

VEDLEGG I
PREPARATOMTALE

1. VETERINÆRPREPARATETS NAVN

MASIVET 50 mg filmdrasjerte tabletter til hund
MASIVET 150 mg filmdrasjerte tabletter til hund

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Hver filmdrasjerte tablett inneholder:

Virkestoff:

Masitinib 50 mg (tilsvarer masitinibmesylat 59,6 mg).

Masitinib 150 mg (tilsvarer masitinibmesylat 178,9 mg)

Hjelpestoffer

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Tablett, filmdrasjert

Lys oransje, rund, filmdrasjert tablett med “50” eller “150” trykt på den ene siden og firmamerke på den andre siden.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Dyrearter som preparatet er beregnet til (målarter)

Hund.

4.2 Indikasjoner, med angivelse av målarter

Behandling av hunder med inoperable mastcelletumorer (grad 2 eller 3), hvor mutert c-KIT tyrosinkinasereseptor er bekreftet.

4.3 Kontraindikasjoner

Skal ikke brukes til drektige eller lakterende tisper (se pkt. 4.7).

Skal ikke brukes til hunder yngre enn 6 måneder eller med kroppsvekt under 4 kg.

Skal ikke brukes til hunder med nedsatt leverfunksjon, definert som AST eller ALT $> 3 \times$ øvre normalgrense (ULN). Skal ikke brukes til hunder med nedsatt nyrefunksjon, definert som protein-kreatinin-ratioen i urin (UPC) > 2 eller albumin $< 1 \times$ nedre normalgrense (LLN).

Skal ikke brukes til hunder med anemi (hemoglobin < 10 g/dl).

Skal ikke brukes til hunder med nøytropeni, definert som et absolutt nøytrofilantall < 2000 /mm³.

Skal ikke brukes ved kjent overfølsomhet for virkestoffet eller noen av hjelpestoffene.

4.4 Spesielle advarsler

Dersom en mastcelletumor kan behandles med kirurgi, skal kirurgi være førstevalg. Masitinib-behandling skal bare brukes til hunder med inoperable mastcelletumorer og som uttrykker den muterte c-KIT tyrosinkinasereseptoren. Tilstedeværelsen av en mutert tyrosinkinase c-KIT reseptor må bekreftes før behandling (se også pkt. 5.1).

4.5 Særlige forholdsregler

Særlige forholdsregler ved bruk hos dyr

Hunder under behandling må overvåkes nøye. Behandlingen justeres etter behov eller seponeres om nødvendig.

Kontroll av nyrefunksjon

Nyrefunksjonen kan kontrolleres tilfredsstillende ved en månedlig urinprøve som sjekkes med urinstiks.

I tilfeller med positive semikvantitative resultater på urinstiks (protein ≥ 30 mg/dl), bør det foretas en urinalyse for å bestemme protein-kreatinin-ratioen i urin (UPC), og en blodprøve for å måle kreatinin, albumin og urea-nitrogen i blod (BUN).

Ved UPC-ratio > 2 , eller kreatinin $> 1,5$ øvre normalgrense (ULN), eller albumin $< 0,75$ nedre normalgrense (LLN) eller BUN $> 1,5$ ULN, skal behandlingen seponeres.

Kontroll for proteintapssyndrom

Hver måned skal det tas en urinprøve som sjekkes på urinstiks. I tilfeller med positive semikvantitative resultater (protein ≥ 30 mg/dl), bør det foretas en urinalyse for å bestemme protein-kreatinin-ratioen i urin (UPC).

Hver måned skal innhold av albumin i blod kontrolleres.

- I tilfeller med UPC > 2 eller albumin $< 0,75$ nedre normalgrense (LLN), skal behandlingen avbrytes helt til albumin og UPC verdiene har gått tilbake til grenseverdiene (UPC < 2 og albumin $> 0,75$ LLN); behandlingen kan så fortsette med samme dose.
- Hvis enten UPC > 2 eller albumin $< 0,75$ LLN opptrer for annen gang, skal behandlingen seponeres permanent.

Anemi og / eller hemolyse

Hunder skal overvåkes nøye for tegn på (hemolytisk) anemi. I tilfeller med kliniske tegn på anemi eller hemolyse skal hemoglobin, fritt bilirubin og haptoglobin måles og blodcelletellinger (deriblant retikulocytter) foretas.

Behandlingen skal seponeres i tilfeller med:

- Hemolytisk anemi, dvs. hemoglobin < 10 g/dl og hemolyse, dvs. fritt bilirubin $> 1,5$ ULN og haptoglobin $< 0,1$ g/dl,
- Anemi pga. mangel på regenerasjon, dvs. hemoglobin < 10 g/dl og antall retikulocytter $< 80.000/\text{mm}^3$.

Levertoksisitet (forhøyet ALAT eller ASAT), nøytropeni

I tilfeller med forhøyet ALAT eller ASAT > 3 ULN, antall nøytrofile $< 2000/\text{mm}^3$ eller andre alvorlige bivirkninger, skal behandlingen modifiseres på følgende måte:

Ved første tilfelle skal behandlingen avbrytes til verdiene er normalisert, og deretter fortsette med samme dosenivå;

Ved andre like tilfelle skal behandlingen igjen avbrytes til verdiene er normalisert; behandlingen skal så fortsettes med en dose redusert til 9 mg/kg kroppsvekt/dag;

Ved tredje like tilfelle, skal behandlingen igjen avbrytes til verdiene er normalisert; behandlingen skal så fortsettes med dosen ytterligere redusert til 6 mg/kg/dag;

Behandlingen skal seponeres hvis alvorlige bivirkninger fortsatt opptrer med en dosering på 6 mg/kg/dag.

Andre forholdsregler

Behandlingen skal seponeres permanent i tilfeller med nyretoksisitet, immunmediert hemolytisk anemi (IMHA) og/eller anemi pga. manglende regenerasjon, og hvis kraftig nøytropeni og/eller kraftig diaré og/eller kraftig oppkast vedvarer etter dosereduksjon.

Hunder skal ikke brukes i avl mens de får behandling.

Sammendrag av terskelverdier for laboratorieundersøkelser som resulterer i kontraindikasjon eller modifikasjon av behandling (avbrytelse, dosereduksjon eller seponering)

KONTROLL AV LEVERTOKSISITET (ALAT eller ASAT)			
Kontraindikasjon	Avbrytelse	Dosereduksjon	Seponering
> 3 ULN	> 3ULN (1. gang)	> 3 ULN (2./3. gang)	> 3ULN (4. gang)
KONTROLL AV NØYTROPENI (nøytrofiltelling)			
Kontraindikasjon	Avbrytelse	Dosereduksjon	Seponering
< 2000 / mm ³	< 2000 / mm ³ (1. gang)	< 2000 / mm ³ (2./3. gang)	< 2000 / mm ³ (4. gang)
KONTROLL AV PROTEINTAPSSYNDROM (albuminemi og/eller UPC)			
Kontraindikasjon	Avbrytelse	Dosereduksjon	Seponering
Albumin < 1 LLN eller UPC > 2	Albumin < 0,75 LLN eller UPC >2 (1. gang)	Ikke relevant	Albumin < 0,75 LLN eller UPC > 2 (2. gang)
KONTROLL AV HEMOLYTISK OG AREGENERATIV ANEMI (hemoglobin, bilirubin, haptoglobin, retikulytter)			
Kontraindikasjon	Avbrytelse	Dosereduksjon	Seponering
Hemoglobin < 10g/dl	Ikke relevant	Ikke relevant	Hemoglobin < 10 g/dl og enten fritt bilirubin > 1,5 ULN og haptoglobin<0,1g/dl eller retikulytter<80.000/m m ³

Særlige forholdsregler for personer som gir veterinærpreparatet til dyr

Gjentatt hudkontakt med masitinib kan medføre redusert fertilitet hos kvinner og skade fosterutvikling.

Virkestoffet i Masivet kan forårsake sensibilisering av huden.

- Unngå hudkontakt med feces, urin og oppkast fra behandlede hunder.
- Bruk beskyttelseshansker ved fjerning av oppkast, urin eller feces fra behandlede hunder.
- Hvis knuste tabletter, oppkast, urin eller feces fra behandlede hunder kommer i kontakt med huden, skyll straks med store mengder vann.

Virkestoffet i Masivet kan forårsake kraftig øyeirritasjon og alvorlig skade på øynene.

- Unngå kontakt med øynene.
- Ikke berør øynene før hanskene er tatt av og kassert og hendene er vasket grundig.
- Hvis preparatet kommer i kontakt med øynene, skyll straks med store mengder vann.

Personer med kjent hypersensitivitet overfor masitinib bør ikke håndtere preparatet.

Hvis du vet et uhell svelger preparatet, søk straks legehjelp og vis legen pakningsvedlegget eller etiketten.

Ikke spis, drikk eller røyk mens du behandler hunden.

Barn bør ikke komme i nær kontakt med behandlede hunder, feces eller oppkast fra behandlede hunder.

4.6 Bivirkninger (frekvens og alvorlighetsgrad)

Svært vanlige

- Milde til moderate gastrointestinale reaksjoner (diaré og oppkast) med gjennomsnittlig varighet på henholdsvis ca. 21 og 9 dager.
- Mild til moderat alopeci med en gjennomsnittlig varighet på ca. 26 dager.

Vanlige

- Alvorlig nyretoksisitet kan opptre hos hunder som har nyresykdommer ved starten av behandlingen (bl.a. høyt kreatinininnhold i blodet, eller proteinuri).
 - Moderat til alvorlig anemi (aplastisk/hemolytisk) med en gjennomsnittlig varighet på ca. 7 dager.
 - Proteintapssyndrom (skyldes hovedsakelig reduksjon i serumalbumin).
 - Mild eller moderat nøyтроpeni med en gjennomsnittlig varighet på ca. 24 dager.
 - Økning av aminotransferase (ALAT eller ASAT) med en gjennomsnittlig varighet på ca. 29 dager.
- Spesifikke tiltak som bør gjennomføres ved reaksjonene ovenfor er beskrevet i pkt. 4.5.

Andre vanlige bivirkninger var i de fleste tilfeller milde eller moderate:

- Letargi og asteni med en gjennomsnittlig varighet på henholdsvis ca. 8 og 40 dager.
- Dårlig appetitt eller anoreksi med en gjennomsnittlig varighet på henholdsvis 45 og 18 dager.
- Hoste (gjennomsnittlig varighet 23 dager).
- Lymfadenopati (gjennomsnittlig varighet 47 dager).
- Ødem (ødem varte gjennomsnittlig i 7 dager).
- Lipom (gjennomsnittlig varighet 53 dager).

Frekvensen av bivirkninger er definert i henhold til følgende konvensjon:

- Svært vanlige (flere enn 1 av 10 dyr får bivirkning(er) i løpet av en behandling)
- Vanlige (flere enn 1 men færre enn 10 av 100 dyr)

4.7 Bruk under drektighet, diegiving eller egglegging

Skal ikke brukes til drektige eller diegivende tisper. Laboratoriestudier i rotter har vist tegn på nedsatt fertilitet hos hunndyr ved en dose på 100 mg/kg/dag, embryotoksisitet og utviklingstoksisitet ved doser over 30 mg/kg/dag. Studier i kaniner viste imidlertid ikke embryotoksisitet eller utviklingstoksisitet.

4.8 Interaksjoner med andre legemidler og andre former for interaksjon

In vitro-studier med humane mikrosomer viste at samtidig behandling med substanser som metaboliseres av CYP450 isoformer kan resultere i høyere eller lavere plasmakonsentrasjoner av enten masitinib eller disse substansene. Det foreligger ingen tilsvarende informasjon om hunder. Det anbefales derfor å være forsiktig ved samtidig bruk av masitinib og andre substanser.

Samtidig bruk av andre substanser med en høy proteinbindingsgrad kan konkurrere med masitinib-binding og dermed forårsake uheldige effekter.

Effekten av Masivet kan være mindre hos hunder som tidligere er behandlet med kjemoterapi og/eller radioterapi. Det foreligger ingen informasjon om potensiell kryssresistens med andre cytostatika.

4.9 Dosering og tilførselsvei

Til oral bruk.

Anbefalt dose er 12,5 mg/kg (med et doseområde på 11-14 mg/kg) en gang daglig som angitt i tabellen nedenfor.

Det er ikke mulig å dosere nøyaktig til alle hunder med kroppsvekt under 15 kg. Disse hundene kan behandles med enten 50, 100 eller 150 mg, hvis det lar seg gjøre å oppnå en beregnet dose på 11-14 mg/kg kroppsvekt.

Tablettene må gis hele og skal ikke deles, knuses eller gis om de er skadet. Hvis hunden avviser en tablett etter å ha tygd på den og tablettene blir skadet, skal den kasseres. Tabletter skal alltid gis på samme måte, sammen med mat.

12,5 mg/kg kroppsvekt		Antall tabletter daglig		Dose mg/kg	
Hundens kroppsvekt i kg		50 mg	150 mg	nedre vekt	øvre vekt
> 15	18	1	og 1	13,7	11,1
> 18	22	2	og 1	13,9	11,4
> 22	26		2	13,6	11,5
> 26	30	1	og 2	13,5	11,7
> 30	34	2	og 2	13,3	11,8
> 34	38		3	13,2	11,8
> 38	42	1	og 3	13,2	11,9
> 42	46	2	og 3	13,1	12,0
> 46	50		4	13,0	12,0
> 50	54	1	og 4	13,0	12,0
> 54	58	2	og 4	13,0	12,1
> 58	62		5	12,9	12,1
> 62	66	1	og 5	12,9	12,1
> 66	70	2	og 5	12,9	12,1
> 70	74		6	12,9	12,2
> 74	78	1	og 6	12,8	12,2
> 78		2	og 6	12,8	

Hvis tablettene gulpes opp eller kastes opp innen 10 minutter etter tilførsel, skal behandlingen gjentas. Hvis tablettene gulpes opp eller kastes opp mer enn 10 minutter etter tilførsel, skal behandlingen ikke gjentas.

Behandlingen bør vurderes etter 4 til 6 uker for å bedømme den første responsen. Hvor lenge behandlingen skal vare, er avhengig av responsen på behandlingen. Behandlingen bør fortsette dersom sykdommen er stabil, dvs. statisk, partiell eller komplett tumorrespons, forutsatt at produktet tolereres tilfredsstillende. I tilfeller med tumorprogresjon er det lite sannsynlig at behandlingen vil lykkes, og behandlingen bør revurderes.

Dosereduksjon, avbrytelse av behandlingen og seponering av behandlingen:

Hunder bør kontrolleres nøye og en veterinærfaglig vurdering legges til grunn for om dosen bør reduseres dersom signifikante bivirkninger opptrer (se pkt. 4.5). Dosen kan reduseres til 9 mg/kg kroppsvekt (variasjonsbredde 7,5 – 10,5 mg/kg) eller 6 mg/kg kroppsvekt (variasjonsbredde 4,5 – 7,5 mg/kg) ifølge tabellene nedenfor.

I kliniske studier ble den daglige dosen satt ned på grunn av bivirkninger hos ca. 16 % av behandlede hunder, hovedsakelig på grunn av forhøyet transaminase.

9 mg per kg kroppsvekt en gang daglig som angitt i tabellen nedenfor:

		Antall tabletter per dag			Dose mg/kg	
Hundens kroppsvekt i kg		50 mg	-	150 mg	nedre vekt	øvre vekt
> 15,0	19,4	-	-	1	10,0	7,7
> 19,4	25,0	1	og	1	10,3	8,0
> 25,0	30,6	2	og	1	10,0	8,2
> 30,6	36,1	-	-	2	9,8	8,3
> 36,1	41,7	1	og	2	9,7	8,4
> 41,7	47,2	2	og	2	9,6	8,5
> 47,2	52,8	-	-	3	9,5	8,5
> 52,8	58,3	1	og	3	9,5	8,6
> 58,3	63,9	2	og	3	9,4	8,6
> 63,9	69,4	-	-	4	9,4	8,6
> 69,4	75,0	1	og	4	9,4	8,7
> 75,0	80,6	2	og	4	9,3	8,7

6 mg per kg kroppsvekt en gang daglig som angitt i tabellen nedenfor:

		Antall tabletter per dag			Dose mg/kg	
Hundens kroppsvekt i kg		50 mg	-	150 mg	nedre vekt	øvre vekt
≥ 15,0	20,8	2	-	-	6,6	4,8
> 20,8	29,2	-	-	1	7,2	5,1
> 29,2	37,5	1	og	1	6,9	5,3
> 37,5	45,8	2	og	1	6,7	5,5
> 45,8	54,2	-	-	2	6,5	5,5
> 54,2	62,5	1	og	2	6,5	5,6
> 62,5	70,8	2	og	2	6,4	5,6
> 70,8	79,2	-	-	3	6,4	5,7
> 79,2	-	1	og	3	6,3	-

4.10 Overdosering (symptomer, førstehjelp, antidoter), om nødvendig

Den anbefalte daglige dosen på 12,5 mg/kg kroppsvekt tilsvarer den maksimale tolererte dosen (MTD) i toksisitetsstudiene med gjentatt dosering til friske hunder av rasen beagle.

Tegn på overdosering viste seg i toksisitetsstudier med friske hunder som ble behandlet i 39 uker med ca. 2 ganger anbefalt dose (25 mg masitinib), behandling i 13 uker og 4 uker med ca. 3 ganger anbefalt dose (41,7 mg masitinib), og behandling i 4 uker med ca. 10 ganger anbefalt dose (125 mg masitinib). De viktigste målorganene for toksisitet hos hunder er fordøyelseskanalen, det hematopoetiske systemet, nyre og lever.

I tilfeller med bivirkninger etter overdosering skal behandlingen seponeres til bivirkningene har gått tilbake, og så fortsette med det anbefalte terapeutiske dosenivå.

4.11 Tilbakeholdelsestid(er)

Ikke relevant.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

Farmakoterapeutisk gruppe: protein-tyrosinkinasehemmer.

ATCvet-kode: QL01XE90.

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Masitinib er en protein-tyrosinkinasehemmer som *in vitro*, på en potent og selektiv måte, hemmer den muterte formen i c-KIT-reseptorens jukstamembran (JM) område. Det hemmer også reseptorene for PDGF (Platelet Derived Growth Factor) og FGFR3 (Fibroblast Growth Factor Receptor).

I den pivotale kliniske feltstudien fikk hunder av forskjellige raser og varierende i alder fra to til sytten år, randomisert behandling med enten en dose på 12,5 mg/kg Masivet eller placebo. Hos hunder med inoperable mastcelletumorer, grad 2 eller 3, og med uttrykt mutert tyrosinkinase c-kit reseptor, viste behandling med Masivet en betydelig lengre TTP (Time-to-Tumour Progression). Masivet behandling hadde en median på 241 dager sammenlignet med 83 dager for placebo. Respons på behandling med masitinib var uttrykt som stabil sykdom, dvs. en statisk, partiell eller komplett respons.

Masitinib behandling skal bare brukes til hunder med inoperable mastcelletumorer som uttrykker den muterte c-kit tyrosinkinasereseptoren. Før behandling må det bekreftes at det faktisk er en mutert tyrosinkinase c-kit reseptor til stede.

5.2 Farmakokinetiske opplysninger

Etter oral tilførsel til hunder med en dose på 11,2 mg ($\pm 0,5$ mg) per kg kroppsvekt, absorberes masitinib hurtig, og tiden til maksimal konsentrasjon (T_{max}) er ca. 2 timer. Halveringstid for eliminasjon ($t_{1/2}$) er ca. 3-6 timer. Masitinib er ca. 93 % bundet til plasmaproteiner.

Masitinib metaboliseres hovedsaklig ved N-dealkylering. Ekskresjon finner sted i gallen.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Liste over hjelpestoffer

Cellulose, mikrokrystallinsk

Povidon K30

Svineleverpulver

Krysspovidon

Magnesiumstearat

Drasjélag:

Makrogol 3350

Polyvinylalkohol

Talkum

Titandioksid (E171)

Paraoransje (E110) aluminiumlakk

6.2 Uforlikeligheter

Ikke relevant.

6.3 Holdbarhet

Holdbarhet for veterinærpreparatet i uåpnet salgspakning: 4 år.

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Oppbevar flasken tett lukket.

6.5 Indre emballasje, type og sammensetning

Hvit HDPE flaske lukket med termoforseglet folie og med barnesikret lukkeanordning.

30 ml flaske inneholder 30 Masivet 50 mg filmdrasjerte tabletter.

40 ml flaske inneholder 30 Masivet 50 mg filmdrasjerte tabletter.

60 ml flaske inneholder 30 Masivet 150 mg filmdrasjerte tabletter.

6.6 Særlige forholdsregler for destruksjon av ubrukt veterinærpreparat eller av avfallsmaterialer fra bruken av slike preparater

Ubrukt legemiddel, legemiddelrester og emballasje skal destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSE

AB Science S.A.

3 avenue George V

75008 Paris

Frankrike

Tlf: +33 (0)1 47 20 00 14

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

MASIVET@ab-science.com

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER(NUMRE)

EU/2/08/087/001

EU/2/08/087/002

EU/2/08/087/003

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE/SISTE FORNYELSE

Dato for første autorisasjon: 17/11/2008

10. OPPDATERINGSDATO

Detaljert informasjon om dette preparatet finnes på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontor
<http://www.ema.europa.eu>.

FORBUD MOT SALG, UMLEVERING OG/ELLER BRUK

Ikke relevant.

VEDLEGG II

- A. TILVIRKER ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE**
- B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE LEVERANSE OG BRUK**
- C. MRL-STATUS**

A. TILVIRKER ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE

Navn og adresse til tilvirker ansvarlig for batch release

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

B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE LEVERANSE OG BRUK

Veterinærpreparatet underlagt reseptplikt..

C. MRL-STATUS

Ikke relevant.

VEDLEGG III
MERKING OG PAKNINGSVEDLEGG

A. MERKING

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ DEN YTRE EMBALLASJE**Merking på eske****1. VETERINÆRLEGEMIDLETS NAVN**

MASIVET 50 mg filmdrasjerte tabletter til hund.
Masitinib

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER) OG ANDRE STOFFER

Masitinib 50 mg

3. LEGEMIDDELFORM

Tablett, filmdrasjert

4. PAKNINGSSTØRRELSE

30 tabletter

5. DYREARTER SOM LEGEMIDLET ER BEREGNET TIL

Hund

6. INDIKASJON(ER)**7. BRUKSMÅTE OG ADMINISTRASJONSVEI**

Les pakningsvedlegget før bruk

8. TILBAKEHOLDELSESTID(ER)

Ikke relevant

9. SPESIELL(E) ADVARSEL/ADVARSLER OM NØDVENDIG

Les pakningsvedlegget før bruk

10. UTLØPSDATO

EXP {måned/år}

11. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevar flasken tett lukket.

12. SPESIELLE FORHOLDSREGLER FOR FJERNING AV UBRUKTE PREPARATER OG EVENTUELLE AVFALLSSTOFFER

Destruksjon: les pakningsvedlegget.

13. TEKSTEN "TIL DYR" OG EVENTUELLE VILKÅR ELLER BEGRENSNING MED HENSYN TIL UMLEVERING OG BRUK, HVIS RELEVANT

Til dyr. Reseptpliktig.

14. TEKSTEN "OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN"

Oppbevares utilgjengelig for barn.

15. NAVN OG ADRESSE TIL INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSE

AB Science
3 avenue George V
FR-75008
Paris
Frankrike

16. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER(-NUMRE)

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

17. TILVIRKERENS PRODUKSJONSNUMMER

Lot {nummer}

MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER PÅ SMÅ INDRE PAKNINGER**Etikett****1. VETERINÆRLEGEMIDLETS NAVN**

MASIVET 50 mg filmdrasjerte tabletter til hund.
Masitinib

2. MENGDEN AV VIRKESTOFF(ER)

Masitinib 50 mg

3. INNHOLD

30 tabletter

4. ADMINISTRASJONSVEI(ER)

Les pakningsvedlegget før bruk.

5. TILBAKEHOLDELSESTID

Ikke relevant.

6. PRODUKSJONSNUMMER

Lot {nummer}

7.UTLØPSDATOEXP {måned/år}

8. TEKSTEN "TIL DYR"

Til dyr.

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ DEN YTRE EMBALLASJE**Merking på eske****1. VETERINÆRLEGEMIDLETS NAVN**

MASIVET 150 mg filmdrasjerte tabletter til hund.
Masitinib

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER) OG ANDRE STOFFER

Masitinib 150 mg

3. LEGEMIDDELFORM

Tablett, filmdrasjert

4. PAKNINGSTØRRELSE

30 tabletter

5. DYREARTER SOM LEGEMIDLET ER BEREGNET TIL

Hund

6. INDIKASJON(ER)**7. BRUKSMÅTE OG ADMINISTRASJONSVEI**

Les pakningsvedlegget før bruk

8. TILBAKEHOLDELSESTID(ER)

Ikke relevant

9. SPESIELL(E) ADVARSEL/ADVARSLER OM NØDVENDIG

Les pakningsvedlegget før bruk

10. UTLØPSDATO

EXP {måned/år}

11. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevar flasken tett lukket.

12. SPESIELLE FORHOLDSREGLER FOR FJERNING AV UBRUKTE PREPARATER OG EVENTUELLE AVFALLSSTOFFER

Destruksjon: les pakningsvedlegget.

13. TEKSTEN "TIL DYR" OG EVENTUELLE VILKÅR ELLER BEGRENSNING MED HENSYN TIL UMLEVERING OG BRUK, HVIS RELEVANT

Til dyr. Reseptpliktig.

14. TEKSTEN "OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN"

Oppbevares utilgjengelig for barn.

15. NAVN OG ADRESSE TIL INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSE

AB Science
3 avenue George V
FR-75008
Paris
Frankrike

16. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER(-NUMRE)

EU/2/08/087/002

17. TILVIRKERENS PRODUKSJONSNUMMER

Lot {nummer}

MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER PÅ SMÅ INDRE PAKNINGER**Etikett****1. VETERINÆRLEGEMIDLETS NAVN**

MASIVET 150 mg filmdrasjerte tabletter til hund.
Masitinib

2. MENGDEN AV VIRKESTOFF(ER)

Masitinib 150 mg

3. INNHOLD

30 tabletter

4. ADMINISTRASJONSVEI(ER)

Les pakningsvedlegget før bruk.

5. TILBAKEHOLDELSESTID

Ikke relevant. }

6. PRODUKSJONSNUMMER

Lot {nummer}

7.UTLØPSDATOEXP {måned/år}

8. TEKSTEN ”TIL DYR”

Til dyr.

B. PAKNINGSVEDLEGG

PAKNINGSVEDLEGG

MASIVET 50 mg filmdrasjerte tabletter til hund
MASIVET 150 mg filmdrasjerte tabletter til hund

1. NAVN OG ADRESSE TIL INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSE SAMT TIL VIRKER SOM ER ANSVARLIG FOR BATCHFRIGIVELSE, HVIS DE ER FORSKJELLIGE

Innehaver av markedsføringstillatelse:

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

Tilvirker av batchfrigivelse:

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

Pakningsvedlegg for det medisinske produktet må inneholde navn og adresse til produsenten som er ansvarlig for aktuell batch.

2. VETERINÆRPREPARATETS NAVN

MASIVET 50 mg filmdrasjerte tabletter til hund
MASIVET 150 mg filmdrasjerte tabletter til hund

3. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER) OG HJELPESTOFF(ER)

MASIVET er en lys oransje, rund, filmdrasjert tablett.
Hver tablett inneholder enten 50 mg eller 150 mg masitinib, som er virkestoffet. Hver tablett inneholder også paraoransje (E 110) aluminiumlakk og titandioksid (E171) som fargestoff.
Tablettene er merket med "50" eller "150" på den ene siden, og med firmamerke på den andre siden.

4. INDIKASJON(ER)

Masivet er til behandling av hunder med inoperable mastcelletumorer (grad 2 eller 3) med bekreftet mutert c-KIT tyrosinkinasereseptor.

5. KONTRAINDIKASJONER

Hunden må ikke få Masivet hvis den:

- er drektig eller har valper,
- er under 6 måneder gammel eller veier mindre enn 4 kg,
- har nedsatt lever- eller nyrefunksjon,
- har anemi eller lavt nøytrofilitall,
- får en allergisk reaksjon overfor masitinib, virkestoffet i Masivet, eller noen av hjelpestoffene som brukes i dette legemidlet.

6. BIVIRKNINGER

Kan jeg forvente at hunden min får bivirkninger under behandlingen med Masivet?

Masivet kan, som andre legemidler, ha bivirkninger. Veterinæren kan best beskrive dem for deg.

Svært vanlige virkninger:

- Milde til moderate mage-tarmreaksjoner (diaré og oppkast) som i gjennomsnitt varer henholdsvis ca. 21 og 9 dager.
- Mildt til moderat hårtap med en gjennomsnittlig varighet på ca. 26 dager.

Vanlige virkninger:

Veterinæren skal gjøre særlige tiltak hvis følgende reaksjoner forekommer (se pkt. 15):

- Alvorlig nyretoksisitet kan opptre i hunder som har nyresykdommer ved starten av behandlingen (bl.a. høyt kreatininnhold i blodet eller proteinuri).
- Moderat til kraftig anemi (aplastisk/hemolytisk) med en gjennomsnittlig varighet på ca. 7 dager.
- Proteintapssyndrom (skyldes hovedsakelig reduksjon i serumalbumin).
- Mild eller moderat nøytropeni med en gjennomsnittlig varighet på ca. 24 dager.
- Høyere aminotransferase (ALAT eller ASAT) med en gjennomsnittlig varighet på ca. 29 dager.

Andre vanlige bivirkninger var i de fleste tilfeller milde eller moderate:

- Sløvhet og kraftløshet med en gjennomsnittlig varighet på henholdsvis ca. 8 og 40 dager.
- Dårlig appetitt eller anoreksi med en gjennomsnittlig varighet på henholdsvis 45 dager og 18 dager.
- Hoste (gjennomsnittlig varighet 23 dager).
- Lymfadenopati (gjennomsnittlig varighet 47 dager).
- Ødem (ødem varte gjennomsnittlig 7 dager).
- Lipom (gjennomsnittlig varighet 53 dager).

Hva skal jeg gjøre hvis hunden min får bivirkninger under behandlingen med Masivet?

Hvis du legger merke til noen bivirkninger eller andre virkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget, bør disse meldes til veterinær. Hvis det er bivirkninger, vil veterinæren vurdere om dosen skal reduseres eller behandlingen avsluttes.

7. DYREART(ER) SOM PREPARATET ER BEREGNET TIL

Hund

8. DOSERING FOR HVER DYREART, TILFØRSELSVEI(ER) OG MÅTE

Masivet er til oral bruk til hunder og skal gis etter veterinærens instruksjoner. Veterinæren vil fortelle deg hva som er den riktige mengden til hunden din.

Anbefalt dose er 12,5 mg/kg (med et doseområde på 11–14 mg/kg) en gang daglig som vist i tabellen nedenfor. Det er ikke mulig å dosere nøyaktig til alle hunder med kroppsvekt under 15 kg. Disse hundene kan behandles med enten 50, 100 eller 150 mg, hvis det lar seg gjøre å oppnå en beregnet dose på 11–14 mg/kg kroppsvekt.

12,5 mg/kg kroppsvekt		Antall tabletter per dag			Dose mg/kg	
Hundens kroppsvekt i kg		50 mg	-	150 mg	nedre vekt	øvre vekt
> 15	18	1	og	1	13,7	11,1
> 18	22	2	og	1	13,9	11,4
> 22	26	-	-	2	13,6	11,5
> 26	30	1	og	2	13,5	11,7
> 30	34	2	og	2	13,3	11,8
> 34	38	-	-	3	13,2	11,8
> 38	42	1	og	3	13,2	11,9
> 42	46	2	og	3	13,1	12,0
> 46	50	-	-	4	13,0	12,0
> 50	54	1	og	4	13,0	12,0
> 54	58	2	og	4	13,0	12,1
> 58	62	-	-	5	12,9	12,1
> 62	66	1	og	5	12,9	12,1
> 66	70	2	og	5	12,9	12,1
> 70	74	-	-	6	12,9	12,2
> 74	78	1	og	6	12,8	12,2
> 78	-	2	og	6	12,8	-

Hvis tablettene gulpes opp eller kastes opp innen 10 minutter etter at hunden har fått tablettene, skal behandlingen gjentas. Hvis tablettene gulpes opp eller kastes opp mer enn 10 minutter etter at hunden har fått tablettene, skal behandlingen ikke gjentas.

9. OPPLYSNINGER OM KORREKT BRUK

Hvordan og hvor lenge skal jeg gi hunden min Masivet?

Tabletter skal alltid gis på samme måte, sammen med mat. Tablettene skal gis på én gang, og skal ikke deles, knuses eller gis om den er ødelagt. Hvis hunden avviser en tablett etter å ha tygd på den slik at tablettene er ødelagt skal tablettene kastes.

Hvis du glemmer å gi en dose, skal den neste dosen gis som forskrevet. Du må ikke øke dosen eller gi dobbel dose. Kontakt veterinæren dersom du har gitt flere tabletter enn angitt på resepten.

Hvor lenge behandlingen skal vare er avhengig av respons. Behandlingen bør fortsette dersom sykdommen er stabil, dvs. at tumoren er uforandret, delvis eller helt gått tilbake, forutsatt at produktet tåles ganske bra. I tilfeller hvor tumoren vokser, er det lite sannsynlig at behandlingen vil lykkes, og behandlingen bør vurderes på nytt.

Behandlingen skal vurderes etter 4 til 6 uker for å bedømme den første respons. Langvarig behandling skal kontrolleres regelmessig (minst hver måned) av veterinæren.

10. TILBAKEHOLDELSESTID(ER)

Ikke relevant

11. SPESIELLE FORHOLDSREGLER VEDRØRENDE OPPBEVARING

Oppbevares utilgjengelig for barn.

Oppbevar flasken tett lukket.

Bruk ikke dette veterinærpreparatet etter den utløpsdatoen som er angitt på etiketten etter "EXP".

12. SPESIELLE ADVARSLER

12.1 Særlige forholdsregler:

Spesielle advarsler:

Dersom en mastcelletumor kan behandles med kirurgi, skal kirurgi være førstevalg. Masitinib-behandling skal bare brukes til hunder med inoperable mastcelletumorer og som uttrykker den muterte c-KIT tyrosinkinasereseptoren. Tilstedeværelsen av en mutert tyrosinkinase c-KIT reseptor må bekreftes før behandling.

Særlige forholdsregler for bruk til dyr:

Særlige forholdsregler ved bruk til hunden

Hunder skal kontrolleres nøye av veterinæren (minst hver måned). Det kan bli nødvendig å justere eller avslutte med behandlingen.

Behandlingen skal avsluttes hvis noen av disse symptomene blir observert: anemi, kraftig nøytropeni, alvorlig nyretoksisitet og/eller levertoksisitet og/eller kraftig diaré eller oppkast som vedvarer etter dosereduksjon.

Hunder skal ikke brukes i avl mens de får behandling.

Skal ikke brukes til drektige eller diegivende tisper.

Særlige forholdsregler for personer som gir Masivet til hunden

Gjentatt hudkontakt med masitinib kan medføre nedsatt fruktbarhet hos kvinner og skade fosterutvikling.

Virkestoffet i Masivet kan forårsake sensibilisering av huden.

- Unngå hudkontakt med avføring, urin og oppkast fra behandlede hunder.
- Bruk beskyttelseshansker ved fjerning av oppkast, urin eller avføring fra behandlede hunder.
- Hvis knuste tabletter, oppkast, urin eller avføring fra behandlede hunder kommer i kontakt med huden, skyll straks med store mengder vann.

Virkestoffet i Masivet kan forårsake kraftig øyeirritasjon og alvorlig skade på øynene.

- Unngå kontakt med øynene.
- Ikke berør øynene før hanskene er tatt av og kassert og hendene er vasket grundig.
- Hvis preparatet kommer i kontakt med øynene, skyll straks med store mengder vann.

Personer med kjent hypersensitivitet overfor masitinib bør ikke håndtere preparatet.

Hvis du vet et uhell svelger preparatet, søk straks legehjelp og vis legen pakningsvedlegget eller etiketten. Ikke spis, drikk eller røyk mens du behandler hunden.

Barn bør ikke komme i nær kontakt med behandlede hunder, avføring eller oppkast fra behandlede hunder.

Kan jeg gi hunden min andre legemidler mens den får Masivet?

Det er noen legemidler du ikke bør gi til hunden din under behandlingen fordi de kan forårsake alvorlige bivirkninger når de kombineres.

Samtidig bruk av andre substanser med en høy grad av proteinbinding kan konkurrere med binding av masitinib og dermed forårsake bivirkninger.

Samtidig bruk av substanser som metaboliseres av CYP450 isoformer kan resultere i høyere eller lavere plasmakonsentrasjoner av enten masitinib eller de andre substansene.

Fortell veterinæren om alle medisiner som du har tenkt å gi til hunden din. Dette gjelder også reseptfrie medisiner.

Effekten av Masivet kan være mindre hos hunder som tidligere er behandlet med kjemoterapi og/eller radioterapi. Det foreligger ingen informasjon om mulig kryssresistens med andre cytostatika.

Overdose:

Den anbefalte daglige dose på 12,5 mg/kg kroppsvekt samsvarer med den Maksimal Tolererte Dose(MTD)

De viktigste målorganene for toksisitet hos hunder er i fordøyelseskanalen, det hematopoetiske system, nyrene og leveren. I tilfelle av bivirkninger etter en overdose, bør behandlingen avbrytes inntil bedring, og deretter gjenopptas med anbefalt terapeutisk dose nivå. Vennligst kontakt din veterinær.

13. SPESIELLE FORHOLDSREGLER FOR HÅNDTERING AV UBRUKT LEGEMIDDEL, RESTER OG EMBALLASJE

Legemidler må ikke slippes ut med avløpsvann eller husholdningsavfall. Spør veterinæren hvordan du skal kvitte deg med legemidler som ikke lenger brukes. Disse tiltakene er med på å beskytte miljøet.

14. DATO FOR SISTE GODKJENTE PAKNINGSVEDLEGG

Detaljert informasjon om dette preparatet finnes på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontor <http://www.ema.europa.eu>.

15. YTTERLIGERE INFORMASJON

Kun til behandling av dyr.

Tablettene foreligger i pakninger med 30 tabletter.

Masivet er et reseptbelagt legemiddel som brukes til behandling av mastcelletumorer hos hunder. Mastcelletumorer er en kreftform med rask ansamling av mastceller. Det er en uensartet sykdom som kan være relativt uskyldig eller aggressivt ondartet. Under visse omstendigheter kan mastcelletumorer være livstruende for hunden din. Masivet kan forlenge tiden før tumorene utvikler seg videre.

Spesiell informasjon for veterinæren

Hunder bør kontrolleres nøye og en veterinærfaglig vurdering legges til grunn for om dosen bør reduseres i de tilfeller hvor signifikante bivirkninger kan opptre.

Kontrollering av nyrefunksjon

Nyrefunksjonen kan kontrolleres tilfredsstillende ved en månedlig urinprøve som sjekkes med urinstiks.

I tilfeller med positive semikvantitative resultater på urinstiks (protein $\geq$ 30 mg/dl), bør det foretas en urinalyse for å bestemme protein-kreatinin-ratioen i urin (UPC), og en blodprøve for å måle kreatinin, albumin og urea-nitrogen i blod (BUN).

Ved UPC > 2, eller kreatinin > 1,5 øvre normalgrense (ULN), eller albumin < 0,75 nedre normalgrense (LLN) eller BUN > 1,5 ULN, skal behandlingen seponeres.

Kontroll for proteintapssyndrom

Hver måned skal det tas urinprøve som sjekkes på urinstiks. I tilfeller med positive semikvantitative resultater (protein ≥ 30 mg/dl), bør det foretas en urinalyse for å bestemme protein-kreatinin-ratioen i urin (UPC).

Hver måned skal innhold av albumin i blodet kontrolleres.

- I tilfeller med UPC > 2 eller albumin < 0,75 nedre normalgrense (LLN), skal behandlingen avbrytes helt til albumin og UPC verdiene har gått tilbake til grenseverdiene (UPC < 2 og albumin > 0,75 LLN); behandlingen kan så fortsettes med samme dose.
- Hvis enten UPC > 2 eller albumin < 0,75 LLN opptrer for annen gang, skal behandlingen seponeres permanent.

Anemi og / eller hemolyse

Hunder skal overvåkes nøye for tegn på (hemolytisk) anemi. I tilfeller med kliniske tegn på anemi eller hemolyse skal hemoglobin, fritt bilirubin og haptoglobin måles og blodcelletellinger (deriblant retikulocytter) foretas.

Behandlingen skal seponeres i tilfeller med:

- Hemolytisk anemi, dvs. hemoglobin < 10 g/dl og hemolyse, dvs. fritt bilirubin > 1,5 ULN og haptoglobin < 0,1 g/dl,
- Anemi pga. mangel på regenerasjon, dvs. hemoglobin < 10 g/dl og retikulocytter < 80.000/mm³.

Levertoksisitet (forhøyet ALAT eller ASAT), nøytropeni

I tilfeller med forhøyet ALAT eller ASAT > 3 ULN, antall nøytrofile < 2000/mm³ eller andre alvorlige bivirkninger skal behandlingen modifiseres på følgende måte:

Ved første tilfelle skal behandlingen avbrytes til verdiene er normalisert, og deretter fortsette med samme dosenivå;

Ved andre like tilfelle skal behandlingen igjen avbrytes til verdiene er normalisert; behandlingen skal så fortsettes med en dose redusert til 9 mg/kg kroppsvekt/dag;

Ved tredje like tilfelle, skal behandlingen igjen avbrytes til verdiene er normalisert; behandlingen skal så fortsettes med dosen ytterligere redusert til 6 mg/kg/dag;

Behandlingen skal seponeres hvis alvorlige bivirkninger fortsatt opptrer med en dosering på 6 mg/kg/dag.

Sammendrag av terskelverdier for laboratorieresultater som resulterer i kontraindikasjon eller modifikasjon av behandling (avbrytelse, dosereduksjon eller seponering)

KONTROLL AV LEVERTOKSISITET (ALAT eller ASAT)			
Kontraindikasjon	Avbrytelse av behandling	Dosereduksjon	Seponering av behandling
> 3 ULN	> 3ULN (1. gang)	> 3 ULN (2./3. gang)	> 3ULN (4. gang)
KONTROLL AV NØYTROPENI (nøytrofiltellinger)			
Kontraindikasjon	Avbrytelse av behandling	Dosereduksjon	Seponering av behandling
< 2000 /mm ³	< 2000 /mm ³ (1. gang)	< 2000 /mm ³ (2./3. gang)	< 2000 /mm ³ (4. gang)
KONTROLL AV PROTEINTAPSSYNDROM (albuminemi og/eller UPC)			
Kontraindikasjon	Avbrytelse av behandling	Dosereduksjon	Seponering av behandling
Albumin < 1 LLN eller UPC > 2	Albumin < 0,75 LLN eller UPC >2 (1. gang)	Ikke relevant	Albumin < 0,75 LLN eller UPC > 2 (2. gang)
KONTROLL AV HEMOLYTISK OG AREGENERATIV ANEMI (hemoglobin, bilirubin, haptoglobin, retikulocytter)			
Kontraindikasjon	Avbrytelse av behandling	Dosereduksjon	Seponering av behandling
Hemoglobin < 10 g/dl	Ikke relevant	Ikke relevant	Hemoglobin < 10 g/dl og enten fritt bilirubin > 1,5 ULN og haptoglobin < 0,1 g/dl eller retikulocytter < 80.000/mm ³

Dosejustering

Den anbefalte daglige dosen på 12,5 mg/kg kroppsvekt tilsvarer den maksimale tolererte dosen (MTD) i toksisitetsstudier der friske hunder av rasen beagle fikk gjentatt dosering.

Ved bivirkninger kan dosene reduseres til en daglig dose på 9 mg/kg kroppsvekt (variasjonsbredde 7,5 – 10,5 mg/kg) eller til 6 mg/kg kroppsvekt (variasjonsbredde 4,5 – 7,5 mg/kg) ifølge tabellene nedenfor.

9 mg per kg kroppsvekt

		Antall tabletter per dag			Dose mg/kg	
Hundens kroppsvekt i kg		50 mg	-	150 mg	nedre vekt	øvre vekt
> 15,0	19,4	-	-	1	10,0	7,7
> 19,4	25,0	1	og	1	10,3	8,0
> 25,0	30,6	2	og	1	10,0	8,2
> 30,6	36,1	-	-	2	9,8	8,3
> 36,1	41,7	1	og	2	9,7	8,4
> 41,7	47,2	2	og	2	9,6	8,5
> 47,2	52,8	-	-	3	9,5	8,5
> 52,8	58,3	1	og	3	9,5	8,6
> 58,3	63,9	2	og	3	9,4	8,6
> 63,9	69,4	-	-	4	9,4	8,6
> 69,4	75,0	1	og	4	9,4	8,7
> 75,0	80,6	2	og	4	9,3	8,7

6 mg per kg kroppsvekt

		Antall tabletter per dag			Dose mg/kg	
Hundens kroppsvekt i kg		50 mg	-	150 mg	nedre vekt	øvre vekt
≥ 15,0	20,8	2	-	-	6,6	4,8
> 20,8	29,2	-	-	1	7,2	5,1
> 29,2	37,5	1	og	1	6,9	5,3
> 37,5	45,8	2	og	1	6,7	5,5
> 45,8	54,2	-	-	2	6,5	5,5
> 54,2	62,5	1	og	2	6,5	5,6
> 62,5	70,8	2	og	2	6,4	5,6
> 70,8	79,2	-	-	3	6,4	5,7
> 79,2	-	1	og	3	6,3	-