

I PRIEDAS
VETERINARINIO VAISTO APRAŠAS

1. VETERINARINIO VAISTO PAVADINIMAS

MASIVET 50 mg, plėvele dengtos tabletės šunims
MASIVET 150 mg, plėvele dengtos tabletės šunims

2. KOKYBINĖ IR KIEKYBINĖ SUDĖTIS

Vienoje plėvele dengtoje tableteje yra:

veikliosios medžiagos:

masitinibo 50 mg (atitinka 59,6 mg masitinibo mezilato);
masitinibo 150 mg (atitinka 178,9 mg masitinibo mezilato);

pagalbinių medžiagų.

Išsamų pagalbinių medžiagų sąrašą žr. 6.1 p.

3. VAISTO FORMA

Plėvele dengtos tabletės.

Šviesiai oranžinės, apvalios formos, plėvele dengtos tabletės su įspaustu skaičiumi 50 arba 150 vienoje pusėje ir bendrovės logotipu kitoje pusėje.

4. KLINIKINIAI DUOMENYS

4.1 Paskirties gyvūnų rūšys

Šunys.

4.2 Naudojimo indikacijos nurodant paskirties gyvūnų rūšis

Šunims gydyti, esant neoperuojamiems (2 ar 3 stadijos) putliųjų ląstelių (mastocitų) navikams su patvirtintais mutavusiais c-KIT tirozino kinazės receptoriais.

4.3 Kontraindikacijos

Negalima naudoti vaikingoms patelėms ar laktacijos metu (žr. 4.7 p.).

Negalima naudoti šunims iki 6 mėn. amžiaus arba kurių kūno svoris mažesnis kaip 4 kg.

Negalima naudoti šunims, turintiems kepenų pažeidimų, kai AST ar ALT yra tris kartus daugiau už viršutinę normos ribą.

Negalima naudoti šunims, turintiems inkstų pažeidimų, kai šlapimo baltymo kreatinino (ŠBK) santykis yra du kartus didesnis už apatinę normos ribą arba albuminų yra vieną kartą mažiau nei apatinė normos riba.

Negalima naudoti šunims, sergantiems anemija (hemoglobino – < 10 g/dl).

Negalima naudoti šunims, esant neutropenijai, kai absoliutus neutrofilų skaičius mažesnis nei 2 000 /mm³.

Negalima naudoti, padidėjus jautrumui veikliajai medžiagai ar bet kuriai iš pagalbinių medžiagų.

4.4 Specialieji nurodymai

Jeigu putliųjų ląstelių navikas gali būti pašalintas operacijos metu, ją pirmiausia ir reikėtų rinktis. Gydytas masitinibu turėtų būti skiriamas tik šunims, turintiems neoperuojamų putliųjų ląstelių navikų su mutavusiais c-KIT tirozino kinazės receptoriais. Prieš gydymą turi būti patvirtintas mutavusių tirozino kinazės c-KIT receptorių buvimas (taip pat žr. 5.1 p.).

4.5 Specialios naudojimo atsargumo priemonės

Specialios atsargumo priemonės, naudojant vaistą gyvūnams

Šunys turi būti atidžiai stebimi ir gydymą gali reikėti pakoreguoti ar nutraukti, jei to prireiktų.

Inkstų funkcijos stebėjimas

Inkstų funkcija turėtų būti tinkamai stebima kas mėnesį naudojant šlapimo testo juosteles.

Jei pusiau kiekybinio testo juostelėmis rezultatai yra teigiami (baltymų – ≥ 30 mg/dl), šlapimo baltymų ir kreatinino (ŠBK) santykiui nustatyti turėtų būti atliekamas šlapimo tyrimas, o kreatinino, albumino ir šlapalo azoto kiekiui kraujyje (KŠA) nustatyti – kraujo tyrimas.

Jei ŠBK santykis – > 2 , kreatinino – $> 1,5$ viršutinės normos ribos (VNR), albuminų – $< 0,75$ apatinės normos ribos (ANR) arba šlapalo azoto kiekis kraujyje (KŠA) – $> 1,5$ VNR, gydymą reikia nutraukti.

Baltymų netekimo sindromo stebėjimas

Kiekvieną mėnesį reikia atlikti šlapimo tyrimą naudojant šlapimo testo juostelę. Jei gaunami teigiami pusiau kiekybinio testo juostelėmis rezultatai (baltymų – ≥ 30 mg/dl), reikia tirti šlapimą šlapimo baltymo kreatinino (ŠBK) santykiui nustatyti.

Kas mėnesį reikia matuoti albuminų kiekį kraujyje.

- Jei ŠBK santykis yra > 2 arba albuminų yra $< 0,75$ apatinės normos ribos (ANR), gydymą reikia nutraukti, kol albuminų ir ŠBK dydis vėl sieks ribinį dydį (ŠBK santykis – < 2 ir albuminų – $> 0,75$ ANR), tada gydymą galima tęsti skiriant tokią pat dozę.
- Jei bet kuris dydis taip pakinta antrą kartą (ŠBK santykis – > 2 arba albuminų – $< 0,75$ ANR), gydymas turi būti nutrauktas visam laikui.

Anemija ir (arba) hemolizė

Turi būti atidžiai stebimi, ar šunims nėra (hemolizinės) anemijos požymių. Jei yra klinikinių anemijos ar hemolizės požymių, turėtų būti matuojamas hemoglobinas, laisvasis bilirubinas ir haptoglobinas, taip pat tiriamas kraujo ląstelių skaičius (tarp jų ir retikulocitų).

Gydymą būtina nutraukti, nustačius:

- hemolizinę anemiją, t. y. hemoglobino – < 10 g/dl ir yra hemolizė, t. y. laisvojo bilirubino – $1,5$ VNR, o haptoglobino – $< 0,1$ g/dl;
- anemiją dėl sulėtėjusios regeneracijos, t. y. hemoglobino – < 10 g/dl, o retikulocitų – $< 80\,000/\text{mm}^3$.

Toksiškumas kepenims (ALT arba AST kiekio padidėjimas), neutropenija

Jei ALT arba AST kiekis 3 kartus viršija viršutinę normos ribą, neutrofilų skaičius mažesnis nei $2\,000/\text{mm}^3$ arba pasireiškia kitoks sunkus nepalankus poveikis, gydymas turėtų būti keičiamas taip: tai atsitikus pirmą kartą, gydymą reikia nutraukti, kol pasibaigs nurodyti reiškiniai, ir vėliau tęsti skiriant tą pačią dozę;

tam pačiam sutrikimui pasikartojus antrą kartą, gydymą reikia nutraukti, kol išnyks nurodyti reiškiniai, ir vėliau tęsti sumažinus dozę ir skiriant 9 mg/kg kūno svorio per parą;

tam pačiam sutrikimui pasikartojus trečią kartą, gydymą reikia nutraukti, kol išnyks nurodyti reiškiniai, ir vėliau tęsti dar labiau sumažinus dozę ir skiriant 6 mg/kg kūno svorio per parą;

jei sunkūs nepalankūs reiškiniai išsivysto ir sumažinus dozę iki 6 mg/kg per parą, gydymą reikia galutinai nutraukti.

Kitos atsargumo priemonės

Gydymą reikėtų visam laikui nutraukti toksiškumo inkstams, autoimuninės hemolizinės anemijos (AIHA) ir (arba) anemijos dėl nepakankamos regeneracijos atveju ir jei sumažinus dozę tęsiasi stipri neutropenija ir (arba) stiprus viduriavimas, ir (arba) stiprus vėmimas.

Gydymo metu šunys neturėtų būti naudojami veisimui.

Laboratorinių tyrimų, kurie parodo kontraindikacijas arba po kurių keičiamas gydymas (gydymas sustabdomas, mažinama dozė arba gydymas nutraukiamas), ribinių dydžių santrauka

Toksiškumo kepenims kontrolė (ALT arba AST)

Kontraindikacija	Sustabdymas	Dozės sumažinimas	Nutraukimas
> 3 VNR	> 3 VNR (pirmą kartą)	> 3 VNR (antrą arba trečią kartą)	> 3 VNR (ketvirtą kartą)

Neutropenijos kontrolė (neutrofilų skaičius)

Kontraindikacija	Sustabdymas	Dozės sumažinimas	Nutraukimas
< 2 000/mm ³	< 2 000/mm ³ (pirmą kartą)	< 2 000/mm ³ (antrą arba trečią kartą)	< 2 000/mm ³ (ketvirtą kartą)

Baltymų netekimo sindromo kontrolė (albuminemia ir (arba) ŠBK)

Kontraindikacija	Sustabdymas	Dozės sumažinimas	Nutraukimas
Albuminų kiekis – < 1 ANR arba ŠBK – > 2	Albuminų – < 0,75 ANR arba ŠBK – > 2 (pirmą kartą)	Netaikytina	Albuminų – < 0,75 ANR arba ŠBK – > 2 (antrą kartą)

Hemolizinės ir aregeneratyvinės anemijos kontrolė (hemoglobinas, bilirubinas, haptoglobinas, retikuliocitai)

Kontraindikacija	Sustabdymas	Dozės sumažinimas	Nutraukimas
Hemoglobinas – < 10 g/dl	Netaikytina	Netaikytina	Hemoglobinas – < 10 g/dl ir (arba) laisvas bilirubinas – > 1,5 VNR ir haptoglobinas – < 0,1 g/dl arba retikuliocitų – < 80 000/mm ³

Specialios atsargumo priemonės asmenims, naudojantiems vaistą gyvūnams

Dažnai ant odos patenkantis masitinibas gali pakenkti moterų vaisingumui ir embriono vystymuisi. Veiklioji Masivet medžiaga gali padidinti odos jautrumą.

- Vengti odos sąlyčio su gydomų šunų išmatomis, šlapimu ir vėmalais.
- Šalinant gydomų šunų vėmalus, šlapimą ar išmatas būtina mūvėti apsaugines pirštines.
- Suskilusių tablečių, gydomų šunų vėmalų, šlapimo ar išmatų sąlyčio su oda atveju, reikia nedelsiant gausiai nuplauti vandeniu.

Veiklioji Masivet medžiaga gali stipriai sudirginti ir pažeisti akis.

- Vengti sąlyčio su akimis.
- Stengtis neliesti akių, nenusimovus bei neišmetus pirštinių ir kruopščiai nenusiplovus rankų.
- Jei vaisto pateko į akis, reikia nedelsiant gausiai nuplauti vandeniu.

Žmonės, kuriems nustatytas jautrumas masitinibui, turi vengti sąlyčio su veterinariniu vaistu.

Atsitiktinai prarijus, nedelsiant reikia kreiptis į gydytoją ir parodyti šio vaisto informacinį lapelį ar etiketę. Gydant šunį, negalima valgyti, gerti ar rūkyti.

Vaikams reikia vengti artimo kontakto su gydomais šunimis, gydomų šunų fekalijomis ar vėmalais.

4.6 Nepalankios reakcijos (dažnumas ir sunkumas)

Labai dažnos

- Nestiprios ir vidutinio stiprumo skrandžio ir žarnyno reakcijos (viduriavimas ir vėmimas), kurių vidutinė trukmė atitinkamai maždaug 21 ir 9 d.
- Nestiprus ir vidutinio stiprumo plikimas, kurio vidutinė trukmė – maždaug 26 d.

Dažnos

- Šunims, turintiems inkstų veiklos sutrikimų, gydymo pradžioje gali pasireikšti stiprus toksiškumas inkstams (įskaitant aukštą kreatinino lygį kraujyje ar proteinuriją);
 - vidutinio sunkumo ir sunki anemija (aplazinė / hemolizinė), kurios vidutinė trukmė yra maždaug 7 dienos;
 - baltymų netekimo sindromas (daugiausia dėl sumažėjusio serumo albumino kiekio);
 - nestipri ir vidutinio stiprumo neutropenija, kurios vidutinė trukmė yra maždaug 24 d.;
 - amino transferazės (ALT arba AST) padidėjimas, kurio vidutinė trukmė yra maždaug 29 d.
- Specialios priemonės, kurių reikia imtis esant pirmiau minėtoms reakcijoms, aprašytos 4.5 punkte.

Kitos dažnai nustatomos reakcijos daugeliu atveju buvo silpnos arba vidutinio stiprumo:

- mieguistumas ir astenija, kurių vidutinė trukmė atitinkamai maždaug 8 ir 40 d.;
- sumažėjęs apetitas arba anoreksija, kurios vidutinė trukmė atitinkamai maždaug 45 ir 18 d.;
- kosulys (vidutinė trukmė – 23 d.);
- limfadenopatija (vidutinė trukmė – 47 d.);
- edema (vidutinė edemos trukmė buvo 7 d.);
- lipoma (vidutinė trukmė 53 d.).

Nepalankių reakcijų dažnumas nustatytas vadovaujantis tokia konvencija:

- labai dažna (vieno gydymo metu nepalankios reakcijos pasireiškė daugiau nei 1 iš 10 gyvūnų),
- dažna (daugiau nei 1, bet mažiau nei 10 iš 100 gyvūnų).

4.7 Naudojimas vaikingumo, laktacijos ar kiaušinių dėjimo metu

Negalima naudoti šuningoms ar žindančioms kalėms. Atliekant laboratorinius tyrimus su žiurkėmis, gauta sumažėjusio patelių vaisingumo įrodymų, kai dozė – 100 mg/kg per parą, taip pat embriotoksiškumo ir vystymosi toksiškumo įrodymų, kai dozė – 30 mg/kg per parą. Tačiau atliekant tyrimus su triušiais, negauta embriotoksiškumo ir vystymosi toksiškumo įrodymų.

4.8 Sąveika su kitais vaistais ir kitos sąveikos formos

In vitro tyrimai su žmonių mikrosomomis rodo, kad kartu gydant kitomis medžiagomis, kurias metabolizuoja CYP450 izoformos, gali padidėti arba sumažėti masitinibo arba kitų medžiagų kiekiai kraujo plazmoje. Apie šunis tokios informacijos nėra. Tačiau rekomenduojama apdairiai kartu naudoti masitinibą ir kitas medžiagas.

Kartu naudojamos kitos su baltymais gerai besijungiančios medžiagos, gali sumažinti masitinibo jungimąsi ir taip sukelti nepalankų poveikį.

Masivet veiksmingumas gali sumažėti, jei prieš tai šunims buvo taikyta chemoterapija ir (arba) spindulinė terapija. Nėra informacijos apie galimą kryžminį atsparumą naudojant kitus citostatinius preparatus.

4.9 Dozės ir naudojimo būdas

Vaistą reikia sušerti.

Rekomenduojama dozė yra 12,5 mg/kg (dozės intervalas – 11–14 mg/kg) kartą per parą, kaip nurodyta tolesnėje lentelėje.

Šunims, kurių kūno svoris mažesnis kaip 15 kg, kartais neįmanoma tiksliai parinkti dozės. Tokie šunys gali būti gydomi skiriant 50, 100 arba 150 mg tabletes, jei galima pasiekti tikslinę 11–14 mg/kg kūno svorio dozę.

Tabletė turi būti duodama visa ir neturi būti dalijama, skaldoma ar smulkinama. Jei šuo pakramtęs išspjauna suskaldytą tabletę, ją reikia išmesti.

Tabletes reikia visada skirti tuo pačiu būdu, t. y. su ēdesiu.

12,5 mg/kg kūno svorio		Tablečių skaičius per parą			Dozė šuniui, mg/kg	
Kūno svoris, kg		50 mg		150 mg	mažesnio svorio	didesnio svorio
≥ 15	18	1	plius	1	13,7	11,1
> 18	22	2	plius	1	13,9	11,4
> 22	26			2	13,6	11,5
> 26	30	1	plius	2	13,5	11,7
> 30	34	2	plius	2	13,3	11,8
> 34	38			3	13,2	11,8
> 38	42	1	plius	3	13,2	11,9
> 42	46	2	plius	3	13,1	12,0
> 46	50			4	13,0	12,0
> 50	54	1	plius	4	13,0	12,0
> 54	58	2	plius	4	13,0	12,1
> 58	62			5	12,9	12,1
> 62	66	1	plius	5	12,9	12,1
> 66	70	2	plius	5	12,9	12,1
> 70	74			6	12,9	12,2
> 74	78	1	plius	6	12,8	12,2
> 78		2	plius	6	12,8	

Jeigu tabletė atryjama arba išvemiama per 10 min. po jos sugirdymo, gydymą reikia pakartoti. Jei tabletė atryjama arba išvemiama praėjus daugiau kaip 10 min. po sugirdymo, gydymo kartoti nereikia.

Pirminiam atsakui nustatyti, gydymą reikia įvertinti praėjus 4–6 sav. Gydymo trukmė priklauso nuo atsako į gydymą. Jeigu liga stabili, t. y. navikas lieka nepakitęs ar pakinta iš dalies ar visiškai, gydymą galima tęsti, jei preparatas pakankamai gerai toleruojamas. Jeigu navikas progresuoja, gydymas greičiausiai nebus sėkmingas, todėl reikėtų jį peržiūrėti.

Dozės mažinimas, gydymo sustabdymas ir gydymo nutraukimas:

Šunis būtina atidžiai stebėti, o siekiant nustatyti, ar reikia sumažinti dozę, jei pasireikštų galimos reikšmingos nepalankios reakcijos (žr. 4.5 p.), reikėtų remtis specialistų sprendimu. Dozės gali būti sumažintos iki 9 mg/kg kūno svorio (dozės intervalas – 7,5–10,5 mg/kg) arba 6 mg/kg kūno svorio (dozės intervalas – 4,5–7,5 mg/kg) pagal toliau pateiktas lenteles.

Klinikinių tyrimų metu paros dozė buvo sumažinta dėl nepalankaus poveikio, pasireiškusio maždaug 16 % gydytų šunų, dažniausiai dėl transaminazių kiekio padidėjimo.

9 mg/kg kūno svorio kartą per parą, kaip nurodyta tolimesnėje lentelėje.

Kūno svoris, kg		Tablečių skaičius per parą			Dozė šuniui, mg/kg	
		50 mg		150 mg	mažesnio svorio	didesnio svorio
≥ 15,0	19,4			1	10,0	7,7
> 19,4	25,0	1	plius	1	10,3	8,0
> 25,0	30,6	2	plius	1	10,0	8,2
> 30,6	36,1			2	9,8	8,3
> 36,1	41,7	1	plius	2	9,7	8,4
> 41,7	47,2	2	plius	2	9,6	8,5
> 47,2	52,8			3	9,5	8,5
> 52,8	58,3	1	plius	3	9,5	8,6
> 58,3	63,9	2	plius	3	9,4	8,6
> 63,9	69,4			4	9,4	8,6
> 69,4	75,0	1	plius	4	9,4	8,7
> 75,0	80,6	2	plius	4	9,3	8,7

6 mg/kg kūno svorio kartą per parą, kaip nurodyta tolimesnėje lentelėje.

Kūno svoris, kg	Tablečių skaičius per parą		Dozė šuniui, mg/kg			
	50 mg	150 mg	mažesnio svorio	didesnio svorio		
≥ 15,0	20,8	2		6,6	4,8	
> 20,8	29,2		1	7,2	5,1	
> 29,2	37,5	1	plius	1	6,9	5,3
> 37,5	45,8	2	plius	1	6,7	5,5
> 45,8	54,2			2	6,5	5,5
> 54,2	62,5	1	plius	2	6,5	5,6
> 62,5	70,8	2	plius	2	6,4	5,6
> 70,8	79,2			3	6,4	5,7
> 79,2		1	plius	3	6,3	

4.10 Perdozavimas (simptomai, pirmosios pagalbos priemonės, priešnuodžiai), jei būtina

Rekomenduojama 12,5 mg/kg kūno svorio paros dozė atitinka didžiausią toleruojamą dozę, kuri buvo nustatyta per pakartotinius dozės toksiškumo tyrimus su sveikais skalikų veislės šunimis.

Perdozavimo požymių buvo pastebėta atliekant toksiškumo tyrimus su sveikais šunimis, gydytais 39 sav., skiriant maždaug 2 kartus didesnę nei rekomenduojama dozę (25 mg masitinibo), 13 ir 4 sav. skiriant maždaug 3 kartus didesnę nei rekomenduojama dozę (41,7 mg masitinibo), ir 4 savaites skiriant maždaug 10 kartų didesnę nei rekomenduojama dozę (125 mg masitinibo). Pagrindiniai toksiškumo paveikiami šunų organai yra virškinimo traktas, kraujodaros sistema, inkstai ir kepenys.

Jeigu perdozavus pasireiškia nepalankus poveikis, gydymą reikia nutraukti, kol požymiai išnyksta, vėliau gydymą galima atnaujinti, skiriant rekomenduojamą terapinę dozę.

4.11 Išlauka

Netaikytina.

5. FARMAKOLOGINĖS SAVYBĖS

Farmakoterapinė grupė: proteintirozino kinazės inhibitorius.

ATCvet kodas: QL01XE90.

5.1 Farmakodinaminės savybės

Masitinibas – proteintirozino kinazės inhibitorius, kuris *in vitro* stipriai ir selektyviai slopina mutavusius c-Kit receptorių srityje prieš membraną. Jis taip pat slopina iš trombocitų kilusių augimo faktorių (angl. PDGF) receptorių ir fibroblastų augimo faktorių (angl. FGFR3) receptorių.

Pagrindiniame klinikiniame tyrime įvairių veislių šunims, kurių amžius – nuo 2 iki 17 metų, atsitiktine tvarka buvo skiriama 12,5 mg/kg Masivet arba placebo. Šunims, kurie turėjo neoperuojamų putliųjų ląstelių navikų (2 ar 3 stadijos) su mutavusiais c-KIT tirozino kinazės receptoriais, gydymas vaistu Masivet gerokai pailgino laikotarpį iki naviko progresavimo pradžios, t. y. 241 d. (mediana) palyginti su 83 d. placebo atveju. Gydymo masitinibu poveikis buvo ligos stabilumo užtikrinimas, t. y. veikiant vaistui navikai nekito, kito iš dalies ar išnyko.

Gydyti masitinibu galima tik šunis su neoperuojamais putliųjų ląstelių navikais su mutavusiais c-KIT tirozino kinazės receptoriais. Prieš gydymą turi būti patvirtintas mutavusių tirozino kinazės c-KIT receptorių buvimas.

5.2 Farmakokinetinės savybės

Šunims sugirdžius 11,2 ($\pm 0,5$ mg) mg/kg kūno svorio dozę, masitinibas greitai absorbuojamas, o didžiausios koncentracijos laikas (T_{max}) – maždaug 2 val. Pusinės eliminacijos laikas ($t_{1/2}$) – maždaug 3–6 val. Maždaug 93 % masitinibo jungiasi prie kraujo plazmos baltymų.

Masitinibas biotransformuojamas daugiausia N-dealkiliniu. Išskyrimas vyksta su tulžimi.

6. FARMACINIAI DUOMENYS

6.1 Pagalbinių medžiagų sąrašas

Mikrokristalinė celiuliozė,
povidonas K30,
kiaulių kepenų milteliai,
krosopovidonas,
magnio stearatas.

Tabletės plėvelė:
Macrogol 3350,
polivinilo alkoholis,
talkas,
titano dioksidas (E171),
saulėlydžio geltonojo (E110) aliuminio kraplakas.

6.2 Nesuderinamumai

Nežinomi.

6.3 Tinkamumo laikas

Veterinarinio vaisto tinkamumo laikas, nepažeidus originalios pakuotės, – 3 metai.

6.4. Specialieji laikymo nurodymai

Buteliuką laikyti sandariai uždarytą.

6.5 Pirminės pakuotės pobūdis ir sudedamosios dalys

Baltas DTPE buteliukas su termosandaria plėvele ir vaikų neatidaromu dangteliu.
30 ml talpos buteliukas, kuriame yra 30 Masivet 50 mg plėvele dengtų tablečių.
40 ml talpos buteliukas, kuriame yra 30 Masivet 50 mg plėvele dengtų tablečių.
60 ml talpos buteliukas, kuriame yra 30 Masivet 150 mg plėvele dengtų tablečių.

6.6 Specialios nesunaudoto veterinarinio vaisto ar su jo naudojimu susijusių atliekų naikinimo nuostatos

Nesunaudoto veterinarinio vaisto likučiai ar su juo susijusios atliekos turi būti sunaikintos pagal šalies reikalavimus.

7. RINKODAROS TEISĖS TURĖTOJAS

AB Science S.A.
3 avenue George V
75008 Paris
Prancūzija
+33 1 47 20 00 14
+33 1 47 20 24 11
MASIVET@ab-science.com

8. RINKODAROS TEISĖS NUMERIS (-IAI)

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

9. RINKODAROS TEISĖS SUTEIKIMO / ATNAUJINIMO DATA

Rinkodaros teisė pirmą kartą suteikta 2008-11-17.
Rinkodaros teisė paskutinį kartą atnaujinta

10. TEKSTO PERŽIŪROS DATA

Išsamią informaciją apie šį veterinarinį vaistą galima rasti Europos vaistų agentūros tinklalapyje
<http://www.emea.europa.eu>.

DRAUDIMAS PREKIAUTI, TIEKTI IR (ARBA) NAUDOTI

Nėra.

II PRIEDAS

- A. GAMINTOJAS, ATSAKINGAS UŽ VAISTO SERIJOS IŠLEIDIMĄ**
- B. TIEKIMO IR NAUDOJIMO SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI**
- C. DUOMENYS APIE DLK**

A. GAMINTOJAS, ATSAKINGAS UŽ VAISTO SERIJOS IŠLEIDIMĄ

Gamintojo, atsakingo už vaisto serijos išleidimą, pavadinimas ir adresas

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

B. TIEKIMO IR NAUDOJIMO SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI

Parduodama tik su veterinariniu receptu.

C. DUOMENYS APIE DLK

Netaikytina.

III PRIEDAS
ŽENKLINIMAS IR INFORMACINIS LAPELIS

A. ŽENKLINIMAS

DUOMENYS, KURIE TURI BŪTI ANT ANTRINĖS PAKUOTĖS

Kartoninė dėžutė

1. VETERINARINIO VAISTO PAVADINIMAS

MASIVET 50 mg, plėvele dengtos tabletės šunims
Masitinibas

2. VEIKLIOJI (-IOSIOS) IR KITOS MEDŽIAGOS

Masitinibas 50 mg

3. VAISTO FORMA

Plėvele dengtos tabletės

4. PAKUOTĖS DYDIS

30 tablečių

5. PASKIRTIES GYVŪNŲ RŪŠYS

Šunys

6. INDIKACIJA (-OS)

7. NAUDOJIMO BŪDAS (-AI) IR METODAS

Prieš naudojimą būtina perskaityti informacinį lapelį.

8. IŠLAUKA

Netaikytina.

9. SPECIALIEJI ĮSPĖJIMAI, JEI REIKIA

Prieš naudojimą būtina perskaityti informacinį lapelį.

10. TINKAMUMO DATA

Tinka iki {mėnuo/metai}

11. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

Buteliuką laikyti sandariai uždarytą.

12. SPECIALIOS NESUNAUDOTO VETERINARINIO (-IŲ) VAISTO (-Ų) AR ATLIEKŲ NAIKINIMO NUOSTATOS, JEI BŪTINA

Naikinimas: skaityti informacinį lapelį.

13. NUORODA „TIK VETERINARINIAM NAUDOJIMUI“ IR TEIKIMO BEI NAUDOJIMO SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI, JEI TAIKYTINA

Tik veterinariniam naudojimui. Parduodama tik su veterinariniu receptu.

14. NUORODA „SAUGOTI NUO VAIKŲ“

Saugoti nuo vaikų.

15. RINKODAROS TEISĖS TURĖTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

AB Science
3 avenue George V
FR-75008
Paris
Prancūzija

16. RINKODAROS TEISĖS NUMERIS (-IAI)

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

17. GAMINTOJO SERIJOS NUMERIS

Serija {numeris}

MINIMALŪS DUOMENYS, KURIE TURI BŪTI ANT MAŽŲ PIRMINIŲ PAKUOČIŲ

Buteliuko etiketė

1. VETERINARINIO VAISTO PAVADINIMAS

MASIVET 50 mg, plėvele dengtos tabletės šunims
Masitinibas

2. VEIKLIOSIOS (-IŲJŲ) MEDŽIAGOS (-Ų) KIEKIS

Masitinibas 50 mg

3. KIEKIS

30 tablečių

4. NAUDOJIMO BŪDAS

Prieš naudojimą būtina perskaityti informacinį lapelį.

Netaikytina.

6. SERIJOS NUMERIS

Seriija {numeris}

7. TINKAMUMO DATA

Tinka iki {mėnuo/metai}

8. NUORODA „TIK VETERINARINIAM NAUDOJIMUI“

Tik veterinariniam naudojimui.

DUOMENYS, KURIE TURI BŪTI ANT ANTRINĖS PAKUOTĖS

Kartoninė dėžutė

1. VETERINARINIO VAISTO PAVADINIMAS

MASIVET 150 mg, plėvele dengtos tabletės šunims
Masitinibas

2. VEIKLIOJI (-IOSIOS) IR KITOS MEDŽIAGOS

Masitinibas 150 mg

3. VAISTO FORMA

Plėvele dengtos tabletės

4. PAKUOTĖS DYDIS

30 tablečių

5. PASKIRTIES GYVŪNŲ RŪŠYS

Šunys

6. INDIKACIJA (-OS)

7. NAUDOJIMO BŪDAS (-AI) IR METODAS

Prieš naudojimą būtina perskaityti informacinį lapelį.

8. IŠLAUKA

Netaikytina.

9. SPECIALIEJI ĮSPĖJIMAI, JEI REIKIA

Prieš naudojimą būtina perskaityti informacinį lapelį.

10. TINKAMUMO DATA

Tinka iki {mėnuo/metai}

11. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

Buteliuką laikyti sandariai uždarytą.

**12. SPECIALIOS NESUNAUDOTO VETERINARINIO (-IŲ) VAISTO (-Ų) AR ATLIEKŲ
NAIKINIMO NUOSTATOS, JEI BŪTINA**

Naikinimas: skaityti informacinį lapelį.

**13. NUORODA „TIK VETERINARINIAM NAUDOJIMUI“ IR TEIKIMO BEI
NAUDOJIMO SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI, JEI TAIKYTINA**

Tik veterinariniam naudojimui. Parduodama tik su veterinariniu receptu.

14. NUORODA „SAUGOTI NUO VAIKŲ“

Saugoti nuo vaikų.

15. RINKODAROS TEISĖS TURĖTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

AB Science
3 avenue George V
FR-75008
Paris
Prancūzija

16. RINKODAROS TEISĖS NUMERIS (-IAI)

EU/2/08/087/002

17. GAMINTOJO SERIJOS NUMERIS

Serijs {numeris}

MINIMALŪS DUOMENYS, KURIE TURI BŪTI ANT MAŽŲ PIRMINIŲ PAKUOČIŲ

Buteliuko etiketė

1. VETERINARINIO VAISTO PAVADINIMAS

MASIVET 150 mg, plėvele dengtos tabletės šunims
Masitinibas

2. VEIKLIOSIOS (-IŲJŲ) MEDŽIAGOS (-Ų) KIEKIS

Masitinibas 150 mg

3. KIEKIS

30 tablečių

4. NAUDOJIMO BŪDAS (-AI)

Prieš naudojimą būtina perskaityti informacinį lapelį.

5. IŠLAUKA

Netaikytina.

6. SERIJOS NUMERIS

Serija {numeris}

7. TINKAMUMO DATA

Tinka iki {mėnuo/metai}

8. NUORODA „TIK VETERINARINIAM NAUDOJIMUI“

Tik veterinariniam naudojimui.

B. INFORMACINIS LAPELIS

INFORMACINIS LAPELIS
MASIVET 50 mg, plėvele dengtos tabletės šunims
MASIVET 150 mg, plėvele dengtos tabletės šunims

1. RINKODAROS TEISĖS TURĖTOJO IR UŽ VAISTO SERIJOS IŠLEIDIMĄ EEE ŠALYSE ATSAKINGO GAMINTOJO, JEI JIE SKIRTINGI, PAVADINIMAS IR ADRESAS

Rinkodaros teisės turėtojas

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

Vaisto serijos gamintojas

Centre Spécialités Pharmaceutiques,
Avenue du Midi,
63800 Couron d' Auvergne,
France.

2. VETERINARINIO VAISTO PAVADINIMAS

MASIVET 50 mg, plėvele dengtos tabletės šunims
MASIVET 150 mg, plėvele dengtos tabletės šunims

3. VEIKLIOJI (-IOSIOS) IR KITOS MEDŽIAGOS

MASIVET – šviesiai oranžinė, apvalios formos, plėvele dengta tabletė.
Kiekvienoje tabletėje yra 50 mg arba 150 mg masitinibo (veikliosios medžiagos). Kiekvienoje tabletėje taip pat yra dažiklių: saulėlydžio geltonojo FCF (E110) aliuminio kraplako ir titano dioksido (E171).

Vienoje tablečių pusėje įspaustas skaičius 50 arba 150, kitoje – bendrovės logotipas.

4. INDIKACIJA (-OS)

Šunims gydyti, esant neoperuojamiems (2 ar 3 stadijos) putliųjų ląstelių (mastocitų) navikams su patvirtintais mutavusiais c-KIT tirozino kinazės receptoriais.

5. KONTRAINDIKACIJOS

Negalima duoti šuniui Masivet, jei:

- tai šuninga ar žindanti kalė,
- šuo jaunesnis kaip 6 mėn. arba sveria mažiau kaip 4 kg,
- sutrikusi šuns kepenų ar inkstų funkcija,
- šuo serga anemija ar turi per mažą skaičių neutrofilų,
- šuo alergiškas Masivet veikliajai medžiagai masitinibui arba pagalbinėms šio vaisto medžiagoms.

6. NEPALANKIOS REAKCIJOS

Ar turėčiau tikėtis, kad mano šuniui gydymas Masivet sukels šalutinį poveikį?

Masivet, kaip ir kiti vaistai, gali sukelti nepalankias reakcijas. Geriausiai Jums apie jas gali papasakoti veterinarijos gydytojas.

Labai dažnos

- Nestiprios ir vidutinio stiprumo skrandžio ir žarnyno reakcijos (viduriavimas ir vėmimas), kurių vidutinė trukmė atitinkamai maždaug 21 ir 9 d.
- Nestiprus ir vidutinio stiprumo plikimas, kurio vidutinė trukmė – maždaug 26 d.

Dažnos

- Šunims, turintiems inkstų veiklos sutrikimų, gydymo pradžioje gali pasireikšti stiprus toksiskumas inkstams (įskaitant aukštą kreatinino lygį kraujyje ar proteinuriją);
 - vidutinio sunkumo ir sunki anemija (aplazinė / hemolizinė), kurios vidutinė trukmė yra maždaug 7 dienos;
 - baltymų netekimo sindromas (daugiausia dėl sumažėjusio serumo albumino kiekio);
 - nestipri ir vidutinio stiprumo neutropenija, kurios vidutinė trukmė yra maždaug 24 d.;
 - amino transferazės (ALT arba AST) padidėjimas, kurio vidutinė trukmė yra maždaug 29 d.
- Specialios priemonės, kurių reikia imtis esant pirmiau minėtoms reakcijoms, aprašytos 4.5 punkte.

Kitos dažnai nustatomos reakcijos daugeliu atveju buvo silpnos arba vidutinio stiprumo:

- mieguistumas ir astenija, kurių vidutinė trukmė – atitinkamai maždaug 8 ir 40 d.;
- sumažėjęs apetitas arba anoreksija, kurios vidutinė trukmė atitinkamai maždaug 45 ir 18 d.;
- kosulys (vidutinė trukmė – 23 d.);
- limfadenopatija (vidutinė trukmė – 47 d.);
- edema (vidutinė edemos trukmė buvo 7 d.);
- lipoma (vidutinė trukmė – 53 d.).

Ką turėčiau daryti, jei mano šuniui gydymas preparatu Masivet sukels šalutinį poveikį?

Pastebėjus bet kokį sunkų poveikį ar kitą šiame informaciniame lapelyje nepaminėtą poveikį, būtina informuoti veterinarijos gydytoją. Jei pasireiškia nepalankios reakcijos, Jūsų veterinaras gali nuspręsti sumažinti dozę arba nutraukti gydymą.

7. PASKIRTIES GYVŪNŲ RŪŠYS

Šunys.

8. DOZĖS, NAUDOJIMO BŪDAS (-AI) IR METODAS KIEKVIENAI RŪŠIAI

Masivet – šunims sušerti skirtas vaistas, skiriamas Jūsų veterinaro nurodymu. Jūsų veterinaras jums pasakys, koks vaisto kiekis reikalingas Jūsų šuniui.

Rekomenduojama dozė yra 12,5 mg/kg (dozės intervalas 11–14 mg/kg) kartą per parą, kaip nurodyta tolesnėje lentelėje. Šunims, kurių kūno svoris mažesnis kaip 15 kg, kartais neįmanoma tiksliai parinkti dozės. Tokie šunys gali būti gydomi skiriant 50, 100 arba 150 mg tabletes, jei galima pasiekti tikslinę 11–14 mg/kg kūno svorio dozę.

12,5 mg/kg kūno svorio		Tablečių skaičius per parą		Dozė šuniui, mg/kg		
Kūno svoris, kg		50 mg		150 mg	mažesnio svorio	didesnio svorio
≥ 15	18	1	plius	1	13,7	11,1
> 18	22	2	plius	1	13,9	11,4
> 22	26			2	13,6	11,5
> 26	30	1	plius	2	13,5	11,7
> 30	34	2	plius	2	13,3	11,8
> 34	38			3	13,2	11,8
> 38	42	1	plius	3	13,2	11,9
> 42	46	2	plius	3	13,1	12,0
> 46	50			4	13,0	12,0
> 50	54	1	plius	4	13,0	12,0
> 54	58	2	plius	4	13,0	12,1
> 58	62			5	12,9	12,1
> 62	66	1	plius	5	12,9	12,1
> 66	70	2	plius	5	12,9	12,1
> 70	74			6	12,9	12,2
> 74	78	1	plius	6	12,8	12,2
> 78		2	plius	6	12,8	

Jeigu tabletė atryjama arba išvemiama per 10 min po jos sugirdymo, gydymą reikia pakartoti. Jei tabletė atryjama arba išvemiama praėjus daugiau kaip 10 min po sugirdymo, gydymo kartoti nereikia.

9. NUORODOS DĖL TINKAMO NAUDOJIMO

Kaip ir kiek laiko turėčiau duoti Masivet savo šuniui?

Tabletės turi būti skiriamos visada tuo pačiu būdu, t. y. su ėdesiu. Tabletė turi būti duodama visa ir negali būti dalinama skaldoma ar smulkinama. Jei šuo pakramtęs išspjauna tabletę, ją reikia išmesti. Jeigu viena dozė nesugirdoma, kita nustatyta dozė duodama kaip nurodyta. Negalima didinti arba dvigubinti dozės. Jei buvo duota daugiau tablečių, nei nurodytas kiekis, reikia kreiptis į veterinarijos gydytoją.

Gydymo trukmė priklausys nuo vaisto poveikio. Jeigu liga stabili, t. y. navikas lieka nepakitęs ar pakinta iš dalies ar visiškai, gydymą galima tęsti, jei vaistas pakankamai gerai toleruojamas. Jeigu navikas progresuoja, gydymas greičiausiai nebus sėkmingas, todėl reikėtų jį peržiūrėti.

Pirminiam poveikiui nustatyti, gydymą reikia įvertinti po 4–6 savaičių. Jei gydymas yra ilgalaikis, gydymą šunį nuolat (bent kas mėnesį) turėtų apžiūrėti veterinarijos gydytojas.

10. IŠLAUKA

Netaikytina.

11. SPECIALIEJI LAIKYMO NURODYMAI

Saugoti nuo vaikų.

Buteliuką laikyti sandariai uždarytą.

Nenaudoti pasibaigus galiojimui, kuris nurodytas ant etiketės po „Tinka iki“.

12. SPECIALIEJI NURODYMAI

Specialieji nurodymai

Jeigu putliųjų ląstelių navikas gali būti pašalintas operacijos metu, ją pirmiausia ir reikėtų rinktis.

Gydymas masitinibu turėtų būti skiriamas tik šunims, turintiems neoperuojamų putliųjų ląstelių navikų

su mutavusiais c-KIT tirozino kinazės receptoriais. Prieš gydymą turi būti patvirtintas mutavusių tirozino kinazės c-KIT receptorių buvimas.

Specialios atsargumo priemonės, naudojant vaistą gyvūnams

Kokių specialių atsargumo priemonių reikia mano šuniui?

Jūsų veterinaras turi atidžiai stebėti (apžiūrėti bent kartą per mėnesį) šunį, o gydymą gali reikėti pakoreguoti arba nutraukti, jei to prireiks.

Gydymas turi būti nutrauktas, jei pastebimas bent vienas iš tokių požymių: anemija, sunkios formos neutropenija, sunkios formos toksiškumas inkstams, toksiškumas kepenims ir (arba) stiprus viduriavimas ar vėmimas, kuris tęsiasi net sumažinus dozę.

Gydymo metu šunys neturėtų būti veisiami.

Negalima naudoti šuningoms ar žindančioms kalėms.

Kokių specialių atsargumo priemonių reikia asmeniui, naudojančiam Masivet?

Dažnai ant odos patenkantis masitinibas gali pakenkti moterų vaisingumui ir embriono vystymuisi.

Veiklioji Masivet medžiaga gali padidinti odos jautrumą.

- Vengti odos sąlyčio su gydomų šunų išmatomis, šlapimu ir vėmalais.
- Šalinant gydomų šunų vėmalus, šlapimą ar išmatas būtina mūvėti apsaugines pirštines.
- Suskilusių tablečių, gydomų šunų vėmalų, šlapimo ar išmatų sąlyčio su oda atveju, reikia nedelsiant gausiai nuplauti vandeniu.

Veiklioji Masivet medžiaga gali stipriai sudirginti ir pažeisti akis.

- Vengti sąlyčio su akimis.
- Stengtis neliesiti akių, nenusimovus bei neišmetus pirštinių ir kruopščiai nenusiplovus rankų.
- Jei vaisto pateko į akis, reikia nedelsiant gausiai nuplauti vandeniu.

Žmonės, kuriems nustatytas jautrumas masitinibui, turi vengti sąlyčio su veterinariniu vaistu.

Atsitiktinai prarijus, nedelsiant reikia kreiptis į gydytoją ir parodyti šio vaisto informacinį lapelį ar etiketę. Gydant šunį, negalima valgyti, gerti ar rūkyti.

Vaikams reikia vengti artimo kontakto su gydomais šunimis, gydomų šunų fekalijomis ar vėmalais.

Ar galima šuniui duoti ir kitų vaistų, kai jis gydomas Masivet?

Yra keletas vaistų, kurie neturėtų būti duodami Jūsų šuniui gydymo metu, nes naudojami kartu jie gali sukelti stiprų šalutinį poveikį.

Kartu naudojamos su baltymais gerai besijungiančios medžiagos gali sumažinti masitinibo susijungimą ir taip sukelti nepalankų poveikį.

Kartu naudojant kitas medžiagas, kurios biotransformuojamos CYP450 izoformų, gali padidėti arba sumažėti masitinibo arba tų medžiagų kiekiai kraujo plazmoje.

Būtina informuoti savo veterinarijos gydytoją apie visus vaistus, įskaitant nereceptinius vaistus, kuriuos ketinate duoti savo šuniui.

Masivet veiksmingumas gali sumažėti, jei prieš tai šunims buvo skirta chemoterapija ir (arba) spindulinė terapija. Nėra informacijos apie galimą kryžminį vaisto atsparumą naudojant kitus citostatinius preparatus.

Perdozavimas

Rekomenduojama 12,5 mg/kg kūno svorio paros dozė atitinka didžiausią toleruojamą dozę.

Pagrindiniai toksiškumo paveikiami šunų organai yra virškinimo traktas, kraujodaros sistema, inkstai ir kepenys.

Jeigu perdozavus pasireiškia nepalankus poveikis, gydymą reikia nutraukti, kol požymiai išnyksta, vėliau gydymą galima atnaujinti, skiriant rekomenduojamą terapinę dozę. Pasitarkite su veterinaru.

13. SPECIALIOS NESUNAUDOTO VETERINARINIO VAISTO AR ATLIEKŲ NAIKINIMO NUOSTATOS, JEI BŪTINA

Vaistų negalima išmesti į kanalizaciją ar su buitinėmis atliekomis. Veterinarijos gydytojas gali patarti, ką daryti su nereikalingais vaistais. Tai turėtų padėti saugoti aplinką.

14. INFORMACINIO LAPELIO PASKUTINIOJO APROBAVIMO DATA

Išsamią informaciją apie šį veterinarinį vaistą galima rasti Europos vaistų agentūros tinklalapyje <http://www.emea.europa.eu>.

15. KITA INFORMACIJA

Tik veterinariniam naudojimui.
Tabletės supakuotos po 30 vnt.

Masivet – receptinis vaistas, skirtas šunims, turintiems putliųjų ląstelių navikų, gydyti. Putliųjų ląstelių navikai – vėžinis putliųjų ląstelių dauginimasis. Tai heterogeniška liga, kuri gali būti palyginti nepiktybinė arba labai piktybinė. Tam tikromis aplinkybėmis putliųjų ląstelių navikai gali būti mirtini Jūsų šuniui. Masivet gali sustabdyti navikų progresavimą.

Speciali informacija veterinarijos gydytojui

Šunis būtina atidžiai stebėti, o siekiant nustatyti, ar reikia sumažinti dozę, jei pasireikštų galimos sunkios nepalankios reakcijos, reikėtų remtis specialistų sprendimu.

Inkstų funkcijos stebėjimas

Inkstų funkcija turėtų būti tinkamai stebima kas mėnesį naudojant šlapimo testo juosteles.

Jei pusiau kiekybinio testo juostelėmis rezultatai yra teigiami (baltymų – ≥ 30 mg/dl), šlapimo baltymų ir kreatinino (ŠBK) santykiui nustatyti turėtų būti atliekamas šlapimo tyrimas, o kreatinino, albumino ir šlapalo azoto kiekiui kraujyje (KŠA) nustatyti – kraujo tyrimas.

Jei ŠBK santykis – >2 , kreatinino – 1,5 viršutinės normos ribos (VNR), albuminų – $< 0,75$ apatinės normos ribos (ANR) arba šlapalo azoto kiekis kraujyje (KŠA) – 1,5 VNR, gydymą reikia nutraukti.

Baltymų netekimo sindromo stebėjimas

Kiekvieną mėnesį reikia atlikti šlapimo tyrimą naudojant šlapimo testo juostelę. Jei gaunami teigiami pusiau kiekybinio testo juostelėmis rezultatai (baltymų – ≥ 30 mg/dl), reikia tirti šlapimą šlapimo baltymo kreatinino (ŠBK) santykiui nustatyti.

Kas mėnesį reikia matuoti albuminų kiekį kraujyje.

- Jei ŠBK santykis yra > 2 , arba albuminų yra $< 0,75$ apatinės normos ribos (ANR), gydymą reikia nutraukti, kol albuminų ir ŠBK dydis vėl sieks ribinį dydį (ŠBK santykis – < 2 ir albuminų – $> 0,75$ ANR), tada gydymą galima tęsti skiriant tokią pat dozę.
- Jei bet kuris dydis taip pakinta antrą kartą (ŠBK santykis – > 2 arba albuminų – $< 0,75$ ANR), gydymas turi būti nutrauktas visam laikui.

Anemija ir (arba) hemolizė

Turi būti atidžiai stebima, ar šunims nėra (hemolizinės) anemijos požymių. Jei yra klinikinių anemijos ar hemolizės požymių, turėtų būti matuojamas hemoglobinas, laisvasis bilirubinas ir haptoglobinas, taip pat tiriamas kraujo ląstelių skaičius (tarp jų ir retikulocitų).

Gydymą būtina nutraukti, nustačius:

- hemolizinę anemiją, t. y. hemoglobino – < 10 g/dl ir yra hemolizė, t. y. laisvojo bilirubino – 1,5 VNR, o haptoglobino – $< 0,1$ g/dl;

- anemiją dėl sulėtėjusios regeneracijos, t. y. hemoglobino – < 10 g/dl, o retikuliocitų – < 80 000/mm³.

Toksiškumas kepenims (ALT arba AST kiekio padidėjimas), neutropenija

Jei ALT arba AST kiekis 3 kartus viršija viršutinę normos ribą, neutrofilų skaičius mažesnis nei 2 000/mm³ arba pasireiškia kitoks sunkus nepalankus poveikis, gydymas turėtų būti keičiamas taip: tai atsitikus pirmą kartą, gydymą reikia nutraukti, kol pasibaigs nurodyti reiškiniai, ir vėliau tęsti skiriant tą pačią dozę;

tam pačiam sutrikimui pasikartojus antrą kartą, gydymą reikia nutraukti, kol išnyks nurodyti reiškiniai, ir vėliau tęsti sumažinus dozę ir skiriant 9 mg/kg kūno svorio per parą;

tam pačiam sutrikimui pasikartojus trečią kartą, gydymą reikia nutraukti, kol išnyks nurodyti reiškiniai, ir vėliau tęsti dar labiau sumažinus dozę ir skiriant 6 mg/kg kūno svorio per parą; jei sunkūs nepalankūs reiškiniai išsivysto ir sumažinus dozę iki 6 mg/kg per parą, gydymą reikia galutinai nutraukti.

Laboratorinių tyrimų, kurie parodo kontraindikacijas arba po kurių keičiamas gydymas (gydymas sustabdomas, mažinama dozė arba gydymas nutraukiamas), ribinių dydžių santrauka

Toksiškumo kepenims kontrolė (ALT arba AST)			
Kontraindikacija	Sustabdymas	Dozės sumažinimas	Nutraukimas
> 3 VNR	> 3 VNR (pirmą kartą)	> 3 VNR (antrą arba trečią kartą)	> 3 VNR (ketvirtą kartą)
Neutropenijos kontrolė (neutrofilų skaičius)			
Kontraindikacija	Sustabdymas	Dozės sumažinimas	Nutraukimas
< 2 000/mm ³	< 2 000/mm ³ (pirmą kartą)	< 2 000/mm ³ (antrą arba trečią kartą)	< 2 000/mm ³ (ketvirtą kartą)
Baltymų netekimo sindromo kontrolė (albuminemija ir (arba) ŠBK)			
Kontraindikacija	Sustabdymas	Dozės sumažinimas	Nutraukimas
Albuminų kiekis – < 1 ANR arba ŠBK – > 2	Albuminų – < 0,75 ANR arba ŠBK – > 2 (pirmą kartą)	Netaikytina	Albuminų – < 0,75 ANR arba ŠBK – > 2 (antrą kartą)
Hemolizinės ir aregeneratyvinės anemijos kontrolė (hemoglobinas, bilirubinas, haptoglobinas, retikuliocitai)			
Kontraindikacija	Sustabdymas	Dozės sumažinimas	Nutraukimas
Hemoglobinas – < 10 g/dl	Netaikytina	Netaikytina	Hemoglobinas – < 10 g/dl ir (arba) laisvas bilirubinas – > 1,5 VNR ir haptoglobinas – < 0,1 g/dl arba retikuliocitų – < 80 000/mm ³

Dozės koregavimas

Rekomenduojama 12,5 mg/kg kūno svorio paros dozė atitinka didžiausią toleruojamą dozę, kuri buvo nustatyta per pakartotinius dozės toksiškumo tyrimus su sveikais skalikų veislės šunimis. Esant nepageidaujamų reakcijų, dozės gali būti sumažintos iki 9 mg/kg kūno svorio (dozės intervalas 7,5–10,5 mg/kg) arba 6 mg/kg kūno svorio (dozės intervalas 4,5–7,5 mg/kg) pagal toliau pateiktas lenteles.

9 mg/kg kūno svorio

Kūno svoris, kg		Tablečių skaičius per parą		Dozė šuniui, mg/kg	
		50 mg	150 mg	mažesnio svorio	didesnio svorio
≥ 15,0	19,4		1	10,0	7,7
> 19,4	25,0	1	plius	1	8,0
> 25,0	30,6	2	plius	1	8,2
> 30,6	36,1			2	8,3
> 36,1	41,7	1	plius	2	8,4
> 41,7	47,2	2	plius	2	8,5
> 47,2	52,8			3	8,5
> 52,8	58,3	1	plius	3	8,6
> 58,3	63,9	2	plius	3	8,6
> 63,9	69,4			4	8,6
> 69,4	75,0	1	plius	4	8,7
> 75,0	80,6	2	plius	4	8,7

6 mg/kg kūno svorio

Kūno svoris, kg		Tablečių skaičius per parą		Dozė šuniui, mg/kg	
		50 mg	150 mg	mažesnio svorio	didesnio svorio
≥ 15,0	20,8	2		6,6	4,8
> 20,8	29,2		1	7,2	5,1
> 29,2	37,5	1	plius	1	5,3
> 37,5	45,8	2	plius	1	5,5
> 45,8	54,2			2	5,5
> 54,2	62,5	1	plius	2	5,6
> 62,5	70,8	2	plius	2	5,6
> 70,8	79,2			3	5,7
> 79,2		1	plius	3	6,3