

I PIELIKUMS
VETERINĀRO ZĀĻU APRAKSTS

1. VETERINĀRO ZĀĻU NOSAUKUMS

MASIVET 50 mg apvalkotās tabletes suņiem.

MASIVET 150 mg apvalkotās tabletes suņiem.

2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

Katra apvalkotā tablete satur:

Aktīvā viela:

50 mg masitiniba (kas atbilst 59,6 mg masitiniba mezilāta)

150 mg masitiniba (kas atbilst 178,9 mg masitiniba mezilāta)

Palīgvielas:

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt 6.1. apakšpunktā.

3. ZĀĻU FORMA

Apvalkota tablete

Gaiši oranža apaļas formas apvalkota tablete, kurai vienā pusē iespiests „50” vai “150” un uzņēruma logotipu otrā pusē

4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

4.1 Mērķa sugas

Suņi.

4.2 Lietošanas indikācijas, norādot mērķa sugas

Neoperējamu tuklo šūnu audzēju (2. vai 3. pakāpe) ar apstiprinātu mutējušu c-kit tirozīna kināzes receptoru.

4.3 Kontrindikācijas

Nelietot grūsnām vai laktējošām kucēm (skatīt 4.7. apakšpunktu).

Nelietot suņiem, kas jaunāki par 6 mēnešiem vai kuru ķermeņa svars mazāks nekā 4 kg.

Nelietot suņiem ar aknu mazspēju, kas definēta kā AST(aspartaminotransferāzes) vai ALT(alanīnaminotransferāzes) $> 3 \times$ augšējā normālā robeža (ULN).

Nelietot suņiem ar nieru mazspēju, kas definēta kā urīna proteīna/kreatinīna (UPK) attiecība > 2 vai albumīna saturs $< 1 \times$ zemākā normālā robeža (ZNR).

Nelietot suņiem ar anēmiju (hemoglobīns < 10 g/dl).

Nelietot suņiem ar neitropēniju, kas definēta ar absolūto neitrofilu skaitu $< 2000/\text{mm}^3$.

Nelietot, ja konstatēta hipersensitivitāte pret aktīvo vielu vai pret kādu no palīgvielām.

4.4 Īpaši brīdinājumi

Jebkuram tuklo šūnu audzējam, kurš ārstējams operatīvi, operācijai ir jābūt pirmajai ārstēšanas izvēlei.

Ārstēšanu ar masitinibu drīkst lietot tikai suņiem ar neoperējamiem tuklo šūnu audzējiem, kuri ekspresē mutējušu c-KIT tirozīna kināzes receptoru. Pirms ārstēšanas ir jāapstiprina mutējuša tirozīna kināzes receptora klātbūtne (skatīt arī 5.1. apakšpunktu).

4.5 Īpaši piesardzības pasākumi lietošanā

Īpaši piesardzības pasākumi, lietojot dzīvniekiem

Suņi rūpīgi jāuzrauga un, ja nepieciešams, ārstēšana jāpielāgo vai jāpārtrauc.

Nieru funkcijas uzraudzīšana

Nieru funkcija pienācīgi jāuzrauga katru mēnesi, izmantojot urīna testēšanu ar stripu.

Pozitīvu puskvantitatīvu stripa rezultātu gadījumā (proteīns ≥ 30 mg/dL) jāveic urīna analīze, lai noteiktu urīna proteīna/kreatinīna (UPK) attiecību, un jāanalizē asins paraugs, lai noteiktu kreatinīnu, albumīnu un asins urīnvielas slāpekli (AUS).

Ja UPK attiecība ir > 2 vai kreatinīna saturs ir $> 1,5$ augstākajās normas robežās (ULN), vai albumīna saturs ir $< 0,75$ no zemākās normālās robežas (ZNR), vai asins urīnvielas slāpekļis (AUS) ir $> 1,5$ ANR, beidziet ārstēšanu.

Proteīna zuduma sindroma uzraudzīšana

Katru mēnesi veiciet urīna stripa testu. Pozitīvu puskvantitatīvu stripa rezultātu gadījumā (proteīns ≥ 30 mg/dL) ir jāveic urīna analīze, lai noteiktu urīna proteīna/kreatinīna (UPK) attiecību.

Katru mēnesi veiciet albumīna noteikšanu asinīs.

- Ja UPK attiecība ir > 2 vai albumīna saturs ir $< 0,75$ no zemākās normālās robežas (ZNR), ārstēšana ir jāpārtrauc līdz albumīna un UPK vērtības ir atgriezušās robežās (UPK attiecība < 2 un albumīna saturs ir $> 0,75$ no ZNR), pēc tam var turpināt ārstēšanu ar to pašu devu.
- Ja viens no šiem notikumiem (UPK attiecība > 2 vai albumīna saturs $< 0,75$ no ZNR) atkārtojas otrreiz, ārstēšana ir jāpārtrauc.

Anēmija un/vai hemolīze

Suņi ir rūpīgi jāuzrauga, lai pamanītu (hemolītiskās) anēmijas pazīmes. Ja parādās anēmijas vai hemolīzes klīniskās pazīmes, jānosaka hemoglobīns, brīvais bilirubīns un haptoglobīns un asins aina (ieskaitot retikulocītus).

Ārstēšana ir jāpārtrauc, ja:

- novērojama hemolītiskā anēmija, t.i., hemoglobīns < 10 g/dl un hemolīze, t.i., brīvais bilirubīns $> 1,5$ ULN (normas augšējā robeža) un haptoglobīns $< 0,1$ g/dl,
- anēmija, nenotiekot reģenerācijai, t.i., hemoglobīns < 10 g/dl un retikulocīti $< 80\ 000/\text{mm}^3$.

Aknu toksicitāte (paaugstināts ALT vai AST līmenis), neitropēnija

Ja ALT vai AST līmenis pieaug > 3 ULN, neitrofilu skaits samazinās līdz $< 2000/\text{mm}^3$ vai novērojamas citas smagas nevēlamas reakcijas, ārstēšana jāmaina šādi:

Ja ALT vai AST līmenis pieaug > 3 ULN ārstēšana ir jāpārtrauc, līdz notiek klīniskā stāvokļa normalizēšanās, pēc tam jāatsāk ārstēšana ar tā paša līmeņa devu;

Neitrofilu skaita samazināšanās gadījumā līdz $< 2000/\text{mm}^3$ ārstēšana ir jāpārtrauc, līdz notiek klīniskā stāvokļa normalizēšanās, pēc tam ārstēšana jāatsāk ar samazinātu devu 9 mg uz 1 kg ķermeņa svara dienā;

Ja novērojamas citas smagas un nevēlamas reakcijas ārstēšana ir jāpārtrauc, līdz notiek atgriešanās normas robežās, pēc tam ārstēšana jāatsāk ar vēl mazāku devu 6 mg uz 1 kg ķermeņa svara dienā;

Ārstēšana ir jāpārtrauc, ja pie devas 6 mg/kg/dienā joprojām novēro smagas nevēlamas reakcijas.

Citi piesardzības pasākumi

Ārstēšana ir jāpārtrauc, ja novēro nieru toksicitāti, imūnmediētu hemolītisko anēmiju (IMHA) un/vai anēmiju, nenotiekot reģenerācijai, kā arī, ja pēc devas samazināšanas novēro smagu neitropēniju un/vai caureju un/vai vemšanu.

Ārstēšanas laikā suņus nedrīkst izmantot vaislai.

Kopsavilkums par laboratorijas novērtējumu robežvērtībām, kas nosaka kontrindikāciju vai ārstēšanas maiņu (pārtraukšanu uz laiku, devas samazināšanu vai izbeigšanu)

RĪCĪBA AKNU TOKSICITĀTES GADĪJUMĀ (ALT vai AST)			
Kontrindikācija	Pārtraukšana uz laiku	Devas samazināšana	Izbeigšana
> 3 ULN	> 3 ULN (1. reizē)	> 3 ULN (2./3. reizē)	> 3 ULN (4. reizē)
RĪCĪBA NEITROPĒNIJAS GADĪJUMĀ (Neitrofilu skaits)			
Kontrindikācija	Pārtraukšana uz laiku	Devas samazināšana	Izbeigšana
< 2000/mm ³	< 2000/mm ³ (1. reizē)	< 2000/mm ³ (2./3. reizē)	< 2000/mm ³ (4. reizē)
RĪCĪBA PROTEĪNA ZUDUMA SINDROMA GADĪJUMĀ (Albuminēmija un/vai UPK attiecība)			
Kontrindikācija	Pārtraukšana uz laiku	Devas samazināšana	Izbeigšana
Albumīns < 1 ZNR vai UPK attiecība > 2	Albumīns < 0,75 ZNR vai UPK attiecība > 2 (1. reizē)	Nav piemērojama	Albumīns < 0,75 ZNR vai UPK attiecība > 2 (2. reizē)
RĪCĪBA HEMOLĪTISKĀS ANĒMIJAS UN ANĒMIJAS, NENOTIEKOT REĢENERĀCIJAI, GADĪJUMĀ (hemoglobīns, bilirubīns, haptoglobīns, retikulocīti)			
Kontrindikācija	Pārtraukšana uz laiku	Devas samazināšana	Izbeigšana
Hemoglobīns < 10g/dL	Nav piemērojama	Nav piemērojama	Hemoglobīns < 10 g/dl un brīvais bilirubīns > 1,5 ULN un haptoglobīns < 0,1 g/dl vai arī retikulocīti < 80 000/mm ³

Piesardzības pasākumi, kas jāievēro personai, kura lieto veterinārās zāles dzīvnieku ārstēšanai

Atkārtots masitīnība kontakts ar ādu var vājināt sieviešu auglību un augļa attīstību.

Masivet aktīvā viela var izraisīt paaugstinātu ādas jutību.

- Izvairieties no ādas kontakta ar ārstētu suņu fēcēm, urīnu un atvemtajām barības masām.
- Lietojiet aizsargcimdus, novācot ārstētu suņu atvēmtās barības masas, urīnu vai feces.
- Ja kontaktā ar ādu nonāk sadrupušas tabletes, ārstētu suņu atvēmtās barības masas, urīns vai feces, nekavējoties noskalojiet ādu ar lielu ūdens daudzumu.

Masivet aktīvā viela var izraisīt smagu acu kairinājumu un nopietnu acu bojājumu.

- Izvairieties no kontakta ar acīm.
- Izvairieties no pieskaršanās acīm, pirms esat novilkuši cimdus un atbrīvojušies no tiem, un rūpīgi nomazgājuši rokas.
- Ja zāles nonāk kontaktā ar acīm, nekavējoties izskalojiet acis ar lielu ūdens daudzumu.

Cilvēki ar zināmu paaugstinātu jutību pret masitīnību, nedrīkst strādāt ar šīm zālēm.

Nejaušas norīšanas gadījumā, nekavējoties vēršieties pie ārsta un parādiet ārstam iepakojuma marķējumu vai lietošanas instrukciju. Ārstējot suni, neēdiet, nedzeriet un nesmēķējiet.

Bērni nedrīkst nonākt ciešā kontaktā ar ārstētiem suņiem, ārstētu suņu fēcēm vai atvemtajām barības masām.

4.6 Nevēlamās reakcijas (biežums un bīstamība)

Ļoti biežas

- Vājas līdz vidēji smagas kuņģa-zarnu trakta reakcijas (caureja un vemšana) ar vidējo ilgumu, attiecīgi - 21 un 9 dienas.
- Vāja līdz vidēji smaga alopēcija ar vidējo ilgumu apmēram 26 dienas.

Biežas

- Suņiem, kam ir nieru darbības traucējumi, ārstēšanu sākot (ieskaitot augstu kreatinīna līmeni asinīs un proteīnūriju), var iestāties smaga nieru toksicitāte.
 - Vidēji smaga līdz smaga (aplastiska/hemolītiska) anēmija ar vidējo ilgumu apmēram 7 dienas.
 - Proteīna zuduma sindroms (galvenokārt no seruma albumīna samazināšanās).
 - Vāja līdz vidēji smaga neitropēnija ar vidējo ilgumu apmēram 24 dienas.
 - Aminotransferāzes (ALT vai AST) līmeņa palielināšanās ar vidējo ilgumu apmēram 29 dienas.
- Specifiski pasākumi, kas jāveic iepriekš minēto reakciju gadījumā, ir aprakstīti 4.5. apakšpunktā.

Citas bieži novērotas nevēlamās reakcijas vairumā gadījumu bija vājas vai vidēji smagas:

- letarģija un astēnija ar vidējo ilgumu, attiecīgi, apmēram 8 un 40 dienas.
- apetītes samazināšanās vai anoreksija ar vidējo ilgumu, attiecīgi, 45 un 18 dienas.
- klepus (vidējais ilgums 23 dienas).
- limfadenopātija (vidējais ilgums 47 dienas).
- tūska (vidējais tūskas ilgums bija 7 dienas).
- lipoma (vidējais ilgums 53 dienas).

Nevēlamo reakciju biežumu nosaka, izmantojot šo metodi:

- ļoti biežas (ārstēšanas kursa laikā vairāk nekā 1 no 10 dzīvniekiem parādās nevēlama(as) reakcija(as));
- biežas (vairāk nekā 1, bet mazāk nekā 10 dzīvniekiem no 100).

4.7 Lietošana grūsnības, laktācijas vai dēšanas laikā

Nelietot grūsnām vai laktējošām kucēm (skatīt 4.3. apakšpunktā). Laboratoriskie pētījumi ar žurkām parādīja samazinātu mātišu auglību no devas 100 mg/kg/dienā, embriotoksicitāti un attīstības toksicitāti no devas virs 30 mg/kg/dienā. Tomēr pētījumos ar trušiem nenovēroja embriotoksicitāti vai attīstības toksicitāti.

4.8 Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi

In vitro testi ar cilvēka mikrosomām parādīja, ka vienlaicīga ārstēšana ar vielām, kuras metabolizē CYP450 izoformas, var izraisīt masitinību vai šo vielu paaugstinātu vai pazeminātu līmeni plazmā. Par suņiem nav pieejama atbilstoša informācija. Tāpēc ieteicama piesardzība, vienlaikus lietojot masitinību un citas vielas.

Vienlaicīga citu vielu lietošana, kuras stingrāk saistās ar proteīniem, var radīt konkurenci masitinība saistīšanai un tādā veidā izraisīt nevēlamus efektus.

Masivet efektivitāte var būt samazināta suņiem, kas iepriekš saņēmuši ķīmijterapiju un/vai radioterapiju. Nav pieejama informācija attiecībā uz krustenisku rezistenci ar citām citostatiskām zālēm.

4.9 Devas un lietošanas veids

Iekšķīgai lietošanai.

Ieteicamā deva ir 12,5 mg/kg (ar devu diapazonu 11 – 14 mg/kg) vienreiz dienā, kā norādīts tabulā zemāk.

Suņiem ar ķermeņa svaru, kas mazāks nekā 15 kg, precīza dozēšana ne vienmēr ir iespējama. Šos suņus var ārstēt ar devu 50, 100 vai 150 mg, ja ir iespējams sasniegt mērķa devu 11– 14 mg uz 1 kg ķermeņa svara.

Tabletes ir jāievada veselas, tās nedrīkst sadalīt, salauzt vai saberzt. Ja suns atsakās no sakošļātas tabletes, tā ir jāiznīcina.

Tabletes vienmēr jāievada vienādā veidā, kopā ar barību.

12,5 mg/kg ķermeņa svara		Tablešu skaits dienā			Deva mg/kg	
Suņa ķermeņa svars, kg		50 mg	-	150 mg	zemāka jam svaram	augstāk ajam svaram
> 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	-

Ja tablete tiek atrīta vai atvemta 10 minūtēs pēc ievadīšanas, ārstēšana jāatkārto. Ja tablete tiek atrīta vai atvemta vēlāk nekā 10 minūtēs pēc ievadīšanas, ārstēšanu nedrīkst atkārtot.

Pēc 4-6 nedēļām ir jānovērtē ārstēšanas rezultāti, lai novērtētu sākotnējo reakciju. Ārstēšanas ilgums ir atkarīgs no reakcijas uz zālēm. Ārstēšana ir jāturpina, ja slimība ir stabila, t.i., statiska, daļēja vai pilnīga audzēja reakcija, ar noteikumu, ka zāles ir pietiekami labi panesamas. Ja audzējs attīstās, ārstēšanas rezultāts ir maz ticams un ārstēšanas efektivitāti ir jāpārskata.

Devas samazināšana, ārstēšanas pārtraukšana uz laiku vai ārstēšanas izbeigšana:

Suņu veselības stāvoklis ir rūpīgi jāuzrauga un profesionāli jāizvērtē, lai noteiktu vajadzību pēc devas samazināšanas, ja novēro iespējamās nozīmīgas nevēlamas reakcijas (skatīt 4.5. apakšpunktu). Devas var samazināt līdz 9 mg uz 1 kg ķermeņa svara (diapazons 7,5 – 10,5 mg/kg) vai 6 mg uz 1 kg ķermeņa svara (diapazons 4,5 – 7,5 mg/kg), saskaņā ar zemāk redzamām tabulām.

Klīnisko pētījumu gaitā dienas deva tika samazināta sakarā ar nevēlamiem notikumiem aptuveni 16 % ārstēto suņu, galvenokārt dēļ transamināžu līmeņa paaugstināšanās.

Deva **9 mg** uz 1 kg ķermeņa svara ir parādīta tabulā zemāk.

		Tablešu skaits dienā			Deva mg/kg	
Suņa ķermeņa svars, kg		50 mg	150 mg		zemāk ajam svara m	augstākajam svara m
> 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

Deva **6 mg** uz 1 kg ķermeņa svara ir parādīta tabulā zemāk.

		Tablešu skaits dienā			Deva mg/kg	
Suņa ķermeņa svars, kg		50 mg	150 mg		zemāk ajam svara m	augstākajam svara m
≥ 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 Pārdozēšana (simptomi, rīcība ārkārtas situācijā, antidoti), ja nepieciešams

Ieteicamā dienas deva 12,5 mg uz 1 kg ķermeņa svara atbilst maksimālajai panesamajai devai (MPD), kas tika iegūta no atkārtotu devu toksicitātes pētījumiem ar veselām bīglu šķirnes suņiem.

Pārdozēšanas pazīmes novēroja toksicitātes pētījumos ar veselām suņiem, kuri 39 nedēļas saņēma devu, kas aptuveni 2 reizes pārsniedza ieteicamo devu (25 mg masitiniba), kuri 13 nedēļas un 4 nedēļas saņēma aptuveni 3 reizes augstāku devu nekā ieteicamā deva (41,7 mg masitiniba), un kuri 4 nedēļas saņēma aptuveni 10 reizes augstāku devu nekā ieteicamā deva (125 mg masitiniba). Galvenie toksicitātes mērķa orgāni suņiem bija kuņģa-zarnu trakts, asinsrades sistēma, nieres un aknas.

Ja pēc pārdozēšanas novēro nevēlamu iedarbību, ārstēšana jāpārtrauc līdz stāvoklis uzlabojas, un tad jāatsāk ar ieteicamo terapeitiskās devas līmeni.

4.11 Ierobežojumu periods(i) dzīvnieku produkcijas izmantošanā

Nav piemērojams.

5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS

Farmakoterapeitiskā grupa: proteīna-tirozīna kināzes inhibitors.
ATĶvet kods: QL01XE90.

5.1 Farmakodinamiskās īpašības

Masitinibs ir proteīna-tirozīna kināzes inhibitors, kurš, *in vitro* spēcīgi un selektīvi inhibē mutējušo c-Kit receptora formu transmembrānas (TM) reģionā. Tas inhibē arī trombocitārā augšanas faktora (PDGF) receptoru un fibroblastu augšanas faktora (FGFR3) receptoru.

Galvenajā klīniskajā lauka pētījumā dažādu šķirņu suņi, vecumā no diviem līdz septiņpadsmit gadiem, tika ārstēti ar *Masivet* devā 12,5 mg/kg vai placebo nenoteiktā secībā. Suņiem ar neoperējamu tuklo šūnu audzējiem (2. vai 3. pakāpes), kuriem bija mutējušas tirozīna kināzes c-Kit receptora ekspresija, ārstēšana ar *Masivet* uzrādīja nozīmīgi ilgāku laiku līdz slimības progresēšanai ar vidējo ilgumu 241 dienu, salīdzinot ar 83 dienām placebo grupā. Reakcija uz ārstēšanu ar masitinibu izpaudās kā stabila slimība, t.i., statistiska, daļēja vai pilnīga reakcija.

Ārstēšanu ar masitinibu drīkst lietot tikai suņiem ar neoperējamiem tuklo šūnu audzējiem, kuri ekspresē mutējušu c-KIT tirozīna kināzes receptoru. Pirms ārstēšanas ir jāapstiprina mutējuša tirozīna kināzes c-Kit receptora klātbūtne.

5.2 Farmakokinētiskie dati

Pēc iekšķīgas ievadīšanas suņiem devā 11,2 mg ($\pm 0,5$ mg) uz 1 kg ķermeņa svara masitinibs tiek ātri absorbēts un laiks līdz maksimālās koncentrācijas sasniegšanai (T_{max}) ir aptuveni 2 stundas. Eliminācijas pusperiods ($t_{1/2}$) ir aptuveni 3 – 6 stundas. Aptuveni 93 % masitiniba saistās ar plazmas proteīniem.

Masitinibs tiek metabolizēts galvenokārt ar N-dealkilēšanu. Izvadīšana notiek ar žulti.

6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA

6.1 Palīgvielu saraksts

Celuloze, mikrokristāliska
Povidons K30
Cūkas aknu pulveris
Krospovidons
Magnija stearāts

Tabletes apvalks:
Macrogol 3350
Polivinilspirts
Talks
Titāna dioksīds (E171)
Saulrieta dzeltenā (E110) alumīnija laka

6.2 Nesaderība

Nav noteikta.

6.3 Derīguma termiņš

Veterināro zāļu derīguma termiņš izplatīšanai paredzētā iepakojumā: 4 gadi

6.4 Īpaši uzglabāšanas nosacījumi

Cieši noslēdziet pudeli.

6.5 Tiešā iepakojuma veids un saturs

Balta augsta blīvuma polietilēna pudele ar termiski noslēdzamu plēvi, noslēgta ar bērniem drošu vāciņu.

30 ml pudele, kas satur 30 *Masivet* 50 mg apvalkotās tabletes.

60 ml pudele, kas satur 30 *Masivet* 150 mg apvalkotās tabletes.

6.6 Īpaši norādījumi rīcībai ar neizlietotām veterinārām zālēm vai to atkritumiem, kas paliek pēc to lietošanas

Jebkuras veterinārās zāles vai to atkritumi jāiznīcina saskaņā ar nacionālajiem tiesību aktiem.

7. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS

AB Science S.A.

3 avenue George V

75008 Paris

Francija

+33 (0)1 47 20 00 14

+33 (0)1 47 20 24 11

MASIVET@ab-science.com

8. REĢISTRĀCIJAS NUMURS(I)

EU/2/08/087/001

EU/2/08/087/002

EU/2/08/087/003

9. REĢISTRĀCIJAS / PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS

Pirmās reģistrācijas datums: 17/11/2008

10. TEKSTA PĒDĒJĀS PĀRSKATĪŠANAS DATUMS

Sīkākas ziņas par šīm zālēm ir atrodamas Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē

<http://www.ema.europa.eu/>.

TIRDZNIECĪBAS, PIEGĀDES UN/VAI LIETOŠANAS AIZLIEGUMS

Recepšu veterinārās zāles.

II PIELIKUMS

- A. RAŽOTĀJS, KAS ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI**
- B. IZPLATĪŠANAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI**
- C. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS**

A. RAŽOTĀJS, KAS ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI

Ražotāja, kas atbild par sērijas izlaidi, nosaukums un adrese

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

B. IZPLATĪŠANAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI

Recepšu veterinārās zāles.

C. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS

Nav piemērojams.

III PIELIKUMS
MARĶĒJUMS UN LIETOŠANAS PAMĀCĪBA

A. MARKĒJUMS

INFORMĀCIJA, KURAI JĀBŪT UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA**Kartona kārba****1. VETERINĀRO ZĀĻU NOSAUKUMS**

MASIVET 50 mg apvalkotās tabletes suņiem.
Masitinib

2. AKTĪVO VIELU UN CITU VIELU NOSAUKUMS

Masitinibs 50 mg

3. ZĀĻU FORMA

Apvalkota tablete

4. IEPAKOJUMA IZMĒRS

30 tabletes

5. MĒRĶA SUGAS

Suņi

6. INDIKĀCIJA(S)**7. LIETOŠANAS METODE UN IEVADĪŠANAS VEIDS**

Pirms lietošanas skatīt iepakojumam pievienoto lietošanas instrukciju.

8. IEROBEŽOJUMU PERIODS(I) DZĪVNIEKU PRODUKCIJAS IZMANTOŠANĀ

Nav piemērojams

9. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

Pirms lietošanas izlasiet iepakojumam pievienoto lietošanas instrukciju

10. DERĪGUMA TERMIŅŠ

Derīgs līdz {mēnesis/gads}:

11. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Cieši noslēdziet pudeli.

12. ĪPAŠI NORĀDĪJUMI NEIZLIETOTO VETERINĀRO ZĀĻU VAI TO ATKRITUMU IZNĪCINĀŠANAI

Iznīcināšana: izlasiet lietošanas instrukciju.

13. VĀRDI “LIETOŠANAI DZĪVNIEKIEM” UN NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ PIEGĀDI UN LIETOŠANU, JA PIEMĒROJAMI

Lietošanai dzīvniekiem. Receptu veterinārās zāles.

14. VĀRDI “UZGLABĀT BĒRNIEM NEPIEEJAMĀ UN NEREDZAMĀ VIETĀ”

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

15. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

AB Science
3 avenue George V
FR-75008
Paris
Francija

16. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(I)

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

17. RAŽOŠANAS SĒRIJAS NUMURS

Sērija {numurs}

DATI, KAS OBLIGĀTI JĀNORĀDA UZ MAZA IZMĒRA TIEŠĀ IEPAKOJUMA

Pudeles etiķete

1. VETERINĀRO ZĀĻU NOSAUKUMS

MASIVET 50 mg apvalkotās tabletes suņiem.
Masitinib

2. AKTĪVĀS(O) VIELAS(U) DAUDZUMS

Masitinibs 50 mg

3. SATURA SVARS, TILPUMS VAI DEVU SKAITS

30 tabletes

4. IEVADĪŠANAS VEIDS(I)

Pirms zāļu lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

5. IEROBEŽOJUMU PERIODS(I) DZĪVNIEKU PRODUKCIJAS IZMANTOŠANĀ

Nav piemērojams.

6. SĒRIJAS NUMURS

Sērija {numurs}

7. DERĪGUMA TERMIŅŠ

Derīgs līdz {mēnesis/gads}

8. VĀRDI “LIETOŠANAI DZĪVNIEKIEM”

Lietošanai dzīvniekiem.

INFORMĀCIJA, KURAI JĀBŪT UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA**Kartona kārba****1. VETERINĀRO ZĀĻU NOSAUKUMS**

MASIVET 150 mg apvalkotās tabletes suņiem
Masitinib

2. AKTĪVO VIELU UN CITU VIELU NOSAUKUMS

Masitinibs 150 mg

3. ZĀĻU FORMA

Apvalkota tablete

4. IEPAKOJUMA IZMĒRS

30 tabletes

5. MĒRĶA SUGAS

Suņi

6. INDIKĀCIJA(S)**7. LIETOŠANAS METODE UN IEVADĪŠANAS VEIDS**

Pirms lietošanas skatīt iepakojumam pievienoto lietošanas instrukciju.

8. IEROBEŽOJUMU PERIODS(I) DZĪVNIEKU PRODUKCIJAS IZMANTOŠANĀ

Nav piemērojams.

9. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

Pirms lietošanas skatīt iepakojumam pievienoto lietošanas instrukciju.

10. DERĪGUMA TERMIŅŠ

Derīgs līdz {mēnesis/gads}

11. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Cieši noslēdziet pudeli.

12. ĪPAŠI NORĀDĪJUMI NEIZLIETOT VETERINĀRO ZĀĻU VAI TO ATKRITUMU IZNĪCINĀŠANAI

Iznīcināšana: izlasiet lietošanas instrukciju.

13. VĀRDI “LIETOŠANAI DZĪVNIEKIEM” UN NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ PIEGĀDI UN LIETOŠANU, JA PIEMĒROJAMI

Lietošanai dzīvniekiem. Receptu veterinārās zāles.

14. VĀRDI “UZGLABĀT BĒRNIEM NEPIEEJAMĀ UN NEREDZAMĀ VIETĀ”

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

15. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

AB Science
3 avenue George V
FR-75008
Paris
Francija

16. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(I)

EU/2/08/087/002

17. RAŽOŠANAS SĒRIJAS NUMURS

Sērija {numurs}

DATI, KAS OBLIGĀTI JĀNORĀDA UZ MAZA IZMĒRA TIEŠĀ IEPAKOJUMA

Pudeles etiķete

1. VETERINĀRO ZĀĻU NOSAUKUMS

MASIVET 150 mg apvalkotās tabletes suņiem.
Masitinib

2. AKTĪVĀS(O) VIELAS(U) DAUDZUMS

Masitinibs 150 mg

3. SATURA SVARS, TILPUMS VAI DEVU SKAITS

30 tabletes

4. IEVADĪŠANAS VEIDS(I)

Pirms zāļu lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

5. IEROBEŽOJUMU PERIODS(I) DZĪVNIEKU PRODUKCIJAS IZMANTOŠANĀ

Nav piemērojams.

6. SĒRIJAS NUMURS

Sērija {numurs}

7. DERĪGUMA TERMIŅŠ

Derīgs līdz {mēnesis/gads}

8. VĀRDI “LIETOŠANAI DZĪVNIEKIEM”

Lietošanai dzīvniekiem.

B. LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

MASIVET 50mg apvalkotās tabletes suņiem
MASIVET 150 mg apvalkotās tabletes suņiem

1. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA UN RAŽOŠANAS LICENCES TURĒTĀJA, KURŠ ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI, NOSAUKUMS UN ADRESE, JA DAŽĀDI

Reģistrācijas apliecības īpašnieks:

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

Par sērijas izlaidi atbildīgais ražotājs:

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

2. VETERINĀRO ZĀĻU NOSAUKUMS

MASIVET 50 mg apvalkotās tabletes suņiem
MASIVET 150 mg apvalkotās tabletes suņiem
Masitinib

3. AKTĪVO VIELU UN CITU VIELU NOSAUKUMS

MASIVET ir gaiši oranža, apaļa, apvalkota tablete.
Katra tablete satur 50 mg vai 150 mg masitiniba, kas ir aktīvā viela. Katra tablete satur arī Saulrieta dzelteno FCF (E110) alumīnija laku un titāna dioksīdu (E171) kā krāsvielas.

Tabletes ir marķētas ar “50” vai “150” vienā pusē un uzņēmuma logotipu otrā pusē.

4. INDIKĀCIJA(S)

Masivet ir paredzēts suņu ārstēšanai, kuriem ir neoperējami tuklo šūnu audzēji (2. vai 3. pakāpe) ar apstiprinātu mutējušu c-KIT tirozīna kināzes receptoru.

5. KONTRINDIKĀCIJAS

Jūsu sunim nedrīkst dot *Masivet*, ja:

- kuce ir grūсна vai zīda kucēnus,
- suns ir jaunāks par 6 mēnešiem vai sver mazāk nekā 4 kg,
- cieš no aknu vai nieru mazspējas,
- sunim ir anēmija vai zems neitrofilu skaits,
- sunim ir alerģiska reakcija uz masitinību, kas ir *Masivet* aktīvā sastāvdaļa, vai uz kādu no palīgvielām, kas lietotas šajās zālēs.

6. NEVĒLAMĀS BLAKUSPARĀDĪBAS

Vai, ārstējot ar *Masivet*, manam sunim ir sagaidāmas blakusparādības?

Tāpat kā jebkuras citas zāles, *Masivet* var izraisīt nevēlamas blakusparādības. Jūsu veterinārārsts spēs tās Jums aprakstīt vislabāk.

Loti biežas blakusparādības

- Vājas līdz vidēji smagas kuņģa-zarnu trakta reakcijas (caureja un vemšana) ar vidējo ilgumu, attiecīgi, 21 un 9 dienas.
- Vāja līdz vidēji smaga matu izkrišana ar vidējo ilgumu apmēram 26 dienas.

Biežas blakusparādības

Jūsu veterinārārstam ir jāveic specifiski pasākumi, ja novērojamas šādas blakusparādības (skatīt 8. apakšpunktu):

- suņiem, kam ir nieru darbības traucējumi ārstēšanu sākot (ieskaitot augstu kreatinīna līmeni asinīs un proteīnūriju), var iestāties smaga nieru toksicitāte.
- vidēji smaga līdz smaga (aplastiska/hemolītiska) anēmija ar vidējo ilgumu apmēram 7 dienas.
- proteīna zuduma sindroms (galvenokārt no seruma albumīna samazināšanās).
- vāja līdz vidēji smaga neitropēnija ar vidējo ilgumu apmēram 24 dienas.
- aminotransferāzes (ALT vai AST) līmeņa palielināšanās ar vidējo ilgumu apmēram 29 dienas.

Citas bieži novērotas nevēlamās blakusparādības vairumā gadījumu bija vājas vai vidēji smagas:

- letargija un astēnija ar vidējo ilgumu, attiecīgi, apmēram 8 un 40 dienas
- apetītes samazināšanās vai anoreksija ar vidējo ilgumu, attiecīgi, 45 un 18 dienas.
- klepus (vidējais ilgums 23 dienas).
- limfadenopātija (vidējais ilgums 47 dienas).
- tūska (vidējais tūskas ilgums bija 7 dienas).
- lipoma (vidējais ilgums 53 dienas).

Kas man ir jādara, ja manam sunim, ārstējot ar *Masivet*, parādās blakusparādības?

Ja novērojat jebkuras būtiskas blakusparādības vai citu iedarbību, kas nav minētas šajā lietošanas instrukcijā, lūdzu, informējiet par tām savu veterinārārstu. Blakusparādību gadījumā Jūsu veterinārārsts var nolemt samazināt devu vai izbeigt ārstēšanu.

7. MĒRĶA SUGAS

Suņi

8. DEVAS ATKARĪBĀ NO DZĪVNIEKU SUGAS, LIETOŠANAS VEIDA UN PAŅĒMIENA

Masivet ir paredzēts suņiem iekšķīgai lietošanai, un tas ir jādod saskaņā ar Jūsu veterinārārsta norādījumiem. Veterinārārsts noteiks, kāda ir pareizā deva Jūsu sunim.

Ieteicamā deva ir 12,5 mg/kg (ar devu diapazonu 11-14 mg/kg) vienreiz dienā, kā parādīts tabulā zemāk. Suņiem ar ķermeņa svaru, kas mazāks nekā 15 kg, precīza dozēšana ne vienmēr ir iespējama. Šos suņus var ārstēt ar devu 50, 100 vai 150 mg, ja ir iespējams sasniegt mērķa devu 11-14 mg uz 1 kg ķermeņa svara.

12,5 mg/kg ķermeņa svara		Tablešu skaits dienā			Deva mg/kg	
Suņa ķermeņa svars, kg		50 mg	-	150 mg	zemāka jam svaram	augstāk ajam svaram
> 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	-

Ja tablete tiek atrīta vai atvemta 10 minūtēs pēc ievadīšanas, ārstēšana ir jāatkārto. Ja tablete tiek atrīta vai atvemta vēlāk nekā 10 minūtēs pēc ievadīšanas, ārstēšanu nedrīkst atkārtot.

9. PADOMI PAREIZAI LIETOŠANAI

Kā man ir jālieto *Masivet* manam sunim, un cik ilgi?

Tabletes vienmēr jāievada vienādā veidā, kopā ar barību. Tabletes ir jāievada veselas, tās nedrīkst sadalīt, salauzt vai saberzt. Ja suns atsakās no sakošļātas tabletes, tā ir jāiznīcina.

Ja deva ir izlaista, dodiet nākamo devu, kā paredzēts. Nepalieliniet vai nedivkāršojiet šo devu. Ja esat iedevuši vairāk nekā noteikto tablešu skaitu, sazinieties ar savu veterinārārstu.

Ārstēšanas ilgums būs atkarīgs no novērotās reakcijas. Ārstēšana ir jāturpina, ja slimība ir stabila, t.i., statiska, daļēja vai pilnīga audzēja reakcija, ar noteikumu, ka zāles ir pietiekami labi panesamas. Ja audzējs attīstās, ārstēšanas rezultāts ir maz ticams un ārstēšana ir jāpārskata.

Pēc 4-6 nedēļām ir jānovērtē ārstēšanas rezultāti, lai novērtētu sākotnējo reakciju. Ilgstošai ārstēšanai ir jānotiek regulārā (vismaz ikmēneša) veterinārārsta kontrolē.

10. IEROBEŽOJUMU PERIODS(I) DZĪVNIEKU PRODUKCIJAS IZMANTOŠANĀ

Nav piemērojams

11. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NORĀDĪJUMI

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā!

Cieši noslēdziet pudeli.

Nelietot, šīs veterinārās zāles, ja beidzies derīguma termiņš, kurš norādīts uz iepakojuma pēc „Derīgs līdz”.

12. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI

12.1 Īpaši piesardzības pasākumi lietošanā:

Īpaši brīdinājumi: Jebkuram tuklo šūnu audzējam, kurš ārstējams operatīvi, operācijai ir jābūt pirmajai ārstēšanas izvēlei. Ārstēšanu ar masitinibu drīkst lietot tikai suņiem ar neoperējamiem tuklo šūnu audzējiem, kuri ekspresē mutējušu c-KIT tirozīna kināzes receptoru. Pirms ārstēšanas ir jāapstiprina mutējuša c-KIT tirozīna kināzes receptora klātbūtne.

Īpaši piesardzības pasākumi lietošanai dzīvniekiem:

Kādi ir īpašie piesardzības pasākumi, lietojot manam sunim?

Suņi ir rūpīgi jāuzrauga Jūsu veterinārārstam (vismaz reizi mēnesī) un, ja nepieciešams, ārstēšana ir jāpielāgo vai jāpārtrauc.

Ārstēšana jāpārtrauc, ja novēro kādu no šādām pazīmēm: anēmija, smaga neitropēnija, smaga nieru toksicitāte, aknu toksicitāte un/vai smaga caureja vai vemšana, kas saglabājas pēc devas samazināšanas.

Ārstēšanas laikā suņus nedrīkst izmantot vaislai.

Nelietot grūsnām vai laktējošām kucēm.

Kādi ir īpašie piesardzības pasākumi personai, kas ievada *Masivet*?

Atkārtots masitiniba kontakts ar ādu var vājināt sieviešu auglību un augļa attīstību.

Masivet aktīvā viela var izraisīt paaugstinātu ādas jutību.

- Izvairieties no ādas kontakta ar ārstētu suņu fēcēm, urīnu un atvemtajām barības masām.
- Lietojiet aizsargcimdus, novācot ārstētu suņu atvemtās barības masas, urīnu vai fēces.
- Ja kontaktā ar ādu nonāk sadrupušas tabletes, ārstētu suņu atvemtās barības masas, urīns vai fēces, nekavējoties noskalojiet ādu ar lielu ūdens daudzumu.

Masivet aktīvā viela var izraisīt smagu acu kairinājumu un nopietnu acu bojājumu.

- Izvairieties no kontakta ar acīm.
- Izvairieties no pieskaršanās acīm, pirms esat novilkuši cimdus un atbrīvojušies no tiem, un rūpīgi nomazgājuši rokas.
- Ja zāles nonāk kontaktā ar acīm, nekavējoties izskalojiet acis ar lielu ūdens daudzumu.

Cilvēki, kuriem ir zināma paaugstināta jutība pret masitinibu, nedrīkst rīkoties ar šīm zālēm.

Nejaušas norīšanas gadījumā, nekavējoties vērsieties pie ārsta un parādiet ārstam iepakojuma etiķeti vai lietošanas instrukciju. Ārstējot suni, neēdiet, nedzeriet un nesmēķējiet.

Bērni nedrīkst nonākt ciešā kontaktā ar ārstētiem suņiem, ārstētu suņu fēcēm vai atvemtajām barības masām.

Vai sunim var dot citas zāles, kad to ārstē ar *Masivet*?

Ir dažas zāles, kuras nedrīkst dot sunim ārstēšanas laikā, jo lietojot kopā tās var izraisīt smagas nevēlamas blakusparādības.

Vienlaicīga citu vielu lietošana, kuras stingrāk saistās ar proteīniem, var radīt konkurenci masitiniba saistībai un tādā veidā izraisīt nevēlamas blakusparādības.

Vienlaicīga tādu zāļu lietošana, kuras metabolizē CYP450 izoformas, var izraisīt masitinību vai šo vielu paaugstinātu vai pazeminātu līmeni plazmā.

Pastāstiet savam veterinārārstam par visām zālēm, ieskaitot bezrecepšu zāles, kuras Jūs gatavojaties dot savam sunim.

Masivet efektivitāte var būt samazināta suņiem, kas iepriekš saņēmuši ķīmijterapiju un/vai radioterapiju. Nav pieejama informācija attiecībā uz krustenisku rezistenci ar citām citostatiskām zālēm.

Pārdozēšana:

Ieteicamā dienas deva 12,5 mg uz 1 kg ķermeņa svara atbilst maksimālajai panesamajai devai (MPD). Galvenie toksicitātes mērķa orgāni suņiem bija kuņģa-zarnu trakts, asinsrades sistēma, nieres un aknas.

Ja pēc pārdozēšanas novēro nevēlamus notikumus, ārstēšana jāpārtrauc līdz normas atjaunošanai, un tad jāatsāk ar ieteicamo terapeitiskās devas līmeni. Lūdzu, sazinieties ar savu veterinārārstu.

13. ĪPAŠI NORĀDĪJUMI RĪCĪBAI AR NEIZLIETOTĀM VETERINĀRĀM ZĀLĒM VAI TO ATKRITUMIEM, JA TĀDI IR

Zāles nedrīkst iznīcināt, izmantojot kanalizāciju vai kopā ar sadzīves atkritumiem. Jautājiet savam veterinārārstam, kā atbrīvoties no nevajadzīgām zālēm. Šādi pasākumi palīdzēs aizsargāt apkārtni.

14. DATUMS, KAD LIETOŠANAS PAMĀCĪBA PĒDĒJO REIZI TIKA APSTIPRINĀTA

Sīkākas ziņas par šīm zālēm ir atrodamas Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē

<http://www.ema.europa.eu/>.

15. CITA INFORMĀCIJA

Recepšu veterinārās zāles.

Lietošanai dzīvniekiem.

Šīs tabletes ir pieejamas iepakojumā pa 30 tabletēm.

Masivet ir recepšu zāles, kuras lieto, lai ārstētu suņus ar tuklo šūnu audzējiem. Tuklo šūnu audzēji ir tuklo šūnu ļaundabīgi jaunveidojumi. Tā ir neviendabīga slimība, kas var būt relatīvi nekaitīga vai agresīvi ļaundabīga. Noteiktos gadījumos tuklo šūnu audzēji var apdraudēt Jūsu suņa dzīvību. *Masivet* var pagarināt laiku, līdz audzējs sāk progresēt.

Speciāla informācija veterinārārstam

Suņi ir rūpīgi jāuzrauga un profesionāli jāvērtē, lai noteiktu vajadzību pēc devas samazināšanas, ja novēro iespējamās nozīmīgas nevēlamas reakcijas.

Nieru funkcijas uzraudzīšana

Nieru funkcija ir pienācīgi jāuzrauga katru mēnesi, izmantojot urīna testēšanu ar stripu.

Pozitīvu puskvantitatīvu stripa rezultātu gadījumā (proteīns ≥ 30 mg/dL) ir jāveic urīna analīze, lai noteiktu urīna proteīna/kreatinīna (UPK) attiecību, un jāanalizē asins paraugs, lai noteiktu kreatinīnu, albumīnu un asins urīnvielas slāpekli (AUS).

Ja UPK attiecība ir > 2 vai kreatinīna saturs ir $> 1,5$ ULN, vai albumīna saturs ir $< 0,75$ ZAR, vai asins urīnvielas slāpekļis (AUS) ir $> 1,5$ ULN, izbeidziet ārstēšanu.

Proteīna zuduma sindroma uzraudzīšana

Katru mēnesi veiciet urīna stripa testu. Pozitīvu puskvantitatīvu stripa rezultātu gadījumā (proteīns ≥ 30 mg/dl) ir jāveic urīna analīze, lai noteiktu urīna proteīna/kreatinīna (UPK) attiecību.

Katru mēnesi veiciet albumīna noteikšanu asinīs.

- Ja UPK attiecība ir > 2 vai albumīna saturs ir $< 0,75$ no zemākās normālās robežas (ZNR), ārstēšana ir jāpārtrauc, līdz albumīna un UPK vērtības ir atgriezušās robežās (UPK attiecība < 2 un albumīna saturs ir $> 0,75$ no ZNR), pēc tam var turpināt ārstēšanu ar to pašu devu.
- Ja viens no šiem notikumiem (UPK attiecība > 2 vai albumīna saturs $< 0,75$ no ZNR) atkārtojas otrreiz, ārstēšana ir jāpārtrauc.

Anēmija un/vai hemolīze

Suņi ir rūpīgi jāuzrauga, lai pamanītu (hemolītiskās) anēmijas pazīmes. Ja parādās anēmijas vai hemolīzes klīniskās pazīmes, jānosaka hemoglobīns, brīvais bilirubīns un haptoglobīns un jānosaka asins aina (ieskaitot retikulocītus).

Ārstēšana ir jāpārtrauc, ja:

- novērojama hemolītiskā anēmija, t.i., hemoglobīns < 10 g/dl un hemolīze, t.i., brīvais bilirubīns $> 1,5$ ULN un haptoglobīns $< 0,1$ g/dl,
- anēmija, nenotiekot reģenerācijai, t.i., hemoglobīns < 10 g/dl un retikulocīti $< 80\,000/\text{mm}^3$.

Aknu toksicitāte (paaugstināts ALT vai AST līmenis), neitropēnija

Ja ALT vai AST līmenis pieaug > 3 ULN, neitrofilu skaits samazinās līdz $< 2000/\text{mm}^3$ vai novērojamas citas smagas blakusparādības, ārstēšana ir jāmaina šādi:

Pēc pirmā gadījuma ārstēšana ir jāpārtrauc, līdz notiek atgriešanās normas robežās, pēc tam jāatsāk tajā pašā devu līmenī;

Šī paša notikuma otrajā gadījumā ārstēšana ir jāpārtrauc, līdz notiek atgriešanās normas robežās, pēc tam ārstēšana jāatsāk ar samazinātu devu 9 mg uz 1 kg ķermeņa svara dienā;

Šī paša notikuma trešajā gadījumā ārstēšana ir jāpārtrauc, līdz notiek atgriešanās normas robežās, pēc tam ārstēšana jāatsāk ar vēl mazāku devu 6 mg uz 1 kg ķermeņa svara dienā;

Ārstēšana ir jābeidz, ja pie devas 6 mg/kg/dienā joprojām novēro smagas blakusparādības.

Kopsavilkums par laboratorijas novērtējumu robežvērtībām, kas nosaka kontrindikāciju vai ārstēšanas maiņu (pārtraukšanu uz laiku, devas samazināšanu vai izbeigšanu)

RĪCĪBA AKNU TOKSICITĀTES GADĪJUMĀ (ALT vai AST)			
Kontrindikācija	Ārstēšanas Pārtraukšana Uz Laiku	Devas Samazināšana	Ārstēšanas Izbeigšana
> 3 ULN	> 3 ULN (1. reizē)	> 3 ULN (2./3. reizē)	> 3 ULN (4. reizē)
RĪCĪBA NEITROPĒNIJAS GADĪJUMĀ (Neitrofilu skaits)			
Kontrindikācija	Ārstēšanas Pārtraukšana Uz Laiku	Devas Samazināšana	Ārstēšanas Izbeigšana
< 2000/mm ³	< 2000/mm ³ (1. reizē)	< 2000/mm ³ (2./3. reizē)	< 2000/mm ³ (4. reizē)
RĪCĪBA PROTEĪNA ZUDUMA SINDROMA GADĪJUMĀ (Albuminēmija un/vai UPK attiecība)			
Kontrindikācija	Ārstēšanas Pārtraukšana Uz Laiku	Devas Samazināšana	Ārstēšanas Izbeigšana
Albumīns < 1 ZNR vai UPK attiecība > 2	Albumīns < 0,75 ZNR vai UPK attiecība > 2 (1. reizē)	Nav piemērojams	Albumīns < 0,75 ZNR vai UPK attiecība > 2 (2. reizē)
RĪCĪBA HEMOLĪTISKĀS ANĒMIJAS UN ANĒMIJAS, NENOTIEKOT REĢENERĀCIJAI, GADĪJUMĀ (hemoglobīns, bilirubīns, haptoglobīns, retikulocīti)			
Kontrindikācija	Ārstēšanas Pārtraukšana Uz Laiku	Devas Samazināšana	Ārstēšanas Izbeigšana
Hemoglobīns < 10g/dl	Nav piemērojams	Nav piemērojams	Hemoglobīns < 10g/dl un brīvais bilirubīns > 1,5 ULN un haptoglobīns < 0,1 g/dl vai retikulocīti < 80 000/mm ³

Devas pielāgošana

Ieteicamā dienas deva 12,5 mg uz 1 kg ķermeņa svara atbilst maksimālajai panesamajai devai (MPD), kas tika iegūta no atkārtotu devu toksicitātes pētījumiem ar veselīgiem bīglu šķirnes suņiem. Blakusparādību gadījumā devas var samazināt līdz 9 mg uz 1 kg ķermeņa svara (robežas 7,5 – 10,5 mg/kg) vienreiz dienā vai 6 mg uz 1 kg ķermeņa svara (robežas 4,5 – 7,5 mg/kg), saskaņā ar zemāk redzamām tabulām.

Deva **9 mg** uz 1 kg ķermeņa svara

		Tablešu skaits dienā			Deva mg/kg	
Suņa ķermeņa svars, kg		50 mg	-	150 mg	zemāk ajam svara m	augstākajam svara m
> 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

Deva **6 mg** uz 1 kg ķermeņa svara

		Tablešu skaits dienā			Deva mg/kg	
Suņa ķermeņa svars, kg		50 mg	-	150 mg	zemāk ajam svara m	augstākajam svara m
≥ 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	-