

**ANNES I**

**KARATTERISTIĊI TAL-PRODOTT FIL-QOSOR**

## 1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI VETERINARJU

MASIVET 50 mg pilloli miksijin b'rita għall-klieb.

MASIVET 150 mg pilloli miksijin b'rita għall-klieb.

## 2. GHAMLA KWALITATTIVA U KWANTITATTIVA

Kull pillola miksija b'rita fiha:

### Sustanza attiva:

Masitinib 50 mg (ekwivalenti għal masitinib mesylate 59.6 mg).

Masitinib 150 mg (ekwivalenti għal masitinib mesylate 178.9 mg).

### Sustanzi mhux attivi:

Għal-lista kompleta ta' sustanzi mhux attivi, ara sezzjoni 6.1

## 3. GHAMLA FARMAĊEWTIKA

Pillola miksija b'rita

Pillola miksija b'rita, tonda, ta' lewn orangjo ċar, bin-numru "50" jew "150" bbuzzat fuq naħa u l-lowgo tal-kumpanija fuq in-naħa l-oħra.

## 4. TAGHRIF KLINIKU

### 4.1 Speċi li fuqhom ser jintuża l-prodott

Klieb.

### 4.2 Indikazzjonijiet għall-użu tal-prodott, li jispeċifikaw l-ispeċi li fuqhom se jintuża l-prodott

Trattament ta' tumuri tal-*mast cell* (Grad 2 jew 3) fil-klieb u li ma jistgħux jitneħhew, b'riċettur mibdul ikkonfermat tal-c-KIT tyrosine kinase.

### 4.3 Kontra-indikazzjonijiet

M'għandux jintuża fi klieb tqal jew iredgħu (ara sezzjoni 4.7).

M'għandux jintuża fi klieb li għandhom inqas minn 6 xhur jew li jiżnu inqas minn 4 kg.

M'għandux jintuża fi klieb li jbatu minn indeboliment fil-fwied, definit bħala AST jew ALT > 3 x Limitu ta' Fuq tan-Normal (ULN).

M'għandux jintuża fi klieb li jbatu minn indeboliment fil-funzjoni tal-kliewi, definit bħala proporzjon ta' Urinary Protein Creatinine (UPC) > 2 jew albumin < 1 x Limitu ta' Taħt tan-Normal (LLN).

M'għandux jintuża fi klieb b'anemija (emoglobina < 10 g/dl).

M'għandux jintuża fi klieb b'newtropenija definita bħala għadd assolut ta' newtrofili < 2000 /mm<sup>3</sup>.

M'għandux jintuża f'każ ta' sensitività eċċessiva għas-sustanza attiva jew għal xi sustanzi mhux attivi.

### 4.4 Twissijiet speċjali

Għal kwalunkwe tumor tal-*mast cell* li jista' jiġi kkurat b'kirurġija, il-kirurġija għandha tkun it-trattament tal-ewwel għażla. It-trattament b'Masitinib għandu jintuża biss fi klieb li jkollhom tumuri tal-*mast cell* li ma jkunux jistgħu jitneħhew u li jesprimu r-riċettur mibdul tal-c-KIT tyrosine kinase. Il-preżenza ta' riċettur mibdul tal-c-KIT tyrosine kinase trid tigi kkonfermata qabel it-trattament (ara wkoll sezzjoni 5.1).

## 4.5 Prekawzjonijiet speċjali għall-użu

### Prekawzjonijiet speċjali għall-użu fl-animalli

Il-klieb għandhom jiġu mmonitorjati b'attenzjoni u t-ttrattament jista' jkollu bżonn li jiġi aġġustat jew imwaqqaf, jekk ikun meħtieġ.

#### Monitoraġġ tal-funzjoni renali

Il-funzjoni renali għandha tiġi mmonitorjata adegwament kull xahar permezz ta' testijiet tal-awrina bid-dipstikk.

F'każ ta' riżultati semikwantitattivi pozittivi bid-dipstikk (proteina  $\geq 30$  mg/dl), għandha titwettaq analiżi kimika tal-awrina biex jiġi stabbilit il-proporzjon tal-*urinary protein creatinine* (UPC), u kampjun tad-demem sabiex jitkejlu l-kreatinina, l-albumina u l-*blood urea nitrogen* (BUN)

Jekk il-proporzjon tal-UPC ikun  $> 2$ , jew il-kreatinina tkun  $> 1.5$  l-limitu ta' fuq tan-normal (ULN), jew l-albumina tkun  $< 0.75$  l-limitu ta' taht tan-normal (LLN) jew il-*blood urea nitrogen* (BUN)  $> 1.5$  ULN, it-ttrattament għandu jitwaqqaf.

#### Monitoraġġ tas-sindrome tat-telf ta' Proteina

Kull xahar għandu jitwettaq test tal-awrina bid-dipstikk. F'każ ta' riżultati semikwantitattivi pozittivi tad-dipstikk (proteina  $\geq 30$  mg/dL), għandha ssir analiżi kimika tal-awrina biex jiġi stabbilit il-proporzjon tal-*urinary protein creatinine* (UPC).

Kull xahar għandu jsir kejl tal-albumina fid-demem.

- Jekk il-proporzjon tal-UPC ikun  $> 2$  jew l-albumina tkun  $< 0.75$  l-limitu ta' taht tan-normal (LLN), it-ttrattament għandu jiġi interrott sakemm il-valuri tal-albumina u tal-UPC ikunu reġġhu lura għall-valur tal-limitu (proporzjon UPC  $< 2$  u albumina  $> 0.75$  LLN), it-ttrattament imbagħad ikun jista' jtkompla bl-istess doża.
- Jekk xi wiehed minn dawn l-episodji (proporzjon UPC  $> 2$  jew albumina  $< 0.75$  LLN) isehh għat-tieni darba, it-ttrattament għandu jitwaqqaf b'mod permanenti.

#### Anemija u / jew emolisi

Il-klieb għandhom jiġu mmonitorjati b'attenzjoni għal sinjali ta' anemija (emolitika). F'każ ta' sinjali kliniċi ta' anemija jew emolisi, għandhom jiġu mkejla l-emoglobina, il-bilirubina libera u l-haptoglobina u għandu jitwettaq l-għadd taċ-ċelloli tad-demem (inklużi r-retikuloċiti).

It-ttrattament għandu jitwaqqaf fil-każ ta':

- Anemija emolitika, jiġifieri emoglobina  $< 10$  g/dL u emolisi, jiġifieri bilirubina libera  $> 1.5$  ULN u haptoglobina  $< 0.1$  g/dL,
- Anemija minhabba nuqqas ta' riġenerazzjoni, jiġifieri emoglobina  $< 10$  g/dL u retikuloċiti  $< 80,000/\text{mm}^3$ .

#### Tossiċità tal-fwied (zieda fl-ALT jew fl-AST), newtrogenija

Fil-każ ta' zieda fl-ALT jew fl-AST ta'  $> 3$  ULN, tnaqqis fl-għadd ta' newtrofili  $< 2000/\text{mm}^3$  jew kwalunkwe episodju avversi serju ieħor, it-ttrattament għandu jiġi modifikat kif ġej:

Mal-ewwel inċidenza, it-ttrattament għandu jiġi interrott sar-riżoluzzjoni, imbagħad jtkompla bl-istess livell ta' doża;

Mat-tieni inċidenza tal-istess episodju, it-ttrattament għandu jiġi interrott sar-riżoluzzjoni; it-ttrattament imbagħad għandu jtkompla b'doża mnaqqa ta' 9 mg/kg ta' piż tal-ġisem kuljum;

Mat-tielet inċidenza tal-istess episodju, it-ttrattament għandu jiġi interrott sar-riżoluzzjoni; it-ttrattament imbagħad għandu jtkompla b'doża iżjed mnaqqa għal 6 mg/kg ta' piż tal-ġisem kuljum;

It-ttrattament għandu jitwaqqaf jekk xorta jkun hemm reazzjonijiet avversi severi bid-doża ta' 6 mg/kg kuljum.

#### Prekawzjonijiet oħrajn

It-ttrattament għandu jitwaqqaf għal kollox f'każ ta' tossiċità renali, *immune-mediated haemolytic anaemia* (IMHA) u/jew anemija minhabba nuqqas ta' riġenerazzjoni, u jekk jippersistu newtrogenija severa, u/jew dijarea severa u/jew rimettar sever wara t-tnaqqis fid-doża.

Il-klieb m'għandhomx jintużaw għat-tgħammir waqt it-ttrattament.

**Sommarju tal-limiti massimi għall-valutazzjonijiet tal-laboratorju li jirrizultaw f'kontra-indikazzjoni jew modifika tat-trattament (interruzzjoni, tnaqqis fid-doża jew twaqqif)**

<b>ĠESTJONI TAT-TOSSICITÀ FIL-FWIED (ALT jew AST)</b>			
<b>Kontra-indikazzjoni</b>	<b>Interruzzjoni</b>	<b>Tnaqqis fid-doża</b>	<b>Twaqqif</b>
> 3 ULN	> 3ULN (l-ewwel darba)	> 3 ULN (it-tieni/tielet darba)	> 3ULN (ir-raba' darba)
<b>ĠESTJONI TAN-NEWTROPENIJA (Għadd ta' newtrofili)</b>			
<b>Kontra-indikazzjoni</b>	<b>Interruzzjoni</b>	<b>Tnaqqis fid-doża</b>	<b>Twaqqif</b>
< 2000 / mm <sup>3</sup>	< 2000 / mm <sup>3</sup> (l-ewwel darba)	< 2000 / mm <sup>3</sup> (it-tieni/tielet darba)	< 2000 / mm <sup>3</sup> (ir-raba' darba)
<b>ĠESTJONI TAS-SINDROMU TAT-TELF TAL-PROTEINA (Albuminemija u/jew UPC)</b>			
<b>Kontra-indikazzjoni</b>	<b>Interruzzjoni</b>	<b>Tnaqqis fid-doża</b>	<b>Twaqqif</b>
Albumina < 1 LLN jew UPC > 2	Albumina < 0.75 LLN jew UPC >2 (l-ewwel darba)	Ma japplikax	Albumina < 0.75 LLN jew UPC > 2 (it-tieni darba)
<b>ĠESTJONI TAL-ANEMIJA EMOLITIKA U TAL-ANEMIJA MINHABBA NUQQAS TA' RIGENERAZZJONI (emoglobina, bilirubina, haptoglobina, retikuloċiti)</b>			
<b>Kontra-indikazzjoni</b>	<b>Interruzzjoni</b>	<b>Tnaqqis fid-doża</b>	<b>Twaqqif</b>
Emoglobina < 10g/dL	Ma japplikax	Ma japplikax	Emoglobina < 10 g/dL u jew bilirubina libera > 1.5 ULN u haptoglobina < 0.1 g/dl jew retikuloċiti < 80,000/mm <sup>3</sup>

**Prekawzjonijiet speċjali li għandhom jittiehdu mill-persuna li tagħti l-prodott mediċinali veterinarju lill-annimali**

Il-kuntatt ripetut tal-ġilda ma' masitinib jista' jindeboli l-fertilità tal-mara u l-iżvilupp tal-fetu. Is-sustanza attiva ta' Masivet tista' tikkawża sensibilizzazzjoni tal-ġilda.

- Evita l-kuntatt tal-ġilda mal-ippurjar, l-awrina, u r-rimettar ta' klieb ittrattati.
- Ilbes ingwanti protettivi meta tarmi rimettar, awrina jew ippurjar ta' klieb ittrattati.
- Jekk pilloli mkissrin, rimettar, awrina jew ippurjar ta' klieb ittrattati jiġu f'kuntatt mal-ġilda, lahlah immedjatament b'hafna ilma.

Is-sustanza attiva ta' Masivet tista' tikkawża irritazzjoni severa fl-ghajnejn u hsara serja fl-ghajnejn.

- Evita l-kuntatt mal-ghajnejn.
- Hu' hsieb li ma tmissx ghajnejk qabel ma tkun nehhejt u armejt l-ingwanti u hsilt idejk sewwa.
- Jekk il-prodott jiġi f'kuntatt mal-ghajnejn, lahlah immedjatament b'hafna ilma.

Persuni b'sensittività eċċessiva maghrufa għal masitinib m'għandhomx jimmaniġġaw il-prodott.

F'każ ta' ingestjoni aċċidentali, fittex parir mediku immedjatament u uri l-fuljett ta' tagħrif jew it-tikketta lit-tabib. M'għandux isir ikel, xorb, jew tipjip waqt li jkun qed jiġi ttrattat il-kelb.

It-tfal m'għandux ikollhom kuntatt mill-viċin ma' klieb ittrattati, ippurjar jew rimettar ta' klieb ittrattati.

#### 4.6 Effetti mhux mixtieqa (frekwenza u gravità)

##### Komuni ħafna

- Reazzjonijiet gastro-intestinali ħfief għal moderati (dijarea u rimettar) li jdumu medja ta' 21 jum u 9 ijiem, rispettivament.
- Alopeċja ħafifa għal moderata li ddum medja ta' madwar 26 jum.

##### Komuni

- Jista' jkun hemm tossiċità renali severa fi klieb li jbatu minn disturbi renali fil-bidu tat-trattament (fosthom livell għoli ta' kreatinina fid-demm jew proteinurja).
- Anemija moderata għal severa (aplastika/emolitika) li ddum medja ta' 7 ijiem.
- Sindrome tat-telf ta' proteina (l-aktar minhabba tnaqqis tal-albumina fis-serum).
- Newtopenija ħafifa għal moderata li ddum medja ta' madwar 24 jum.
- Żieda fl-aminotransferase (ALT jew AST) li ddum medja ta' madwar 29 jum.

Il-miżuri speċifiċi li għandhom jittiehdu fil-każ tar-reazzjonijiet ta' hawn fuq huma deskritti f' sezzjoni 4.5.

Reazzjonijiet avversi oħra osservati b'mod komuni kienu fil-parti l-kbira ħfief jew moderati:

- Letargija u astenja b'dewmien medju ta' madwar 8 u 40 jum rispettivament
- Tnaqqis fl-aptit jew anoressija b'dewmien medju ta' 45 jum u 18-il jum, rispettivament.
- Sogħla (dewmien medju 23 jum).
- Limfadenopatija (dewmien medju 47 jum).
- Edema (id-dewmien medju tal-edema kien 7 ijiem).
- Lipoma (dewmien medju 53 jum).

Il-frekwenza ta' reazzjonijiet avversi hija definita permezz tal-konvenzjoni li ġejja:

- komuni ħafna (aktar minn 1 f'10 annimali li juru reazzjoni(jiet) avversi waqt trattament wiehed)
- komuni (aktar minn wiehed iżda anqas minn 10 annimali f'100 annimal)

#### 4.7 Użu waqt it-tqala, it-treddigh jew it-tghammir

M'għandux jintuża f'kelbiet tqal jew ireddghu (ara sezzjoni 4.3). Studji tal-laboratorju fuq il-firien urew evidenza ta' indeboliment fil-fertilità tan-nisa b'doża ta' 100 mg/kg kuljum, effett tossiku fuq l-embriju u effett tossiku fuq l-iżvilupp b'doża akbar minn 30 mg/kg kuljum. Madankollu, studji fuq il-fniek ma żvelawx effett tossiku fuq l-embriju jew effett tossiku fuq l-iżvilupp.

#### 4.8 Interazzjoni ma' prodotti mediċinali oħra u forom oħra ta' interazzjoni

Testijiet *in vitro* b'mikrosomi umani juru li t-trattament simultanju b'sustanzi li jiġu metabolizzati minn isoformi CYP450 jista' jirriżulta f'livelli iżjed għoljin jew iżjed baxxi fil-plażma ta' masitinib jew ta' dawk is-sustanzi. M'hemmx informazzjoni korrispondenti disponibbli dwar il-klieb. Għalhekk, hija rakkomandata kawtela fl-użu fl-istess ħin ta' masitinib u sustanzi oħra.

L-użu simultanju ta' sustanzi oħra b'livell għoli ta' twaħħil mal-proteini jista' jikkompeti mat-twaħħil ta' masitinib u b'hekk jikkawża effetti avversi.

L-effikaċja ta' Masivet tista' tkun imnaqqsa fi klieb ittrattati qabel bil-kemjoterapija u/jew bir-radjuterapija. Ma hija disponibbli l-ebda informazzjoni dwar *cross-resistance* li jista' jkun hemm ma' prodotti ċitostatiċi oħra.

#### 4.9 Doża rakkomandata u l-metodu ta' amministrazzjoni (mnejn għandu jingħata)

Għal użu orali.

Id-doża rakkomandata hija 12.5 mg/kg (b'medda ta' doži ta' 11-14 mg/kg) darba kuljum kif muri fit-tabella hawn taħt.

Fi klieb li jiżnu anqas minn 15-il kilogram, mhuwiex dejjem possibbli dożaġġ preċiż. Dawn il-klieb jistgħu jiġu ttrattati b'50, 100 jew 150 mg, jekk ikun vijabbli sabiex tinkiseb doża fil-mira ta' 11-14 mg/kg ta' piż tal-ġisem.

Il-pilloli jridu jinghataw shaħ u m'għandhomx jinqasmu, jinkisru jew jitfarrku. Jekk pillola mkissra titnehħa mill-kelb wara li jomgħodha, din għandha tintrema.

Il-pilloli għandhom jinghataw dejjem bl-istess mod, mal-ikel.

12.5 mg/kg piż tal-ġisem		Numru ta' pilloli kuljum			Doża mg/kg	
piż tal-ġisem tal-kelb f'kg		50 mg	-	150 mg	piż ta' taħt	piż ta' fuq
≥ 15	18	1	u	1	13.7	11.1
> 18	22	2	u	1	13.9	11.4
> 22	26	-	-	2	13.6	11.5
> 26	30	1	u	2	13.5	11.7
> 30	34	2	u	2	13.3	11.8
> 34	38	-	-	3	13.2	11.8
> 38	42	1	u	3	13.2	11.9
> 42	46	2	u	3	13.1	12.0
> 46	50	-	-	4	13.0	12.0
> 50	54	1	u	4	13.0	12.0
> 54	58	2	u	4	13.0	12.1
> 58	62	-	-	5	12.9	12.1
> 62	66	1	u	5	12.9	12.1
> 66	70	2	u	5	12.9	12.1
> 70	74	-	-	6	12.9	12.2
> 74	78	1	u	6	12.8	12.2
> 78	-	2	u	6	12.8	-

Jekk il-pillola tiġi mtellgħa jew rimettata fi żmien 10 minuti li tingħata, it-ttrattament għandu jiġi ripetut. Jekk il-pillola tiġi mtellgħa jew rimettata wara 10 minuti li tingħata, it-ttrattament m'għandux jiġi ripetut.

It-ttrattament għandu jiġi evalwat wara 4 sa 6 ġimgħat sabiex jiġi valutat ir-rispons inizjali. It-tul tat-ttrattament jiddependi fuq ir-rispons għat-ttrattament. It-ttrattament għandu jinżamm fil-każ ta' marda stabbli, jiġifieri rispons statiku, parzjali jew komplet tat-tumur, bil-kundizzjoni li l-prodott ikun ittollerat suffiċjentement tajjeb. Fil-każ ta' progressjoni tat-tumur, it-ttrattament mhuwiex probabbli li jirnexxi u t-ttrattament għandu jerga' jiġi evalwat.

#### **Tnaqqis fid-doża, interruzzjoni tat-ttrattament u twaqqif tat-ttrattament:**

Il-klieb għandhom jiġu mmonitorjati b'attenzjoni u għandu jintuża ġudizzju professjonali biex tiġi stabbilita l-htieġa għal tnaqqis fid-doża f'każ li jista' jkun hemm reazzjonijiet avversi sinifikanti (ara sezzjoni 4.5). Id-doži jistgħu jitnaqqsu għal 9 mg/kg ta' piż tal-ġisem (medda 7.5 – 10.5 mg/kg) jew 6 mg/kg bw (medda 4.5 – 7.5 mg/kg) skont it-tabelli ta' hawn isfel.

Waqt studji kliniċi, id-doża ta' kuljum tnaqqset minhabba episodji avversi f'madwar 16% tal-klieb ittrattati u l-aktar minhabba zieda fit-transaminases.

**9 mg** għal kull kilogram ta' piż tal-ġisem kif muri fit-tabella hawn taht.

Piż tal-ġisem tal-kelb f'kg		Numru ta' pilloli kuljum			Doża mg/kg	
		50 mg	-	150 mg	piż ta' taht	piż ta' fuq
≥ 15.0	19.4	-	-	1	10.0	7.7
> 19.4	25.0	1	u	1	10.3	8.0
> 25.0	30.6	2	u	1	10.0	8.2
> 30.6	36.1	-	-	2	9.8	8.3
> 36.1	41.7	1	u	2	9.7	8.4
> 41.7	47.2	2	u	2	9.6	8.5
> 47.2	52.8	-	-	3	9.5	8.5
> 52.8	58.3	1	u	3	9.5	8.6
> 58.3	63.9	2	u	3	9.4	8.6
> 63.9	69.4	-	-	4	9.4	8.6
> 69.4	75.0	1	u	4	9.4	8.7
> 75.0	80.6	2	u	4	9.3	8.7

**6 mg** għal kull kilogram ta' piż tal-ġisem kif muri fit-tabella hawn taht.

Piż tal-ġisem tal-kelb f'kg		Numru ta' pilloli kuljum			Doża mg/kg	
		50 mg	-	150 mg	piż ta' taht	piż ta' fuq
≥ 15.0	20.8	2	-	-	6.6	4.8
> 20.8	29.2	-	-	1	7.2	5.1
> 29.2	37.5	1	u	1	6.9	5.3
> 37.5	45.8	2	u	1	6.7	5.5
> 45.8	54.2	-	-	2	6.5	5.5
> 54.2	62.5	1	u	2	6.5	5.6
> 62.5	70.8	2	u	2	6.4	5.6
> 70.8	79.2	-	-	3	6.4	5.7
> 79.2	-	1	u	3	6.3	-

#### 4.10 Doża eċċessiva (sintomi, proċeduri ta' emerġenza, antidoti), jekk meħtieġa

Id-doża ta' kuljum rakkomandata ta' 12.5 mg/kilogramm ta' piż tal-ġisem tikkorrispondi għad-Doża Massima Tollerata (MTD) li kienet derivata mill-istudji dwar l-effett tossiku minn doži ripetuti fuq klieb Beagle b'saħħithom.

Gew osservati sinjali ta' doża eċċessiva fi studji tal-effett tossiku li saru fuq klieb b'saħħithom, trattati għal 39 ġimgħa b'doži madwar id-doppju tad-doża rakkomandata (25 mg masitinib), trattati għal 13-il ġimgħa u 4 ġimgħat b'doži madwar 3 darbiet id-doża rakkomandata (41.7 mg masitinib), u trattati għal 4 ġimgħat b'doži madwar 10 darbiet id-doża rakkomandata (125 mg masitinib). L-organi fil-mira prinċipali tat-tossiċità fil-klieb huma l-apparat gastro-intestinali, is-sistema ematopoetika, il-kliwi u l-fwied.

F'każ ta' episodji avversi wara doża eċċessiva, it-trattament għandu jitwaqqaf sar-riżoluzzjoni, u mbagħad jitkompli fil-livell tad-doża terapewtika rakkomandata.

#### 4.11 Perjodu ta' Tizim

Ma jgħoddx f'dan il-każ.

## 5. TAGHRIF FARMAKOLOĠIKU

Kategorija farmakoterapewtika: inibitur tal-protein-tyrosine kinase,  
Kodiċi ATCvet: QL01XE90

### 5.1 Kwalitajiet farmakodinamiċi

Masitinib huwa inibitur tal-*protein-tyrosine kinase* li, *in vitro*, jimpedixxi b'mod qawwi u selettiv il-forma mibdula, fir-regjun tal-juxtamembrane (JM), tar-riċettur c-Kit. Jimpedixxi wkoll ir-riċettur tal-*Platelet Derived Growth Factor* (PDGF) u l-*Fibroblast Growth Factor Receptor* (FGFR3).

Fil-*field study* kliniku piviali, klieb ta' diversi razez, li kienu jvarjaw fl-età minn sentejn sa sbatax-il sena, ġew magħzula b'mod każwali għal trattament b'Masivet b'doża ta' 12.5 mg/kg jew bi placebo. Fi klieb li kellhom tumuri tal-*mast cell* li ma setgħux jitnehhew, ta' Grad 2 jew 3, u li kienu jesprimu riċettur mibdul tal-c-KIT tyrosine kinase, it-trattament b'Masivet wera *Time-to-Tumour Progression* (TTP) konsiderevolment itwal, b'medjan ta' 241 jum meta mqabbel ma' 83 jum għall-placebo. Ir-rispons għat-trattament b'masitinib kien imfisser bħala marda stabbli; jiġifieri rispons statiku, parzjali jew komplet.

It-trattament b'masitinib għandu jintuża biss fi klieb li jkollhom tumuri tal-*mast cell* li ma jistgħux jitnehhew, li jesprimu r-riċettur mibdul tal-c-KIT tyrosine kinase. Il-preżenza ta' riċettur mibdul ta' c-KIT tyrosine kinase trid tiġi kkonfermata qabel it-trattament.

### 5.2 Taghrif farmakokinetiku

Wara għoti orali fil-klieb b'doża ta' 11.2 mg ( $\pm 0.5$  mg) għal kull kilogramm ta' piż tal-ġisem, masitinib jiġi assorbit malajr u l-hin għall-koncentrazzjoni massima ( $T_{max}$ ) huwa ta' madwar sagħtejn. Il-*half-life* tat-tnehhija ( $t_{1/2}$ ) hija bejn wiehed u iehor 3-6 sigħat. Madwar 93% ta' masitinib jehel mal-proteini tal-plażma.

Masitinib huwa metabolizzat primarjament minn N-dealkylation. It-tnehhija ssir fil-*bile*.

## 6. TAGHRIF FARMAĊEWTIKU

### 6.1 Lista ta' sustanzi mhux attivi

Cellulose, microcrystalline  
Povidone K30  
Pig Liver powder  
Crospovidone  
Magnesium stearate

Kisja tal-pillola:  
Macrogol 3350  
Polyvinyl alcohol  
Talc  
Titanium dioxide (E171)  
Sunset yellow (E110) aluminium lake.

### 6.2 Inkompatibilitajiet

Ma jgħoddx f'dan il-każ.



### **6.3 Żmien kemm idum tajjeb il-prodott mediċinali**

Żmien kemm idum tajjeb il-prodott mediċinali veterinarju kif ippakkjat għall-bejgħ: 3 snin.

### **6.4. Prekawzjonijiet speċjali għall-hażna**

Żomm il-flixxun magħluq sew.

### **6.5 In-natura u l-kompożizzjoni tal-pakkett li jmiss mal-prodott**

Flixxun abjad tal-HDPE magħluq b'pellikola ssiġillata bis-shana u magħluq b'għatu li ma jinfetax mit-tfal.

Flixxun ta' 30 ml li fih 30 Masivet 50 mg pilloli miksijin b'rita.

Flixxun ta' 40 ml li fih 30 Masivet 50 mg pilloli miksijin b'rita.

Flixxun ta' 60 ml li fih 30 Masivet 150 mg pilloli miksijin b'rita.

### **6.6 Prekawzjonijiet speċjali għar-rimi ta' fdal tal-prodott mediċinali veterinarju li ma jkunx intuża jew skart li jibqa' wara l-użu ta' dawn il-prodotti**

Kull fdal tal-prodott mediċinali veterinarju li ma jkunx intuża jew skart li jibqa' wara l-użu ta' dawn il-prodotti mediċinali veterinarji għandu jintrema kif jitolbu l-liġijiet lokali.

## **7. ID-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**

AB Science S.A.

3 avenue George V

75008 Paris

Franza

+33 (0)1 47 20 00 14

+33 (0)1 47 20 24 11

MASIVET@ab-science.com

## **8. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**

EU/2/08/087/001

EU/2/08/087/002

EU/2/08/087/003

## **9. DATA TAL-EWWEL AWTORIZZAZZJONI/TIĠDID TAL-AWTORIZZAZZJONI**

Data tal-ewwel awtorizzazzjoni: 17/11/2008

Data tal-ahħar tiġdid:

## **10. DATA TA' META ĠIET RIVEDUTA L-KITBA**

Informazzjoni dettaljata dwar din il-medicina tinsab fuq il-websajt tal-Aġenzija Ewropea għall-Medicini <http://www.ema.europa.eu>.

## **PROJBIZZJONI TAL-BEJGĦ, PROVVISTA U/JEW L-UŻU**

Ma jgħoddx f'dan il-każ.

## **ANNEX II**

- A. II-MANIFATTUR RESPONSABBLI GHALL-HRUĠ TAL-LOTT**
- B. KUNDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET FUQ IL-FORNIMENT U L-UŻU**
- Ċ. DIKJARAZZJONI TAL-MRLS**

**A. II-MANIFATTUR RESPONSABBLI GHALL-HRUĠ TAL-LOTT**

Isem u indirizz tal-manifattur responsabbli għall-hruġ tal-lott

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

**B. KUNDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET FUQ IL- PROVVISTA U L-UŻU**

Prodott mediċinali veterinarju li jingħata bir-riċetta.

**Ċ. DIKJARAZZJONI TAL-MRLs**

Ma jghoddx f' dan il-każ.

**ANNES III**

**TIKKETTA U FULJETT TA' TAGHRIF**

## **A. TIKKETTA**

**TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA**

**Kaxxa tal-Kartun**

**1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI VETERINARJU**

MASIVET 50 mg pilloli miksijin b'rita għall-klieb.  
Masitinib

**2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA ATTIVA U TA' SUSTANZI OHRA**

Masitinib 50 mg

**3. GHAMLA FARMAĊEWTIKA**

Pillola miksija b'rita

**4. DAQS TAL-PAKKETT**

30 pillola

**5. SPEĊIJET GHAL XIEX HUWA INDIKAT IL-PRODOTT**

Klieb

**6. INDIKAZZJONI(JIET)**

**7. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA**

Aqra l-fuljett ta' taghrif qabel l-użu

**8. PERJODU TA' TIŻMIM**

Ma jgħoddx f'dan il-każ

**9. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI, JEKK MEHTIEĠA**

Aqra l-fuljett ta' taghrif qabel l-użu

**10. DATA TA' SKADENZA**

JIS {xahar/sena}

**11. KUNDIZZJONIJIET SPEĊJALI DWAR KIF GHANDU JINHAŻEN**

Żomm il-flixxun maghluq sew.

**12. PREKAWZZJONIJIET SPEĊJALI DWAR IR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM**

Rimi: aqra l-fuljett ta' taghrif.

**13. IL-KLIEM "GHAT-TRATTAMENT TAL-ANNIMALI BISS" U L-KUNDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET DWAR IL-PROVVISTA U L-UŻU, jekk applikabbli**

Ghat-trattament tal-annimali biss - prodott mediċinali li jinghata biss bir-riċetta tal-veterinarju.

**14. IL-KLIEM "ŻOMMU FEJN MA JINTLAHAQX U MA JIDHIRX MIT-TFAL"**

Żommu fejn ma jidhirx u ma jintlahaqx mit-tfal.

**15. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**

AB Science  
3 avenue George V  
FR-75008  
Paris  
Franza

**16. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**

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

**17. NUMRU TAL-LOTT TAL-MANIFATTUR**

Lott {numru}

**TAGHRIF MINIMU LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETTI Ż-ŻGHAR EWLENIN**

**Tikketta tal-Flixkun**

**1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI VETERINARJU**

MASIVET 50 mg pilloli miksijin b'rita għall-klieb.  
Masitinib

**2. KWANTITÀ TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA(I)**

Masitinib 50 mg

**3. KONTENUT**

30 pillola

**4. MNEJN JINGHATA**

Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu.

**5. PERJODU TA' RTIRAR**

Ma jgħoddx f'dan il-każ

**6. NUMRU TAL-LOTT**

Lott {numru}

**7. DATA TA' SKADENZA**

JIS {xahar/sena}

**8. IL-KLIEM "GHAT-TRATTAMENT TAL-ANIMALI BISS"**

Għat-trattament tal-animali biss.



**TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA**

**Kaxxa tal-Kartun**

**1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI VETERINARJU**

MASIVET 150 mg pilloli miksijin b'rita għall-klieb.  
Masitinib

**2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA ATTIVA U TA' SUSTANZI OHRA**

Masitinib 150 mg

**3. GHAMLA FARMAĊEWTIKA**

Pillola miksija b'rita

**4. DAQS TAL-PAKKETT**

30 pillola

**5. SPEĊI GHAL XIEX HUWA INDIKAT IL-PRODOTT**

Klieb

**6. INDIKAZZJONI(JIET)**

**7. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA**

Aqra l-fuljett ta' taghrif qabel l-użu

**8. PERJODU TA' TIŻMIM**

Ma jgħoddx f'dan il-każ

**9. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI, JEKK MEHTIEĠA**

Aqra l-fuljett ta' taghrif qabel l-użu

**10. DATA TA' SKADENZA**

JIS {xahar/sena}:

**11. KUNDIZZJONIJIET SPEĊJALI DWAR KIF GHANDU JINHAŻEN**

Żomm il-flixxun maghluq sew.

**12. PREKAWZJONIJIET SPEĊJALI DWAR IR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM**

Rimi: aqra l-fuljett ta' taghrif.

**13. IL-KLIEM "GHAT-TRATTAMENT TAL-ANIMALI BISS" U L-KUNDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET DWAR IL-PROVVISTA U L-UŻU, jekk applikabbli**

Ghat-trattament tal-animali biss - prodott mediċinali li jingħata biss bir-riċetta tal-veterinarju.

**14. IL-KLIEM "ŻOMMU FEJN MA JINTLAHAQX U MA JIDHIRX MIT-TFAL"**

Żommu fejn ma jidhirx u ma jintlahaqx mit-tfal.

**15. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**

AB Science  
3 avenue George V  
FR-75008  
Paris  
Franza

**16. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**

EU/2/08/087/002

**17. NUMRU TAL-LOTT TAL-MANIFATTUR**

Lott {numru}

**TAGHRIF MINIMU LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETTI Ż-ŻGHAR EWLENIN**

**Tikketta tal-Flixxun**

**1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI VETERINARJU**

MASIVET 150 mg pilloli miksijin b'rita għall-klieb.  
Masitinib

**2. KWANTITÀ TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA**

Masitinib 150 mg

**3. KONTENUT**

30 pillola

**4. MNEJN JINGHATA**

Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu.

**5. PERJODU TA' RTIRAR**

Ma jgħoddx f'dan il-każ

**6. NUMRU TAL-LOTT**

Lott {numru}

**7. DATA TA' SKADENZA**

JIS {xahar/sena}

**8. IL-KLIEM "GHAT-TRATTAMENT TAL-ANNIMALI BISS"**

Għat-trattament tal-annimali biss.

## **B. FULJETT TA' TAGHRIF**

## FULJETT TA' TAGHRIF

**MASIVET 50mg pilloli miksijin b'rita għall-klieb**  
**MASIVET 150 mg pilloli miksijin b'rita għall-klieb**

### **1. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ U TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI TAL-MANIFATTURA RESPONSABBLI GHALL-HRUĠ TAL-LOTT, JEKK DIFFERENTI**

Id-detentur tal-awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq:

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

Il-manifattur għall-hruġ tal-lott:

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

### **2. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI VETERINARJU**

MASIVET 50 mg pilloli miksijin b'rita għall-klieb  
MASIVET 150 mg pilloli miksijin b'rita għall-klieb

### **3. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA(I) U SUSTANZI OHRA**

MASIVET hija pillola ta' lewn orangjo ċar, tonda, miksija b'rita.  
Kull pillola fiha 50 mg jew 150 mg ta' masitinib, li hija s-sustanza attiva. Kull pillola fiha wkoll Sunset yellow FCF (E 110) aluminium lake u Titanium dioxide (E171) bhala kulurant.

Il-pilloli huma mmarkati bin-numru "50" jew "150" fuq naħa, u bil-lowgo tal-kumpanija fuq in-naħa l-oħra.

### **4. INDIKAZZJONI(JIET)**

Masivet jintuza għat-trattament ta' klieb li jkollhom tumuri tal-*mast cell* (Grad 2 jew 3) li ma jistgħux jitnehhew, b'riċettur mibdul ikkonfermat tal-c-KIT tyrosine kinase.

## 5. KONTRAINDIKAZZJONIJIET

Il-kelb/kelba tieghek m'għandhomx jinghataw Masivet:

- jekk hija tqila jew tredda' l-ġriewi,
- jekk għandhom inqas minn 6 xhur jew jiżnu inqas minn 4 kg,
- jekk ibatu minn funzjoni inadegwata tal-fwied jew tal-kliewi,
- jekk għandhom anemija jew għadd baxx ta' newtrofili,
- jekk ikollhom reazzjoni allergika għal masitinib, is-sustanza attiva ta' Masivet jew xi sustanza mhux attiva użata f'din il-medicina.

## 6. EFFETTI MHUX MIXTIEQA

### **Ghandi nistenna effetti sekondarji għall-kelb tieghi waqt it-terapija b'Masivet?**

Bhal kull medicina oħra, Masivet jista' jikkawża reazzjonijiet avversi. Il-veterinarju tieghek jista' jfissirhomlok aħjar.

#### Effetti komuni hafna:

- Reazzjonijiet gastro-intestinali hfief għal moderati (dijarea u rimettar) li jdumu medja ta' madwar 21 ġurnata u 9 ijiem, rispettivament.
- Twaqqigh hafif għal moderat tax-xagħar li jdum medja ta' madwar 26 ġurnata.

#### Effetti komuni:

Għandhom jittiehdu miżuri speċifiċi mill-veterinarju tieghek jekk ikun hemm ir-reazzjonijiet li ġejjin (ara sezzjoni 8):

- Jista' jkun hemm tossicità renali severa fi klieb li jsofru minn disturbi renali fil-bidu tat-ttrattament (fosthom livell għoli ta' kreatinina fid-demm jew proteinurja).
- Anemija (aplastika/emolitika) moderata għal severa li ddum medja ta' madwar 7 ijiem.
- Is-sindromu tat-telf ta' proteina (l-aktar minhabba tnaqqis tal-albumina fis-serum).
- Newtopenija hafifa jew moderata li ddum medja ta' madwar 24 ġurnata.
- Żieda fl-aminotransferase (ALT jew AST) li ddum medja ta' madwar 29 ġurnata.

Reazzjonijiet avversi oħra osservati b'mod komuni kienu fil-biċċa l-kbira tal-kazijiet hfief jew moderati:

- Letargija u astenja li jdumu medja ta' madwar 8 u 40 ġurnata, rispettivament
- Tnaqqis fl-aptit jew anoressija li jdumu medja ta' 45 ġurnata u 18-il ġurnata, rispettivament.
- Sogħla (dewmien medju 23 ġurnata).
- Limfadenopatija (dewmien medju 47 ġurnata).
- Edema (id-dewmien medju tal-edema kien ta' 7 ijiem).
- Lipoma (dewmien medju 53 ġurnata).

### **X'għandi nagħmel jekk nara effetti sekondarji fil-kelb tieghi waqt it-ttrattament b'Masivet?**

Jekk tinnota xi effetti serji jew effetti oħra mhux imsemmijin f'dan il-fuljett, jekk jogħġbok informa lill-veterinarju tieghek. F'każ ta' reazzjonijiet avversi, il-veterinarju tieghek jista' jiddeċiedi li jnaqqas id-doża jew iwaqqaf it-ttrattament.

## 7. SPEĊIJIET LI GĦALIHOM HUWA INDIKAT IL-PRODOTT

Klieb

## 8. DOŻA GHAL KULL SPEĊI, MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

Masivet qiegħed għal użu orali fil-klieb u għandu jingħata skont l-istruzzjonijiet tal-veterinarju tiegħek. Il-veterinarju jgħidlek x'ammont huwa tajjeb għall-kelb tiegħek.

Id-doża rakkomandata hija 12.5 mg/kg (b'medda ta' dozi ta' 11-14 mg/kg) darba kuljum kif muri fit-tabella hawn taħt. Fi klieb li jiżnu inqas minn 15-il kilogramm, mhuwiex dejjem possibbli dożagġ preċiż. Dawn il-klieb jistgħu jiġu ttrattati b'50, 100 jew 150 mg, jekk ikun vijabbli sabiex tinkiseb doża fil-mira ta' 11-14 mg/kilogramm ta' piż tal-ġisem.

12.5 mg/kg piż tal-ġisem		Numru ta' pilloli kuljum			Doża mg/kg	
Piż tal-ġisem tal-kelb f'kg		50 mg	-	150 mg	piż ta' taħt	piż ta' fuq
≥ 15	18	1	u	1	13.7	11.1
> 18	22	2	u	1	13.9	11.4
> 22	26	-	-	2	13.6	11.5
> 26	30	1	u	2	13.5	11.7
> 30	34	2	u	2	13.3	11.8
> 34	38	-	-	3	13.2	11.8
> 38	42	1	u	3	13.2	11.9
> 42	46	2	u	3	13.1	12.0
> 46	50	-	-	4	13.0	12.0
> 50	54	1	u	4	13.0	12.0
> 54	58	2	u	4	13.0	12.1
> 58	62	-	-	5	12.9	12.1
> 62	66	1	u	5	12.9	12.1
> 66	70	2	u	5	12.9	12.1
> 70	74	-	-	6	12.9	12.2
> 74	78	1	u	6	12.8	12.2
> 78	-	2	u	6	12.8	-

Jekk il-pillola tiġi mtellgħa jew rimettata sa 10 minuti wara l-ghoti, it-ttrattament għandu jiġi ripetut. Jekk il-pillola tiġi mtellgħa jew rimettata iżjed tard minn 10 minuti wara l-ghoti, it-ttrattament m'għandux jiġi ripetut.

## 9. PARIR GĦALL-AMMINISTRAZZJONI KORRETTA

### Kif għandi nagħti Masivet lill-kelb tiegħi, u għal kemm żmien?

Il-pilloli għandhom jingħataw dejjem bl-istess mod, mal-ikel. Il-pilloli għandhom jingħataw shaħ u m'għandhomx jiġu maqsuma, miksuru jew imfarrka. Jekk pillola mkissra tiġi mneħħija mill-kelb wara li jomgħodha, din għandha tintrema.

Jekk tinsa tagħti doża, id-doża skedata li jmiss għandha tingħata kif ordnat. M'għandekx iżżid jew tirdoppja d-doża. Jekk jingħata iżjed mill-ammont preskritt ta' pilloli, ikkuntattja lill-veterinarju tiegħek.

It-tul tat-ttrattament jiddependi fuq ir-rispons osservat. It-ttrattament għandu jinżamm fil-każ ta' marda stabbli, jiġifieri rispons statiku, parzjali jew komplet tat-tumur, bil-kundizzjoni li l-prodott ikun ittollerat b'mod suffiċjentement tajjeb. Fil-każ ta' progressjoni tat-tumur, l-effikaċja tat-ttrattament mhijiex probabbli li tirnexxi u t-ttrattament għandu jiġi rivedut.

It-ttrattament għandu jiġi rivedut wara 4 sa 6 ġimgħat sabiex jiġi valutat ir-rispons inizjali. It-ttrattament fit-tul għandu jkun taħt kontroll veterinarju regolari (mill-anqas darba fix-xaħar).

## 10. PERJODU TA' TIŻMIM

Ma jghoddx f'dan il-każ.

## 11. PREKAWZJONIJIET SPEĊJALI GHALL-HAŻNA

Żommu fejn ma jintlaħaqx u ma jidhirx mit-tfal.

Żomm il-flixxun magħluq sew.

Tużax wara d-data ta' skadenza li tidher fuq it-tikketta wara "JIS".

## 12. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI

### 12.1 Prekawzjonijiet speċjali għall-użu:

#### Twissijiet speċjali:

Għal kwalunkwe tumur tal-*mast cell* li jista' jiġi kkurat b'kirurġija, il-kirurġija għandha tkun it-trattament tal-ewwel għażla. It-trattament b'Masitinib għandhu jintuża biss fi klieb li jkollhom tumuri tal-*mast cell* li ma jkunux jistgħu jitnehhew u li jesprimu r-riċettur mibdul ta' c-kit tyrosine kinase. Il-preżenza ta' riċettur mibdul ta' c-kit tyrosine kinase trid tiġi kkonfermata qabel it-trattament..

#### Prekawzjonijiet speċjali għall-użu fl-animali:

##### X'inhuma l-prekawzjonijiet speċjali għall-kelb tiegħi?

Il-klieb għandhom jiġu mmonitorjati b'attenzjoni mill-veterinarju tiegħek (mill-anqas kull xahar) u t-trattament jista' jkollu bżonn jiġi aġġustat jew imwaqqaf, skont il-htieġa.

It-trattament għandu jiġi mwaqqaf jekk ikunu osservati xi wħud minn dawn is-sinjali: anemija, newtropenija severa, tossiċità renali severa, tossiċità fil-fwied u/jew dijarea jew rimettar sever li jippersisti wara t-tnaqqis fid-doża.

Il-klieb m'għandhomx jintużaw għat-tgħammir waqt it-trattament.

M'għandux jintuża fi klieb tqal jew ireddegħu

##### X'inhuma l-prekawzjonijiet speċjali li għandhom jittieħdu mill-persuna li tagħti Masivet?

Il-kuntatt ripetut tal-ġilda ma' masitinib jista' jindeboli l-fertilità tal-mara u l-iżvilupp tal-fetu.

Is-sustanza attiva ta' Masivet tista' tikkawża sensibilizzazzjoni tal-ġilda.

- Evita l-kuntatt tal-ġilda mal-ippurgar, l-awrina, u r-rimettar ta' klieb ittrattati.
- Ilbes ingwanti protettivi meta tarmi r-rimettar, l-awrina jew l-ippurgar ta' klieb ittrattati.
- Jekk pilloli mkissrin, rimettar, awrina jew ippurgar ta' klieb ittrattati jiġu f'kuntatt mal-ġilda, laħlaħ immedjatament b'ħafna ilma.

Is-sustanza attiva ta' Masivet tista' tikkawża irritazzjoni severa fl-għajnejn u hsara serja fl-għajnejn.

- Evita l-kuntatt mal-għajnejn.
- Hu hsieb li ma tmissx għajnejk qabel ma tkun nehhejt u rmejt l-ingwanti u ħsilt idejk sewwa.
- Jekk il-prodott jiġi f'kuntatt mal-għajnejn, laħlaħ immedjatament b'ħafna ilma.

Persuni b'sensittività eċċessiva magħrufa m'għandhomx jimmaniġġaw il-prodott.

F'każ ta' iġestjoni aċċidentali, fittex parir mediku mill-ewwel u uri l-fuljett ta' tagħrif jew it-tikketta lit-tabib. M'għandux isir ikel, xorb, jew tipjip waqt li jkun qed jiġi ttrattat il-kelb.

It-tfal m'għandux ikollhom kuntatt mill-qrib ma' klieb trattati, ippurgar jew rimettar ta' klieb ittrattati.

##### Jistgħu jingħataw medikazzjonijiet oħra waqt li l-kelb tiegħi jkun qed jiehu Masivet?

Jeżistu ċerti mediċini li m'għandekx tagħtihom lill-kelb tiegħek waqt it-trattament għaliex flimkien, jistgħu jikkawżaw effetti avversi serji.



L-użu simultanju ta' sustanzi oħra b'livell għoli ta' twaħħil mal-proteini jista' jikkompeti mat-twaħħil ta' masitinib u b'hekk jikkawża effetti avversi.

L-użu simultanju ta' sustanzi li jiġu metabolizzati minn isoformi CYP450 jista' jirriżulta f'livelli iżjed għoljin jew iżjed baxxi fil-plażma ta' masitinib jew ta' dawg is-sustanzi.

Għid lill-veterinarju tiegħek dwar il-medicini kollha, inklużi l-prodotti li tixtrihom mingħajr riċetta, li beħsiebek tagħti lill-kelb tiegħek.

L-effikaċja ta' Masivet tista' tkun imnaqqsa fi klieb ittrattati qabel bil-kemjoterapija u/jew bir-radjuterapija. Ma hija disponibbli l-ebda informazzjoni dwar *cross-resistance* li jista' jkun hemm ma' prodotti ċitostatiċi oħra.

#### **Doża eċċessiva:**

Id-doża ta' kuljum rakkomandata ta' 12.5 mg/kilogramm ta' piż tal-ġisem tikkorrispondi għad-Doża Massima Tollerata (MTD).

L-organi fil-mira prinċipali tat-tossicità fil-klieb huma l-apparat gastrointestinali, is-sistema ematopoetika, il-kliwi u l-fwied.

F'każ ta' episodji avversi wara doża eċċessiva, it-trattament għandu jitwaqqaf sar-riżoluzzjoni, u mbagħad jitkompla fil-livell tad-doża terapewtika rakkomandata. Ikkuntattja lill-veterinarju tiegħek.

### **13. PREKAWZJONIJIET SPEĊJALI GĦAR-RIMI TA' PRODOTTI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI, JEKK HEMM BŻONN**

Il-medicini m'għandhomx jintremew mal-ilma tad-dranagġ jew mal-iskart domestiku. Staqsi lill-veterinarju dwar kif għandek tarmi medicini li m'għandekx bżonn. Dawn il-mizuri jgħinu għall-protezzjoni tal-ambjent.

### **14. DATA META ĠIE APPROVAT L-AHHAR DAN IL-FULJETT TA' TAGHRIF**

Informazzjoni dettaljata dwar din il-medicina tinsab fuq il-websajt tal-Aġenzija Ewropea għall-Medicini <http://www.ema.europa.eu>.

### **15. TAGHRIF IEHOR**

Għat-trattament tal-annimali biss.

Il-pilloli huma disponibbli f'pakketti ta' 30 pillola.

Masivet huwa medicina bir-riċetta li tintuża għat-trattament ta' tumuri tal-*mast cell* fil-klieb. It-tumuri tal-*mast cell* huma proliferazzjonijiet kanċerużi tal-*mast cells*. Hija marda eterogenea li tista' tkun relattivament innocenti jew malinna b'mod aggressiv. F'ċerti ċirkustanzi, it-tumuri tal-*mast cell* jistgħu jkunu ta' theddida għall-hajja tal-kelb tiegħek. Masivet jista' jtawwal iż-żmien qabel ma jimxi t-tumur.

#### **Informazzjoni speċjali għall-veterinarju**

Il-klieb għandhom jiġu mmonitorjati b'attenzjoni u għandu jintuża ġudizzju professjonali biex tiġi stabbilita l-htieġa għal tnaqqis fid-doża f'każ li jista' jkun hemm reazzjonijiet avversi sinifikanti.

#### Monitoraġġ tal-funzjoni renali

Il-funzjoni renali għandha tiġi mmonitorjata adegwament kull xahar permezz ta' testijiet tal-awrina bid-dipstikk.

F'każ ta' riżultati semikwantitattivi pożittivi bid-dipstikk (proteina  $\geq$  30 mg/dl), għandha titwettaq analiżi kimika tal-awrina biex jiġi stabbilit il-proporzjon tal-*urinary protein creatinine* (UPC), u kampjun tad-demmi sabiex jitkejlu l-kreatinina, l-albumina u l-*blood urea nitrogen* (BUN)

Jekk il-proporzjon tal-UPC ikun  $> 2$ , jew il-kreatinina tkun  $> 1.5$  il-limitu ta' fuq tan-normal (ULN), jew l-albumina tkun  $< 0.75$  il-limitu ta' taht tan-normal (LLN) jew il-blood urea nitrogen (BUN)  $> 1.5$  ULN, it-trattament għandu jiġi mwaqqaf.

#### Monitoraġġ tas-sindromu tat-telf ta' Proteina

Kull xahar għandu jitwettaq test tal-awrina bid-dipstikk. F'każ ta' riżultati semikwantitattivi pożittivi tad-dipstikk (proteina  $\geq 30$  mg/dL), għandha ssir analiżi kimika tal-awrina biex jiġi stabbilit il-proporzjon tal-urinary protein creatinine (UPC).

Kull xahar għandu jsir kejl tal-albumina fid-demem.

- Jekk il-proporzjon tal-UPC ikun  $> 2$  jew l-albumina tkun  $< 0.75$  il-limitu ta' taht tan-normal (LLN), it-trattament għandu jiġi interrott sakemm il-valuri tal-albumina u tal-UPC ikunu reġġhu lura għall-valur tal-limitu (proporzjon UPC  $< 2$  u albumina  $> 0.75$  LLN), it-trattament imbagħad ikun jista' jitkompla bl-istess doża.
- Jekk xi wiehed minn dawn l-episodji (proporzjon UPC  $> 2$  jew albumina  $< 0.75$  LLN) jsehh għat-tieni darba, it-trattament għandu jitwettaq b' mod permanenti.

#### Anemija u / jew emolisi

Il-klieb għandhom jiġu mmonitorjati b'attenzjoni għal sinjali ta' anemija (emolitika). F'każ ta' sinjali kliniċi ta' anemija jew emolisi, għandhom jiġu mkejla l-emoglobina, il-bilirubina libera u l-haptoglobina u għandu jitwettaq għadd taċ-ċelloli tad-demem (inklużi r-retikuloċiti).

It-trattament għandu jitwettaq fil-każ ta':

- Anemija emolitika, jiġifieri emoglobina  $< 10$  g/dL u emolisi, jiġifieri bilirubina libera  $> 1.5$  ULN u haptoglobina  $< 0.1$  g/dL,
- Anemija minhabba nuqqas ta' riġenerazzjoni, jiġifieri emoglobina  $< 10$  g/dL u retikuloċiti  $< 80,000/\text{mm}^3$ .

#### Tossiċità tal-fwied (zieda fl-ALT jew fl-AST), newtopenija

Fil-każ ta' zieda fl-ALT jew fl-AST ta'  $> 3$  ULN, tnaqqis fl-għadd ta' newtrofili  $< 2000/\text{mm}^3$  jew kwalunkwe episodju avversi serju iehor, it-trattament għandu jiġi modifikat kif ġej:

Mal-ewwel inċidenza, it-trattament għandu jiġi interrott sar-riżoluzzjoni, imbagħad jitkompla bl-istess livell ta' doża;

Mat-tieni inċidenza tal-istess episodju, it-trattament għandu jiġi interrott sar-riżoluzzjoni; it-trattament imbagħad għandu jitkompla b'doża mnaqqa ta' 9 mg/kilogramm ta' piż tal-ġisem kuljum;

Mat-tielet inċidenza tal-istess episodju, it-trattament għandu jiġi interrott sar-riżoluzzjoni; it-trattament imbagħad għandu jitkompla b'doża iżjed imnaqqa għal 6 mg/kg kuljum;

It-trattament għandu jitwettaq jekk xorta jkun hemm reazzjonijiet avversi severi bid-doża ta' 6 mg/kg kuljum.

**Sommarju tal-limiti massimi għal valutazzjonijiet tal-laboratorju li jirriżultaw f'kontra-indikazzjoni jew modifika tat-trattament (interruzzjoni, tnaqqis fid-doża jew twaqqif)**

<b>ĠESTJONI TAT-TOSSICITÀ FIL-FWIED (ALT jew AST)</b>			
<b>Kontra-indikazzjoni</b>	<b>Interruzzjoni tat-trattament</b>	<b>Tnaqqis fid-doża</b>	<b>Twaqqif tat-trattament</b>
> 3 ULN	> 3ULN (l-ewwel darba)	> 3 ULN (it-tieni/tielet darba)	> 3ULN (ir-raba' darba)
<b>ĠESTJONI TAN-NEWTROPENIJA (għadd ta' newtrofili)</b>			
<b>Kontra-indikazzjoni</b>	<b>Interruzzjoni tat-trattament</b>	<b>Tnaqqis fid-doża</b>	<b>Twaqqif tat-trattament</b>
< 2000 /mm <sup>3</sup>	< 2000 /mm <sup>3</sup> (l-ewwel darba)	< 2000 /mm <sup>3</sup> (it-tieni/tielet darba)	< 2000 /mm <sup>3</sup> (ir-raba' darba)
<b>ĠESTJONI TAS-SINDROMU TAT-TELF TA' PROTEINA (Albuminemija u/jew UPC)</b>			
<b>Kontra-indikazzjoni</b>	<b>Interruzzjoni tat-trattament</b>	<b>Tnaqqis fid-doża</b>	<b>Twaqqif tat-trattament</b>
Albumina < 1 LLN jew UPC > 2	Albumina < 0.75 LLN jew UPC >2 (l-ewwel darba)	Ma japplikax	Albumina < 0.75 LLN jew UPC > 2 (it-tieni darba)
<b>ĠESTJONI TAL-ANEMIJA EMOLITIKA U TAL-ANEMIJA MINHABBA NUQQAS TA' RIĠENERAZZJONI (emoglobina, bilirubina, haptoglobina, retikuloċiti)</b>			
<b>Kontra-indikazzjoni</b>	<b>Interruzzjoni tat-trattament</b>	<b>Tnaqqis fid-doża</b>	<b>Twaqqif tat-trattament</b>
Emoglobina < 10g/dL	Ma japplikax	Ma japplikax	Emoglobina < 10g/dL u jew bilirubina libera > 1.5 ULN u haptoglobina < 0.1g/dl jew retikuloċiti < 80,000/mm <sup>3</sup>

**Aġġustament fid-doża**

Id-doża ta' kuljum rakkomandata ta' 12.5 mg/kg ta' piż tal-ġisem tikkorrispondi mad-Doża Massima Tollerata (MTD) derivata mill-istudji dwar l-effett tossiku minn doži ripetuti fi klieb Beagle b'saħħithom. Fil-każ tar-reazzjonijiet avversi, id-doži jistgħu jitnaqqsu għal doži darba kuljum ta' 9 mg/kilogramm ta' piż tal-ġisem (medda 7.5 – 10.5 mg/kg) jew 6 mg/kilogramm ta' piż tal-ġisem (medda 4.5 – 7.5 mg/kg) skont it-tabelli ta' hawn isfel.

**9 mg** għal kull kilogramm ta' piż tal-ġisem

Piż tal-ġisem tal-kelb f'kg		Numru ta' pilloli kuljum			Doża mg/kg	
		50 mg	-	150 mg	piż ta' taħt	piż ta' fuq
≥ 15.0	19.4	-	-	1	10.0	7.7
> 19.4	25.0	1	u	1	10.3	8.0
> 25.0	30.6	2	u	1	10.0	8.2
> 30.6	36.1	-	-	2	9.8	8.3
> 36.1	41.7	1	u	2	9.7	8.4
> 41.7	47.2	2	u	2	9.6	8.5
> 47.2	52.8	-	-	3	9.5	8.5
> 52.8	58.3	1	u	3	9.5	8.6
> 58.3	63.9	2	u	3	9.4	8.6
> 63.9	69.4	-	-	4	9.4	8.6
> 69.4	75.0	1	u	4	9.4	8.7
> 75.0	80.6	2	u	4	9.3	8.7

**6 mg** għal kull kilogramm ta' piż tal-ġisem

Piż tal-ġisem tal-kelb f'kg		Numru ta' pilloli kuljum			Doża mg/kg	
		50 mg	-	150 mg	piż ta' taħt	piż ta' fuq
≥ 15.0	20.8	2	-	-	6.6	4.8
> 20.8	29.2	-	-	1	7.2	5.1
> 29.2	37.5	1	u	1	6.9	5.3
> 37.5	45.8	2	u	1	6.7	5.5
> 45.8	54.2	-	-	2	6.5	5.5
> 54.2	62.5	1	u	2	6.5	5.6
> 62.5	70.8	2	u	2	6.4	5.6
> 70.8	79.2	-	-	3	6.4	5.7
> 79.2	-	1	u	3	6.3	-