

ANEXA I

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI VETERINAR

MASIVET 50 mg comprimate filmate pentru câini

MASIVET 150 mg comprimate filmate pentru câini

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Fiecare comprimat filmat conține:

Substanța activă:

Masitinib 50 mg (echivalentul cu mesilat de masitinib 59,6 mg)

Masitinib 150 mg (echivalentul cu mesilat de masitinib 178,9 mg)

Excipienți:

Pentru lista completă a excipienților, a se vedea secțiunea 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Comprimat filmat

Comprimat filmat portocaliu deschis, rotund, imprimat în relief cu „50” sau „150” pe o parte și emblema companiei pe cealaltă parte.

4. PARTICULARITĂȚI CLINICE

4.1 Specii țintă

Câini.

4.2 Indicații pentru utilizare, cu specificarea speciilor țintă

Tratamentul tumorilor mastocitare nerezecabile (Gradul 2 sau 3), cu prezența confirmată a receptorului mutant pentru tirozin-kinază c-KIT.

4.3 Contraindicații

A nu se administra cățelelor gestante sau care alăptează (vezi secțiunea 4.7).

A nu se administra câinilor cu vârsta mai mică de 6 luni sau cu greutate mai mică de 4 kg.

A nu se administra câinilor cu insuficiență hepatică definită prin valori ale AST sau ALT mai mari de 3 ori decât limita superioară normală (LSN).

A nu se administra câinilor cu insuficiență renală funcțională definită prin valori ale raportului proteină urinară creatinină (UPC) >2 sau albumină <1 ori limita inferioară normală (LIN).

A nu se administra câinilor cu anemie (hemoglobină <10 g/dl).

A nu se administra câinilor cu neutropenie definită prin valori ale numărului absolut de neutrofile <2000/mm³.

A nu se administra în caz de hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare din excipienți.

4.4 Atenționări speciale

Pentru orice tumoră mastocitară tratabilă chirurgical, chirurgia ar trebui să reprezintă prima alegere de tratament. Tratamentul cu masitinib se administrează numai câinilor cu tumori mastocitare nerezecabile și care prezintă receptorul mutant pentru tirozin-kinază, c-KIT. Prezența receptorului mutant pentru tirozin-kinază, c-KIT, trebuie confirmată anterior începerii tratamentului (a se consulta și secțiunea 5.1).

4.5 Precauții speciale pentru utilizare

Precauții speciale pentru utilizare la animale

Câinii trebuie monitorizați cu atenție și tratamentul poate fi ajustat sau întrerupt, dacă este necesar.

Monitorizarea funcției renale

Funcția renală trebuie monitorizată adecvat, lunar, utilizându-se testul urinar „dipstick”.

În caz de rezultat pozitiv al testului „dipstick” semicantitativ (proteine ≥ 30 mg/dl), se va efectua o analiză de urină pentru a determina raportul proteină urinară creatinină (UPC) și se va lua o probă de sânge pentru determinarea nivelului sanguin de creatinină, albumină și azot ureic sanguin (BUN).

Se va întrerupe tratamentul dacă raportul UPC > 2 sau creatinina sanguină $> 1,5$ peste limita normală (PLN) sau albumina sanguină $< 0,75$ sub limita normală (SLN) sau azotul ureic sanguin (AUS) $> 1,5$ PLN.

Monitorizarea sindromului nefrotic

A se efectua lunar un test urinar „dipstick”. În caz de rezultat pozitiv al testului „dipstick” semicantitativ (proteine > 30 mg/dl), se va efectua o analiză de urină pentru a determina raportul proteină urinară creatinină (UPC).

A se determina lunar nivelul de albumină sanguină.

- În cazul în care concentrația UPC > 2 sau albumina $< 0,75$ sub limita normală (SLN), tratamentul se va întrerupe până când valorile albuminei și ale UPC revin la valorile limită (concentrația UPC < 2 și albumina $> 0,75$ SLN), tratamentul poate fi apoi continuat cu aceeași doză.
- Dacă unul din aceste evenimente se repetă (concentrația UPC > 2 sau albumina $< 0,75$), tratamentul va fi întrerupt definitiv.

Anemia și/sau hemoliza

Câinii trebuie atent monitorizați pentru semne de anemie (hemolitică). În caz de semne clinice de anemie sau hemoliză, trebuie determinate nivelurile de hemoglobină, bilirubina liberă, haptoglobină și numărul de celule sanguine (inclusiv numărul de reticulocite).

Tratamentul se va întrerupe în cazul în care apar:

- Anemie hemolitică, adică hemoglobina < 10 g/dL și hemoliză, adică bilirubina liberă $> 1,5$ PLN și haptoglobină $< 0,1$ g/dL,
- Anemie datorită lipsei de regenerare, adică hemoglobina < 10 g/dL și reticulocite $< 80.000/\text{mm}^3$.

Hepatotoxicitatea (niveluri ridicate de ALT sau AST), neutropenia

În cazul creșterii nivelurilor de AST sau ALT > 3 PLN, scăderea numărului de neutrofile

$< 2000/\text{mm}^3$ sau orice alte reacții adverse severe, tratamentul se va modifica după cum urmează:

La prima apariție a reacțiilor adverse, tratamentul se va întrerupe până la rezolvarea lor, apoi se va relua cu aceeași doză inițială;

La o a doua apariție a acelorasi reactii adverse, tratamentul se va întrerupe până la rezolvarelor; tratamentul se va continua apoi cu o doză redusă de 9 mg/kg greutate corporala /zi;
 La o a treia apariție a acelorasi reactii adverse , tratamentul se va întrerupe până la rezolvarea lor; tratamentul se va continua apoi cu o doză mult mai redusă de 6 mg/kg greutate corporala/zi;
 Tratamentul se va întrerupe dacă încă apar reacții adverse severe și la doza de 6 mg/kg/zi.

Alte precauții

Tratamentul se va întrerupe permanent în caz de toxicitate renală, anemie hemolitică mediată imun (AHMI) și/sau anemie datorată lipsei de regenerare și dacă neutropenia severă și/sau diareea severă și/sau vărsăturile severe persistă după reducerea dozei.

Câinii sub tratament nu vor fi folosiți pentru împerechere.

Rezumatul limitelor evaluărilor de laborator, în funcție de care tratamentul este contraindicat sau modificat (întrerupere, reducerea dozei sau oprire)

CONTROLUL TOXICITĂȚII HEPATICE (AST sau ALT)			
Contraindicație	Întrerupere	Reducerea dozei	Oprire
>3 PLN	>3 PLN (prima dată)	>3 PLN (a doua /a treia dată)	>3 PLN (a patra dată)
CONTROLUL NEUTROPENIEI (numărul de neutrofile)			
Contraindicație	Întrerupere	Reducerea dozei	Oprire
<2000/mm ³	<2000/mm ³ (prima dată)	<2000/mm ³ (a doua /a treia dată)	<2000/mm ³ (a patra dată)
CONTROLUL SINDROMULUI NEFROTIC (albuminemia și/sau UPC)			
Contraindicație	Întrerupere	Reducerea dozei	Oprire
Albumina <1 SLN sau UPC >2	Albumina <0,75 SLN sau UPC >2 (prima dată)	Nu este cazul.	Albumina <0,75 SLN sau UPC >2 (a doua dată)
CONTROLUL ANEMIEI HEMOLITICE SAU AL ANEMIEI AREGENERATIVE (hemoglobină, bilirubină, haptoglobină, reticulocite)			
Contraindicație	Întrerupere	Reducerea dozei	Oprire
Hemoglobina <10 g/dL	Nu este cazul.	Nu este cazul.	Hemoglobina <10 g/dL și una din următoarele: bilirubina liberă >1,5 PLN și haptoglobina <0,1 g/dl sau reticulocite <80.000/mm ³

Precauții speciale care trebuie luate de persoana care administrează produsul medicinal veterinar la animale

Contactul dermic repetat cu masitinib poate dăuna fertilității femelelor și dezvoltării fetale.

Substanța activă din Masivet poate cauza sensibilizarea pielii.

- A se evita contactul cu fecalele, urina și voma câinilor sub tratament.
- A se purta mănuși de protecție pentru îndepărtarea vomei, urinei sau fecalelor câinilor sub tratament.
- Dacă se produce un contact al pielii cu comprimate sparte, vomă, urină sau fecale ale câinilor sub tratament, se va spăla pielea imediat cu multă apă.

Substanța activă din Masivet poate cauza iritație oculară severă și leziuni severe oculare.

- A se evita contactul cu ochii.
- A se avea grijă să nu se atingă ochii înainte de scoaterea și îndepărtarea mănușilor și înainte de spălarea atentă a mâinilor.
- Dacă produsul intră în contact cu ochii, spălați imediat cu multă apă.

Persoanele cu hipersensibilitate cunoscută la masitinib nu trebuie să manipuleze produsul.

În caz de ingestie accidentală, solicitați imediat sfatul medicului și prezentați medicului prospectul produsului sau eticheta. A nu se mânca, bea sau fuma în timpul tratării câinelui.

Copiii nu trebuie să intre în contact direct cu câinii sub tratament, cu fecalele câinilor sub tratament sau cu voma lor.

4.6 Reacții adverse (frecvență și gravitate)

Foarte frecvente

- Reacții gastrointestinale ușoare până la moderate (diaree sau voma) cu o durată medie de aproximativ 21, respectiv 9 zile.
- Alopecie ușoară până la moderată cu o durată medie de aproximativ 26 de zile.

Frecvente

- Toxicitate renală severă poate apărea la câinii cu afecțiuni renale la debutul tratamentului (inclusiv nivel crescut al creatininei sanguine sau proteinurie).
- Anemie moderată până la severă (aplastică/hemolitică) cu o durată medie de aproximativ 7 zile.
- Sindrom nefrotic (datorat mai ales scăderii albuminei serice).
- Neutropenie ușoară până la moderată cu o durată medie de aproximativ 24 de zile.
- Creșterea nivelurilor de aminotransaminaze (AST sau ALT) cu o durată medie de aproximativ 29 de zile.

Măsurile specifice care trebuie luate în cazul reacțiilor de mai sus sunt descrise în secțiunea 4.5.

Alte reacții adverse observate frecvent au fost în majoritatea cazurilor ușoare sau moderate:

- Letargie și astenie cu o durată medie de aproximativ 8 și respectiv, 40 de zile
- Scăderea apetitului sau anorexie cu o durată medie de aproximativ 45 și respectiv, 18 zile.
- Tuse (durată medie 23 de zile).
- Limfadenopatie (durată medie 47 de zile).
- Edem (durata medie a edemului a fost de 7 zile).
- Lipom (durată medie 53 de zile).

Frecvența reacțiilor adverse este definită conform convențiilor următoare:

- foarte frecvente (peste 1 din 10 animale prezintă reacții adverse pe parcursul unui tratament)
- frecvente (peste 1, dar mai puțin de 10 animale din 100 de animale)

4.7 Utilizare în perioada de gestație, lactație sau în perioada de ouat

A nu se administra cățelelor gestante sau care alăptează. Studiile de laborator pe șobolani au evidențiat afectarea fertilității femelelor la o doză de 100 mg/kg/zi, embriotoxicitate și toxicitate de dezvoltare la doze mai mari de 30 mg/kg/zi. Studiile pe iepuri nu au evidențiat embriotoxicitate sau toxicitate de dezvoltare.

4.8 Interacțiuni cu alte produse medicinale și alte forme de interacțiune

Testele *in vitro* pe microzomi umani au demonstrat că tratamentul concomitent cu substanțe metabolizate de izoformele citocromului P450 poate duce la niveluri plasmatice mai mici sau mai mari, fie ale masitinab-ului, fie al acelor substanțe. Nu există informații corespunzătoare pentru câini. Prin urmare, se recomandă prudență în administrarea concomitentă de masitinib și alte substanțe.

Folosirea concomitentă de substanțe care se leagă cu afinitate crescută de proteine, va duce la competiția dintre acestea și masitinib pentru legare, inducând, în consecință, efecte adverse. Eficacitatea produsului Masivet poate fi redusă la câinii tratați anterior cu chimioterapice și/sau prin radioterapie. Nu există date cunoscute despre o potențială rezistență încrucișată cu alte produse citostatice.

4.9 Cantități de administrat și calea de administrare

Medicamentul este destinat administrării pe cale orală.

Doza recomandată este de 12,5 mg/kg (cu variații între 11-14 mg/kg), o dată pe zi, după cum este prezentat în tabelul de mai jos.

La câinii cu o greutate mai mică de 15 kg, dozarea corectă nu este întotdeauna posibilă. Acești câini pot fi tratați fie cu 50, fie cu 100, fie cu 150 mg, dacă este posibilă atingerea dozei țintă de 11-14 mg/kg greutate corporală.

Comprimatele trebuie administrate în întregime și nu trebuie divizate, sparte sau mărunțite. Dacă un comprimat spart este respins de către câine după mestecare, acesta trebuie aruncat. Comprimatele trebuie întotdeauna administrate în același mod, cu mâncarea.

12,5 mg/kg corp		Numărul de comprimate pe zi			Doza mg/kg	
Greutatea câinelui în kg		50 mg - 150 mg			greutate mai mică	greutate mai mare
		>15	18	1	plus	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	-

În cazul în care comprimatul este regurgitat sau vomitat în 10 minute de la administrare, tratamentul trebuie repetat. În cazul în care comprimatul este regurgitat sau vomitat după mai mult de 10 minute de la administrare, tratamentul nu trebuie repetat.

Tratamentul trebuie revizuit după 4 până la 6 săptămâni pentru evaluarea răspunsului inițial. Durata tratamentului depinde de răspunsul la tratament. Tratamentul trebuie menținut în caz de boală stabilă, respectiv răspuns tumoral static, parțial sau complet, arătând că produsul este suficient de bine tolerat. În cazul în care tumoarea progresează, este puțin probabil ca tratamentul să fie soldat cu succes și trebuie revizuit.

Reducerea dozei, întreruperea tratamentului și oprirea tratamentului:

Câinii trebuie monitorizați cu atenție, iar necesitatea reducerii dozei atunci când se suspectează reacții adverse semnificative trebuie gândită cu profesionalism (vezi secțiunea 4.5). Dozele pot fi reduse la 9 mg/kg corp (variabil între 7,5 – 10,5 mg/kg) sau 6 mg/kg corp (variabil între 4,5 – 7,5 mg/kg), în conformitate cu tabelele de mai jos.

În timpul studiilor clinice, doza zilnică a fost scăzută la aproximativ 16% din câinii tratați, datorită apariției efectelor adverse și mai ales datorită creșterii nivelurilor transaminazelor.

9 mg/ kg greutate corporala, o dată pe zi, așa cum este prezentat în tabelul de mai jos.

Greutatea câinelui în kg		Numărul de comprimate pe zi			Doza mg/kg	
		50 mg	-	150 mg	greutate mai mică	greutate mai mare
>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 / kg greutate corporala, o dată pe zi, așa cum este prezentat în tabelul de mai jos.

Greutatea câinelui în kg		Numărul de comprimate pe zi			Doza mg/kg	
		50 mg	-	150 mg	greutate mai mică	greutate mai mare
>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 Supradozare (simptome, proceduri de urgență, antidoturi), după caz

Doza zilnică recomandată de 12,5 mg/kg greutate corporala corespunde dozei maxime tolerate (DMT) care a rezultat din studii repetate de toxicitate de doză pe câini Beagle sănătoși.

S-au observat semne de supradozare în studiile de toxicitate realizate pe câini sănătoși, tratați timp de 39 de săptămâni cu doze de aproximativ 2 ori mai mari decât dozele recomandate (25 mg masitinib), la cei tratați timp de 13 săptămâni și 4 săptămâni cu doze de aproximativ 3 ori mai mari decât dozele recomandate (41,7 mg masitinib) și la cei tratați timp de 4 săptămâni cu doze de aproximativ 10 ori mai mari decât dozele recomandate (125 mg masitinib). Principalele organe țintă ale toxicității la câine sunt tractul gastrointestinal, sistemul hematopoetic, rinichiul și ficatul.

În caz de efecte adverse în urma unei supradoze, tratamentul trebuie oprit până la soluționarea efectelor și apoi reluat la dozele terapeutice recomandate.

4.11 Timp de așteptare

Nu este cazul.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

Grupa farmacoterapeutică: inhibitor de protein-tirozin-kinază.

Codul ATCvet: QL01XE90.

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Masitinab este un inhibitor de protein-tirozin-kinază, care inhibă in vitro, puternic și selectiv, forma mutantă a receptorului c-KIT din regiunea juxtamembranei (JM). De asemenea, inhibă și receptorul factorului de creștere derivat plachetar (PDGF) și receptorul factorului de creștere fibroblastic (FGFR3).

În studiul de teren pivot, câini de rase diferite, cu vârste între doi și șaptesprezece ani, au fost tratați aleator cu Masivet, cu o doză de 12,5 mg/kg sau cu placebo. La câinii cu tumori mastocitare nerezecabile, gradul 2 sau 3, exprimând receptorul mutant pentru tirozin-kinază c-KIT, tratamentul cu Masivet a demonstrat o creștere semnificativă a duratei de viață față de progresia tumorală (TTP) cu o medie de 241 de zile, comparativ cu 83 de zile pentru placebo. Răspunsul la tratamentul cu masitinib a fost exprimat ca boală stabilă, adică răspuns static, parțial sau complet.

Tratamentul cu masitinib se administrează numai câinilor cu tumori mastocitare nerezecabile și care au exprimat receptorul mutant pentru tirozin-kinază, c-KIT. Prezența receptorului mutant pentru tirozin-kinază c-KIT trebuie confirmată anterior începerii tratamentului.

5.2 Particularități farmacocinetice

După administrarea orală la câini a unei doze de 11,2 mg ($\pm 0,5$ mg) pe kg greutate corporală, masitinib este rapid absorbit și timpul în care atinge concentrația maximă (T_{max}) este de 2 ore. Timpul de înjumătățire ($t_{1/2}$) este de aproximativ 3-6 ore. Masitinib se leagă în procent de aproximativ 93% de proteinele plasmatiche.

Masitinib se metabolizează predominant prin N-dezalchilare. Excreția se realizează prin bilă.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Celuloză, microcristalină

Povidonă K30

Pulberede ficat de porc

Crosopovidonă

Stearat de magneziu

Filmul comprimatului:

Macrogol 3350
Alcool polivinilic
Talc
Dioxid de titaniu (E171)
Colorant Sunset Yellow (E 110) aluminium lake.

6.2 Incompatibilități

Nu este cazul.

6.3 Perioada de valabilitate

Perioada de valabilitate a produsului medicinal veterinar așa cum este ambalat pentru vânzare:4 ani.

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

A se ține flaconul bine închis.

6.5 Natura și compoziția ambalajului primar

Flacon alb HDPE, închis cu un film termosudabil și acoperit cu un capac cu protecție pentru copii.
flacon de 30 ml, conținând 30 de comprimate filmate de câte 50 mg Masivet.
flacon de 40 ml, conținând 30 de comprimate filmate de câte 50 mg Masivet.
flacon de 60 ml, conținând 30 de comprimate filmate de câte 150 mg Masivet

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea produselor medicamentoase veterinare neutilizate sau a deșeurilor provenite din utilizarea unor astfel de produse

Orice produs medicinal veterinar neutilizat sau deșeu provenit din utilizarea unor astfel de produse trebuie eliminate în conformitate cu cerințele locale.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

AB Science S.A.
3 avenue George V
75008 Paris
Franța
Tel: +33 (0)1 47 20 00 14
Fax: +33 (0)1 47 20 24 11
MASIVET@ab-science.com

8. NUMĂRUL (NUMERELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI/ REÎNNOIRI A AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări: 17/11/2008

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Informații detaliate privind acest produs sunt disponibile pe web site-ul Agenției Europene pentru Medicamente <http://www.ema.europa.eu/>.

INTERDICȚII PENTRU VÂNZARE, ELIBERARE ȘI/SAU UTILIZARE

Nu este cazul.

ANEXA II

- A. PRODUCĂTORUL, RESPONSABIL PENTRU ELIBERAREA SERIEI DE PRODUS**
- B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND ELIBERAREA ȘI UTILIZAREA**
- C. DECLARAȚIE REFERITOARE LA LIMITELE MAXIME DE REZIDUURI**

A. PRODUCĂTORUL RESPONSABIL PENTRU ELIBERAREA SERIEI DE PRODUS

Numele și adresa producătorului responsabil pentru eliberarea seriei de produs

Centre Spécialités Pharmaceutiques
Avenue du Midi
63800 Cournon d’Auvergne
Franța

B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND ELIBERAREA ȘI UTILIZAREA

Produs eliberat numai pe bază de rețetă veterinară.

C. DECLARAȚIE REFERITOARE LA LIMITELE MAXIME DE REZIDUURI

Nu este cazul.

ANEXA III
ETICHETARE ȘI PROSPECT

A. ETICHETARE

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR

Cutie de carton

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A PRODUSULUI MEDICINAL VETERINAR

MASIVET 50 mg comprimate filmate pentru câini
Masitinib

2. DECLARAREA SUBSTANȚELOR ACTIVE ȘI A ALTOR SUBSTANȚE

Masitinib 50 mg

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Comprimat filmat

4. DIMENSIUNEA AMBALAJULUI

30 de comprimate

5. SPECII ȚINTĂ

Câini

6. INDICAȚIE (INDICAȚII)

7. MODUL ȘI CALEA (CĂILE) DE ADMINISTRARE

Citiți prospectul înainte de utilizare.

8. TIMP DE AȘTEPTARE

Nu este cazul.

9. ATENȚIONARE (ATENȚIONĂRI) SPECIALĂ (SPECIALE), DUPĂ CAZ

A se citi prospectul înainte de utilizare.

10. DATA EXPIRĂRII

EXP {lună/an}

11. CONDIȚII SPECIALE DE DEPOZITARE

A se ține flaconul bine închis.

12. PRECAUȚII SPECIALE PENTRU ELIMINAREA PRODUSULUI NEUTILIZAT SAU A DEȘEURILOR, DUPĂ CAZ

Eliminarea: a se citi prospectul.

13. MENȚIUNEA „NUMAI PENTRU UZ VETERINAR” ȘI CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND ELIBERAREA ȘI UTILIZAREA, după caz

Numai pentru uz veterinar - se eliberează numai pe bază de rețetă veterinară.

14. MENȚIUNEA „A NU SE LĂSA LA ÎNDEMÂNA COPIILOR”

A nu se lăsa la îndemâna și vederea copiilor.

15. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

AB Science
3 avenue George V
FR-75008
Paris
Franța

16. NUMĂRUL(NUMERELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

17. NUMĂRUL DE FABRICAȚIE AL SERIEI DE PRODUS

Lot {număr}

**MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE UNITĂȚILE MICI DE
AMBALAJ PRIMAR**

Eticheta flaconului

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A PRODUSULUI MEDICINAL VETERINAR

MASIVET 50 mg comprimate filmate pentru câini
Masitinib

2. CANTITATEA DE SUBSTANȚĂ (SUBSTANȚE) ACTIVĂ (ACTIVE)

Masitinib 50 mg

3. CONȚINUT

30 de comprimate

4. CALE (CĂI) DE ADMINISTRARE

A se citi prospectul înainte de utilizare.

5. TIMP DE AȘTEPTARE

Nu este cazul.

6. NUMARUL SERIEI DE FABRICAȚIE

Lot {număr}

7. DATA EXPIRĂRII

EXP {lună/an}

8. MENȚIUNEA „NUMAI PENTRU UZ VETERINAR”

Numai pentru uz veterinar.

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR

Cutie de carton

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A PRODUSULUI MEDICINAL VETERINAR

MASIVET 150 mg comprimate filmate de pentru câini
Masitinib

2. DECLARAREA SUBSTANȚELOR ACTIVE ȘI A ALTOR SUBSTANȚE

Masitinib 150 mg

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Comprimat filmat

4. DIMENSIUNEA AMBALAJULUI

30 de comprimate

5. SPECII ȚINTĂ

Câini

6. INDICAȚIE (INDICAȚII)

7. MODUL ȘI CALEA (CĂILE) DE ADMINISTRARE

Citiți prospectul înainte de utilizare.

8. TIMP DE AȘTEPTARE

Nu este cazul.

9. ATENȚIONARE (ATENȚIONĂRI) SPECIALĂ (SPECIALE), DUPĂ CAZ

A se citi prospectul înainte de utilizare.

10. DATA EXPIRĂRII

EXP {lună/an}

11. CONDIȚII SPECIALE DE DEPOZITARE

A se ține flaconul bine închis.

12. PRECAUȚII SPECIALE PENTRU ELIMINAREA PRODUSULUI NEUTILIZAT SAU A DEȘEURILOR, DUPĂ CAZ

Eliminarea: a se citi prospectul.

13. MENȚIUNEA „NUMAI PENTRU UZ VETERINAR” ȘI CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND ELIBERAREA ȘI UTILIZAREA, după caz

Numai pentru uz veterinar - se eliberează numai pe bază de rețetă veterinară.

14. MENȚIUNEA „A NU SE LĂSA LA ÎNDEMÂNA COPIILOR”

A nu se lăsa la îndemâna și vederea copiilor.

15. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

AB Science
3 avenue George V
FR-75008
Paris
Franța

16. NUMĂRUL(NUMERELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/2/08/087/002

17. NUMĂRUL DE FABRICAȚIE AL SERIEI DE PRODUS

Lot {număr}

MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE UNITĂȚILE MICI DE AMBALAJ PRIMAR

Eticheta flaconului

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A PRODUSULUI MEDICINAL VETERINAR

MASIVET 150 mg comprimate filmate de pentru câini
Masitinib

2. CANTITATEA DE SUBSTANȚĂ (SUBSTANȚE) ACTIVĂ (ACTIVE)

Masitinib 150 mg

3. CONȚINUT

30 de comprimate

4. CALE (CĂI) DE ADMINISTRARE

A se citi prospectul înainte de utilizare.

5. TIMP DE AȘTEPTARE

Nu este cazul.

6. DATA EXPIRĂRII

EXP {lună/an}

7. NUMARUL SERIEI DE FABRICATIE

Lot {number}

8. MENȚIUNEA „NUMAI PENTRU UZ VETERINAR”

Numai pentru uz veterinar.

B. PROSPECT

PROSPECTUL

MASIVET 50 mg comprimate filmate de pentru câini
MASIVET 150 mg comprimate filmate de pentru câini

1. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ ȘI A DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE FABRICATIE, RESPONSABIL PENTRU ELIBERAREA SERIILOR DE PRODUS, DACĂ SUNT DIFERITE

Deținătorul autorizației de punere pe piață:

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

Producător pentru eliberarea seriei:

Centre Spécialités Pharmaceutiques
Avenue du Midi
63800 Cournon d’Auvergne
Franța

Prospectul tipărit din ambalajul produsului medical trebuie să indice numele și adresa producătorului responsabil de eliberarea lotului respectiv.

2. DENUMIREA PRODUSULUI MEDICINAL VETERINAR

MASIVET 50 mg comprimate filmate \ pentru câini
MASIVET 150 mg comprimate filmate\ pentru câini

3. DECLARAREA SUBSTANȚEI (SUBSTANȚELOR) ACTIVE ȘI A ALTOR INGREDIENTE

MASIVET este un comprimat filmat de culoare portocaliu deschis, rotund. Fiecare comprimat conține fie 50 mg de masitinib, fie 150 mg de masitinib, care este substanța activă. Fiecare comprimat conține de asemenea și colorantul Sunset yellow FCF (E 110) aluminium lake și dioxid de titanu (E171), ca colorant.

Comprimatele sunt marcate cu „50” sau „150” pe o parte și cu emblema companiei, pe cealaltă parte.

4. INDICAȚIE (INDICAȚII)

Masivet este indicat pentru tratamentul tumorilor canine mastocitare nerezecabile (Gradul 2 sau 3) cu prezența confirmată a receptorului mutant pentru tirozin-kinază, c-KIT.

5. CONTRAINDICAȚII

Câinele dumneavoastră nu trebuie tratat cu Masivet dacă:

- este gestantă sau alăptează pui;
- are vârsta mai mică de 6 luni sau mai puțin de 4 kg;
- suferă de insuficiență renală sau hepatică;
- are anemie sau număr scăzut de neutrofile;
- este alergic la masitinib, substanța activă din Masivet sau la un excipient folosit în acest produs medicinal.

6. REACȚII ADVERSE

Ar trebui să mă aștept la efecte secundare în timpul tratamentului câinelui meu cu Masivet? Masivet, ca orice alt medicament, poate produce reacții adverse. Medicul veterinar vi le poate descrie cel mai bine.

Efecte foarte frecvente:

- Reacții gastrointestinale ușoare până la moderate (diaree sau voma) cu o durată medie de aproximativ 21, respectiv 9 zile.
- Pierderea părului ușoară până la moderată, cu o durată medie de aproximativ 26 de zile.

Efecte frecvente:

Medicul veterinar trebuie să ia măsuri specifice în cazul reacțiilor următoare (a se vedea secțiunea 8):

- toxicitatea renală severă poate apărea la câinii cu afecțiuni renale la debutul tratamentului (inclusiv nivel crescut al creatininei sanguine sau proteinurie);
- anemie moderată până la severă (aplastică/hemolitică) cu o durată medie de aproximativ 7 zile;
- sindrom nefrotic (datorat mai ales scăderii albuminei serice);
- neutropenie ușoară până la moderată cu o durată medie de aproximativ 24 de zile;
- creșterea nivelurilor de aminotransaminaze (AST sau ALT) cu o durată medie de aproximativ 29 de zile.

Alte reacții adverse observate frecvent au fost, în majoritatea cazurilor, ușoare sau moderate:

- letargie și astenie cu o durată medie de aproximativ 8 și respectiv, 40 de zile;
- scăderea apetitului sau anorexie cu o durată medie de aproximativ 45 și respectiv, 18 zile;
- tuse (durată medie 23 de zile);
- adenopatie (durată medie 47 de zile);
- edem (durata medie a edemului a fost de 7 zile);
- lipom (durată medie 53 de zile).

Ce ar trebui să fac dacă apar efecte secundare la câinele meu aflat în tratament cu Masivet?

Dacă observați orice efect secundar sau alte efecte nemenționate în acest prospect, vă rugăm să informați medicul veterinar. În caz de efecte adverse, medicul veterinar va decide reducerea dozei sau oprirea tratamentului.

7. SPECII ȚINTĂ

Câini

8. POSOLOGIE PENTRU FIECARE SPECIE, CALE (CĂI) DE ADMINISTRARE ȘI MOD DE ADMINISTRARE

Masivet este un medicament administrat pe cale orală pentru câini și trebuie administrat după indicațiile medicului veterinar. Medicul veterinar vă va indica cantitatea corectă de administrat câinelui dumneavoastră.

Doza recomandată este de 12,5 mg/kg (cu variații între 11–14 mg/kg), o dată pe zi, după cum este prezentat în tabelul de mai jos. La câinii cu o greutate mai mică de 15 kg, dozarea corectă nu este întotdeauna posibilă. Acești câini pot fi tratați fie cu 50, fie cu 100, fie cu 150 mg, dacă este posibilă atingerea dozei țintă de 11–14 mg/kg greutate corporală.

12,5 mg/kg corp		Numărul de comprimate pe zi			Doza mg/kg	
		50 mg	-	150 mg	greutate mai mică	greutate mai mare
Greutatea câinelui în kg						
	>15	18	1	plus	1	13,7
>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
		2	plus	6		

În cazul în care comprimatul este regurgitat sau vomitat în 10 minute de la administrare, tratamentul trebuie repetat. În cazul în care comprimatul este regurgitat sau vomitat după mai mult de 10 minute de la administrare, tratamentul nu trebuie repetat.

9. RECOMANDĂRI PRIVIND ADMINISTRAREA CORECTĂ

Cum trebuie să-i administrez câinelui meu Masivet și pentru cât timp?

Comprimatele trebuie administrate întotdeauna în același mod, odată cu hrana. Comprimatele trebuie administrate în întregime și nu trebuie divizate, sparte sau mărunțite. Dacă un comprimat spart este respins de către câine după mestecare, acesta trebuie aruncat.

Dacă o doză nu se administrează, următoarea doză programată va fi administrată conform prescrierii. A nu se crește sau dubla doza. Dacă au fost administrate mai multe comprimate decât numărul prescris, consultați medicul veterinar.

Durata tratamentului va depinde de răspunsul observat. Tratamentul trebuie menținut în caz de boală stabilă, respectiv răspuns tumoral static, parțial sau complet, arătând ca produsul este suficient de bine tolerat. În cazul în care tumora progresează, este puțin probabil ca tratamentul să fie eficient și trebuie revizuit.

Tratamentul trebuie revizuit după 4 până la 6 săptămâni pentru evaluarea răspunsului inițial. Tratamentul pe o perioadă lungă de timp trebuie supravegheat cu regularitate (cel puțin un control lunar) de medicul veterinar.

10. TIMP DE AȘTEPTARE

Nu este cazul.

11. PRECAUȚII SPECIALE PENTRU DEPOZITARE

A nu se lăsa la îndemâna și vederea copiilor.

A se ține flaconul bine închis.

A nu se utiliza după data de expirare înscrisă pe etichetă după „EXP”.

12. ATENȚIONARE (ATENȚIONĂRI) SPECIALĂ (SPECIALE)

12.1 Precauții speciale pentru utilizare:

Atenționări speciale:

Pentru orice tumoare mastocitară tratabilă chirurgical, chirurgia trebuie să fie prima opțiune de tratament. Tratamentul cu Masitinib trebuie aplicat numai la câini cu tumori mastocitare nerezecabile și care prezintă receptorul pentru tirozin-kinază c-KIT mutant. Prezența unui receptor pentru tirozin-kinază c-KIT mutant trebuie confirmată înainte de tratament.

Precauții special pentru utilizarea la animale:

Care sunt precauțiile speciale pentru câinele meu?

Câinii trebuie monitorizați cu atenție de către medicul dumneavoastră veterinar (cel puțin în fiecare lună) și tratamentul poate fi ajustat sau întrerupt, dacă este necesar.

Tratamentul trebuie întrerupt dacă se observă unul din următoarele semne: anemie, neutropenie severă, toxicitate renală severă, toxicitate hepatică și/sau diaree severă sau vărsături persistente după reducerea dozei.

Câinii sub tratament nu vor fi folosiți pentru împerechere.

A nu se administra cățelelor gestante sau care alăptează.

Care sunt precauțiile speciale care trebuie luate de persoana care administrează Masivet?

Contactul dermic repetat cu masitinib poate dăuna fertilității femelelor și dezvoltării fetale.

Substanța activă din Masivet poate cauza sensibilizarea pielii.

- A se evita contactul cu fecalele, urina și voma câinilor sub tratament.
- A se purta mănuși de protecție pentru îndepărtarea vomei, urinei sau a fecalelor câinilor sub tratament.
- Dacă pielea intră în contact cu comprimate sparte, vomă, urină sau fecale ale câinilor sub tratament, se va spăla pielea imediat cu multă apă.

Substanța activă din Masivet poate cauza iritație oculară severă și leziuni severe oculare.

- A se evita contactul cu ochii.
- A se avea grijă să nu se atingă ochii înainte de scoaterea și îndepărtarea mănușilor și înainte de spălarea în întregime a mâinilor.
- Dacă produsul va veni în contact cu ochii, aceștia se vor spăla imediat cu multă apă.

Persoanele cu hipersensibilitate cunoscută la masitinib nu vor manipula produsul.

În caz de ingestie accidentală, solicitați imediat sfatul medicului și prezentați medicului prospectul produsului sau eticheta. A nu se mânca, bea sau fuma în timpul tratării câinelui.

Copiii nu trebuie să intre în contact direct cu câinii sub tratament, fecalele câinilor sub tratament sau voma lor.

Pot fi administrate și alte medicamente în timp ce câinele meu este tratat cu Masivet?

Există câteva produse medicinale care nu trebuie administrate câinelui dumneavoastră în timpul tratamentului, pentru că împreună pot determina apariția unor efecte adverse serioase.

Folosirea concomitentă a altor substanțe cu afinitate crescută pentru legarea de proteine, poate concura cu masitinib pentru legare, producând, în consecință, efecte adverse.

Folosirea concomitentă a unor substanțe metabolizate de izoformele CYP450 poate determina niveluri plasmatiche mai mari sau mai mici, fie ale masitinib, fie ale acelor substanțe.

Medicul veterinar trebuie informat despre toate produsele medicinale, inclusiv OTC-urile, pe care intenționați să le administrați câinelui dumneavoastră.

Eficacitatea produsului Masivet poate fi redusă la câinii tratați anterior cu chimioterapice și/sau prin radioterapie. Nu există date cunoscute despre o potențială rezistență încrucișată cu alte produse citostatice.

Supradoza:

Doza zilnică recomandată, de 12,5 mg/kg greutate corporală, corespunde Dozei maxime tolerate (MTD).

La câini, principalele organe afectate de toxicitate sunt tractul gastrointestinal, sistemul hematopoetic, rinichii și ficatul.

În cazul unor manifestări adverse ca urmare a supradozei, tratamentul trebuie întrerupt până la rezolvarea acestora, iar apoi continuat cu nivelul dozei terapeutice recomandate. Vă rugăm să contactați medicul veterinar.

13. PRECAUȚII SPECIALE PENTRU ELIMINAREA PRODUSULUI NEUTILIZAT SAU A DEȘEURILOR, DUPĂ CAZ

Produsele medicinale nu trebuie aruncate pe calea apei menajere sau a reziduurilor menajere. Întrebați medicul veterinar cum să eliminați medicamentele care nu vă mai sunt necesare. Aceste măsuri contribuie la protecția mediului.

14. DATE ÎN BAZA CĂRORA A FOST APROBAT ULTIMA DATĂ PROSPECTUL

Informații detaliate privind acest produs sunt disponibile pe web site-ul Agenției Europene pentru Medicamente <http://www.ema.europa.eu/>.

15. ALTE INFORMAȚII

Numai pentru uz veterinar.

Comprimatele sunt disponibile în pachete de câte 30 de comprimate.

Masivet este un medicament prescris în tratamentul tumorilor canine mastocitare. Tumorile mastocitare sunt proliferări canceroase ale mastocitelor. Este o boală heterogenă care poate fi relativ inocentă sau malignă, agresivă. În anumite circumstanțe, tumorile mastocitare pot fi fatale pentru câinele dumneavoastră. Masivet poate prelungi durata de viață înainte de progresia tumorală.

Informații speciale pentru medicul veterinar

Câinii trebuie monitorizați cu atenție și necesitatea reducerii dozei când se suspicionează reacții adverse semnificative trebuie gândită cu profesionalism.

Monitorizarea funcției renale

Funcția renală trebuie monitorizată adecvat, lunar, utilizând testul urinar „dipstick”.

În caz de rezultat pozitiv al testului „dipstick” semicantitativ (proteine ≥ 30 mg/dl), se va efectua o analiză de urină pentru a determina raportul proteină urinară creatinină (UPC) și se va lua o probă de sânge pentru determinarea nivelului sanguin de creatinină, albumină și azot ureic sanguin (BUN).

Se întrerupe tratamentul dacă concentrația UPC > 2 sau creatinina sanguină $> 1,5$ peste limita normală (PLS) sau albumina sanguină $< 0,75$ sub limita normală (SLN) sau azotul ureic sanguin (BUN) $> 1,5$ peste LN.

Monitorizarea sindromului nefrotic

A se efectua lunar un test urinar „dipstick”. În caz de rezultat pozitiv al testului „dipstick” semicantitativ (proteine > 30 mg/dl), se va efectua o analiză de urină pentru a determina raportul proteină urinară creatinină (UPC).

A se determina lunar nivelul de albumină sanguină.

- Dacă concentrația UPC > 2 sau albumina $< 0,75$ sub limita normală (SLN), tratamentul se va întrerupe până când valorile albuminei și ale UPC revin la valorile limită (concentrația UPC < 2 și albumina $> 0,75$ peste LN). Tratamentul poate fi apoi continuat cu aceeași doză.
- Dacă unul din aceste două evenimente se repetă (concentrația UPC > 2 sau albumina $< 0,75$ SLN), tratamentul va fi întrerupt definitiv.

Anemia și/sau hemoliza

Câinii trebuie atent monitorizați pentru semne de anemie (hemolitică). În caz de semne clinice de anemie sau hemoliză, trebuie determinate nivelurile de hemoglobină, bilirubina liberă haptoglobină și numărul de celule sanguine (inclusiv numărul de reticulocite).

Tratamentul se va întrerupe în cazul în care apar:

- anemie hemolitică, adică hemoglobina <10 g/dL și hemoliză, adică bilirubina liberă >1,5 LSN și haptoglobina <0,1 g/dL;
- anemie datorită lipsei de regenerare, adică hemoglobina <10 g/dL și reticulocite <80.000/mm³.

Hepatotoxicitatea (niveluri ridicate de ALT sau AST), neutopenia

În cazul creșterii nivelurilor de AST sau ALT >3 LSN, scăderea numărului de neutrofile <2000/mm³ sau orice alte reacții adverse severe, tratamentul se va modifica după cum urmează:

La prima apariție a reacțiilor adverse, tratamentul se va întrerupe până la rezolvarea lor, apoi se va relua cu aceeași doză inițială;

La o a doua apariție a acelorasi reacții adverse, tratamentul se va întrerupe până la rezolvarea lor; tratamentul se va continua apoi cu o doză redusă de 9 mg/kg corp/zi;

La o a treia apariție a acelorasi reacții adverse,, tratamentul se va întrerupe până la rezolvarea lor; tratamentul se va continua apoi cu o doză mult mai redusă, de 6 mg/kg corp/zi;

Tratamentul se va întrerupe dacă încă apar reacții adverse severe și la doza de 6 mg/kg/zi.

Rezumatul limitelor examenelor de laborator, în funcție de care tratamentul este contraindicat sau modificat (întrerupere, reducerea dozei sau oprire)

CONTROLUL TOXICITĂȚII HEPATICE (AST sau ALT)			
Contraindicație	Întreruperea tratamentului	Reducerea dozei	Oprirea tratamentului
>3 PLN	>3 PLN prima dată	>3 PLN a doua /a treia dată	>3 PLN a patra dată
CONTROLUL NEUTROPENIEI (numărul de neutrofile)			
Contraindicație	Întreruperea tratamentului	Reducerea dozei	Oprirea tratamentului
<2000/mm ³	<2000/mm ³ (prima dată)	<2000/mm ³ (a doua /a treia dată)	<2000/mm ³ (a patra dată)
CONTROLUL SINDROMULUI NEFROTIC (albuminemia și/sau UPC)			
Contraindicație	Întreruperea tratamentului	Reducerea dozei	Oprirea tratamentului
Albumina <1 SLN sau UPC >2	Albumina <0,75 SLN sau UPC >2 (prima dată)	Nu este cazul.	Albumina <0,75 SLN sau UPC >2 (a doua dată)
CONTROLUL ANEMIEI HEMOLITICE SAU AL ANEMIEI AREGENERATIVE (hemoglobină, bilirubină, haptoglobină, reticulocite)			
Contraindicație	Întreruperea tratamentului	Reducerea dozei	Oprirea tratamentului
Hemoglobina <10 g/dL	Nu este cazul.	Nu este cazul.	Hemoglobina <10 g/dL și una din următoarele: bilirubina liberă >1,5 LSN și haptoglobina <0,1 g/dl sau reticulocite <80.000/mm ³

Ajustarea dozei

Doza zilnică recomandată de 12,5 mg/kg greutate corporală corespunde dozei maxime tolerate (DMT), care a rezultat din studii repetate de toxicitate de doză pe câini Beagle sănătoși. În caz de reacții adverse, dozele pot fi reduse la doze zilnice de 9 mg/kg greutate corporală (variabil între 7,5 – 10,5 mg/kg) sau 6 mg/kg greutate corporală (variabil între 4,5 – 7,5 mg/kg), conform tabelelor de mai jos.

9 mg pe kg corp

Greutatea câinelui în kg		Numărul de comprimate pe zi			Doza mg/kg	
		50 mg	-	150 mg	greutate mai mică	greutate mai mare
>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 pe kg corp

Greutatea câinelui în kg		Numărul de comprimate pe zi			Doza mg/kg	
		50 mg	-	150 mg	greutate mai mică	greutate mai mare
>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	-