiminta tulisi arvioida kuukausittain käyttäen virtsan liuskakokeita.

Jos puolikvantitatiivisella liuskalla saadaan positiivinen proteiinitulos (proteiinipitoisuus  $\geq 30$  mg/dl), virtsanäytteestä tulisi selvittää virtsan proteiinin ja kreatiniinin (U-prot/krea) suhde, ja verinäytteestä olisi määritettävä kreatiniini, albumiini ja veren urea-tyyppi (BUN).

Jos U-prot/krea suhde on  $> 2$  tai kreatiniini vähintään 1,5-kertainen viitealueen ylärajaan nähden, tai albumiini alle 0,75-kerrottuna viitearvojen alarajalla, tai veren urea-tyyppi (BUN)  $> 1,5$ -kerrottuna viitearvojen ylärajalla, hoito on lopetettava.

#### Proteiinikato-oireyhtymän seuranta

Tee virtsan liuskakokeet kuukausittain. Jos puolikvantitatiivisella liuskalla saadaan positiivinen proteiinitulos (proteiinipitoisuus  $\geq 30$  mg/dl), virtsanäytteestä tulisi selvittää virtsan proteiinin ja kreatiniinin (U-prot/krea) suhde.

Määritä kuukausittain veren albumiini.

- Jos U-prot/krea suhde on  $> 2$  tai albumiini  $< 0,75 \times$  viitearvojen alaraja, hoito on keskeytettävä kunnes veren albumiinin taso ja virtsan proteiinin ja kreatiniinin suhde ovat palautuneet raja-arvoihin (U-prot/krea suhde  $< 2$  ja albumiini  $> 0,75 \times$  viitearvojen alaraja), jolloin hoitoa voidaan jatkaa samalla annostuksella.
- Jos jompikumpi näistä löydöksistä havaitaan uudelleen (U-prot/krea suhde  $> 2$  tai albumiini  $< 0,75 \times$  viitearvojen alaraja), hoito tulee lopettaa pysyvästi.

#### Anemia ja/tai hemolyysi

Koiria tulisi seurata tarkasti (hemolyyttisen) anemian varalta. Jos hemolyyttiseen anemiaan tai hemolyysiin viittaavia kliinisiä oireita havaitaan, hemoglobiini, vapaa bilirubiini ja haptoglobiini tulisi mitata ja suorittaa verisolulaskenta (myös retikulosyytit).

Hoito tulisi lopettaa seuraavissa tapauksissa:

- Hemolyyttinen anemia, toisin sanoen hemoglobiini  $< 10$  g/dl ja hemolyysi (vapaa bilirubiini  $> 1,5 \times$  viitearvojen yläraja ja haptoglobiini  $< 0,1$  g/dl),
- Ei-regeneratiivinen anemia (hemoglobiini  $< 10$  g/dl ja retikulosyytit  $< 80,000/\text{mm}^3$ ).

#### Maksatoksisuus (ALAT tai ASAT koholla), neutropenia

Jos ASAT tai ALAT on noussut  $> 3 \times$  viitearvojen ylärajan, neutrofiilien määrä on  $< 2000/\text{mm}^3$ , tai jos ilmenee joku muu vakava haitta, hoitoa on muutettava seuraavasti:

Ensimmäisellä kerralla hoito tulisi lopettaa, kunnes tilanne normalisoituu, minkä jälkeen hoitoa jatketaan samalla annoksella.

Saman haitan ilmetessä toisen kerran hoito tulisi lopettaa, kunnes tilanne normalisoituu, minkä jälkeen hoitoa jatketaan pienennetyllä lääkannoksella 9 mg/kg elopainoa/vrk.

Saman haitan ilmetessä kolmannen kerran hoito tulisi lopettaa kunnes tilanne normalisoituu, minkä jälkeen hoitoa tulisi jatkaa pienennetyllä annoksella, 6 mg/kg elopainoa/vrk. Jos vakavia haittoja havaitaan vielä annoksella 6 mg/kg elopainoa/vrk, hoito tulisi lopettaa pysyvästi.

#### Muita varotoimia

Hoito tulee lopettaa täysin, jos havaitaan munuaistoksisuutta, immuunivälitteistä hemolyyttistä anemiaa (IMHA) ja/tai ei-regeneratiivista anemiaa, ja jos annoksen pienentämisen jälkeen esiintyy yhä vakavaa neutropeniaa ja/tai vaikeaa ripulia ja/tai vakavaa oksentelua.

Koiria ei tule käyttää jalostukseen hoidon aikana.

**Vasta-aiheiset tai hoidon muuttamiseen (väliaikaiseen keskeyttämiseen, annostuksen pienentämiseen tai hoidon lopettamiseen) johtavat laboratoriotulokset ja kynnysarvot. Yhteenveto.**

<b>HEPATOTOKSISUUS (ALAT tai ASAT):</b>			
<b>Vasta-aiheinen</b>	<b>Hoidon väliaikainen keskeytys</b>	<b>Annoksen pienentäminen</b>	<b>Hoidon lopettaminen</b>
> 3 × viitearvojen yläraja	> 3 × viitearvojen yläraja (1. kerta)	> 3 × viitearvojen yläraja (2. ja 3. kerta)	> 3 × viitearvojen yläraja (4. kerta)
<b>NEUTROPENIA (neutrofiilien määrä):</b>			
<b>Vasta-aiheinen</b>	<b>Hoidon väliaikainen keskeytys</b>	<b>Annoksen pienentäminen</b>	<b>Hoidon lopettaminen</b>
< 2000 / mm <sup>3</sup>	< 2000 / mm <sup>3</sup> (1. kerta)	< 2000 / mm <sup>3</sup> (2. ja 3. kerta)	< 2000 / mm <sup>3</sup> (4. kerta)
<b>PROTEIINIKATO (Veren albumiini ja/tai virtsan proteiinin ja kreatiniinin suhde, U-prot/krea)</b>			
<b>Vasta-aiheinen</b>	<b>Hoidon väliaikainen keskeytys</b>	<b>Annoksen pienentäminen</b>	<b>Hoidon lopettaminen</b>
Albumiini < viitearvojen alaraja tai U-prot/krea suhde > 2	Albumiini < 0,75 × viitearvojen alaraja tai U-prot/krea suhde > 2 (1. kerta)	Ei oleellinen	Albumiini < 0,75 × viitearvojen alaraja tai U-prot/krea suhde > 2 (2. kerta)
<b>HEMOLYYTTINEN JA EI-REGENERATIIVINEN ANEMIA (hemoglobiini, bilirubiini, haptoglobiini, retikulosyytit)</b>			
<b>Vasta-aiheinen</b>	<b>Hoidon väliaikainen keskeytys</b>	<b>Annoksen pienentäminen</b>	<b>Hoidon lopettaminen</b>
Haemoglobiini < 10g/dl	Ei oleellinen	Ei oleellinen	Haemoglobiini < 10 g/dl sekä joko vapaa bilirubiini > 1,5 × viitearvojen ylärajan ja haptoglobiini < 0,1g/dl tai retikulosyytit < 80,000/mm <sup>3</sup>

**Erityiset varotoimenpiteet, joita eläinlääkevalmistetta antavan henkilön on noudatettava**

Toistuva ihokontakti masitinibin kanssa voi vahingoittaa naisen hedelmällisyyttä tai sikiön kehitystä. Masivetin vaikuttava aine saattaa aiheuttaa ihon herkistymistä.

- Vältä ihokosketusta hoidettavana olevien koirien ulosteiden, virtsan ja oksennuksen kanssa.
- Käytä suojakäsineitä, kun käsittelet hoidettavana olevien koirien ulosteita, virtsaa tai oksennusta.
- Jos iho joutuu kosketuksiin rikkoutuneiden tablettien tai hoidossa olevan koiran oksennuksen, virtsan tai ulosteiden kanssa, huuhto välittömästi runsaalla vedellä.

Masivetin vaikuttava aine voi aiheuttaa vaikeaa silmien ärsytystä ja vakavia silmävaurioita.

- Vältä kontaktia silmien kanssa.
- Varo koskettamasta silmiä ennen käsineiden poistamista ja hävittämistä ja huolellista käsien pesua.
- Jos valmiste joutuu kosketuksiin silmän kanssa, huuhtelee välittömästi runsaalla vedellä.

Masitinibile yliherkkien henkilöiden ei pitäisi käsitellä valmistetta.

Jos tabletteja niellään tahattomasti, on välittömästi hakeuduttava lääkärin hoitoon. Pakkaus tai pakkausseloste otetaan mukaan. Koiraa hoidettaessa ei pidä syödä, juoda eikä tupakoida.

Lapsia ei pidä päästää lähikontaktiin hoidossa olevan koiran, sen ulosteiden tai sen oksennuksen kanssa.

#### **4.6 Haittavaikutukset (yleisyys ja vakavuus)**

##### Hyvin yleisiä

- Lieviä tai kohtalaisia mahasuolikanavan reaktioita (ripuli ja oksentelu), joka ripulin osalta kestää keskimäärin noin 21 vrk ja oksentelun osalta noin 9 vrk.
- Lievää tai kohtalaista karvanlähtöä, joka kestää keskimäärin 26 vrk.

##### Yleisiä

- Vakavaa munuaistoksisuutta voi ilmetä koirilla, jotka kärsivät munuaissairauksista (mukaan lukien korkea veren kreatiiniinitalo tai proteiuria) hoitoa aloitettaessa.
  - Kohtalainen tai vakava anemia (aplastinen/hemolyyttinen), joka kestää keskimäärin noin 7 vrk
  - Proteiinikato-oireyhtymä (lähinnä alentuneesta seerumin albumiinista johtuen)
  - Lievä tai kohtalainen neutropenia, joka kestää keskimäärin noin 24 vrk
  - Nousua aminotransferaasipitoisuuksissa (ASAT, ALAT), joka kestää keskimäärin noin 29 vrk
- Toimenpiteet, joihin tulee ryhtyä yllä mainittujen haittojen ilmetessä, on kuvattu osiossa 4.5.

Muut yleisesti tavatut haittavaikutukset olivat suurimmassa osassa tapauksista lieviä tai kohtalaisia:

- Letargia (keskimääräinen kesto noin 8 vrk) ja heikkous (keskimääräinen kesto noin 40 vrk)
- Heikentynyt ruokahalu (keskimääräinen kesto noin 45 vrk) tai anoreksia (keskimääräinen kesto noin 18 vrk)
- Yskä (keskimääräinen kesto 23 vrk)
- Lymfadenopatia (keskimääräinen kesto 47 vrk)
- Turvotus (keskimääräinen kesto 7 vrk)
- Lipooma (keskimääräinen kesto 53 vrk)

Haittavaikutusten esiintyvyys määritellään seuraavasti:

- hyvin yleinen (useampi kuin 1 eläin 10:stä saa haittavaikutuksen hoidon aikana)
- yleinen (useampi kuin 1 mutta alle 10 / 100 eläintä)

#### **4.7 Käyttö tiineyden, imetyksen tai muninnan aikana**

Ei saa käyttää tiineiden tai imettävien narttujen hoidossa. Laboratoriotutkimuksissa naarasrottien hedelmällisyyden on osoitettu vahingoittuvan 100 mg/kg/vrk -annoksilla. Sikiötoksisuutta ja kehitystoksisuutta havaittiin 30 mg/kg/vrk ylittävillä annoksilla. Kanitutkimuksissa ei sen sijaan havaittu sikiötoksisuutta eikä kehitystoksisuutta.

#### **4.8 Yhteisvaikutukset muiden lääkeaineiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset**

*In vitro* -kokeet ihmisen mikrosomeilla osoittavat, että samanaikainen hoito sellaisilla yhdisteillä, jotka metaboloituvat CYP450-isoentsyymien kautta, saattaa johtaa masitinibin tai ko. yhdisteiden odotettua korkeampiin tai alhaisempiin plasmapitoisuuksiin. Vastaavaa tietoa ei ole saatavissa koirilla. Näin ollen tulisi noudattaa varovaisuutta, kun muita yhdisteitä annetaan yhdessä masitinibin kanssa. Samanaikaisesti käytetyt yhdisteet, jotka sitoutuvat vahvasti proteiineihin, saattavat kilpailla masitinibin kanssa ja näin aiheuttaa haittavaikutuksia. Masivet-hoidon teho voi olla heikompi, jos koiraa on aiemmin hoidettu solunsalpaaja- ja/tai sädehoidolla. Mahdollisesta ristiresistensistä muiden sytostaattivalmisteiden kanssa ei ole tietoa.

#### **4.9 Annostus ja antotapa**

Annetaan suun kautta.

Suositteltu annos on 12,5 mg/kg (vaihteluväli 11 – 14 mg/kg) kerran päivässä alla olevan taulukon mukaisesti.

Koiran painon ollessa alle 15 kg täsmällinen annos ei ole aina mahdollinen. Näille koirille voidaan antaa 50, 100 tai 150 mg:n annos, jos näin saavutetaan 11 – 14 mg/painokilon annostus.

Tabletit tulee antaa kokonaisina, eikä niitä saa jakaa, rikkoa eikä jauhaa. Jos koira hylkää pureskelemansa rikkoutuneen tabletin, se tulisi hävittää.

Tabletit tulee aina antaa samalla tavalla, ruoan kanssa.

12,5 mg/kg elopainoa		Tablettien määrä vuorokaudta kohden			Annos mg/kg	
		50 mg	-	150 mg	pienempi paino	suurempi paino
> 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	-

Jos koira pulauttaa tai oksentaa tabletin 10 minuutin kuluessa sen antamisesta, hoito tulee toistaa. Jos tabletti pulautetaan tai oksennetaan myöhemmin kuin 10 minuutin kuluttua sen antamisesta, hoitoa ei pidä toistaa.

Hoitovaste tulisi tarkistaa 4 - 6 viikon kuluttua hoidon aloittamisesta. Hoidon pituus riippuu saavutetusta hoitovasteesta. Jos saavutetaan stabiili tautitila eli staattinen, osittainen tai täydellinen tuumorivaste, hoitoa tulisi jatkaa, mikäli koira sietää tuotetta riittävän hyvin. Jos kasvain on edennyt, hyvän hoitovasteen saavuttaminen on epätodennäköistä, ja hoitotapa tulisi arvioida uudelleen.

#### **Annoksen pienentäminen, hoidon keskeyttäminen ja hoidon lopettaminen:**

Koiraa tulee tarkkailla huolella, ja merkittävien haittavaikutusten ilmetessä ammattilaisarvion perusteella tulee päättää annoksen pienennystarpeesta (ks. osio 4.5). Annosta voidaan vähentää tasolle 9 mg/kg elopainoa (7,5 – 10,5 mg/kg) tai 6 mg/kg elopainoa (4,5 – 7,5 mg/kg) alla olevien taulukoiden mukaisesti.

Kliinisissä tutkimuksissa vuorokausiannosta alennettiin haittavaikutusten takia noin 16 %:lla hoidettavista koirista. Yleisin syy annoksen alentamiseen oli transaminaasitasojen nousu.

**9 mg elopainokiloa kohti kerran vuorokaudessa alla olevan taulukon mukaisesti:**

Koiran paino (kg)		Päivittäinen tablettien määrä			Annos mg/kg	
		50 mg	-	150 mg	pienempi paino	suurempi paino
> 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 elopainokiloa kohti kerran vuorokaudessa alla olevan taulukon mukaisesti:**

Koiran paino (kg)		Päivittäinen tablettien määrä			Annos mg/kg	
		50 mg	-	150 mg	matalampi paino	korkeampi paino
≥ 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 Yliannostus (oireet, hätätoimenpiteet, vastalääkkeet) (tarvittaessa)

Päivittäinen suositusannos, 12,5 mg/kg elopainoa, vastaa korkeinta siedettyä annosta, joka todettiin terveillä beagle-koirilla tehdyissä toistetun annoksen toksisuuskokeissa.

Yliannostusoireita havaittiin terveillä koirilla tehdyissä toksisuuskokeissa, kun niille annettiin 39 viikon ajan suositusannokseen nähden noin kaksinkertainen päiväannos (25 mg masitinibia) tai 13 viikon ja 4 viikon ajan noin kolme kertaa suositusannos (41,7 mg masitinibia) tai 4 viikon ajan noin 10 kertaa suositusannos (125 mg masitinibia). Koirilla toksisuuden pääasialliset kohde-elimet ovat ruoansulatuskanava, hematopoeettinen järjestelmä, munuaiset ja maksa.

Yliannostuksesta johtuvien haittavaikutusten ilmetessä hoito tulisi keskeyttää kunnes oireet ovat hävinneet. Kun tilanne on normalisoitunut, hoitoa tulisi jatkaa suositeltua hoitoannosta käyttäen.

#### 4.11 Varoaika

Ei oleellinen

## 5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

Farmakoterapeuttinen ryhmä: proteiini-tyrosiinikinaasi inhibiittori,  
ATCvet koodi: QL01XE90.

### 5.1 Farmakodynamiikka

Masitinibi on proteiini-tyrosiinikinaasi-inhibiittori, joka *in vitro* inhiboi c-Kit reseptorimutanttia tehokkaasti ja selektiivisesti sen membraanin viereisalueella. Se inhiboi myös verihiiutalekasvutekijän (PDGF) reseptoria ja fibroblastikasvutekijäreseptoria (FGFR3).

Tärkeimmässä kliinisessä kenttätutkimuksessa hoidettiin eritoutuisia, 2 – 17 -vuotiaita koiria sattumanvaraisesti joko Masivet –valmisteella annoksella 12,5 mg/kg tai lumelääkkeellä. Koirat, joilla oli gradus 2 tai 3 syöttösolukasvain, jossa oli osoitettu c-KIT -tyrosiinikinaasireseptorin mutaatio ja jota ei voitu leikata, Masivet hoidolla saavutettiin merkitsevästi pidempi aika kasvaimen etenemiseen (Time-to-Tumour-Progression, TTP): mediaani oli 241 vuorokautta verrattuna lumelääkkeellä saavutettuun 83 vuorokauden TTP:een. Saavutetuksi hoitovasteeksi laskettiin stabiili tautitila, eli tuumorivaste oli staattinen, osittainen tai täydellinen.

Masitinibi-hoitoa tulisi käyttää vain, kun koiran syöttösolukasvaimen kirurginen poisto ei ole mahdollinen ja kun kasvain ilmentää mutantti-c-KIT -tyrosiinikinaasireseptoria. c-KIT -tyrosiinikinaasireseptorin mutaatio on varmistettava ennen hoidon aloittamista.

### 5.2 Farmakokinetiikka

Kun koirille annetaan masitinibia 11,2 mg ( $\pm 0,5$  mg) elopainokiloa kohden, se imeytyy nopeasti, ja aika huippupitoisuuden ( $T_{max}$ ) saavuttamiseen on noin 2 tuntia. Eliminaation puoliintumisaika ( $t_{1/2}$ ) on noin 3 – 6 tuntia. Masitinibi sitoutuu plasman proteiineihin noin 93-prosenttisesti.

Masitinibi metaboloituu etupäässä N-dealkylaation kautta. Eliminaatio tapahtuu sapen kautta.

## 6. PHARMACEUTICAL PARTICULARS

### 6.1 Apuaineet

Selluloosa, mikrokiteinen  
Povidoni K30  
Sianmaksajauhe  
Krosprovidoni  
Magnesiumstearaatti

Päällyste:  
Makrogoli 3350  
Polyvinyylialkoholi  
Talkki  
Titaanidiodidi (E171)  
Paraoranssi (E 110) alumiinilakka

### 6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen

### 6.3 Kesto aika

Avaamattoman pakkauksen kesto aika: 4 vuotta.



#### **6.4. Säilytystä koskevat erityiset varotoimet**

Pullo on pidettävä tiiviisti suljettuna.

#### **6.5 Pakkaustyyppi ja sisäpakkauksen kuvaus**

Valkoinen HDPE-pullo, joka on lämpösuljettu kalvolla. Kalvon päällä on turvakorkki.

30 ml:n pullo sisältää 30 Masivet 50 mg kalvopäällysteistä tablettia.

40 ml:n pullo sisältää 30 Masivet 50 mg kalvopäällysteistä tablettia.

60 ml:n pullo sisältää 30 Masivet 150 mg kalvopäällysteistä tablettia.

#### **6.6 Erityiset varotoimet käyttämättömien lääkevalmisteiden tai niistä peräisin olevien jättemateriaalien hävittämiselle**

Käyttämättömät eläinlääkevalmisteet tai niistä peräisin olevat jättemateriaalit on hävitettävä paikallisten määräysten mukaisesti.

### **7. MYYNTILUVAN HALTIJA**

AB Science S.A.

3 avenue George V

75008 Paris

Ranska

+33 (0)1 47 20 00 14

+33 (0)1 47 20 24 11

MASIVET@ab-science.com

### **8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)**

EU/2/08/087/001

EU/2/08/087/002

EU/2/08/087/003

### **9. ENSIMMÄISEN MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ /UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

Ensimmäinen myyntilupa: 17.11.2008

### **10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

Tätä valmistetta koskevaa yksityiskohtaista tietoa on saatavilla Euroopan lääkeviraston verkkosivuilla osoitteessa <http://www.emea.europa.eu>.

### **MYYNTIÄ, TOIMITTAMISTA JA/TAI KÄYTTÖÄ KOSKEVA KIELTO**

Ei oleellinen

## **LIITE II**

- A. ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVA VALMISTAJA**
- B. TOIMITTAMISTA JA KÄYTTÖÄ KOSKEVAT EHDOT JA RAJOITUKSET**
- C. SELVITYS JÄÄMIEN ENIMMÄISMÄÄRISTÄ**

**A. ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVA VALMISTAJA**

Erän vapauttamisesta vastaavien valmistajien nimet ja osoitteet

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

**B. TOIMITTAMISTA JA KÄYTTÖÄ KOSKEVAT EHDOT JA RAJOITUKSET**

Eläinlääkemääräys

**C. SELVITYS JÄÄMIEN ENIMMÄISMÄÄRISTÄ**

Ei oleellinen

**LIITE III**

**MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT JA PAKKAUSSELOSTE**

## **A. MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT**

**ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT TIEDOT**

**Pahvirasian merkinnät**

**1. ELÄINLÄÄKKEEN NIMI**

MASIVET 50 mg kalvopäällysteiset tabletit koiralle  
Masitinibi

**2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET) JA MUUT AINEET**

Masitinibi 50 mg

**3. LÄÄKEMUOTO**

Kalvopäällysteinen tabletti

**4. PAKKAUSKOKO**

30 tablettia

**5. KOHDE-ELÄINLAJI(T)**

Koira

**6. KÄYTTÖAIHEET**

**7. ANTOTAPA JA ANTOREITTI(ANTOREITIT)**

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

**8. VAROAIKA**

Ei oleellinen

**9. TARVITTAESSA ERITYISVAROITUS(ERITYISVAROITUKSET)**

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

**10. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

EXP {KK/VVVV}

**11. SÄILYTYSOLOSUHTEET**

Pullo on pidettävä tiiviisti suljettuna.

**12. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMÄN VALMISTEEN TAI JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI**

Hävittäminen: lue pakkausseloste

**13. MERKINTÄ "ELÄIMILLE", TOIMITTAMISLUOKITTELU SEKÄ TOIMITTAMISEN JA KÄYTÖN EHDOT JA RAJOITUKSET, jos tarpeen**

Eläimille - vain eläinlääkärin määräyksestä

**14. MERKINTÄ "EI LASTEN ULOTTUVILLE EIKÄ NÄKYVILLE"**

Ei lasten näkyville eikä ulottuville

**15. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE**

AB Science  
3 avenue George V  
FR-75008  
Paris  
Ranska

**16. MYYNTILUPIEN NUMERO(T)**

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

**17. VALMISTAJAN ERÄNUMERO**

Erä {numero}

**PIENISSÄ SISÄPAKKAUSYKSIKÖISSÄ ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT TIEDOT**

**Pullon etiketti**

**1. ELÄINLÄÄKKEEN NIMI**

MASIVET 50 mg kalvopäällysteiset tabletit koiralle  
Masitinibi

**2. VAIKUTTAVAN AINEEN(AINEIDEN) MÄÄRÄ(T)**

Masitinibi 50 mg

**3. PAKKAUSKOKO**

30 tablettia

**4. ANTOTAPA JA ANTOREITTI(REITIT)**

Lue pakkausseloste ennen käyttöä

**5. VAROAIKA**

Ei oleellinen

**6. ERÄ NUMERO**

Lot {numero}

**7. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

EXP {KK/VVVV}

**8. MERKINTÄ "ELÄIMILLE"**

Eläimille



**ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT TIEDOT**

**Pahvirasian merkinnät**

**1. ELÄINLÄÄKKEEN NIMI**

MASIVET 150 mg kalvopäällysteiset tabletit koiralle  
Masitinibi

**2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET) JA MUUT AINEET**

Masitinibi 150 mg

**3. LÄÄKEMUOTO**

Kalvopäällysteinen tabletti

**4. PAKKAUSKOKO**

30 tablettia

**5. KOHDE-ELÄINLAJI(T)**

Koira

**6. KÄYTTÖAIHEET**

**7. ANTOTAPA JA ANTOREITTI(ANTOREITIT)**

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

**8. VAROAIKA**

Ei oleellinen

**9. TARVITTAESSA ERITYISVAROITUS(ERITYISVAROITUKSET)**

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

**10. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

EXP {KK/VVVV}

**11. SÄILYTYSOLOSUHTEET**

Pullo on pidettävä tiiviisti suljettuna.

**12. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMÄN VALMISTEEN TAI  
JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI**

Hävittäminen: lue pakkausseloste

**13. MERKINTÄ "ELÄIMILLE", TOIMITTAMISLUOKITTELU SEKÄ TOIMITTAMISEN JA  
KÄYTÖN EHDOT JA RAJOITUKSET, jos tarpeen**

Eläimille - vain eläinlääkärin määräyksestä

**14. MERKINTÄ "EI LASTEN ULOTTUVILLE EIKÄ NÄKYVILLE"**

Ei lasten näkyville eikä ulottuville

**15. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE**

AB Science  
3 avenue George V  
FR-75008  
Paris  
Ranska

**16. MYYNTILUPIEN NUMERO(T)**

EU/2/08/087/002

**17. VALMISTAJAN ERÄNUMERO**

Erä {numero}

**PIENISSÄ SISÄPAKKAUSYKSIKÖISSÄ ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT TIEDOT**

**Pullon etiketti**

**1. ELÄINLÄÄKKEEN NIMI**

MASIVET 150 mg kalvopäällysteiset tabletit koiralle  
Masitinibi

**2. VAIKUTTAVAN AINEEN(AINEIDEN) MÄÄRÄ(T)**

Masitinibi 150 mg

**3. PAKKAUSKOKO**

30 tablettia

**4. ANTOTAPA JA ANTOREITTI(REITIT)**

Lue pakkausseloste ennen käyttöä

**5. VAROAIKA**

Ei oleellinen

**6. ERÄ NUMERO**

Lot {numero}

**7. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

EXP {KK/VVVV}

**8. MERKINTÄ "ELÄIMILLE"**

Eläimille

## **B. PAKKAUSSELOSTE**

## PAKKAUSSELOSTE

**MASIVET 50mg kalvopäällysteinen tabletti koiralle**  
**MASIVET 150 mg kalvopäällysteinen tabletti koiralle**

### **1. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE SEKÄ ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVAN VALMISTAJAN NIMI JA OSOITE EUROOPAN TALOUSALUEELLA, JOS ERI**

Myyntiluvan haltija:

AB Science S.A.  
3 avenue George V  
FR-75008 Paris  
Ranska

Erän vapauttamisesta vastaavan valmistajan nimi ja osoite:

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

Lääkevalmisteen painetussa pakkausselosteessa on ilmoitettava kyseisen erän vapauttamisesta vastaavan valmistajan nimi ja osoite.

### **2. ELÄINLÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

MASIVET 50mg kalvopäällysteinen tabletti koiralle  
MASIVET 150 mg kalvopäällysteinen tabletti koiralle

### **3. VAIKUTTAVAT JA MUUT AINEET**

MASIVET on vaalean oranssi, pyöreä, kalvopäällysteinen tabletti.

Yksi tabletti sisältää joko 50 tai 150 mg masitinibia, joka on valmisteen vaikuttava aine. Tabletit sisältävät myös paraoranssi (E110) alumiinilakkaa ja titaanidioksidia (E171) väriaineet.

Tableteissa on toisella puolella joko merkintä ”50” tai ”150” ja toisella puolella valmistajan logo.

### **4. KÄYTTÖAIHEET**

Koiran sellaisten syöttösolukasvainten (gradus 2 tai 3) hoito, joita ei voida kirurgisesti poistaa ja joissa on osoitettu c-KIT -tyrosiinikinaasireseptorin mutaatio.

### **5. VASTA-AIHEET**

Koiralle ei pidä antaa Masivetia jos:

- se on tiineenä tai imettää pentuja,
- se on alle 6 kk:n ikäinen tai painaa alle 4 kg,
- se kärsii maksan tai munuaisten vajaatoiminnasta,
- sillä on anemia tai sen neutrofiilien lukumäärä on alhainen,
- se on allerginen masitinibile, Masivetin vaikuttavalle aineelle, tai jollekin lääkevalmisteessa käytetyistä apuaineista.

## 6. HAITTAVAIKUTUKSET

### **Aiheuttaako Masivet-hoito koiralleni haittavaikutuksia?**

Kuten mikä tahansa lääke, myös Masivet voi aiheuttaa haittavaikutuksia. Eläinlääkärisi osaa kuvailla ne sinulle parhaiten.

#### Erittäin yleisiä vaikutuksia:

- Lieviä tai kohtalaisia mahan ja suoliston reaktioita (ripuli ja oksentelu), joka ripulin osalta kestää keskimäärin noin 21 vrk ja oksentelun osalta noin 9 vrk
- Lievää tai kohtalaista karvanlähtöä, joka kestää keskimäärin 26 vrk

#### Yleisiä vaikutuksia:

Eläinlääkärisi on ryhdyttävä erityistoimiin, jos havaitaan seuraavia reaktioita (ks. osio 8):

- Vakavaa munuaistoksisuutta voi ilmetä koirilla, jotka kärsivät munuaissairauksista (mukaan lukien korkeat plasmakreatiniinitasot tai proteinuria) hoitoa aloitettaessa.
- Kohtalaista tai vakavaa anemiaa (aplastista/hemolyyttistä), joka kestää keskimäärin noin 7 vrk.
- Proteiinikato oireyhtymä (lähinnä alentuneesta seerumin albumiinista johtuen)
- Kohtalaista tai vakavaa neutropeniaa, joka kestää keskimäärin noin 24 vrk.
- Nousua aminotransferaasipitoisuuksissa (ASAT, ALAT), joka kestää keskimäärin noin 29 vrk.

Muut yleisesti havaitut haittavaikutukset olivat suurimmassa osassa tapauksista lieviä tai kohtalaisia:

- Uneliaisuus (keskimääräinen kesto noin 8 vrk) ja heikkous (keskimääräinen kesto noin 40 vrk)
- Heikentynyt ruokahalu (keskimääräinen kesto noin 45 vrk) tai syömättömyys (keskimääräinen kesto noin 18 vrk)
- Yskä (keskimääräinen kesto 23 vrk)
- Imusolmuketauti (keskimääräinen kesto 47 vrk)
- Pöhö (keskimääräinen kesto 7 vrk)
- Hyvänlaatuinen rasvakudoskasvain (keskimääräinen kesto 53 vrk)

### **Mitä pitäisi tehdä, jos havaitsen koirallani haittavaikutuksia Masivet-hoidon aikana?**

Jos havaitset vakavia vaikutuksia tai vaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa, ilmoita eläinlääkärillesi. Haittavaikutusten ilmetessä eläinlääkärisi voi päättää annoksen alentamisesta tai hoidon keskeyttämisestä.

## 7. KOHDE-ELÄINLAJIT

Koira

## 8. ANNOSTUS, ANTOREITIT JA ANTOTAVAT KOHDE-ELÄINLAJEITTAIN

Masivet on tarkoitettu koirille suun kautta annettavaksi, ja sitä tulisi käyttää eläinlääkärisi antamien ohjeiden mukaisesti. Eläinlääkärisi ilmoittaa sinulle koirallesi sopivan annoksen.

Suositteltu annos on 12,5 mg/kg (vaihteluväli 11 - 14 mg/kg) kerran päivässä alla olevan taulukon mukaisesti. Koiran painon ollessa alle 15 kg täsmällinen annos ei ole aina mahdollinen. Näille koirille voidaan antaa 50, 100 tai 150 mg:n annos, jos näin saavutetaan 11 - 14 mg/painokilon annostus.

12,5 mg/kg elopainoa		Tablettien määrä vuorokautta kohden			Annos mg/kg	
Koiran paino (kg)		50 mg	-	150 mg	pienempi paino	suurempi paino
> 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	-

Jos koira pulauttaa tai oksentaa tabletin 10 minuutin kuluessa sen antamisesta, hoito tulee toistaa. Jos koira pulauttaa tai oksentaa tabletin myöhemmin kuin 10 minuutin kuluttua sen antamisesta, hoitoa ei pidä toistaa.

## 9. ANNOSTUSOHJEET

### Millä tavoin Masivet pitäisi antaa koiralle, ja kuinka kauan hoito kestää?

Tabletit tulisi antaa aina samalla tavalla, ruoan kanssa. Tabletti tulee antaa kokonaisena. Sitä ei saa jakaa, murtaa eikä jauhaa. Jos koira hylkää pureskelemansa rikkoutuneen tabletin, se tulisi hävittää.

Jos annos jää väliin, seuraava tabletti tulisi antaa reseptin mukaisesti. Älä anna lisäannosta äläkä kaksinkertaista annosta. Jos koirasi saa suuremman kuin reseptin mukaisen määrän tabletteja, ota yhteyttä eläinlääkäriisi.

Hoidon kesto riippuu hoitovasteesta. Hoitoa jatketaan, jos saavutetaan stabiili tilanne, eli jos saavutetaan staattinen, osittainen tai täydellinen tuumorivaste, ja jos koira sietää valmistetta riittävän hyvin. Jos tauti etenee, hoito ei todennäköisesti tehoa halutulla tavalla, ja hoidon keskeyttämistä tulisi harkita. Hoito tulisi tarkistaa 4 – 6 viikon kuluttua sen aloittamisesta alustavan hoitovasteen arvioimiseksi. Pitkäkestoisessa hoidossa eläinlääkäri tulisi tarkistaa hoito ainakin kerran kuukaudessa.

## 10. VAROAIKA

Ei oleellinen.

## 11. SÄILYTYSOLOSUHTEET

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

Pullo on pidettävä tiiviisti suljettuna. Ei saa käyttää pakkaukseen merkityn viimeisen käyttöpäivän jälkeen.

## **12. ERITYISVAROITUKSET**

### **12.1 Erityisiä käyttöön liittyviä varotoimenpiteitä:**

#### **Erityisvaroitukset:**

Jos syöttösolukasvaimen kirurginen hoito on mahdollinen, kirurgiaa on pidettävä ensisijaisena hoitovaihtoehtona. Masitinibi-hoitoa tulisi käyttää vain, kun koiran syöttösolukasvaimen kirurginen poisto ei ole mahdollinen ja kun kasvain ilmentää mutantti-c-KIT -tyrosiinikinaasireseptoria. c-KIT -tyrosiinikinaasireseptorin mutaatio on varmistettava ennen hoidon aloittamista.

#### **Eläimiä koskevat erityiset varotoimet:**

##### **Mitä erityisiä varotoimia tulisi noudattaa koirani suhteen?**

Koiran pitää olla eläinlääkärisi huolellisessa seurannassa – eläinlääkärin tulisi nähdä koirasi ainakin kerran kuukaudessa siltä varalta, että hoitoa pitää muuttaa tai se on keskeytettävä.

Hoito tulee keskeyttää, jos havaitaan seuraavia oireita: anemiamia, vakavaa neutropeniaa, vakavaa munuaistoksisuutta, maksatoksisuutta ja/tai vaikeaa ripulia tai oksentelua, joka jatkuu annoksen pienentämisen jälkeen.

Koiria ei pidä käyttää jalostukseen hoidon aikana.

Ei saa käyttää tiineillä tai imettävillä nartuilla.

##### **Mitä erityisiä varotoimia tulisi Masivet-hoitoa koiralle antavan henkilön noudattaa?**

Toistuva ihokontakti masitinibin kanssa voi vahingoittaa naisen hedelmällisyyttä tai sikiön kehitystä. Masivetin vaikuttava aine saattaa aiheuttaa ihon herkistymistä.

- Vältä ihokosketusta hoidettavana olevien koirien ulosteiden, virtsan ja oksennuksen kanssa.
- Käytä suojakäsineitä, kun käsittelet hoidettavana olevien koirien ulosteita, virtsaa tai oksennusta.
- Jos iho joutuu kosketuksiin rikkoutuneiden tablettien tai hoidettavan koiran oksennuksen, virtsan tai ulosteiden kanssa, huuhto välittömästi runsaalla vedellä.

Masivetin vaikuttava aine voi aiheuttaa vaikeaa silmien ärsyntyntymistä ja vakavia silmävaurioita.

- Vältä kontaktia silmien kanssa.
- Varo koskettamasta silmiä ennen käsineiden poistamista ja hävittämistä ja huolellista käsien pesua.
- Jos valmiste joutuu kosketuksiin silmän kanssa, huuhtelee välittömästi runsaalla vedellä.

Masitinibile yliherkkien henkilöiden ei pitäisi käsitellä valmistetta.

Jos tabletteja niellään tahattomasti, on välittömästi hakeuduttava lääkärin hoitoon. Pakkaus tai pakkausseloste otetaan mukaan. Koira hoidettaessa ei pidä syödä, juoda eikä tupakoida.

Lapsia ei pidä päästää lähikontaktiin hoidossa olevan koiran, sen ulosteiden tai sen oksennuksen kanssa.

##### **Voiko koirani käyttää muuta lääkitystä Masivet-hoidon aikana?**

On joitakin lääkkeitä, joita ei pitäisi antaa yhtäaikaaisesti Masivetin kanssa, koska lääkkeiden yhteisvaikutus voi saada aikaan vakavia haittavaikutuksia.

Samanaikaisesti käytetyt yhdisteet, jotka sitoutuvat vahvasti proteiineihin, saattavat kilpailla masitinibin kanssa ja näin aiheuttaa haittavaikutuksia.

Samanaikainen hoito sellaisilla yhdisteillä, jotka metaboloituvat CYP450-isoentsyymien kautta, saattaa johtaa masitinibin tai ko. yhdisteiden odotettua korkeampiin tai alhaisempiin plasmapitoisuuksiin.

Kerro eläinlääkäriillesi kaikista niistä lääkkeistä, myös ilman reseptiä saatavista valmisteista, joita aiot antaa koirallesi.



Masivet-hoidon teho voi olla heikompi, jos koiraa on aiemmin hoidettu solunsalpaaja- ja/tai sädehoidolla. Mahdollisesta ristiresistensistä muiden sytostaattivalmisteiden kanssa ei ole tietoa.

### **Yliannostus:**

Päivittäinen suositusannos, 12,5 mg/kg elopainoa, vastaa korkeinta siedettyä annosta.

Koirilla toksisuuden pääasialliset kohde-elimet ovat ruoansulatuskanava, hematopoeettinen järjestelmä, munuaiset ja maksa.

Yliannostuksesta johtuvien hättävää vaikutusten ilmetessä hoito tulisi keskeyttää kunnes oireet ovat hävinneet. Kun tilanne on normalisoitunut, hoitoa tulisi jatkaa suositeltua hoitoannosta käyttäen. Kysy neuvoja eläinlääkäriltä.

### **13. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMÄN VALMISTEEN TAI JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI**

Käyttämättä jäänyt valmiste toimitetaan hävitettäväksi apteekkiin tai ongelmajätelaitokselle.

### **14. PÄIVÄMÄÄRÄ, JOLLOIN PAKKAUSSELOSTE ON VIIMEKSI HYVÄKSYTTY**

Tätä valmistetta koskevaa yksityiskohtaista tietoa on saatavilla Euroopan lääkeviraston verkkosivuilla osoitteessa <http://www.emea.europa.eu>.

### **15. MUUT TIEDOT**

Eläimille.

Tabletteja on saatavana 30 tabletin pakkauksissa.

Masivet on reseptilääke koirien syöttösolukasvainten hoitoon. Syöttösolukasvain on syöpä, joka muodostuu jakautuvista syöttösoluista. Se on monimuotoinen sairaus, joka voi olla suhteellisen harmiton tai aggressiivinen ja pahanlaatuinen. Tietyissä olosuhteissa syöttösolukasvaimet voivat olla hengenvaarallisia koiralle. Masivet saattaa pidentää aikaa ennen kasvaimen etenemistä.

#### **Erityistietoa eläinlääkärille**

Koirien tilaa on seurattava huolellisesti, ja merkittävien hättävää vaikutusten ilmetessä ammattilaisarvion perusteella tulee päättää annoksen pienennystarpeesta .

#### Munuaisen toiminnan seuranta

Munuaisen toimintaa tulee seurata riittävässä määrin kuukausittain, virtsan liuskakokeita käyttäen.

Jos puolikvantitatiivisella liuskalla saadaan positiivinen proteiinitulos (proteiinipitoisuus  $\geq 30$  mg/dl), virtsanäytteestä tulee selvittää virtsan proteiinin ja kreatiniinin (U-prot/krea) suhde, ja verinäytteestä on määritettävä kreatiniini, albumiini ja veren urea-tyyppi (BUN).

Jos U-prot/krea suhde on  $> 2$  tai kreatiniini vähintään 1,5-kertainen viitealueen ylärajaan nähden, tai albumiini alle 0,75 kerrottuna viitearvojen alarajalla, tai veren urea-tyyppi (BUN)  $> 1,5 \times$  viitearvojen yläraja, hoito on lopetettava.

#### Proteiinikato-oireyhtymän seuranta

Tee virtsan liuskakokeet kuukausittain. Jos puolikvantitatiivisella liuskalla saadaan positiivinen proteiinitulos (proteiinipitoisuus  $\geq 30$  mg/dl), virtsanäytteestä tulee selvittää virtsan proteiinin ja kreatiniinin (U-prot/krea) suhde.

Määritä kuukausittain veren albumiini.

- Jos U-prot/krea suhde on  $> 2$  tai albumiini  $< 0,75 \times$  viitearvojen alarajan, hoito on keskeytettävä kunnes veren albumiinin taso ja virtsan proteiinin ja kreatiniinin suhde ovat palautuneet raja-arvoihin (U-prot/krea suhde  $< 2$  ja albumiini  $> 0,75 \times$  viitearvojen alarajan), jolloin hoitoa voidaan jatkaa samalla annoksella.

- Jos jompikumpi näistä löydöksistä havaitaan uudelleen (U-prot/krea suhde > 2 tai albumiini < 0,75 × viitearvojen alaraja), hoito tulee lopettaa pysyvästi.

#### Anemia ja/tai hemolyysi

Koiria tulee seurata tarkasti (hemolyyttisen) anemian oireiden varalta. Jos anemian tai hemolyysin kliinisiä oireita havaitaan, hemoglobiini, vapaa bilirubiini ja haptoglobiini tulee mitata ja suorittaa verisolulaskenta (myös retikulosyytit).

Hoito tulee lopettaa seuraavissa tapauksissa:

- Hemolyyttinen anemia, toisin sanoen hemoglobiini < 10 g/dl ja hemolyysi (vapaa bilirubiini > 1,5 × viitearvojen ylärajan ja haptoglobiini < 0,1 g/dl),
- Punasolujen esiasteiden riittämättömästä lisääntymisestä johtuva anemia (haemoglobin < 10 g/dl ja retikulosyytit < 80,000/mm<sup>3</sup>).

#### Maksatoksisuus (ALAT tai ASAT nousu), neutropenia

Jos ASAT tai ALAT on noussut > 3 × viitearvojen ylärajan, neutrofiilien määrä on < 2000/mm<sup>3</sup>, tai jos ilmenee joku muu vakava haitta, hoitoa on muutettava seuraavasti:

Ensimmäisellä kerralla hoito tulee lopettaa, kunnes tilanne normalisoituu, minkä jälkeen hoitoa jatketaan samalla annostuksella.

Saman haitan ilmetessä toisen kerran hoito tulee lopettaa, kunnes tilanne normalisoituu, minkä jälkeen hoitoa jatketaan pienennetyllä lääkannoksella 9 mg/kg elopainoa/vrk.

Saman haitan ilmetessä kolmannen kerran hoito tulee lopettaa kunnes tilanne normalisoituu, minkä jälkeen hoitoa tulee jatkaa pienennetyllä annoksella, 6 mg/kg elopainoa/vrk. Jos haittavaikutuksia havaitaan vielä annoksella 6 mg/kg elopainoa/vrk, hoito on lopetettava.

**Vasta-aiheet tai hoidon muuttamiseen (hoidon väliaikainen keskeyttäminen, annostuksen pienentäminen tai hoidon lopettaminen) johtavat laboratoriotulosten kynnysarvot. Yhteenveto.**

<b>MAKSATOKSISUUS (ALAT tai ASAT):</b>			
<b>Vasta-Aiheinen</b>	<b>Hoidon Väliaikainen Keskeytys</b>	<b>Annoksen Pienentäminen</b>	<b>Hoidon Lopettaminen</b>
> 3 × viitearvojen yläraja	> 3 × viitearvojen yläraja (1. kerta)	> 3 × viitearvojen yläraja (2. ja 3. kerta)	> 3 × viitearvojen yläraja (4. kerta)
<b>NEUTROPENIA (Neutrofiilien määrä):</b>			
<b>Vasta-Aiheinen</b>	<b>Hoidon Väliaikainen Keskeytys</b>	<b>Annoksen Pienentäminen</b>	<b>Hoidon Lopettaminen</b>
< 2000 / mm <sup>3</sup>	< 2000 / mm <sup>3</sup> (1. kerta)	< 2000 / mm <sup>3</sup> (2. ja 3. kerta)	< 2000 / mm <sup>3</sup> (4. kerta)
<b>PROTEIINIKATO (Albumiini ja/tai virtsa proteiini ja kreatiniini, UPC)</b>			
<b>Vasta-Aiheinen</b>	<b>Hoidon Väliaikainen Keskeytys</b>	<b>Annoksen Pienentäminen</b>	<b>Hoidon Lopettaminen</b>
Albumiini < viitearvojen alaraja tai U-prot/krea suhde > 2	Albumiini < 0.75 × viitearvojen alaraja tai U-prot/krea suhde > 2 (1. kerta)	Ei oleellinen	Albumiini < 0.75 × viitearvojen alaraja tai U-prot/krea suhde > 2 (2. kerta)
<b>HEMOLYYTTINEN ANEMIA JA PUHDAS PUNASOLUANEMIA (hemoglobiini, bilirubiini, haptoglobiini, retikulosyytit)</b>			
<b>Vasta-Aiheinen</b>	<b>Hoidon Väliaikainen Keskeytys</b>	<b>Annoksen Pienentäminen</b>	<b>Hoidon Lopettaminen</b>
Hemoglobiini < 10g/dl	Ei oleellinen	Ei oleellinen	Hemoglobiini < 10 g/dl sekä joko vapaa bilirubiini > 1,5 × viitearvojen yläraja ja haptoglobiini < 0,11g/dl tai retikulosyytit < 80,000/mm <sup>3</sup>

### **Annoksen säätäminen**

Päivittäinen suositusannos, 12,5 mg/kg elopainoa, vastaa korkeinta siedettyä annosta, joka todettiin terveillä Beagle-koirilla tehdyissä toistetun annoksen toksisuuskokeissa.

Haittavaikutuksia havaittaessa annosta voidaan vähentää 9 mg:aan/kg elopainoa (7,5 – 10,5 mg/kg) tai 6 mg:aan/kg elopainoa (4,5 – 7,5 mg/kg) alla olevien taulukoiden mukaisesti.

9 mg elopainokiloa kohden:

Koiran paino (kg)		Päivittäinen tablettien määrä			Annos mg/kg	
		50 mg	-	150 mg	pienempi paino	suurempi paino
> 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 elopainokiloa kohden:

Koiran paino (kg)		Päivittäinen tablettien määrä			Annos mg/kg	
		50 mg	-	150 mg	pienempi paino	suurempi paino
≥ 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	-

