

ANHANG I

ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES TIERARZNEIMITTELS

1. BEZEICHNUNG DES TIERARZNEIMITTELS

MASIVET 50 mg Filmtabletten für Hunde.
MASIVET 150 mg Filmtabletten für Hunde.

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jede Filmtablette enthält:

Wirkstoff:

Masitinib 50 mg (entsprechend Masitinibmesilat 59,6 mg).
Masitinib 150 mg (entsprechend Masitinibmesilat 178,9 mg).

Sonstige Bestandteile:

Eine vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile finden Sie unter Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Filmtablette

Hellorange, runde Filmtabletten, in die auf einer Seite „50“ oder „150“ und auf der anderen Seite das Firmenlogo eingeprägt ist.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Zieltierart(en)

Hund.

4.2 Anwendungsgebiete unter Angabe der Zieltierart(en)

Behandlung von nicht resezierbaren Mastzelltumoren des Hundes (Grad 2 oder 3) mit bestätigter Mutation des c-Kit-Tyrosinkinase-Rezeptors.

4.3 Gegenanzeigen

Nicht anwenden bei trächtigen oder laktierenden Hündinnen (siehe Abschnitt 4.7).

Nicht anwenden bei Hunden, die jünger als 6 Monate sind oder weniger als 4 kg wiegen.

Nicht anwenden bei Hunden mit Leberfunktionsstörung, definiert als AST oder ALT $> 3 \times$ obere Grenze des Normalbereichs.

Nicht anwenden bei Hunden mit Nierenfunktionsstörung, definiert als Urin-Protein-Kreatinin-(UPC-)Quotient > 2 oder Albumin $< 1 \times$ untere Grenze des Normalbereichs.

Nicht anwenden bei Hunden mit Anämie (Hämoglobin < 10 g/dl).

Nicht anwenden bei Hunden mit Neutropenie, definiert als absolute Neutrophilenzahl $< 2000/\mu\text{l}$.

Nicht anwenden bei bekannter Überempfindlichkeit gegenüber dem Wirkstoff oder einem der sonstigen Bestandteile.

4.4 Besondere Warnhinweise

Bei jedem Mastzelltumor, der operativ behandelbar ist, sollte die Resektion die Behandlung der Wahl sein. Die Behandlung mit Masitinib sollte nur bei Hunden mit nicht resezierbarem Mastzelltumor, der den mutierten c-Kit-Tyrosinkinase-Rezeptor exprimiert, angewendet werden. Das Vorhandensein eines mutierten c-Kit-Tyrosinkinase-Rezeptors muss vor der Behandlung nachgewiesen werden (siehe auch Abschnitt 5.1).

4.5 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung bei Tieren

Die behandelten Hunde sollten sorgfältig überwacht werden, und die Behandlung muss unter Umständen angepasst oder abgesetzt werden.

Überwachung der Nierenfunktion

Die Nierenfunktion sollte jeden Monat mit einem Urinschnelltest überwacht werden.

Bei positiven semiquantitativen Schnelltestergebnissen (Protein ≥ 30 mg/dl) sollte eine Urinanalyse durchgeführt werden, um den Urin-Protein-Kreatinin-(UPC-)Quotienten zu bestimmen, und es sollte eine Blutprobe entnommen werden, um Kreatinin, Albumin und Harnstoff-Stickstoff im Blut (BUN) zu messen.

Falls der UPC-Quotient > 2 oder Kreatinin $> 1,5 \times$ obere Grenze des Normalbereichs oder Albumin $< 0,75 \times$ untere Grenze des Normalbereichs oder Harnstoff-Stickstoff im Blut (BUN) $> 1,5 \times$ obere Grenze des Normalbereichs ist, muss die Behandlung abgesetzt werden.

Überwachung des Proteinverlustsyndroms

Führen Sie jeden Monat einen Urinschnelltest durch. Bei positiven semiquantitativen Schnelltestergebnissen (Protein ≥ 30 mg/dl) sollte eine Urinanalyse durchgeführt werden, um den Urin-Protein-Kreatinin-(UPC-)Quotienten zu bestimmen.

Führen Sie jeden Monat eine Albuminmessung im Blut durch.

- Falls der UPC-Quotient > 2 oder Albumin $< 0,75 \times$ untere Grenze des Normalbereichs ist, sollte die Behandlung unterbrochen werden, bis die Albumin- und UPC-Werte wieder innerhalb der Grenzwerte liegen (UPC-Quotient < 2 und Albumin $> 0,75 \times$ untere Grenze des Normalbereichs). Anschließend kann die Behandlung in der bisherigen Dosis fortgesetzt werden.
- Falls eines dieser Ereignisse (UPC-Quotient > 2 oder Albumin $< 0,75 \times$ untere Grenze des Normalbereichs) ein zweites Mal auftritt, sollte die Behandlung endgültig abgesetzt werden.

Anämie und/oder Hämolyse

Die behandelten Hunde sollten sorgfältig auf Anzeichen einer (hämolytischen) Anämie überwacht werden. Bei klinischen Anzeichen einer Anämie oder Hämolyse sollten Hämoglobin, freies Bilirubin und Haptoglobin gemessen und das Blutbild (einschließlich der Retikulozyten) bestimmt werden.

Die Behandlung sollte abgesetzt werden bei:

- hämolytischer Anämie, d. h. Hämoglobin < 10 g/dl und Hämolyse, d. h. freies Bilirubin $> 1,5 \times$ obere Grenze des Normalbereichs und Haptoglobin $< 0,1$ g/dl;
- Anämie infolge mangelnder Regeneration, d. h. Hämoglobin < 10 g/dl und Retikulozyten $< 80.000/\mu\text{l}$.

Lebertoxizität (ALT- oder AST-Anstieg), Neutropenie

Bei einem Anstieg von ALT oder AST $> 3 \times$ obere Grenze des Normalbereichs, einem Abfall der Neutrophilenzahl auf $< 2000/\mu\text{l}$ oder sonstigen schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen sollte die Behandlung wie folgt modifiziert werden:

Beim erstmaligen Auftreten sollte die Behandlung unterbrochen werden, bis die Werte sich normalisiert haben, und anschließend in der bisherigen Dosis fortgesetzt werden.

Beim zweiten Auftreten desselben Ereignisses sollte die Behandlung unterbrochen werden, bis die Werte sich normalisiert haben; anschließend sollte die Behandlung mit einer reduzierten Dosis von 9 mg/kg Körpergewicht/Tag fortgesetzt werden.

Beim dritten Auftreten desselben Ereignisses sollte die Behandlung unterbrochen werden, bis die Werte sich normalisiert haben; anschließend sollte die Behandlung mit einer nochmals reduzierten Dosis von 6 mg/kg/Tag fortgesetzt werden.

Falls bei der Dosis von 6 mg/kg/Tag weiterhin schwerwiegende Nebenwirkungen auftreten, sollte die Behandlung endgültig abgesetzt werden.

Sonstige Vorsichtsmaßnahmen

Im Falle einer Nierentoxizität, einer immunvermittelten hämolytischen Anämie (IMHA) und/oder einer Anämie infolge mangelnder Regeneration und wenn eine schwere Neutropenie und/oder schwere Diarrhoe und/oder starkes Erbrechen nach Dosisreduktion persistieren, sollte die Behandlung endgültig abgesetzt werden.

Während einer Behandlung sollten Hunde nicht zur Zucht verwendet werden.

Zusammenfassung der Schwellenwerte für die Ergebnisse von Laboruntersuchungen, die Gegenanzeigen darstellen oder zur Modifikation der Behandlung (Unterbrechung, Dosisreduktion oder Absetzen) führen

MANAGEMENT DER LEBERTOXIZITÄT (ALT- oder AST-Anstieg)			
Gegenanzeige	Unterbrechung	Dosisreduktion	Absetzen
> 3 × obere Normgrenze	> 3 × obere Normgrenze (erstes Mal)	> 3 × obere Normgrenze (zweites/drittes Mal)	> 3 × obere Normgrenze (viertes Mal)
MANAGEMENT DER NEUTROPENIE (Neutrophilenzahl)			
Gegenanzeige	Unterbrechung	Dosisreduktion	Absetzen
< 2000/µl	< 2000/µl (erstes Mal)	< 2000/µl (zweites/drittes Mal)	< 2000/µl (viertes Mal)
MANAGEMENT DES PROTEINVERLUSTSYNDROMS (Albuminämie und/oder UPC)			
Gegenanzeige	Unterbrechung	Dosisreduktion	Absetzen
Albumin < 1 × untere Normgrenze oder UPC > 2	Albumin < 0,75 × untere Normgrenze oder UPC > 2 (erstes Mal)	Nicht zutreffend	Albumin < 0,75 × untere Normgrenze oder UPC > 2 (zweites Mal)
MANAGEMENT DER HÄMOLYTISCHEN UND AREGENERATIVEN ANÄMIE (Hämoglobin, Bilirubin, Haptoglobin, Retikulozyten)			
Gegenanzeige	Unterbrechung	Dosisreduktion	Absetzen
Hämoglobin < 10 g/dl	Nicht zutreffend	Nicht zutreffend	Hämoglobin < 10 g/dl und entweder Freies Bilirubin > 1,5 × obere Normgrenze und Haptoglobin < 0,1 g/dl oder Retikulozyten < 80.000/µl

Besondere Vorsichtsmaßnahmen für den Anwender

Wiederholter Hautkontakt mit Masitinib kann die weibliche Fertilität und die Fetalentwicklung beeinträchtigen.

Der Wirkstoff in Masivet kann eine Hautsensibilisierung hervorrufen.

- Hautkontakt mit Kot, Urin und Erbrochenem von behandelten Hunden vermeiden.
- Bei der Beseitigung von Erbrochenem, Urin oder Kot von behandelten Hunden Schutzhandschuhe tragen.
- Falls zerbrochene Tabletten, Erbrochenes, Urin oder Kot von behandelten Hunden mit Haut in Kontakt kommen, sofort mit reichlich Wasser abspülen.

Der Wirkstoff in Masivet kann starke Augenreizungen und schwere Augenschädigungen verursachen.

- Kontakt mit den Augen vermeiden.
- Es ist darauf zu achten, dass die Augen nicht berührt werden, bevor die Handschuhe ausgezogen und entsorgt und die Hände gründlich gewaschen wurden.
- Falls das Arzneimittel mit den Augen in Kontakt kommt, sofort mit reichlich Wasser ausspülen.

Personen mit bekannter Überempfindlichkeit gegenüber Masitinib sollten das Arzneimittel nicht handhaben.

Im Falle einer versehentlichen Einnahme sofort einen Arzt zu Rate ziehen und dem Arzt die Packungsbeilage oder das Etikett zeigen. Während der Behandlung des Hundes nicht essen, trinken oder rauchen.

Kinder sollten keinen engen Kontakt zu behandelten Hunden oder Kot oder Erbrochenem von behandelten Hunden haben.

4.6 Nebenwirkungen (Häufigkeit und Schwere)

Sehr häufig

- Leichte bis mittelschwere gastrointestinale Reaktionen (Durchfall und Erbrechen) mit einer mittleren Dauer von etwa 21 bzw. 9 Tagen.
- Leichte bis mittelschwere Alopezie mit einer mittleren Dauer von etwa 26 Tagen.

Häufig

- Eine schwere Nierentoxizität kann bei Hunden auftreten, die bereits zu Beginn der Behandlung an einer Nierenerkrankung (einschließlich erhöhter Kreatininspiegel im Blut oder Proteinurie) leiden.
- Mittelschwere bis schwere Anämie (aplastisch/hämolytisch) mit einer mittleren Dauer von etwa 7 Tagen.
- Proteinverlustsyndrom (hauptsächlich infolge einer Abnahme des Serumalbumins).
- Leichte oder mittelschwere Neutropenie mit einer mittleren Dauer von etwa 24 Tagen.
- Anstieg der Transaminasespiegel (ALT oder AST) mit einer mittleren Dauer von etwa 29 Tagen.

Die speziellen Maßnahmen, die im Falle dieser Reaktionen zu treffen sind, werden im Abschnitt 4.5 beschrieben.

Weitere häufig beobachtete Nebenwirkungen waren in den meisten Fällen leicht bis mittelschwer:

- Lethargie und Asthenie mit einer mittleren Dauer von etwa 8 bzw. 40 Tagen.
- Verminderter Appetit oder Anorexie mit einer mittleren Dauer von 45 bzw. 18 Tagen.
- Husten (mittlere Dauer 23 Tage).
- Lymphadenopathie (mittlere Dauer 47 Tage).
- Ödeme (mittlere Dauer 7 Tage).
- Lipom (mittlere Dauer 53 Tage).

Die Häufigkeit der Nebenwirkungen wird gemäß folgender Konvention definiert:

- sehr häufig (mehr als 1 von 10 Tieren zeigen Nebenwirkungen im Laufe einer Behandlung)
- häufig (Nebenwirkungen bei mehr als 1 aber weniger als 10 von 100 Tieren)

4.7 Anwendung während der Trächtigkeit, Laktation oder Legeperiode

Nicht anwenden bei trächtigen oder laktierenden Hündinnen (siehe Abschnitt 4.3). Laboruntersuchungen an Ratten ergaben Hinweise auf eine schädigende Wirkung auf die weibliche Fertilität bei einer Dosis von 100 mg/kg/Tag sowie auf den Embryo und die fetale Entwicklung bei

Dosen über 30 mg/kg/Tag. Untersuchungen an Kaninchen ergaben jedoch keine Anzeichen einer schädigenden Wirkung auf den Embryo bzw. die Entwicklung der Feten.

4.8 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

In-vitro-Tests mit menschlichen Mikrosomen zeigen, dass die gleichzeitige Behandlung mit Substanzen, die durch CYP450-Isoformen verstoffwechselt werden, zu höheren oder niedrigeren Plasmaspiegeln von Masitinib oder den gleichzeitig verabreichten Substanzen führen kann. Für Hunde liegen keine entsprechenden Informationen vor. Deshalb ist bei gleichzeitiger Anwendung von Masitinib und anderen Substanzen Vorsicht geboten.

Die gleichzeitige Anwendung von anderen Substanzen mit hoher Proteinbindung kann mit der Bindung von Masitinib konkurrieren und dadurch Nebenwirkungen verursachen.

Die Wirksamkeit von Masivet kann bei Hunden, die zuvor mit einer Chemotherapie und/oder Strahlentherapie behandelt wurden, herabgesetzt sein. Es liegen keine Informationen über mögliche Kreuzresistenzen mit anderen zytostatischen Arzneimitteln vor.

4.9 Dosierung und Art der Anwendung

Zum Eingeben.

Die empfohlene Dosis beträgt 12,5 mg/kg (mit einem Dosierungsbereich von 11–14 mg/kg) einmal täglich entsprechend der folgenden Tabelle.

Bei Hunden mit einem Körpergewicht von weniger als 15 kg ist eine genaue Dosierung nicht immer möglich. Diese Hunde können mit 50, 100 oder 150 mg behandelt werden, falls damit eine Zieldosis von 11–14 mg/kg Körpergewicht (KG) erreicht werden kann.

Die Tabletten müssen ganz verabreicht werden und sollten nicht geteilt, zerbrochen oder zermahlen werden. Wenn eine zerbrochene Tablette vom Hund ausgespuckt wird, sollte sie entsorgt werden. Die Tabletten sollten stets auf dieselbe Weise mit dem Futter verabreicht werden.

12,5 mg/kg KG		Anzahl der Tabletten pro Tag			Dosis (mg/kg)	
		50 mg	-	150 mg	unteres Gewicht	oberes Gewicht
≥ 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	-

Wenn die Tablette innerhalb von 10 Minuten nach der Verabreichung wieder ausgewürgt oder erbrochen wird, sollte die Behandlung wiederholt werden. Wird die Tablette später als 10 Minuten nach der Verabreichung wieder ausgewürgt oder erbrochen, sollte die Behandlung nicht wiederholt werden.

Die Behandlung sollte nach 4 bis 6 Wochen überprüft werden, um festzustellen, ob der Hund darauf anspricht. Die Behandlungsdauer richtet sich nach dem Ansprechen auf die Behandlung. Im Falle einer stabilen Erkrankung, d. h. bei statischem, partiellem oder vollständigem Ansprechen des Tumors, sollte die Behandlung aufrechterhalten werden, sofern das Arzneimittel gut genug vertragen wird. Falls der Tumor fortschreitet, ist ein Behandlungserfolg unwahrscheinlich, und die Behandlung sollte überdacht werden.

Dosisreduktion, Unterbrechung der Behandlung und Absetzen der Behandlung:

Behandelte Hunde sollten sorgfältig überwacht werden, und nach fachlichem Ermessen sollte bestimmt werden, ob im Falle möglicher wesentlicher Nebenwirkungen eine Dosisreduktion erforderlich ist (siehe Abschnitt 4.5). Die Dosis kann gemäß den folgenden Tabellen auf 9 mg/kg Körpergewicht (Dosierungsbereich: 7,5–10,5 mg/kg) oder 6 mg/kg Körpergewicht (Dosierungsbereich: 4,5–7,5 mg/kg) reduziert werden.

In klinischen Studien wurde die Tagesdosis bei etwa 16 % der behandelten Hunde wegen Nebenwirkungen verringert, und zwar meistens aufgrund eines Anstiegs der Transaminasen.

Die folgende Tabelle zeigt die Anzahl der Tabletten pro Tag für eine Dosis von **9 mg** pro kg Körpergewicht einmal täglich.

		Anzahl der Tabletten pro Tag			Dosis (mg/kg)	
		50 mg	-	150 mg	unteres Gewicht	oberes Gewicht
≥ 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

Die folgende Tabelle zeigt die Anzahl der Tabletten pro Tag für eine Dosis von **6 mg** pro kg Körpergewicht einmal täglich.

Körpergewicht des Hundes (kg)		Anzahl der Tabletten pro Tag			Dosis (mg/kg)	
		50 mg	-	150 mg	unteres Gewicht	oberes Gewicht
≥ 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 Überdosierung (Symptome, Notfallmaßnahmen, Gegenmittel), falls erforderlich

Die empfohlene Tagesdosis von 12,5 mg/kg Körpergewicht entspricht der maximalen tolerierten Dosis (MTD), die aus Toxizitätsstudien mit wiederholter Gabe an gesunden Beagle-Hunden abgeleitet wurde.

Anzeichen einer Überdosierung wurden in Toxizitätsstudien an gesunden Hunden beobachtet, die 39 Wochen lang mit dem 2-Fachen der empfohlenen Dosis (25 mg Masitinib), 13 Wochen bzw. 4 Wochen lang mit etwa dem 3-Fachen der empfohlenen Dosis (41,7 mg Masitinib) und 4 Wochen lang mit dem 10-Fachen der empfohlenen Dosis (125 mg Masitinib) behandelt wurden. Die wichtigsten Zielorgane der Toxizität bei Hunden sind der Magen-Darm-Trakt, das blutbildende System, die Nieren und die Leber.

Im Falle unerwünschter Ereignisse nach einer Überdosierung sollte die Behandlung unterbrochen werden, bis das Ereignis abgeklungen ist, und anschließend in der empfohlenen therapeutischen Dosis fortgesetzt werden.

4.11 Wartezeit

Nicht zutreffend.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

Pharmakotherapeutische Gruppe: Protein-Tyrosinkinase-Inhibitor,
ATCvet-Code: QL01XE90.

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Masitinib ist ein Protein-Tyrosinkinase-Inhibitor, der *in vitro* die mutierte Form des c-Kit-Rezeptors in der Juxtamembran-(JM-)Region wirksam und selektiv hemmt. Masitinib hemmt außerdem den Plättchenwachstumsfaktor-Rezeptor (PDGFR) und den Fibroblastenwachstumsfaktor-Rezeptor (FGFR3).

In der ausschlaggebenden klinischen Feldstudie wurden Hunde verschiedener Rassen im Alter von zwei bis siebzehn Jahren randomisiert entweder mit Masivet in einer Dosis von 12,5 mg/kg Körpergewicht oder mit Placebo behandelt. Bei Hunden mit nicht resezierbaren Mastzelltumoren des Grades 2 oder 3, die einen mutierten c-Kit-Tyrosinkinase-Rezeptor exprimierten, zeigte die Behandlung mit Masivet eine signifikant längere Zeit bis zur Tumorprogression (TTP) mit einem Median von 241 Tagen verglichen mit 83 Tagen unter Placebo. Das Ansprechen auf die Behandlung mit Masitinib wurde als stabile Erkrankung, d. h. statisches, partielles oder vollständiges Ansprechen, angegeben.

Die Behandlung mit Masitinib sollte nur bei Hunden mit nicht resezierbarem Mastzelltumor, der den mutierten c-Kit-Tyrosinkinase-Rezeptor exprimiert, angewendet werden. Das Vorhandensein eines mutierten c-Kit-Tyrosinkinase-Rezeptors muss vor der Behandlung nachgewiesen werden.

5.2 Angaben zur Pharmakokinetik

Nach oraler Verabreichung einer Dosis von 11,2 mg ($\pm 0,5$ mg) pro kg Körpergewicht an Hunde wird Masitinib rasch resorbiert, und die Zeit bis zum Erreichen der maximalen Konzentration (T_{max}) beträgt etwa 2 Stunden. Die Eliminationshalbwertszeit ($t_{1/2}$) beträgt etwa 3–6 Stunden. Masitinib wird zu etwa 93 % an Plasmaproteine gebunden.

Masitinib wird überwiegend durch N-Dealkylierung metabolisiert. Die Ausscheidung erfolgt über die Galle.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Verzeichnis der sonstigen Bestandteile

Mikrokristalline Cellulose,
Povidon K30
Schweineleberpulver
Crospovidon
Magnesiumstearat

Tablettenüberzug:
Macrogol 3350
Polyvinylalkohol
Talkum
Titandioxid (E 171)
Gelborange S, Aluminiumsalz (E 110)

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

Haltbarkeit des Tierarzneimittels im unversehrten Behältnis: 3 Jahre.

6.4 Besondere Lagerungshinweise

Die Flasche fest verschlossen halten.

6.5 Art und Beschaffenheit des Behältnisses

Weißer HDPE-Flasche, die mit einem thermoversiegelbaren Film und einer kindergesicherten Verschlusskappe verschlossen ist.

30 ml-Flasche mit 30 Masivet 50 mg Filmtabletten.

40 ml-Flasche mit 30 Masivet 50 mg Filmtabletten.

60 ml-Flasche mit 30 Masivet 150 mg Filmtabletten.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Entsorgung nicht verwendeter Tierarzneimittel oder bei der Anwendung entstehender Abfälle

Nicht verwendete Tierarzneimittel oder davon stammende Abfallmaterialien sind entsprechend den örtlichen Vorschriften zu entsorgen.

7. ZULASSUNGSINHABER

AB Science S.A.

3, avenue George V

F-75008 Paris

Frankreich

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

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

MASIVET@ab-science.com

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/2/08/087/001

EU/2/08/087/002

EU/2/08/087/003

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ERSTZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der ersten Zulassung: 17/11/2008

Datum der letzten Verlängerung:

10. STAND DER INFORMATION

Ausführliche Informationen zu diesem Tierarzneimittel sind auf der Website der Europäischen Arzneimittel-Agentur <http://www.ema.europa.eu> verfügbar.

VERBOT DES VERKAUFS, DER ABGABE UND/ODER DER ANWENDUNG

Nicht zutreffend.

ANHANG II

- A. HERSTELLER, DER FÜR DIE CHARGENFREIGABE VERANTWORTLICH IST**
- B. BEDINGUNGEN ODER BESCHRÄNKUNGEN IN BEZUG AUF ABGABE UND ANWENDUNG**
- C. ANGABE DER RÜCKSTANDSHÖCHSTMENGEN (MRLs)**

A. HERSTELLER, DER FÜR DIE CHARGENFREIGABE VERANTWORTLICH IST

Name und Anschrift der für die Chargenfreigabe verantwortlichen Hersteller

Centre Spécialités Pharmaceutiques
Avenue du Midi
F-63800 Cournon d'Auvergne
Frankreich

B. BEDINGUNGEN ODER BESCHRÄNKUNGEN IN BEZUG AUF ABGABE UND ANWENDUNG

Tierarzneimittel, das der Verschreibungspflicht unterliegt.

C. ANGABE DER RÜCKSTANDSHÖCHSTMENGEN (MRLs)

Nicht zutreffend.

ANHANG III
KENNZEICHNUNG UND PACKUNGSBEILAGE

A. KENNZEICHNUNG

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

Faltschachtel

1. BEZEICHNUNG DES TIERARZNEIMITTELS

MASIVET 50 mg Filmtabletten für Hunde
Masitinib

2. WIRKSTOFF(E) UND SONSTIGE BESTANDTEILE

Masitinib 50 mg

3. DARREICHUNGSFORM

Filmtablette

4. PACKUNGSGRÖSSE(N)

30 Tabletten

5. ZIELTIERART(EN)

Hund

6. ANWENDUNGSGEBIET(E)

7. ART DER ANWENDUNG

Lesen Sie vor der Anwendung die Packungsbeilage.

8. WARTEZEIT

Nicht zutreffend.

9. BESONDERE WARNHINWEISE, SOWEIT ERFORDERLICH

Lesen Sie vor der Anwendung die Packungsbeilage.

10. VERFALLDATUM

Verwendbar bis {Monat/Jahr}

11. BESONDERE LAGERUNGSBEDINGUNGEN

Die Flasche fest verschlossen halten.

12. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE ENTSORGUNG VON NICHT VERWENDETEN ARZNEIMITTELN ODER VON ABFALLMATERIALIEN, SOFERN ERFORDERLICH

Entsorgung: siehe Gebrauchsinformation.

13. VERMERK "FÜR TIERE" SOWIE BEDINGUNGEN ODER BESCHRÄNKUNGEN FÜR EINE SICHERE UND WIRKSAME ANWENDUNG DES TIERARZNEIMITTELS, sofern erforderlich

Für Tiere - verschreibungspflichtig.

14. KINDERWARNHINWEIS "ARZNEIMITTEL UNZUGÄNGLICH FÜR KINDER AUFBEWAHREN"

.Arzneimittel unzugänglich für Kinder aufbewahren.

15. NAME UND ANSCHRIFT DES ZULASSUNGSINHABERS

AB Science S.A.
3, avenue George V
F-75008
Paris
Frankreich

16. ZULASSUNGSNUMMER(N)

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

17. CHARGENBEZEICHNUNG DES HERSTELLERS

Ch.-B. {Nummer}

MINDESTANGABEN AUF KLEINEN BEHÄLTNISSEN

Flaschenetikett

1. BEZEICHNUNG DES TIERARZNEIMITTELS

MASIVET 50 mg Filmtabletten für Hunde
Mastinib

2. WIRKSTOFF(E) NACH ART UND MENGE

Mastinib 50 mg

3. INHALT

30 Tabletten

4. ART(EN) DER ANWENDUNG

Lesen Sie vor der Anwendung die Packungsbeilage.

5. WARTEZEIT

Nicht zutreffend

6. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B. {Nummer}

7. VERFALLDATUM

Verwendbar bis {Monat/Jahr}

8. VERMERK "FÜR TIERE"

Für Tiere.

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

Faltschachtel

1. BEZEICHNUNG DES TIERARZNEIMITTELS

MASIVET 150 mg Filmtabletten für Hunde
Masitinib

2. WIRKSTOFF(E) UND SONSTIGE BESTANDTEILE

Masitinib 150 mg

3. DARREICHUNGSFORM

Filmtablette

4. PACKUNGSGRÖSSE(N)

30 Tabletten

5. ZIELTIERART(EN)

Hund

6. ANWENDUNGSGEBIET(E)

7. ART DER ANWENDUNG

Lesen Sie vor der Anwendung die Packungsbeilage.

8. WARTEZEIT

Nicht zutreffend.

9. BESONDERE WARNHINWEISE, SOWEIT ERFORDERLICH

Lesen Sie vor der Anwendung die Packungsbeilage.

10. VERFALLDATUM

Verwendbar bis {Monat/Jahr}:

11. BESONDERE LAGERUNGSBEDINGUNGEN

Die Flasche fest verschlossen halten.

12. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE ENTSORGUNG VON NICHT VERWENDETEN ARZNEIMITTELN ODER VON ABFALLMATERIALIEN, SOFERN ERFORDERLICH

Entsorgung: siehe Packungsbeilage.

13. VERMERK "FÜR TIERE" SOWIE BEDINGUNGEN ODER BESCHRÄNKUNGEN FÜR EINE SICHERE UND WIRKSAME ANWENDUNG DES TIERARZNEIMITTELS, sofern erforderlich

Für Tiere - verschreibungspflichtig.

14. KINDERWARNHINWEIS "ARZNEIMITTEL UNZUGÄNGLICH FÜR KINDER AUFBEWAHREN"

Arzneimittel unzugänglich für Kinder aufbewahren.

15. NAME UND ANSCHRIFT DES ZULASSUNGSINHABERS

AB Science S.A.
3, avenue George V
F-75008
Paris
Frankreich

16. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/2/08/087/002

17. CHARGENBEZEICHNUNG DES HERSTELLERS

Ch.-B. {Nummer}

MINDESTANGABEN AUF KLEINEN BEHÄLTNISSEN

Flaschenetikett

1. BEZEICHNUNG DES TIERARZNEIMITTELS

MASIVET 150 mg Filmtabletten für Hunde
Masitinib

2. WIRKSTOFF(E) NACH ART UND MENGE

Masitinib 150 mg

3. INHALT

30 Tabletten

4. ART(EN) DER ANWENDUNG

Lesen Sie vor der Anwendung die Packungsbeilage.

5. WARTEZEIT

Nicht zutreffend

6. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B. {Nummer}

7. VERFALLDATUM

Verwendbar bis {Monat/Jahr}

8. VERMERK "FÜR TIERE"

Für Tiere.

B. PACKUNGSBEILAGE

GEBRAUCHSINFORMATION

MASIVET 50 mg Filmtabletten für Hunde
MASIVET 150 mg Filmtabletten für Hunde

1. NAME UND ANSCHRIFT DES ZULASSUNGSINHABERS UND, WENN UNTERSCHIEDLICH, DES HERSTELLERS, DER FÜR DIE CHARGENFREIGABE VERANTWORTLICH IST

Zulassungsinhaber:

AB Science S.A.
3, avenue George V
F-75008 Paris
Frankreich

Für die Chargenfreigabe verantwortlicher Hersteller:

Centre Spécialités Pharmaceutiques
Avenue du Midi
F-63800 Cournon d'Auvergne
Frankreich

2. BEZEICHNUNG DES TIERARZNEIMITTELS

MASIVET 50 mg Filmtabletten für Hunde
MASIVET 150 mg Filmtabletten für Hunde

3. WIRKSTOFF(E) UND SONSTIGE BESTANDTEILE

MASIVET ist eine hellorange, runde Filmtablette.

Jede Tablette enthält 50 mg oder 150 mg des Wirkstoffs Masitinib. Außerdem enthält jede Tablette Gelborange S, Aluminiumsalz (E 110) und Titandioxid (E 171) als Farbstoffe.

Die Tabletten sind auf einer Seite mit „50“ oder „150“ und auf der anderen Seite mit dem Firmenlogo gekennzeichnet.

4. ANWENDUNGSGEBIET(E)

Masivet ist für die Behandlung von Hunden mit nicht resezierbaren Mastzelltumoren (Grad 2 oder 3) mit bestätigter Mutation des c-Kit-Tyrosinkinase-Rezeptors bestimmt.

5. GEGENANZEIGEN

Ihr Hund sollte nicht mit Masivet behandelt werden, wenn er:

- trächtig ist oder Welpen säugt,
- jünger als 6 Monate ist oder weniger als 4 kg wiegt,
- an einer Nieren- oder Leberfunktionsstörung leidet,
- eine Anämie oder erniedrigte Neutrophilenzahl hat,
- eine allergische Reaktion gegen Masitinib, den Wirkstoff in Masivet, oder einen der sonstigen Bestandteile in diesem Arzneimittel entwickelt.

6. NEBENWIRKUNGEN

Muss ich während der Behandlung mit Masivet mit Nebenwirkungen bei meinem Hund rechnen?

Masivet kann wie jedes Arzneimittel Nebenwirkungen verursachen. Ihr Tierarzt kann sie Ihnen am besten beschreiben.

Sehr häufige Wirkungen:

- Leichte bis mittelschwere Magen-Darm-Reaktionen (Durchfall und Erbrechen) mit einer mittleren Dauer von etwa 21 bzw. 9 Tagen.
- Leichter bis mittelschwerer Haarausfall mit einer mittleren Dauer von etwa 26 Tagen.

Häufige Wirkungen:

Falls die folgenden Nebenwirkungen auftreten, sollte der Tierarzt spezielle Maßnahmen treffen (siehe Abschnitt 8):

- Eine schwere Nierentoxizität kann bei Hunden auftreten, die zu Beginn der Behandlung an einer Nierenerkrankung (einschließlich erhöhter Creatininspiegel im Blut oder Proteinurie) leiden.
- Mittelschwere bis schwere Anämie (aplastisch/hämolytisch) mit einer mittleren Dauer von etwa 7 Tagen.
- Proteinverlustsyndrom (hauptsächlich infolge einer Abnahme des Serumalbumins).
- Leichte oder mittelschwere Neutropenie mit einer mittleren Dauer von etwa 24 Tagen.
- Anstieg der Transaminasespiegel (ALT oder AST) mit einer mittleren Dauer von etwa 29 Tagen.

Weitere häufig beobachtete Nebenwirkungen waren in den meisten Fällen leicht bis mittelschwer:

- Teilnahmslosigkeit und Schwäche mit einer mittleren Dauer von etwa 8 bzw. 40 Tagen.
- Verminderter Appetit oder Anorexie mit einer mittleren Dauer von 45 bzw. 18 Tagen.
- Husten (mittlere Dauer 23 Tage).
- Lymphadenopathie (mittlere Dauer 47 Tage).
- Ödeme (mittlere Dauer 7 Tage).
- Lipom (mittlere Dauer 53 Tage).

Was muss ich tun, wenn während der Behandlung mit Masivet Nebenwirkungen bei meinem Hund auftreten?

Falls Sie eine Nebenwirkung bei Ihrem Tier feststellen, die nicht in der Packungsbeilage aufgeführt ist, teilen Sie diese Ihrem Tierarzt oder Apotheker mit. Bei bestimmten Nebenwirkungen wird Ihr Tierarzt eventuell die Dosis des Arzneimittels reduzieren oder die Behandlung ganz absetzen.

7. ZIELTIERART(EN)

Hund.

8. DOSIERUNG FÜR JEDE TIERART, ART UND DAUER DER ANWENDUNG

Masivet ist zum Eingeben bei Hunden bestimmt und sollte nach den Anweisungen des Tierarztes angewendet werden. Ihr Tierarzt wird Ihnen auch mitteilen, welche Menge des Arzneimittels Ihrem Hund zu verabreichen ist.

Die empfohlene Dosis beträgt 12,5 mg/kg (mit einem Dosierungsbereich von 11–14 mg/kg) einmal täglich entsprechend der folgenden Tabelle. Bei Hunden mit einem Körpergewicht von weniger als 15 kg ist eine genaue Dosierung nicht immer möglich. Diese Hunde können mit 50, 100 oder 150 mg behandelt werden, falls damit eine Zieldosis von 11–14 mg/kg Körpergewicht (KG) erreicht werden kann.

12,5 mg/kg KG		Anzahl der Tabletten pro Tag			Dosis (mg/kg)	
Körpergewicht des Hundes (kg)		50 mg		150 mg	unteres Gewicht	oberes Gewicht
		≥ 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	

Wenn die Tablette innerhalb von 10 Minuten nach der Verabreichung wieder ausgewürgt oder erbrochen wird, sollte die Behandlung wiederholt werden. Wird die Tablette später als 10 Minuten nach der Verabreichung wieder ausgewürgt oder erbrochen, sollte die Behandlung nicht wiederholt werden.

9. HINWEISE FÜR DIE RICHTIGE ANWENDUNG

Wie muss ich Masivet meinem Hund verabreichen und wie lange?

Die Tabletten sollten stets auf dieselbe Weise mit dem Futter verabreicht werden. Die Tabletten müssen im Ganzen verabreicht werden und sollten nicht geteilt, zerbrochen oder zermahlen werden. Wenn eine zerbrochene Tablette vom Hund ausgespuckt wird, sollte sie entsorgt werden.

Wenn eine Dosis versäumt wird, sollte die nächste fällige Dosis wie verordnet verabreicht werden. Erhöhen oder verdoppeln Sie nicht die Dosis. Falls Sie mehr als die verordnete Anzahl an Tabletten verabreicht haben, wenden Sie sich an Ihren Tierarzt.

Die Behandlungsdauer richtet sich nach dem beobachteten Ansprechen auf die Behandlung. Im Falle einer stabilen Erkrankung, d. h. bei statischem, partiellem oder vollständigem Ansprechen des Tumors, sollte die Behandlung fortgesetzt werden, sofern das Arzneimittel gut genug vertragen wird. Falls der Tumor fortschreitet, ist ein Behandlungserfolg unwahrscheinlich, und die Behandlung sollte überdacht werden.

Die Behandlung sollte nach 4 bis 6 Wochen überprüft werden, um festzustellen, ob der Hund darauf anspricht. Eine Langzeitbehandlung sollte unter regelmäßiger tierärztlicher Kontrolle (mindestens einmal monatlich) erfolgen.

10. WARTEZEIT

Nicht zutreffend.

11. BESONDERE LAGERUNGSHINWEISE

Arzneimittel unzugänglich für Kinder aufbewahren.

Die Flasche fest verschlossen halten.

Sie dürfen das Arzneimittel nach dem auf dem Etikett nach „Verwendbar bis“ angegebenen Verfalldatum nicht mehr anwenden.

12. BESONDERE WARNHINWEISE

12.1 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Besondere Warnungen:

Bei jedem Mastzelltumor, der operativ behandelbar ist, sollte die Chirurgie die Behandlung der Wahl sein. Eine Behandlung mit Masitinib sollte nur bei Hunden mit nicht resezierbaren Mastzelltumoren, die den mutierten c-Kit-Tyrosinkinase-Rezeptor exprimieren, erfolgen. Das Vorhandensein eines mutierten c-Kit-Tyrosinkinase-Rezeptors muss vor der Behandlung nachgewiesen werden.

Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Verwendung bei Tieren

Welche besonderen Vorsichtsmaßnahmen sind bei meinem Hund zu beachten?

Ihr Hund sollte von Ihrem Tierarzt sorgfältig überwacht werden (mindestens einmal monatlich). Die Behandlung muss unter Umständen angepasst oder abgesetzt werden.

Die Behandlung sollte abgesetzt werden, wenn eines der folgenden klinischen Anzeichen beobachtet wird: Anämie, schwere Neutropenie, schwere Nierentoxizität, Lebertoxizität und/oder nach Dosisreduktion anhaltender starker Durchfall oder Erbrechen.

Während einer Behandlung sollten Hunde nicht zur Zucht verwendet werden.

Nicht anwenden bei trächtigen oder laktierenden Hündinnen.

Welche besonderen Vorsichtsmaßnahmen sind von der Person, die Masivet verabreicht, zu beachten?

Wiederholter Hautkontakt mit Masitinib kann die weibliche Fertilität und die Fetalentwicklung beeinträchtigen.

Der Wirkstoff in Masivet kann eine Hautsensibilisierung hervorrufen.

- Hautkontakt mit Kot, Urin und Erbrochenem von behandelten Hunden vermeiden.
- Bei der Beseitigung von Erbrochenem, Urin oder Kot von behandelten Hunden Schutzhandschuhe tragen.
- Falls zerbrochene Tabletten, Erbrochenes, Urin oder Kot von behandelten Hunden mit Haut in Kontakt kommen, sofort mit reichlich Wasser abspülen.

Der Wirkstoff in Masivet kann starke Augenreizungen und schwere Augenschädigungen verursachen.

- Kontakt mit den Augen vermeiden.
- Es ist darauf zu achten, dass die Augen nicht berührt werden, bevor die Handschuhe ausgezogen und entsorgt und die Hände gründlich gewaschen wurden.
- Falls das Arzneimittel mit den Augen in Kontakt kommt, sofort mit reichlich Wasser ausspülen.

Personen mit bekannter Überempfindlichkeit gegenüber Masitinib sollten das Arzneimittel nicht handhaben.

Im Falle einer versehentlichen Einnahme sofort einen Arzt zu Rate ziehen und dem Arzt die Packungsbeilage oder das Etikett zeigen. Während der Behandlung des Hundes nicht essen, trinken oder rauchen.

Kinder sollten keinen engen Kontakt zu behandelten Hunden oder Kot oder Erbrochenem von behandelten Hunden haben.

Können während der Behandlung mit Masivet andere Arzneimittel verabreicht werden?

Es gibt einige Arzneimittel, die Sie Ihrem Hund während der Behandlung mit Masivet nicht geben sollten, weil beide zusammen schwerwiegende Nebenwirkungen verursachen können.

Die gleichzeitige Anwendung von anderen Substanzen mit hoher Proteinbindung kann mit der Bindung von Masitinib konkurrieren und dadurch Nebenwirkungen verursachen.

Die gleichzeitige Behandlung mit Substanzen, die durch CYP450-Isoformen verstoffwechselt werden, kann zu höheren oder niedrigeren Plasmaspiegeln von Masitinib oder dieser Substanzen führen.

Informieren Sie Ihren Tierarzt über alle Arzneimittel, einschließlich rezeptfreier Arzneimittel, die Sie Ihrem Hund geben wollen.

Die Wirksamkeit von Masivet kann bei Hunden, die zuvor mit einer Chemotherapie und/oder Strahlentherapie behandelt wurden, herabgesetzt sein. Es liegen keine Informationen über mögliche Kreuzresistenzen mit anderen zytostatischen Arzneimitteln vor.

Überdosis

Die empfohlene tägliche Dosis von 12,5 mg/kg Körpergewicht entspricht der maximalen tolerierten Dosis (MTD).

Die wichtigsten Zielorgane der Toxizität bei Hunden sind der Magen-Darm-Trakt, das blutbildende System, die Nieren und die Leber.

Im Fall von Nebenwirkungen nach einer Überdosis sollte die Behandlung bis zum Abklingen der Reaktionen unterbrochen und anschließend mit der empfohlenen therapeutischen Dosis fortgesetzt werden. Setzen Sie sich mit Ihrem Tierarzt in Verbindung.

13. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE ENTSORGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER VON ABFALLMATERIALIEN, SOFERN ERFORDERLICH

Arzneimittel sollten nicht über das Abwasser oder den Haushaltsabfall entsorgt werden. Fragen Sie Ihren Tierarzt, wie nicht mehr benötigte Arzneimittel zu entsorgen sind. Diese Maßnahmen dienen dem Umweltschutz.

14. GENEHMIGUNGSDATUM DER PACKUNGSBEILAGE

Detaillierte Angaben zu diesem Tierarzneimittel finden Sie auf der Website der Europäischen Arzneimittel-Agentur unter <http://www.ema.europa.eu>.

15. WEITERE ANGABEN

Für Tiere.

Die Tabletten sind in Packungen mit 30 Tabletten erhältlich.

Masivet ist ein verschreibungspflichtiges Arzneimittel zur Behandlung von Mastzelltumoren bei Hunden. Mastzelltumore sind Krebsgeschwulste von Mastzellen. Es handelt sich um eine heterogene Erkrankung, die relativ harmlos oder aggressiv bösartig sein kann. Unter bestimmten Umständen können Mastzelltumoren lebensbedrohlich für den Hund sein. Masivet kann die Zeit bis zum Fortschreiten des Tumors verlängern.

Besondere Informationen für den Tierarzt

Behandelte Hunde sollten sorgfältig überwacht werden, und nach fachlichem Ermessen sollte bestimmt werden, ob im Falle möglicher wesentlicher Nebenwirkungen eine Dosisreduktion erforderlich ist.

Überwachung der Nierenfunktion

Die Nierenfunktion sollte jeden Monat mit einem Urinschnelltest geprüft werden.

Bei positiven semiquantitativen Schnelltestergebnissen (Protein ≥ 30 mg/dl) sollte eine Urinanalyse durchgeführt werden, um den Protein-Kreatinin-Quotienten des Urins (UPC) zu bestimmen, und es sollte eine Blutprobe entnommen werden, um Kreatinin, Albumin und Harnstoff-Stickstoff im Blut (BUN) zu messen.

Falls der UPC-Quotient > 2 oder Kreatinin $> 1,5 \times$ obere Grenze des Normalbereichs oder Albumin $< 0,75 \times$ untere Grenze des Normalbereichs oder Harnstoff-Stickstoff im Blut $> 1,5 \times$ obere Grenze des Normalbereichs ist, muss die Behandlung abgesetzt werden.

Überwachung des Proteinverlustsyndroms

Führen Sie jeden Monat einen Urinschnelltest durch. Bei positiven semiquantitativen Schnelltestergebnissen (Protein ≥ 30 mg/dl) sollte eine Urinanalyse durchgeführt werden, um den Protein-Kreatinin-Quotienten des Urins (UPC) zu bestimmen.

Führen Sie jeden Monat eine Albuminmessung im Blut durch.

- Falls der UPC-Quotient > 2 oder Albumin $< 0,75 \times$ untere Grenze des Normalbereichs ist, sollte die Behandlung unterbrochen werden, bis die Albumin- und UPC-Werte wieder innerhalb der Grenzwerte liegen (UPC-Quotient < 2 und Albumin $> 0,75 \times$ untere Grenze des Normalbereichs). Anschließend kann die Behandlung in der bisherigen Dosis fortgesetzt werden.
- Falls eines dieser Ereignisse (UPC-Quotient > 2 oder Albumin $< 0,75 \times$ untere Grenze des Normalbereichs) ein zweites Mal auftritt, sollte die Behandlung endgültig abgesetzt werden.

Anämie und/oder Hämolyse

Die behandelten Hunde sollten sorgfältig auf Anzeichen einer (hämolytischen) Anämie überwacht werden. Bei klinischen Anzeichen einer Anämie oder Hämolyse sollten Hämoglobin, freies Bilirubin und Haptoglobin gemessen und das Blutbild (einschließlich der Retikulozyten) bestimmt werden.

Die Behandlung sollte abgesetzt werden bei:

- hämolytischer Anämie, d. h. Hämoglobin < 10 g/dl und Hämolyse, d. h. freies Bilirubin $> 1,5 \times$ obere Grenze des Normalbereichs und Haptoglobin $< 0,1$ g/dl;
- Anämie infolge mangelnder Regeneration, d. h. Hämoglobin < 10 g/dl und Retikulozyten $< 80.000/\mu\text{l}$.

Lebertoxizität (ALT- oder AST-Anstieg), Neutropenie

Bei einem Anstieg von ALT oder AST $> 3 \times$ obere Grenze des Normalbereichs, einem Abfall der Neutrophilenzahl auf $< 2000/\mu\text{l}$ oder sonstigen schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen sollte die Behandlung wie folgt modifiziert werden:

Beim erstmaligen Auftreten sollte die Behandlung unterbrochen werden, bis die Werte sich normalisiert haben, und anschließend in der bisherigen Dosis fortgesetzt werden.

Beim zweiten Auftreten desselben Ereignisses sollte die Behandlung unterbrochen werden, bis die Werte sich normalisiert haben; anschließend sollte die Behandlung mit einer reduzierten Dosis von 9 mg/kg Körpergewicht/Tag fortgesetzt werden.

Beim dritten Auftreten desselben Ereignisses sollte die Behandlung unterbrochen werden, bis die Werte sich normalisiert haben; anschließend sollte die Behandlung mit einer nochmals reduzierten Dosis von 6 mg/kg/Tag fortgesetzt werden.

Falls bei der Dosis von 6 mg/kg/Tag weiterhin schwerwiegende Nebenwirkungen auftreten, sollte die Behandlung endgültig abgesetzt werden.

Zusammenfassung der Schwellenwerte die Ergebnisse von Laboruntersuchungen, die Gegenanzeigen darstellen oder zur Modifikation der Behandlung (Unterbrechung, Dosisreduktion oder Absetzen) führen

MANAGEMENT DER LEBERTOXYZITÄT (ALT- oder AST-Anstieg)			
Gegenanzeige	Unterbrechung der Behandlung	Dosisreduktion	Absetzen der Behandlung
$> 3 \times$ obere Normgrenze	$> 3 \times$ obere Normgrenze (erstes Mal)	$> 3 \times$ obere Normgrenze (zweites/drittes Mal)	$> 3 \times$ obere Normgrenze (viertes Mal)
MANAGEMENT DER NEUTROPENIE (Neutrophilenzahl)			
Gegenanzeige	Unterbrechung der Behandlung	Dosisreduktion	Absetzen der Behandlung
$< 2000/\mu\text{l}$	$< 2000/\mu\text{l}$ (erstes Mal)	$< 2000/\mu\text{l}$ (zweites/drittes Mal)	$< 2000/\mu\text{l}$ (viertes Mal)
MANAGEMENT DES PROTEINVERLUSTSYNDROMS (Albuminämie und/oder UPC)			
Gegenanzeige	Unterbrechung der Behandlung	Dosisreduktion	Absetzen der Behandlung
Albumin $< 1 \times$ untere Normgrenze oder UPC > 2	Albumin $< 0,75 \times$ untere Normgrenze oder UPC > 2 (erstes Mal)	Nicht zutreffend	Albumin $< 0,75 \times$ untere Normgrenze oder UPC > 2 (zweites Mal)
MANAGEMENT DER HÄMOLYTISCHEN UND AREGENERATIVEN ANÄMIE (Hämoglobin, Bilirubin, Haptoglobin, Retikulozyten)			
Gegenanzeige	Unterbrechung der Behandlung	Dosisreduktion	Absetzen der Behandlung
Hämoglobin < 10 g/dl	Nicht zutreffend	Nicht zutreffend	Hämoglobin < 10 g/dl und entweder Freies Bilirubin $> 1,5 \times$ obere Normgrenze und Haptoglobin $< 0,1$ g/dl oder Retikulozyten $< 80.000/\mu\text{l}$

Dosisanpassung

Die empfohlene Tagesdosis von 12,5 mg/kg Körpergewicht entspricht der maximalen tolerierten Dosis (MTD), die aus Toxizitätsstudien mit wiederholter Gabe an gesunden Beagle-Hunden abgeleitet wurde. Im Falle von Nebenwirkungen kann die Dosis gemäß den folgenden Tabellen auf einmal

täglich 9 mg/kg Körpergewicht (Dosierungsbereich: 7,5–10,5 mg/kg) oder 6 mg/kg Körpergewicht (Dosierungsbereich: 4,5–7,5 mg/kg) reduziert werden.

9 mg pro kg Körpergewicht

Körpergewicht des Hundes (kg)		Anzahl der Tabletten pro Tag			Dosis (mg/kg)	
		50 mg	-	150 mg	unteres Gewicht	oberes Gewicht
≥ 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 pro kg Körpergewicht

Körpergewicht des Hundes (kg)		Anzahl der Tabletten pro Tag			Dosis (mg/kg)	
		50 mg	-	150 mg	unteres Gewicht	oberes Gewicht
≥ 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	-