

**DODATAK I**  
**SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA**

## 1. NAZIV VETERINARSKO-MEDICINSKOG PROIZVODA

MASIVET 50 mg filmom obložene tablete za pse  
MASIVET 150 mg filmom obložene tablete za pse

## 2. KVANTITATIVNI I KVALITATIVNI SASTAV

Svaka filmom obložena tableta sadrži:

### Djelatna tvar:

Masitinib 50 mg (istovjetan masitinib mesilatu 59.6 mg)

Masitinib 150 mg (istovjetan masitinib mesilatu 178.9 mg)

### Pomoćne tvari.

Potpuni popis pomoćnih tvari vidi u odjeljku 6.1.

## 3. FARMACEUTSKI OBLIK

Filmom obložena tableta

Svjetlo-narančasta, okruglog oblika, filmom obložena tableta s reljefnom oznakom "50" ili "150" na jednoj strani i logotipom tvrtke na drugoj strani.

## 4. KLINIČKE POJEDINOSTI

### 4.1 Ciljne vrste životinja

Psi.

### 4.2 Indikacije za primjenu, navesti ciljne vrste životinja

Liječenje neoperabilnog tumora mastocita u pasa (stupanj 2 ili 3) s potvrđenom mutacijom receptora c-kit tirozin kinaze.

### 4.3 Kontraindikacije

Ne primjenjivati u gravidnih kuja ili kuja u laktaciji (vidjeti poglavlje 4.7).

Ne primjenjivati na psima mlađim od 6 mjeseci ili lakšim od 4 kg tjelesne težine.

Ne primjenjivati na psima koji imaju oštećenje jetre, određeno kao povišenje AST ili ALT > 3 x *gornja granica normale* (GGN).

Ne primjenjivati na psima koji imaju oštećenje bubrežne funkcije, definirano kao porast omjer bjelančevina i kreatinina u mokraći (Urinary Protein Creatinine – UPC ratio) > 2 ili pad albumina < 1 x *donja granica normale* (DGN).

Ne primjenjivati na anemičnim psima (hemoglobin < 10 g/dl).

Ne primjenjivati na psima s neutropenijom ako je ukupni broj neutrofila < 2.000 /mm<sup>3</sup>.

Ne primjenjivati u slučaju preosjetljivosti na djelatnu tvar ili bilo koju od pomoćnih tvari.

### 4.4 Posebna upozorenja

Za bilo koji tumor mastocita koji se može liječiti operacijom, operacija treba biti prvi izbor liječenja. Liječenje masitinibom treba koristiti samo u pasa s neoperabilnim tumorom mastocita i u onih s izraženom mutacijom receptora c-kit tirozin kinaze. Prisutnost mutacije receptora c-kit tirozin kinaze mora biti potvrđena prije liječenja (vidjeti poglavlje 5.1).

## 4.5 Posebne mjere opreza prilikom primjene

### Posebne mjere opreza prilikom primjene na životinjama

Psi se moraju pažljivo promatrati, a liječenje se može prilagoditi ili prekinuti, ako je potrebno.

#### Praćenje funkcije bubrega

Bubrežnu funkciju treba odgovarajuće pratiti svaki mjesec testiranjem mokraće s papirnom trakom (dipstick).

U slučaju pozitivnih polukvantitativnih rezultata mjerenja papirnom trakom (bjelančevine > 30 mg/dl), treba provesti analizu mokraće kako bi se utvrdio omjer bjelančevina i kreatinina u mokraći (UPC), te uzeti uzorak krvi za mjerenje kreatinina, albumina i ureje u krvi.

Ako je omjer UPC > 2, ili je kreatinin > 1.5 gornje granice normale (GGN), ili albumin < 0.75 donje granice normale (DGN) ili ureja u krvi (blood urea nitrogen - BUN) > 1.5 GGN, liječenje treba prekinuti.

#### Praćenje sindroma gubitka bjelančevina

Svaki mjesec treba napraviti kontrolu mokraće testnom trakom. U slučaju pozitivnih rezultata testiranja s polukvantitativnim testnim trakama (bjelančevine  $\geq$  30 mg / dl), treba provesti analizu mokraće kako bi se utvrdio omjer bjelančevina i kreatinina u mokraći (UPC).

Svaki mjesec treba izvršiti mjerenje albumina u krvi.

- U slučaju da je omjer UPC > 2 ili albumin < 0.75 donje granice normale (DGN), liječenje treba prekinuti dok se albumin i UPC vrijednosti ne vrate u granične vrijednosti (omjer UPC < 2 i albumin > 0.75 DGN), zatim se liječenje može nastaviti u istoj dozi.
- Ako se jedan od tih događaja (omjer UPC > 2 ili albumin < 0.75 DGN) pojavi po drugi put, liječenje treba trajno prekinuti.

#### Anemija i/ili hemoliza

Psi se moraju pažljivo promatrati kako bi se uočili znakovi (hemolitičke) anemije. U slučaju kliničkih znakova anemije ili hemolize, treba mjeriti hemoglobin, slobodni bilirubin i haptoglobin, te izmjeriti broj krvnih stanica (uključujući i retikulocite).

Liječenje treba prekinuti u slučaju:

- hemolitičke anemije, tj. ako je hemoglobin < 10 g/dl, te hemolize, tj. ako je slobodni bilirubin > 1.5 GGN i haptoglobin < 0.1 g/dl,
- anemije uzrokovane nedostatkom regeneracije, tj. ako je hemoglobin < 10 g/dl i ako su retikulociti < 80.000/mm<sup>3</sup>.

#### Intoksikacija jetre (porast ALT ili AST), neutropenija

U slučaju povećanja ALT ili AST > 3 GGN, pada broja neutrofila < 2000/mm<sup>3</sup> ili bilo koje druge teške nuspojave, liječenje treba izmijeniti kako slijedi:

Kod prve pojave, liječenje treba prekinuti do prestanka nuspojave, a zatim nastaviti na istoj razini doze;

Kod drugog pojavljivanja iste nuspojave, liječenje treba prekinuti do prestanka iste; liječenje treba nastaviti smanjenom dozom od 9 mg/kg tjelesne težine/dan;

Kod trećeg nastanka iste nuspojave, liječenje treba prekinuti do prestanka nuspojave; liječenje treba nastaviti dodatnim smanjenjem doze na 6 mg /kg/dan;

Liječenje treba prekinuti pri pojavi teških nuspojava pri primjeni doze od 6 mg/kg/dan.

#### Druge mjere opreza

Liječenje treba trajno prekinuti u slučaju intoksikacije bubrega, imunološki uvjetovane hemolitičke anemije (immune-mediated haemolytic anaemia - IMHA) i/ili anemije uzrokovane nedostatkom regeneracije, te ako teška neutropenija, i/ili teški proljev i/ili teško povraćanje ustraju nakon smanjenja doze.

Za vrijeme liječenja psi se nesmiju upotrebljavati za rasplod.

**Sažetak graničnih vrijenosti laboratorijskih pretraga, procjena kojih dovodi do kontraindikacija ili promjena liječenja (prekid doziranja, smanjenje doze ili prestanak liječenja)**

<b>Postupak u slučaju intoksikacije jetre (ALT ili AST)</b>			
<b>Kontraindikacija</b>	<b>Prekid doziranja</b>	<b>Smanjenje doze</b>	<b>Prestanak liječenja</b>
> 3 GGN	> 3 GGN (1. put)	> 3 GGN (2./3. put)	> 3 GGN (4. put)
<b>Postupak u slučaju neutropenije (broj neutrofila)</b>			
<b>Kontraindikacija</b>	<b>Prekid doziranja</b>	<b>Smanjenje doze</b>	<b>Prestanak liječenja</b>
< 2.000/mm <sup>3</sup>	< 2.000/mm <sup>3</sup> (1. put)	< 2.000/mm <sup>3</sup> (2./3. put)	< 2.000/mm <sup>3</sup> (4. put)
<b>Postupak u slučaju sindroma gubitka bjelancevina (albuminemija i/ili UPC)</b>			
<b>Kontraindikacija</b>	<b>Prekid doziranja</b>	<b>Smanjenje doze</b>	<b>Prestanak liječenja</b>
Albumin < 1 DGN ili UPC > 2	Albumin < 0.75 DGN ili UPC >2 (1. put)	Nije primjenjivo	Albumin < 0.75 DGN ili UPC > 2 (2. put)
<b>Postupak u slučaju hemolitičke i neregnerativne anemije (hemoglobin, bilirubin, haptoglobin, retikulociti)</b>			
<b>Kontraindikacija</b>	<b>Prekid doziranja</b>	<b>Smanjenje doze</b>	<b>Prestanak liječenja</b>
Hemoglobin < 10 g/dL	Nije primjenjivo	Nije primjenjivo	Hemoglobin < 10 g/dl i slobodni bilirubin > 1.5 GGN i haptoglobin < 0.1 g/dl ili retikulociti < 80.000/mm <sup>3</sup>

**Posebne mjere opreza koje mora poduzeti osoba koja primjenjuje veterinarsko-medicinski proizvod na životinjama**

Ponavljani kontakt masitiba s kožom može utjecati na plodnost ženki i razvoj ploda.

Djelatna tvar u Masivetu može izazvati preosjetljivost kože.

- Izbjegavati kontakt kože s izmetom, mokraćom i povraćenim sadržajem liječenih pasa.
- Nositi zaštitne rukavice kod rukovanja povraćenim sadržajem, mokraćom ili izmetom liječenih pasa.
- Ukoliko slomljena tableta, povraćeni sadržaj, mokraća ili izmet dođu u kontakt s kožom, odmah isprati s puno vode.

Djelatna tvar u Masivetu može izazvati teški nadražaj i ozbiljno oštećenje očiju.

- Izbjegavati kontakt s očima.
- Paziti da ne dodirujete oči prije nego skinete i odstranite rukavice, a ruke temeljito operite.
- Ukoliko proizvod dođe u kontakt s očima odmah isperite s puno vode.

Osobe s poznatom preosjetljivošću na masitinib ne bi trebale rukovati proizvodom.

U slučaju da se nehotice proguta, odmah potražite pomoć liječnika i pokažite mu uputu o VMP ili etiketu. Pri liječenju psa nemojte jesti, piti ili pušiti.

Djeca ne smiju biti u bliskom kontakt s liječenim psom, njegovim izmetom ili povraćenim sadržajem.

#### **4.6 Nuspojave (učestalost i ozbiljnost)**

##### Vrlo česte

- Blage do umjerene želučanocrijevne reakcije (proljevi i povraćanje) koje u prosjeku traju oko 21, odnosno 9 dana.
- Blaga do umjerena alopecija s prosječnim trajanjem od oko 26 dana.

##### Česte

- Teška toksičnost za bubrege može se pojaviti na početku liječenja kod pasa koji pate od bubrežnih poremećaja (uključujući visoku razinu kreatinina u krvi ili proteinuriju).
- Umjerena do teška anemija (aplastična/hemolitička) s prosječnim trajanjem od oko 7 dana.
- Sindrom gubitka bjelancevina (uglavnom zbog pada albumina u serumu).

- Blaga ili umjerena neutropenija s prosječnim trajanjem od oko 24 dana.
- Porast aminotransferaze (ALT ili AST) s prosječnim trajanjem od oko 29 dana.

Posebne mjere koje treba poduzeti u slučaju gore spomenutih reakcija opisane su u poglavlju 4.5.

Ostale najčešće uočene nuspojave bile su u većini slučajeva blage ili umjerene:

- Letargija i astenija s prosječnim trajanjem od oko 8, odnosno do 40 dana.
- Smanjenje apetita ili anoreksija s prosječnim trajanjem od oko 45 dana, odnosno 18 dana.
- Kašalj (prosječno trajanje 23 dana).
- Limfadenopatija (prosječno trajanje 47 dana).
- Edem (prosječno trajanje 7 dana).
- Lipom (prosječno trajanje 53 dana).

Učestalost nuspojava je određena prema sljedećem pravilu:

- vrlo česte (više od 1 od 10 životinja pokazuje uočenu(e) nuspojavu(e) za vrijeme jednog liječenja
- česte (više od 1 ali manje od 10 životinja od 100 životinja)

#### **4.7 Primjena tijekom graviditeta, laktacije ili nesenja**

Ne primjenjivati u gravidnih kuja ili kuja kojeju laktaciji. Laboratorijska ispitivanja na štakorima dokazala su smanjene ženske plodnosti kod doze od 100 mg/kg/dan, te embriotoksičnost i razvojnu toksičnost kod doze od 30 mg/kg/dan. Ispitivanja u kunića, međutim, nisu pokazala embriotoksičnost ili toksičnost u razvoju.

#### **4.8 Interakcije s drugim medicinskim proizvodima i drugi oblici interakcija**

*In vitro* ispitivanja s ljudskim mikrosomima pokazuju da istovremeno liječenja tvarima koja su metabolizirana izooblicima CYP450 mogu dovesti do viših ili nižih koncentracija masitiniba ili tih tvari u plazmi. Odgovarajuće informacije za pse nisu dostupne. Dakle, oprez je potreban pri istovremenoj primjeni masitiniba i drugih tvari.

Istodobna primjena drugih tvari s visokim stupnjem vezivanja za bjelančevine može konkurirati vezivanjumasitiniba i tako izazvati nuspojave.

Učinkovitost Masiveta može biti smanjena u pasa prethodno liječenih kemoterapijom i/ili radioterapijom. Nema podataka koji se odnose na potencijalno križnu otpornost s drugim citostatičnim proizvodima.

#### **4.9 Količine koje se primjenjuju i put primjene**

Za oralnu uporabu.

Preporučena doza je 12.5 mg/kg (uz raspon doze od 11 - 14 mg/kg) jednom dnevno, kako je prikazano u tablici u nastavku.

U pasa tjelesne težine manje od 15 kg precizno doziranje nije uvijek moguće. Ovi psi mogu biti liječeni s 50, 100 ili 150 mg, ako je moguće postići ciljanu dozu 11-14 mg/kg tjelesne težine.

Tablete se moraju primijeniti u cjelini, ne smiju biti podijeljene, slomljene ili smrvljene. Ako pas ispljune dio tablete nakon žvakanja, taj dio treba baciti.

Tablete uvijek treba primijeniti na isti način, s hranom.

12.5 mg/kg tjelesne težine		Broj tableta dnevno			Doza mg/kg	
Tjelesna težina psa u kg		50 mg		150 mg	donja težina	gornja težina
≥ 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	

Ako je tableta ispljunuta ili isporučena u roku od 10 minuta nakon primjene, liječenje treba ponoviti. Ako je tableta ispljunuta ili isporučena nakon više od 10 minuta nakon primjene, liječenje se ne smije ponoviti.

Liječenje treba procijeniti nakon 4 do 6 tjedana kako bi se odredio početni odgovor. Trajanje liječenja ovisi o odgovoru na liječenje. Liječenje treba održavati u slučaju stabilne bolesti, odnosno kod statičnog, djelomičnog ili potpunog tumorskog odgovora, pod uvjetom da se proizvod dovoljno dobro podnosi. U slučaju progresije tumora, liječenje vjerojatno neće biti uspješno te ga treba preispitati.

#### **Smanjenje doze, prekid liječenja i prestanak liječenja:**

Pse treba pažljivo nadzirati te stručno procijeniti potreba za smanjenjem doze u slučaju mogućih značajnih nuspojava (vidjeti poglavlje 4.5). Doze se mogu smanjiti na 9 mg/kg tjelesne težine (raspon 7.5 -10. 5 mg/kg) ili na 6 mg/kg tjelesne težine (raspon 4.5 – 7.5 mg/kg) u skladu s tablicama u nastavku.

Tijekom kliničkih ispitivanja, dnevna doza je bila smanjena zbog nuspojava u oko 16% liječenih pasa i to uglavnom zbog porasta transaminaza.

**9 mg** po kg tjelesne težine dnevno kao što je prikazano u donjoj tablici.

Tjelesna težina psa u kg		Broj tableta dnevno			Doza mg/kg	
		50 mg		150 mg	donja težina	gornja težina
≥ 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** po kg tjelesne težine dnevno kao što je prikazano u donjoj tablici.

Tjelesna težina psa u kg		Broj tableta dnevno			Doza mg/kg	
		50 mg		150 mg	donja težina	gornja težina
≥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 Predoziranje (simptomi, hitni postupci, antidoti), ako je nužno

Preporučena dnevna doza od 12.5 mg/kg tjelesne težine odgovara najvišoj podnošljivoj dozi (Maximum Tolerated Dose - MTD), koji je izvedena iz ponavljanih ispitivanja toksičnosti doze u zdravih Beagle pasa.

Znakovi predoziranja zabilježeni su u ispitivanjima toksičnosti provedenih u zdravih pasa, liječenih 39 tjedana primjenom približno dvaputa veće doze od preporučene (25 mg masitiniba), liječenih 13 tjedana te 4 tjedna dozama većim približnotri puta od preporučene doze (41.7 mg masitiniba), i liječenih 4 tjedna dozama približnodeset puta većim od preporučene doze (125 mg masitiniba). Glavni ciljni organi toksičnosti u pasa su probavni sustav, hematopoetski sustav, bubreg i jetra.

U slučaju nastajanja nuspojava radi predoziranja, liječenje treba prekinuti do prestanka istih, a potom nastaviti liječenje primjenom preporučene terapijske doze.

#### 4.11 Karencija

Nije primjenjivo.

## 5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

Farmakoterapijska grupa: inhibitor protein-tirozin kinaze.  
ATCvet kod: QL01XE90.

### 5.1 Farmakodinamička svojstva

Masitinib je inhibitor protein-tirozin kinaze koji, *in vitro*, snažno i selektivno inhibira mutirani oblik c-kit receptora u području jukstamembrane (JM). Također inhibira receptor trombocitima izvedenog čimbenika rasta (Platelet Derived Growth Factor - PDGF) i receptor čimbenika rasta fibroblasta (Fibroblast Growth Factor Receptor - FGFR3).

U ključnom terenskom kliničkom ispitivanju, psi različitih pasmina, u dobi od dvije do sedamnaest godina, nasumce su bili liječeni Masivetom u dozi od 12.5 mg/kg ili placebo. U pasa s neoperabilnim tumorom mastocita, 2. ili 3. stupnja s izraženim mutiranim receptorom, tirozin kinaze c-kit, liječenje Masivetom je značajno produžilo vrijeme do progresije tumora (Time-to-Tumour Progression - TTP) uz središnju vrijednosti od 241 dana u odnosu na 83 dana za placebo. Odgovor na liječenje masitinibom je bio izražen kao stabilna bolest, tj. statički, djelomični ili potpuni odgovor.

Masitinib se smije koristiti samo u liječenju pasa s neoperabilnim tumorima mastocita koj imaju mutirani receptor-c-kit tirozin kinaze. Prisutnost mutiranog receptora tirozin kinaze c-kit mora biti potvrđena prije tretmana.

### 5.2 Farmakokinetički podaci

Nakon oralne primjene u pasa u dozi od 11.2 mg ( $\pm$  0.5 mg) po kg tjelesne težine, masitinib se brzo apsorbira i vrijeme do postizanja maksimalne koncentracije ( $T_{max}$ ) je približno 2 sata. Poluvrijeme eliminacije ( $t_{1/2}$ ) je približno 3-6 sata. Masitinib je u približno 93% vezan na bjelancevine plazme.

Masitinib se metabolizira pretežno N-dealkilizacijom. Izlučuje se putem žuči.

## 6. FARMACEUTSKI PODACI

### 6.1 Popis pomoćnih tvari

Celuloza, mikrokristalna  
Povidon K30  
Prah svinjske jetre  
Krospovidon  
Magnezij stearat

Obloga tablete:  
Makrogol 3350  
Polivinilni alkohol  
Talk  
Titanov dioksid (E171)  
Narandasto crveni (E110) aluminijev lak.

### 6.2 Nekompatibilnosti

Nije primjenjivo.

### 6.3 Rok valjanosti

Rok valjanosti veterinarsko-medicinskog proizvoda kad je zapakiran za prodaju: 3 godine.



#### **6.4. Posebne mjere pri čuvanju**

Držati bocu čvrsto zatvorenu.

#### **6.5 Osobine i sastav unutarnjeg pakovanja**

Bijela HDPE bočica zatvorena s termofolijom i sigurnosnim zatvaračem kojeg djeca ne mogu otvoriti.

Bočica od 30 ml sadrži 30 Masivet filmom obloženih tableta od 50 mg.

Bočica od 40 ml sadrži 30 Masivet filmom obloženih tableta od 50 mg.

Bočica od 60 ml sadrži 30 Masivet filmom obloženih tableta od 150 mg.

#### **6.6 Posebne mjere opreza prilikom odlaganja neupotrebljenog veterinarsko-medicinskog proizvoda ili otpadnih materijala dobivenih primjenom tih proizvoda**

Bilo koji neupotrjebljeni veterinarsko-medicinski proizvod ili otpadni materijali dobivenih primjenom tih veterinarsko-medicinskih proizvoda mora se odlagati u skladu s lokalnim propisima.

### **7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE U PROMET**

AB Science S.A.

3 avenue George V

75008 Pariz

Francuska

Tel.: +33 (0)1 47 20 00 14

Fax: +33 (0)1 47 20 24 11

MASIVET@ab-science.com

### **8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE U PROMET**

EU/2/08/087/001

EU/2/08/087/002

EU/2/08/087/003

### **9. DATUM PRVOG ODOBRENJA/PRODULJENJA ODOBRENJA**

Datum prvog odobrenja: 17. studenog 2008.

Datum zadnjeg produljenja:

### **10. DATUM REVIZIJE TEKSTA**

Detaljne informacije o ovom veterinarsko-medicinskom proizvodu su dostupne na web stranici  
Europske agencije za lijekove (EMA) <http://www.ema.europa.eu/>.

### **ZABRANA PRODAJE, OPSKRBE I/ILI PRIMJENE**

Nije primjenjivo.

## **DODATAK II**

- A. PROIZVOĐAČ ODGOVORAN ZA PUŠTANJE SERIJE U PROMET**
- B. UVJETI ILI OGRANIČENJA U POGLEDU OPSKRBE I PRIMJENE**
- C. IZVJEŠĆE O MRL**

**A. PROIZVOĐAČ ODGOVORAN ZA PUŠTANJE SERIJE U PROMET**

Naziv i adresa proizvođača odgovornog za puštanje serije u promet

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

**B. UVJETI ILI OGRANIČENJA U POGLEDU OPSKRBE I PRIMJENE**

Veterinarsko-medicinski proizvod izdaje se na recept.

**C. IZVJEŠĆE O MRL**

Nije primjenjivo.

## **DODATAK III**

### **OZNAČAVANJE I UPUTA O VMP**

## **A. OZNAČAVANJE**

**PODACI NA VANJSKOM PAKOVANJU**

**Oznaka na kartonskoj kutiji**

**1. NAZIV VETERINARSKO-MEDICINSKOG PROIZVODA**

MASIVET 50 mg filmom obložene tablete za pse  
Masitinib

**2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV DJELATNIH I DRUGIH TVARI**

Masitinib 50 mg

**3. FARMACEUTSKI OBLIK**

Filmom obložene tablete

**4. VELIČINA PAKOVANJA**

30 tableta

**5. CILJNE VRSTE ŽIVOTINJA**

Psi

**6. INDIKACIJA(E)**

**7. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE**

Pročitati uputu o VMP prije primjene.

**8. KARENCIJA**

Nije primjenjivo.

**9. POSEBNA UPOZORENJA, UKOLIKO JE POTREBNO**

Pročitati uputu o VMP prije primjene.

**10. ROK VALJANOSTI**

EXP {mjesec/godina}

**11. POSEBNI UVIJETI ČUVANJA**

Držati bocu čvrsto zatvorenu.

**12. POSEBNE MJERE OPREZA PRI ODLAGANJU NEUPOTREBLJENIH PROIZVODA ILI OTPADNIH MATERIJALA, AKO IH IMA**

Odlaganje: pročitati uputu o VMP.

**13. RIJEČI “ SAMO ZA PRIMJENU NA ŽIVOTINJAMA ” I UVETI ILI OGRANIČENJA U POGLEDU OPSKRBE I PRIMJENE, ako je primjenjivo**

Samo za primjenu na životinjama – izdaje se samo na veterinarski recept.

**14. RIJEČI “ČUVATI IZVAN POGLEDA I DOSEGA DJECE”**

Čuvati izvan pogleda i dosega djece.

**15. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE U PROMET**

AB Science  
3 avenue George V  
FR-75008  
Pariz  
Francuska

**16. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE U PROMET**

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

**17. BROJ PROIZVODNE SERIJE PROIZVOĐAČA**

Lot {broj}

**OSNOVNI DJELOVI NAPISANI NA MALIM JEDINICAMA UNUTARNJIH PAKOVANJA**

**Oznaka**

**1. NAZIV VETERINARSKO-MEDICINSKOG PROIZVODA**

MASIVET 50 mg filmom obložena tableta za pse  
Masitinib

**2. KOLIČINA DJELATNE/IH TVARI**

Masitinib 50 mg

**3. SADRŽAJ**

30 tableta

**4. NAČIN/I PRIMJENE**

Pročitati uputu o VMP prijeprijemene.

**5. KARENCIJA**

Nije primjenjivo.

**6. SERIJSKI BROJ**

Lot {broj}

**7. DATUM ISTEKA VALJANOSTI**

EXP {mjesec/godina}

**8. RIJEČI “SAMO ZA PRIMJENU NA ŽIVOTINJAMA”**

Samo za liječenje životinja.



**PODACI NA VANJSKOM PAKOVANJU**

**Oznaka na kartonskoj kutiji**

**1. NAZIV VETERINARSKO-MEDICINSKOG PROIZVODA**

MASIVET 150 mg filmom obložene tablete za pse  
Masitinib

**2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV DJELATNIH I DRUGIH TVARI**

Masitinib 150 mg

**3. FARMACEUTSKI OBLIK**

Filmom obložene tablete

**4. VELIČINA PAKOVANJA**

30 tableta

**5. CILJNE VRSTE ŽIVOTINJA**

Psi

**6. INDIKACIJA(E)**

**7. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE**

Pročitati uputu o VMP prije primjene.

**8. KARENCIJA**

Nije primjenjivo.

**9. POSEBNA UPOZORENJA, UKOLIKO JE POTREBNO**

Pročitati uputu o VMP prije primjene.

**10. ROK VALJANOSTI**

EXP {mjesec/godina}

**11. POSEBNI UVIJETI ČUVANJA**

Držati bocu čvrsto zatvorenu.

**12. POSEBNE MJERE OPREZA PRI ODLAGANJU NEUPOTREBLJENIH PROIZVODA ILI OTPADNIH MATERIJALA, AKO IH IMA**

Odlaganje: pročitati uputu o VMP.

**13. RIJEČI “ SAMO ZA PRIMJENU NA ŽIVOTINJAMA ” I UVETI ILI OGRANIČENJA U POGLEDU OPSKRBE I PRIMJENE, ako je primjenjivo**

Samo za primjenu na životinjama – izdaje se samo na veterinarski recept.

**14. RIJEČI “ČUVATI IZVAN POGLEDA I DOSEGA DJECE”**

Čuvati izvan pogleda i dosega djece.

**15. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE U PROMET**

AB Science  
3 avenue George V  
FR-75008  
Pariz  
Francuska

**16. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE U PROMET**

EU/2/08/087/002

**17. BROJ PROIZVODNE SERIJE PROIZVOĐAČA**

Lot {broj}

**OSNOVNI DJELOVI NAPISANI NA MALIM JEDINICAMA UNUTARNJIH PAKOVANJA**

**Oznaka**

**1. NAZIV VETERINARSKO-MEDICINSKOG PROIZVODA**

MASIVET 150 mg filmom obložene tablete za pse  
Masitinib

**2. KOLIČINA DJELATNE/IH TVARI**

Masitinib 150 mg

**3. SADRŽAJ**

30 tableta

**4. NAČIN/I PRIMJENE**

Pročitati uputu o VMP prije primjene.

**5. KARENCIJA**

Nije primjenjivo.

**6. BROJ SERIJE**

Lot {broj}

**7. ROK VALJANOSTI**

EXP {mjesec/godina}

**8. RIJEČI “SAMO ZA PRIMJENU NA ŽIVOTINJAMA”**

Samo za liječenje životinja.

## **B. UPUTA O VMP**

## UPUTA O VMP

### **MASIVET 50 mg filmom obložene tablete za pse** **MASIVET 150 mg filmom obložene tablete za pse**

#### **1. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE U PROMET I NOSITELJA ODOBRENJA ZA PROIZVODNJU ODGOVORNOG ZA PUŠTANJE PROIZVODNE SERIJE, AKO JE RAZLIČITO**

Nositelj odobrenja za stavljanje u promet:

AB Science S.A.  
3 avenue George V  
FR-75008 Pariz  
Francuska

Nositelj odobrenja za proizvodnju za puštanje proizvodne serije:

Centre Spécialités Pharmaceutiques  
Avenue du Midi  
63800 Couron d'Auvergne  
Francuska

Na uputi o VMP se mora nalaziti naziv i adresa proizvođača odgovornog za puštanje dotične serije.

#### **2. NAZIV VETERINARSKO-MEDICINSKOG PROIZVODA**

MASIVET 50 mg filmom obložene tablete za pse  
MASIVET 150 mg filmom obložene tablete za pse

#### **3. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV DJELATNE(IH) TVARI I DRUGIH SASTOJAKA**

MASIVET je svijetlo-narančasta, okrugla, filmom obložena tableta. Svaka tableta sadrži 50 mg ili 150 mg djelatne tvari masitinib. Svaka tableta također sadrži boje, narandasto crveni FCF (E 110) aluminijev lak i titanij dioksid (E171). Tablete su na tržištu s reljefnom oznakom "50" ili "150" na jednoj strani i logotipom tvrtke na drugoj strani.

#### **4. INDIKACIJE**

Masivet se koristi za liječenje pasa s neoperabilnim tumorom mastocita ( stupanj 2 ili 3), s potvrđenim mutiranim receptorom tirozin kinaza c-kit.

#### **5. KONTRAINDIKACIJE**

Vaš pas (kuja) ne smije dobiti Masivet ako:

- je skotna ili doji,
  - je mlađi od 6 mjeseci ili teži manje od 4 kg,
- pati od neadekvatne jetrene ili bubrežne funkcije
- ima anemiju ili nizak broj neutrofila,
  - ima alergijsku reakciju na masitinib, djelatna tvar Masiveta, ili pomoćnu tvar koja se koristi u ovom VMP.

## 6. NUSPOJAVE

### **Trebam li očekivati nuspojave u mog psa tijekom liječenja Masivetom?**

Masivet kao i svaki drugi VMP može izazvati nuspojave. Vaš veterinar vam ih može najbolje opisati.

#### Vrlo česte

- Blage do umjerene želučanocrijevne reakcije (proljevi i povraćanje) s prosječnim trajanjem od oko 21 odnosno 9 dana.
- Blagi do umjereni gubitak dlake s prosječnim trajanjem od oko 26 dana.

#### Česti učinci

Vaš će veterinar poduzeti posebne mjere u slučaju sljedećih reakcija (vidjeti poglavlje 15):

- Teška toksičnost za bubrege može se pojaviti na početku liječenja kod pasa koji imaju bubrežne poremećaje (uključujući visoku razinu kreatinina u krvi ili proteinuriju).
- Umjerena do teška anemija (aplastična/hemolitička) s prosječnim trajanjem od oko 7 dana.
- Sindrom gubitka bjelancevina (uglavnom zbog pada albumina u serumu).
- Blaga ili umjerena neutropenija s prosječnim trajanjem od oko 24 dana.
- Porast aminotransferaze (ALT ili AST) s prosječnim trajanjem od oko 29 dana.

Ostale najčešće uočene nuspojave bile su u većini slučajeva blage ili umjerene:

- Letargija i astenija s prosječnim trajanjem od oko 8, odnosno 40 dana.
- Smanjenje apetita ili anoreksija sa prosječnim trajanjem od oko 45, odnosno 18 dana.
- Kašalj (prosječno trajanje 23 dana).
- Limfadenopatija (prosječno trajanje 47 dana).
- Edem (prosječno trajanje 7 dana).
- Lipom (prosječno trajanje 53 dana).

### **Što trebam učiniti ako se nuspojave pojave u mog psom tijekom liječenja Masivetom?**

Ako primijetite bilo kakve ozbiljne posljedice ili druge nuspojave koje nisu spomenute u ovoj uputi, molimo obavijestite svog veterinara. U slučaju nuspojave, vaš veterinar može odlučiti smanjiti dozu ili prekinuti liječenje.

## 7. CILJNE VRSTE ŽIVOTINJA

Psi.

## 8. DOZIRANJE ZA SVAKU CILJNU VRSTU ŽIVOTINJA, NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE

Masivet se koristi za oralnu primjenu u pasa i treba ga dati prema uputama vašeg veterinara. Vaš veterinar će vam reći koja količina je potrebna za vašeg psa.

Preporučena doza je 12.5 mg/kg (uz raspon doze od 11 - 14 mg/kg) jednom dnevno, kako je prikazano u tablici u nastavku. Kod pasa tjelesne težine manje od 15 kg, točno doziranje nije uvijek moguće. Ovi psi se mogu liječiti dozom s 50, 100 ili 150 mg, ako je moguće postići ciljanu dozu 11-14 mg/kg tjelesne težine.

12.5 mg/kg tjelesne težine		Broj tableta dnevno			Doza mg/kg	
Tjelesna težina psa u kg		50 mg		150 mg	donja težina	gornja težina
≥ 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	

Ako je tableta ispljunuta ili isporučena u roku od 10 minuta nakon primjene, liječenje treba ponoviti. Ako je tableta ispljunuta ili isporučena nakon više od 10 minuta nakon primjene, liječenje se ne smije ponoviti.

## 9. SAVIJETI ZA ISPRAVNU PRIMJENU

### Kako primijeniti Masivet svom psu, i koliko dugo?

Tablete uvijek treba primijeniti na isti način, s hranom. Tablete se moraju primijeniti u cjelini, ne smiju biti podijeljene, slomljene ili smrvljene. Ako pas ispljune dio tablete nakon žvakanja, taj dio treba baciti.

Ako je jedna doza propuštena, sljedeću dozu treba dati kao što je propisano. Nemojte povećati ili udvostručiti dozu. Ukoliko je psu dano više od propisanog, obratite se svom veterinaru. Trajanje liječenja ovisi o odgovoru na liječenje. Liječenje treba nastaviti u slučaju stabilne bolesti, tj. statičnog, djelomičnog ili potpunog odgovora tumora, pod uvjetom da se proizvod dovoljno dobro podnosi. U slučaju progresije tumora, učinkovitost liječenja nije izgledna, te liječenje treba preispitati.

Liječenje treba procijeniti nakon 4 do 6 tjedana kako bi se odredio početni odgovor. Redovita kontrola veterinaru je potrebna pri dugotrajnom liječenju (najmanje jednom mjesečno).

## 10. KARENCIJA

Nije primjenjivo.

## 11. POSEBNE MJERE PRI ČUVANJU

Čuvati izvan dosega i pogleda djece.

Držati bocu čvrsto zatvorenu.

Ne koristiti nakon isteka roka valjanosti koji je naveden na oznaci nakon "EXP".

## 12. POSEBNO(A) UPOZORENJE(A)

## **12.1 Posebne mjere opreza prilikom primjene:**

### **Posebna upozorenja:**

Za bilo koji tumor mastocita koji se može liječiti operacijom, operacija treba biti prvi izbor liječenja. Liječenje masitinibom treba koristiti samo u pasa s neoperabilnim tumorima mastocita i u onih koji imaju mutirani receptor c-kit tirozin kinaze. Prisutnost mutiranog receptora c-kit tirozin kinaze mora biti potvrđena prije liječenja.

### **Posebne mjere opreza prilikom primjene na životinjama:**

#### **Koje su posebne mjere opreza za mog psa?**

Pse treba pažljivo nadgledati vaš veterinar (barem svaki mjesec), a a po potrebi liječenje prilagoditi ili prekinuti, ako je potrebno.

Liječenje treba prekinuti ako se primjeti bilo koji od ovih znakova: anemija, teška neutropenija, teška intoksikacija bubrega, intoksikacija jetre i/ili teški proljev ili povraćanje koji ne nestaju i nakon smanjenja doze.

Za vrijeme liječenja psi se nesmiju upotrebljavati za rasplod..

Ne primjenjivati u gravidnih kuja ili kuja u laktaciji.

#### **Koje su posebne mjere opreza koje treba poduzeti osoba koja izdaje Masivet?**

Ponavljani kontakt masitiba s kožom može utjecati na plodnost ženki i razvoj ploda.

Djelatna tvar u Masivetu može izazvati preosjetljivost kože.

- Izbjegavati kontakt kože sa izmetom, mokraćom i povraćenim sadržajem liječenih pasa.
- Nositi zaštitne rukavice kod rukovanja povraćenim sadržajem, mokraćom ili izmetom liječenih pasa.
- Ukoliko slomljena tableta, povraćeni sadržaj, mokraćan ili izmet dođu u kontakt s kožom, odmah isprati s puno vode.

Djelatna tvar u Masivetu može izazvati teški nadražaj i ozbiljno oštećenje očiju.

- Izbjegavati kontakt s očima.
- Paziti da se oči ne dodiruju prije nego su rukavice skinute i zbrinute, a ruke temeljito oprane.
- Ukoliko proizvod dođe u kontakt s očima, odmah isprati s puno vode.

Osobe s poznatom preosjetljivošću na masitinib ne bi trebale rukovati proizvodom.

U slučaju da se nehotice proguta odmah potražiti pomoć liječnika i pokažite mu uputu o VMP ili etiketu.

Pri liječenju psa nemojte jesti, piti ili pušiti.

Djeca ne smiju biti u bliskom kontakt s liječenim psom, njegovim izmetom ili povraćenim sadržajem.

#### **Mogu li se drugi VMP davati psu dok dobiva Masivet?**

Postoje VMP koji se ne bi trebali davati vašem psu tijekom liječenja jer zajedno mogu izazvati ozbiljne nuspojave.

Istodobna primjena drugih tvari s visokim stupnjem vezivanja za bjelančevine može se nadmetati s vezivanjem masitiniba i tako izazvati nuspojave.

Istodobna primjena tvari koje se metaboliziraju putem izooblika CYP450 može dovesti do viših ili nižih razina masitiniba ili tih tvari u plazmi .

Recite vašem veterinaru o svim VMP koje namjeravate dati svome psu, uključujući one bez recepta.

Učinkovitost Masiveta može biti smanjena u pasa prethodno liječenih kemoterapijom i/ili radioterapijom. Nema podataka koji se odnose na potencijalno križnu otpornost s drugim citostatičnim proizvodima.

#### **Preoziranje:**

Preporučena dnevna doza od 12.5 mg/kg tjelesne težine odgovara najvišoj podnošljivoj dozi (Maximum Tolerated Dose – MTD).

Glavni ciljni organi toksičnosti u pasa su gastrointestinalni trakt, hematopoetski sustav, bubreg i jetra.

U slučaju nastajanja nuspojava radi predoziranja, liječenje treba prekinuti do prestanka istih, a potom nastaviti liječenje primjenom preporučene terapijske doze. Molimo javite se svom veterinaru.



### **13. POSEBNE MJERE OPREZA PRILIKOM ODLAGANJA NEUPOTREBLJENOG PROIZVODA ILI OTPADNIH MATERIJALA, AKO IH IMA**

Lijekovi se ne smiju baciti u otpadne vode ili u kućni otpad. Pitajte vašeg veterinara kako zbrinuti lijekove koji vam više nisu potrebni. Te mjere pomažu zaštititi okoliša.

### **14. DATUM KADA JE UPUTA O VMP ZADNJI PUTA ODOBRENA**

Detaljne informacije o ovom veterinarsko-medicinskom proizvodu su dostupne na webstranici Europske agencije za lijekove (EMA) <http://www.ema.europa.eu>.

### **15. OSTALE INFORMACIJE**

Isključivo za liječenje životinja.

Tablete su dostupne u pakovanju od 30 tableta.

Masivet je VMP koji se izdaje na recept koji se koristi za liječenje tumora mastocita u pasa. Tumori mastocita su kancerogene proliferacije mastocita. To je heterogena bolest koja može biti relativno bezazlena ili agresivno maligna. U određenim okolnostima, tumori mastocita mogu biti opasni po život psa. Masivet može produžiti vrijeme do progresije tumora.

#### **Posebne informacije za veterinara**

Pse treba pažljivo nadzirati te na osnovi stručne procijene treba odlučiti potrebu za smanjenjem doze u slučaju mogućih značajnih nuspojava.

#### Praćenje funkcije bubrega

Bubrežnu funkciju treba odgovarajuće pratiti svaki mjesec testiranjem mokraće s papirnom trakom (dipstick).

U slučaju pozitivnih polukvantitativnih rezultata mjerenja papirnom trakom (bjelančevine > 30 mg/dl), treba provesti analizu mokraće kako bi se utvrdio omjer bjelančevina i kreatinina u mokraći (UPC), te uzeti uzorak krvi za mjerenje kreatinina, albumina i ureje u krvi.

Ako je omjer UPC > 2, ili je kreatinin > 1.5 gornje granice normale (GGN), ili albumin < 0.75 donje granice normale (DGN) ili ureja u krvi (blood urea nitrogen - BUN) > 1.5 GGN, liječenje treba prekinuti.

#### Praćenje sindroma gubitka bjelančevina

Svaki mjesec treba napraviti kontrolu mokraće testnom trakom. U slučaju pozitivnih rezultata testiranja s polukvantitativnim testnim trakama (bjelančevine  $\geq$  30 mg / dl), treba provesti analizu mokraće kako bi se utvrdio omjer bjelančevina i kreatinina u mokraći (UPC).

Svaki mjesec treba izvršiti mjerenje albumina u krvi.

- U slučaju da je omjer UPC > 2 ili albumin < 0.75 donje granice normale (DGN), liječenje treba prekinuti dok se albumin i UPC vrijednosti ne vrate u granične vrijednosti (omjer UPC < 2 i albumin > 0.75 DGN), zatim se liječenje može nastaviti u istoj dozi.
- Ako se jedan od tih događaja (omjer UPC > 2 ili albumin < 0.75 DGN) pojavi po drugi put, liječenje treba trajno prekinuti.

#### Anemija i/ili hemoliza

Psi se moraju pažljivo promatrati kako bi se uočili znakovi (hemolitičke) anemije. U slučaju kliničkih znakova anemije ili hemolize, treba mjeriti hemoglobin, slobodni bilirubin i haptoglobin, te izmjeriti broj krvnih stanica (uključujući i retikulocite).

Liječenje treba prekinuti u slučaju:

- hemolitičke anemije, tj. ako je hemoglobin < 10 g/dl, te hemolize, tj. ako je slobodni bilirubin > 1.5 GGN i haptoglobin < 0.1 g/dl,
- anemije uzrokovane nedostatkom regeneracije, tj. ako je hemoglobin < 10 g/dl i ako su retikulociti < 80.000/mm<sup>3</sup>.

Intoksikacija jetre (porast ALT ili AST), neutropenija

U slučaju povećanja ALT ili AST > 3 GGN, pada broja neutrofila < 2000/mm<sup>3</sup> ili bilo koje druge teške nuspojave, liječenje treba izmijeniti kako slijedi:

Kod prve pojave, liječenje treba prekinuti do prestanka nuspojave, a zatim nastaviti na istoj razini doze;

Kod drugog pojavljivanja iste nuspojave, liječenje treba prekinuti do prestanka iste; liječenje treba nastaviti smanjenom dozom od 9 mg/kg tjelesne težine/dan;

Kod trećeg nastanka iste nuspojave, liječenje treba prekinuti do prestanka nuspojave; liječenje treba nastaviti dodatnim smanjenjem doze na 6 mg /kg/dan;

Liječenje treba prekinuti pri pojavi teških nuspojava pri primjeni doze od 6 mg/kg/dan.

**Sažetak graničnih vrijenosti laboratorijskih pretraga, procjena kojih dovodi do kontraindikacija ili promjena liječenja (prekid doziranja, smanjenje doze ili prestanak liječenja)**

<b>Postupak u slučaju intoksikacije jetre (ALT ili AST)</b>			
<b>Kontraindikacija</b>	<b>Prekid doziranja</b>	<b>Smanjenje doze</b>	<b>Prestanak liječenja</b>
> 3 GGN	> 3 GGN (1. put)	> 3 ULN (2./3. put)	> 3 GGN (4. put)
<b>Postupak u slučaju neutropenije (broj neutrofila)</b>			
<b>Kontraindikacija</b>	<b>Prekid doziranja</b>	<b>Smanjenje doze</b>	<b>Prestanak liječenja</b>
< 2.000/mm <sup>3</sup>	< .,000/mm <sup>3</sup> (1. put)	< 2.000/mm <sup>3</sup> (2./3. put)	< .,000/mm <sup>3</sup> (4. put)
<b>Upravljanje sindromom manjka proteina (Albuminemija i/ili UPC)</b>			
<b>Kontraindikacija</b>	<b>Prekid</b>	<b>Smanjenje doze</b>	<b>Prestanak liječenja</b>
Albumin < 1 DGN ili UPC > 2	Albumin < 0.75 DGN or UPC > 2 (1. put)	Nije primjenjivo	Albumin < 0.75 DGN ili UPC > 2 (2. put)
<b>Postupak u slučaju hemolitičke i regenerativne anemije (hemoglobin, bilirubin, haptoglobin, retikulociti)</b>			
<b>Kontraindikacija</b>	<b>Prekid doziranja</b>	<b>Smanjenje doze</b>	<b>Prestanak liječenja</b>
Hemoglobin < 10 g/dL	Nije primjenjivo	Nije primjenjivo	Hemoglobin < 10 g/dl i slobodni bilirubin > 1.5 GGN i haptoglobin < 0.1 g/dl ili <b>retikulociti</b> < 80.000/mm <sup>3</sup>

**Prilagodba doze**

Preporučena dnevna doza od 12.5 mg/kg tjelesne težine odgovara najvišoj podnošljivoj dozi (Maximum Tolerated Dose - MTD), koji je izvedena iz ponavljanih ispitivanja toksičnosti doze u zdravih Beagle pasa. U slučaju nuspojave, doze se mogu smanjiti na jednodnevne doze od 9 mg/kg tjelesne težine (raspon 7.5 – 10.5 mg/kg) ili 6 mg/kg tjelesne težine (raspon 4.5 - 7.5mg/kg) prema tablicama u nastavku.

**9 mg po kg tjelesne težine**

Tjelesna težina psa u kg		Broj tableta dnevno			Doza mg/kg	
		50 mg		150 mg	donja težina	gornja težina
≥ 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 po kg tjelesne težine**

Tjelesna težina psa u kg		Broj tableta dnevno			Doza mg/kg	
		50 mg		150 mg	donja težina	gornja težina
≥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	