

**LISA I**

**RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE**

## 1. VETERINAARRAVIMI NIMETUS

MASIVET 50 mg, õhukese polümeerkattega tabletid koertele.

MASIVET 150 mg, õhukese polümeerkattega tabletid koertele.

## 2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Üks õhukese polümeerkattega tablett sisaldab:

### Toimeaine:

50 mg masitiniibi (vastab 59,6 mg masitiniibmesülaadile).

150 mg masitiniibi (vastab 178.9 mg masitiniibmesülaadile).

### Abiained:

Abiainete terviklik loetelu on esitatud punktis 6.1.

## 3. RAVIMVORM

Õhukese polümeerkattega tablett.

Ümmargune heleoranž õhukese polümeerkattega tablett, mille ühele küljele on pressitud „50“ või „150“ ja teisele küljele ettevõtte logo.

## 4. KLIINILISED ANDMED

### 4.1. Loomaliigid

Koer.

### 4.2. Näidustused, määrates kindlaks vastavad loomaliigid

Kindlaks tehtud muteerunud c-KIT türosiinkinaasi retseptoriga mitteresetseeritavate nuumrakuliste kasvajat (2. või 3. staadium) ravi koertel.

### 4.3. Vastunäidustused

Mitte kasutada tiinetel või lakteerivatel koertel (vt punkt 4.7).

Mitte kasutada alla 6 kuu vanustel või vähem kui 4 kg kaaluvatel koertel.

Mitte kasutada maksapuudulikkusega koertel, defineeritud kui AST või ALT  $> 3 \times$  normi ülemine piir (ULN).

Mitte kasutada neerufunktsiooni häirega koertel, defineeritud kui uriini valgu-kreatiini (UPC) suhe  $> 2$  või albumiin  $< 1 \times$  normi alumine piir (LLN).

Mitte kasutada aneemiaga koertel (hemoglobiin  $< 10$  g/dl).

Mitte kasutada neutropeeniaga koertel, defineeritud kui absoluutne neutrofiilide arv  $< 2000/\text{mm}^3$ .

Mitte kasutada, kui esineb ülitundlikkust toimeaine või ravimi mis tahes abiaine suhtes.

#### 4.4. Erihoiatused iga loomaliigi kohta

Iga kirurgiliselt ravitava nuumrakulise kasvaja puhul on esimeseks ravivalikuks lõikus. Masitiniibravi tuleb kasutada ainult mitteresetseeritavate nuumrakuliste kasvajate korral, millel esineb muteerunud c-KIT türosiinkinaasi retseptori ekspressioon. Muteerunud c-KIT türosiinkinaasi retseptori olemasolu tuleb enne ravi kinnitada (vt ka punkt 5.1).

#### 4.5. Erihoiatused

##### Erihoiatused kasutamisel loomadel

Koeri tuleb hoolikalt jälgida ja vajaduse korral annust kohandada või ravi lõpetada.

##### Neerufunktsiooni jälgimine

Neerufunktsiooni tuleb iga kuu jälgida kasutades ribatete.

Positiivse semikvantitatiivse ribatesti tulemuse korral (valk  $\geq 30$  mg/dl) tuleb teha uriini analüüs, et määrata uriini valgu-kreatiniini (UPC) suhe, ja võtta vereproov, et määrata kreatiniin, albumiin ja vere uurea lämmastik (BUN).

Kui UPC suhe on  $> 2$  või kreatiniin on  $> 1,5 \times$  normi ülemine piir (ULN) või albumiin on  $< 0,75 \times$  normi alumine piir (LLN) või vere uurea lämmastik (BUN) on  $> 1,5 \times$  ULN, katkestage ravi.

##### Valgukaotuse sündroomi jälgimine

Tehke iga kuu uriini ribatest. Positiivse semikvantitatiivse ribatesti korral (valk  $\geq 30$  mg/dl) tehke uriini analüüs, et määrata uriini valgu-kreatiniini (UPC) suhe.

Mõõtke iga kuu vere albumiinisaldust.

- Kui UPC suhe on  $> 2$  või albumiin  $< 0,75 \times$  normi alumine piir (LLN), tuleb ravi katkestada, kuni albumiini ja UPV väärtused on jõudnud piirväärtuseni (UPC väärtus  $< 2$  ja albumiin  $> 0,75 \times$  LLN), siis võib ravi jätkata sama annusega.
- Kui üks neis sündmustest (UPC väärtus  $> 2$  või albumiin  $< 0,75 \times$  LLN) esineb teist korda, tuleb ravi lõplikult katkestada.

##### Aneemia ja/või hemolüüs

Koeri tuleb tähelepanelikult jälgida (hemolüütilise) aneemia nähtude suhtes. Aneemia või hemolüüsi kliiniliste nähtude korral tuleb mõõta hemoglobiini, vaba bilirubiini ja haptoglobiini ning vererakkude (sealhulgas retikulotsüütide) arvu.

Ravi tuleb katkestada järgmistel juhtudel.

- Hemolüütiline aneemia, st hemoglobiin  $< 10$  g/dl, hemolüüs, st vaba bilirubiin  $> 1,5 \times$  ULN. haptoglobiin  $< 0,1$  g/dl.
- Aneemia regeneratsiooni vähesuse tõttu, st hemoglobiin  $< 10$  g/dl ja retikulotsüüte  $< 80\,000/\text{mm}^3$ .

##### Maksatoksilisus (ALT või AST tõus), neutropeenia

Kui ALT või AST tõusevad  $> 3 \times$  ULN, neutrofiilide arv väheneb  $< 2000/\text{mm}^3$  või esinevad muud rasked kõrvaltoimed, tuleb ravi muuta järgmiselt.

Esimene kord tuleb ravi katkestada kuni lahenemiseni, seejärel jätkata sama annusega;

sama sündmuse teisel esinemiskorral tuleb ravi katkestada kuni lahenemiseni, seejärel tuleb ravi jätkata vähendatud annusega 9 mg kehamassi kg kohta päevas;

sama sündmuse kolmandal esinemiskorral tuleb ravi katkestada kuni lahenemiseni, seejärel tuleb ravi jätkata veelgi vähendatud annusega 6 mg kehamassi kg kohta päevas.

Ravi tuleb lõpetada, kui rasked kõrvaltoimed esinevad ka annuse 6 mg/kg päevas korral.

##### Teised ettevaatusabinõud

Ravi tuleb lõplikult katkestada neerutoksilisuse korral, kui tekib immunoloogiliselt vahendatud hemolüütiline aneemia (IMHA) ja/või aneemia regeneratsiooni vähesuse tõttu ning kui raske neutropeenia ja/või raske kõhulahtisus ja/või raske oksendamine püsivad pärast annuse vähendamist.

Koeri ei tohi ravi ajal kasutada tõuaretuseks.

**Kokkuvõte laboratoorsete analüüside piirväärtustest, mis on ravi vastunäidustuseks või põhjustavad ravi muutmist (katkestamist, annuse vähendamist, lõpetamist)**

<b>Maksatoksilisus (ALT või AST)</b>			
<b>Vastunäidustus</b>	<b>Ravi katkestamine</b>	<b>Annuse vähendamine</b>	<b>Ravi lõpetamine</b>
> 3 ULN	> 3 ULN (1. kord)	> 3 ULN (2. või 3. kord)	> 3 ULN (4. kord)
<b>Neutropeenia (neutrofiilide arv)</b>			
<b>Vastunäidustus</b>	<b>Ravi katkestamine</b>	<b>Annuse vähendamine</b>	<b>Ravi lõpetamine</b>
< 2000/mm <sup>3</sup>	< 2000/mm <sup>3</sup> (1. kord)	< 2000/mm <sup>3</sup> (2. või 3. kord)	< 2000/mm <sup>3</sup> (4. kord)
<b>Valgu kaotuse sündroom (albumineemia ja/või UPC)</b>			
<b>Vastunäidustus</b>	<b>Ravi katkestamine</b>	<b>Annuse vähendamine</b>	<b>Ravi lõpetamine</b>
Albumiin < 1 LLN või UPC > 2	Albumiin < 0,75 LLN või UPC > 2 (1. kord)	Ei rakendata	Albumiin < 0,75 LLN või UPC > 2 (2. kord)
<b>Hemolüütiline ja aregeneratiivne aneemia (hemoglobiin, bilirubiin, haptoglobiin, retikulotsüüdid)</b>			
<b>Vastunäidustus</b>	<b>Ravi katkestamine</b>	<b>Annuse vähendamine</b>	<b>Ravi lõpetamine</b>
Hemoglobiin < 10 g/dl	Ei rakendata	Ei rakendata	Hemoglobiin < 10 g/dl ja kas vaba bilirubiin > 1,5 ULN ja haptoglobiin < 0,1 g/dl või retikulotsüüdid < 80 000/mm <sup>3</sup>

**Antud veterinaarravimit loomadele manustava isiku poolt rakendatavad spetsiaalsed ettevaatusabinõud**

Korduv nahakontakt masitiniibiga võib mõjutada naiste fertiilsust ja põhjustada loote arengu häireid. Masiveti toimeaine võib põhjustada naha sensibilisatsiooni.

- Vältige nahakontakti ravitavate koerte väljaheite, uriini ja oksega.
- Kandke ravitavate koerte okset, uriini või väljaheiteid koristades kaitsekindaid.
- Kui purunenud tabletid, ravitavate koerte okse, uriini või väljaheite satuvad nahale, loputage nahka kohe rohke veega.

Masiveti toimeaine võib põhjustada tugevat silmaärritust ja raskeid silmakahjustusi.

- Vältige Masiveti sattumist silma.
- Ärge puudutage silmi enne kinnaste äravõtmist ja minemaviskamist ning käte põhjalikku pesemist.
- Kui ravim satub silma, loputage silma kohe rohke veega.

Inimesed, kes on masitiniibi suhtes ülitundlikud, peaksid kokkupuudet selle veterinaarravimiga vältima.

Preparaadi juhuslikul allaneelamisel pöörduda viivitamatult arsti poole ja näidata pakendi infolehte või pakendi etiketti. Koera ravides ei tohi süüa, juua ega suitsetada.

Lapsed ei tohi kokku puutuda ravitavate koerte, nende väljaheidete ega oksega.

#### 4.6. Kõrvaltoimed (sagedus ja tõsidus)

##### Väga sage

- Kerged kuni mõõdukad gastrointestinaalsed reaktsioonid (kõhulahtisus ja oksendamise), mis kestavad keskmiselt vastavalt ligikaudu 21 ja 9 päeva.
- Kerge või mõõdukas alopeetsia keskmise kestusega ligikaudu 26 päeva.

##### Sage

- Raske neerutoksilisus võib esineda koertel, kellel on ravi algul neeruhäired (sealhulgas vere kõrge kreatiniinisaldus või proteiinuuria).
- Mõõdukas kuni raske aneemia (aplastiline/hemolüütiline) keskmise kestusega ligikaudu 7 päeva.
- Valgu kaotuse sündroom (peamiselt seerumi albumiinisalduse vähenemisest).
- Kerge või mõõdukas neutropeenია keskmise kestusega ligikaudu 24 päeva.
- Aminotransferaaside (ALT või AST) tõus keskmise kestusega ligikaudu 29 päeva.

Konkreetsed meetmed ülaltoodud reaktsioonide puhul on esitatud punktis 4.5.

Muud sageli täheldatud kõrvaltoimed olid enamikel juhtudel kerged või mõõdukad.

- Letargia ja asteenia keskmise kestusega vastavalt ligikaudu 8 ja 40 päeva.
- Söögiisu vähenemine või anoreksia keskmise kestusega vastavalt ligikaudu 45 päeva ja 18 päeva.
- Kõha (keskmise kestus 23 päeva).
- Lümfadenopaatia (keskmise kestus 47 päeva).
- Tursed (keskmise tursete kestus oli 7 päeva).
- Lipoom (keskmise kestus 53 päeva).

Tavapäraselt defineeritakse kõrvaltoimete esinemise sagedust alljärgnevalt:

- väga sage (rohkem kui 1-l loomal 10-st avaldub/avalduvad ühe ravikuuri jooksul kõrvaltoime(d))
- sage (rohkem kui 1-l, kuid vähem kui 10-l loomal 100-st)

#### 4.7. Kasutamine tiinuse, laktatsiooni või munemise perioodil

Mitte kasutada tiinetel või imetavatel koertel (vt punkt 4.3). Laboratoorsed uuringud rottidel on näidanud tõendeid emasloomade fertiilsuse häirete kohta annuses 100 mg/kg päevas, embrüotoksilisuse ja arengutoksilisuse kohta annuses üle 30 mg/kg päevas. Küülikute uuring embrüotoksilisust või arengutoksilisust ei näidanud.

#### 4.8. Koostoimed teiste ravimitega ja teised koostoimed

*In vitro* testid inimese mikrosoomidega näitavad, et samaaegne ravi koos ainetega, mida metaboliseerivad CYP450 isovormid, võib põhjustada kas masitiniibi või nende ainete suuremaid või väiksemaid sisaldusi plasmas. Koerte kohta vastav teave puudub. Seetõttu tuleb olla ettevaatlik masitiniibi ja muude ravimite kooskasutamisel.

Samaaegne muude ravimite kasutamine, mis seonduvad suures osas valkudega, võib konkureerida masitiniibi seondumisega ja põhjustada sellega kõrvaltoimeid.

Masiveti tõhusus võib olla vähenenud koertel, kes on varem saanud kemoteraapiat ja/või radioteraapiat. Teave seoses võimaliku ristiresistentsusega teiste tsütostaatiliste ravimitega ei ole kättesaadav.

#### 4.9. Annustamine ja manustamisviis

Suukaudne manustamine.

Soovitav annus on 12,5 mg/kg (annuse ulatus 11–14 mg/kg) üks kord päevas, nagu näidatud alltoodud tabelis.

Koertele kehamassiga alla 15 kg ei ole täpne annustamine alati võimalik. Neid koeri võib ravida kas 50, 100 või 150 mg annusega, kui soovitakse saavutada annust 11–14 mg kehamassi kg kohta.

Tabletid tuleb manustada tervelt ja neid ei tohi poolitada, purustada ega jahvatada. Kui pärast närimist sülitab koer katkise tableti välja, tuleb see hävitada.

Tablette tuleb alati manustada ühtmoodi, koos toiduga.

12,5 mg kehamassi kg kohta		Tablettide arv päevas		Annus mg/kg		
Koera kehamass kg		50 mg	150 mg	väikse m mass	suurem mass	
≥ 15	18	1	+	1	13,7	11,1
> 18	22	2	+	1	13,9	11,4
> 22	26			2	13,6	11,5
> 26	30	1	+	2	13,5	11,7
> 30	34	2	+	2	13,3	11,8
> 34	38			3	13,2	11,8
> 38	42	1	+	3	13,2	11,9
> 42	46	2	+	3	13,1	12,0
> 46	50			4	13,0	12,0
> 50	54	1	+	4	13,0	12,0
> 54	58	2	+	4	13,0	12,1
> 58	62			5	12,9	12,1
> 62	66	1	+	5	12,9	12,1
> 66	70	2	+	5	12,9	12,1
> 70	74			6	12,9	12,2
> 74	78	1	+	6	12,8	12,2
> 78		2	+	6	12,8	

Kui tablett regurgiteeritakse või oksendatakse välja 10 minuti jooksul pärast manustamist, tuleb ravi korrata. Kui tablett regurgiteeritakse või oksendatakse välja rohkem kui 10 minuti jooksul pärast manustamist, ei tohi ravi korrata.

Ravi tuleb üle vaadata 4 kuni 6 nädala pärast, et hinnata algset vastust. Ravi kestus sõltub ravivastusest. Ravi tuleb jätkata stabiilse haiguse korral, st staatilise, osalise või täieliku kasvaja vastuse korral, kui ravim on piisavalt hästi talutav. Kasvaja progresseerumise korral ei ole ravi tõenäoliselt edukas ja tuleb üle vaadata.

### **Annuse vähendamine, ravi katkestamine ja ravi lõpetamine**

Koeri tuleb hoolikalt jälgida ja kasutada professionaalset hinnangut, et määrata kindlaks annuse vähendamise vajadus võimalike oluliste kõrvaltoimete korral (vt punkt 4.5). Annuseid saab vähendada 9 mg/kg-ni (ulatus 7,5–10,5 mg/kg) või 6 mg/kg-ni (ulatus 4,5–7,5 mg/kg) alltoodud tabelite järgi.

Kliiniliste uuringute jooksul vähendati päevast annust **kõrvalnähtude tõttu** ligikaudu 16%-l ravitud koertest, peamiselt transaminaaside sisalduse tõusu tõttu.

**9 mg** kehamassi kg kohta üks kord päevas alltoodud tabeli järgi.

Koera kehamass kg		Tablettide arv päevas			Annus mg/kg	
		50 mg		150 mg	väikse m mass	suure m mass
≥ 15,0	19,4			1	10,0	7,7
> 19,4	25,0	1	+	1	10,3	8,0
> 25,0	30,6	2	+	1	10,0	8,2
> 30,6	36,1			2	9,8	8,3
> 36,1	41,7	1	+	2	9,7	8,4
> 41,7	47,2	2	+	2	9,6	8,5
> 47,2	52,8			3	9,5	8,5
> 52,8	58,3	1	+	3	9,5	8,6
> 58,3	63,9	2	+	3	9,4	8,6
> 63,9	69,4			4	9,4	8,6
> 69,4	75,0	1	+	4	9,4	8,7
> 75,0	80,6	2	+	4	9,3	8,7

**6 mg** kehamassi kg kohta üks kord päevas alltoodud tabeli järgi.

Koera kehamass kg		Tablettide arv päevas			Annus mg/kg	
		50 mg		150 mg	väikse m kaal	suure m kaal
≥ 15,0	20,8	2			6,6	4,8
> 20,8	29,2			1	7,2	5,1
> 29,2	37,5	1	+	1	6,9	5,3
> 37,5	45,8	2	+	1	6,7	5,5
> 45,8	54,2			2	6,5	5,5
> 54,2	62,5	1	+	2	6,5	5,6
> 62,5	70,8	2	+	2	6,4	5,6
> 70,8	79,2			3	6,4	5,7
> 79,2		1	+	3	6,3	

#### 4.10. Üleannustamine (sümptomid, esmaabi, antidoodid), vajadusel

Soovitatav ööpäevane annus 12,5 mg kehamassi kg kohta vastab suurimale talutavale annusele (MTD), mis saadi korduvate annuste toksilisuse uuringutes tervetel Beagle'i koertel.

Üleannustamise nähte täheldati tervetel koertel läbi viidud uuringutes, keda oli ravitud 39 nädalat annustega, mis ligikaudu 2 korda ületasid soovitatava annuse (25 mg masitiniibi); koertel, keda oli ravitud 13 nädalat ja 4 nädalat annustega, mis ligikaudu 3 korda ületasid soovitatava annuse (41,7 mg masitiniibi); ja koertel, keda oli ravitud 4 nädalat annustega, mis ligikaudu 10 korda ületasid soovitatava annuse (125 mg masitiniibi). Toksilisuse peamised sihtorganid koertel on gastrointestinaaltrakt, hematopoeetiline süsteem, neerud ja maks.

Üleannustamise järel tekkinud kõrvaltoimete puhul tuleb ravi katkestada kuni nende lahenemiseni ja seejärel uuesti alustada soovitatava terapeutilise annusega.

#### 4.11. Keelujad

Ei rakendata.

### 5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

Farmakoterapeutiline rühm: proteiin-türosiinkinaasi inhibiitor,  
ATCvet kood: QL01XE90.

#### 5.1. Farmakodünaamilised omadused

Masitiniib on proteiin-türosiinkinaasi inhibiitor, mis *in vitro* inhibeerib tugevalt ja selektiivselt c-Kit retseptori muteerunud vormi jukstamembraani (JM) piirkonnas. Ta inhibeerib ka trombotsüütidest pärineva kasvufaktori (PDGF) retseptorit ja fibroblastide kasvufaktori retseptorit (FGFR3).

Pöördelises kliinilises väliuuringus raviti erinevat tõugu koeri vanuses kaks kuni seitseteist aastat juhuslikkuse alusel Masivetiga annuses 12,5 mg/kg või platseeboga. Muteerunud türosiinkinaasi c-KIT retseptoriga mitteresetseeritavate nuumrakuliste 2. või 3. staadiumi kasvajatega koertel näitas ravi Masivetiga oluliselt pikemat aega kasvaja progresseerumiseni (TTP) (keskmiselt 241 päeva) võrreldes platseeboga (83 päeva). Vastus masitiniibravile väljendus stabiilse haigusena, st staatilise, osalise või täieliku vastusena.

Masitiniibravi tuleb kasutada ainult mitteresetseeritavate nuumrakuliste kasvajate korral, millel esineb muteerunud c-KIT türosiinkinaasi retseptori ekspressioon. Muteerunud türosiinkinaasi c-KIT retseptori olemasolu tuleb enne ravi kinnitada.

#### 5.2. Farmakokineetilised omadused

Pärast suukaudset manustamist koertele annuses 11,2 mg kehamassi kg kohta ( $\pm 0,5$  mg) imendub masitiniib kiiresti ja maksimaalse kontsentratsiooni saavutamise aeg ( $T_{max}$ ) on ligikaudu 2 tundi. Eliminatsiooni poolväärtusaeg ( $t_{1/2}$ ) on ligikaudu 3–6 tundi. Masitiniib seondub plasmavalkudega ligikaudu 93% ulatuses.

Masitiniib metaboliseerub peamiselt N-dealküülimise teel. Eritumine toimub sapiga.

### 6. FARMATSEUTILISED ANDMED

#### 6.1. Abiainete loetelu

Mikrokristalne tselluloos,  
povidoon K30,  
seamaksapulber,  
krospovidoon,  
magneesiumstearaat.

Tableti kate:  
makrogool 3350,  
polüvinüülalkohol,  
talk,  
titaandioksiid (E171),  
päikeseloojangukollane (E110) alumiiniumlakk.



## **6.2. Sobimatus**

Ei rakendata.

## **6.3. Kõlblikkusaeg**

Müügipakendis veterinaarravimi kõlblikkusaeg: 3 aastat

## **6.4. Säilitamise eritingimused**

Hoida pudel tihedalt suletuna.

## **6.5. Vahetu pakendi iseloomustus ja koostis**

Valge HDPE-pudel, mis on suletud termosulguva kilega ja kaetud lapsekindla korgiga.

30 ml pudel sisaldab 30 Masivet 50 mg õhukese polümeerikattega tabletti.

40 ml pudel sisaldab 30 Masivet 50 mg õhukese polümeerikattega tabletti.

60 ml pudel sisaldab 30 Masivet 150 mg õhukese polümeerikattega tabletti.

## **6.6. Erinõuded ettevaatusabinõude osas kasutamata jäänud veterinaarravimite või nende kasutamisest tekkinud jäätmete hävitamisel**

Kasutamata veterinaarravimid või nende jäätmed tuleb hävitada vastavalt kohalikele seadustele.

## **7. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI**

AB Science S.A.

3 avenue George V

75008 Pariis

Prantsusmaa

+33(0)1 4720 0014

+33(0)1 4720 2411

MASIVET@ab-science.com

## **8. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)**

EU/2/08/087/001

EU/2/08/087/002

EU/2/08/087/003

## **9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE / MÜÜGILOA PIKENDAMISE KUUPÄEV**

Esmase müügiloa väljastamise kuupäev: 17/11/2008

Viimase müügiloa pikendamise kuupäev:

## **10. TEKSTI ÜLEVAATAMISE KUUPÄEV**

Täpne teave selle ravimi kohta on Euroopa Raviameti kodulehel <http://www.ema.europa.eu/>.

## **MÜÜGI, TARNIMISE JA/VÕI KASUTAMISE KEELD**

Ei rakendata.

## **LISA II**

- A. BIOLOOGILIS(T)E TOIMEAINE(TE) TOOTJA, KES VASTUTAB RAVIMIPARTII VÄLJASTAMISE EEST**
- B. TINGIMUSED VÕI PIIRANGUD TARNIMISE JA KASUTAMISE OSAS**
- C. RAVIMJÄÄKIDE PIIRNORMID**

**A. BIOLOOGILISTE TOIMEAINETE TOOTJA, KES VASTUTAB  
RAVIMIPARTII VÄLJASTAMISE EEST**

Ravimipartii väljastamise eest vastutavate tootja nimi ja aadress

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

**B. TINGIMUSED VÕI PIIRANGUD TARNIMISE JA KASUTAMISE OSAS**

Retsepti alusel väljastatav veterinaarravim.

**C. RAVIMJÄÄKIDE PIIRNORMID**

Ei kohaldata.

**LISA III**  
**PAKENDI MÄRGISTUS JA PAKENDI INFOLEHT**

## **A. PAKENDI MÄRGISTUS**

**VÄLISPAKENDIL VÕI SELLE PUUDUMISEL SISEPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED**

**Pappkarp**

**1. VETERINAARRAVIMI NIMETUS**

MASIVET 50 mg õhukese polümeerkattega tabletid koortele.  
Masitiniib

**2. TOIMEAINE(TE) JA ABIAINETE SISALDUS**

Masitiniib 50 mg

**3. RAVIMVORM**

Õhukese polümeerkattega tablett.

**4. PAKENDI SUURUS**

30 tabletti

**5. LOOMALIIGID**

Koer

**6. NÄIDUSTUS(ED)**

**7. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)**

Enne kasutamist lugeda pakendi infolehte.

**8. KEELUAJAD**

Ei rakendata

**9. ERIHOIATUS(ED), KUI VAJALIK**

Enne kasutamist lugeda pakendi infolehte.

**10. KÕLBLIKKUSAEG**

Kõlblik kuni {kuu/aasta}

**11. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED**

Hoida pudel tihedalt suletuna.

**12. ERINÕUDED ETTEVAATUSABINÕUDE OSAS KASUTAMATA JÄÄNUD  
PREPARAADI VÕI JÄÄTMETE HÄVITAMISEL, KUI NEED ON KEHTESTATUD**

Hävitamine: lugeda pakendi infolehte.

**13. MÄRGE „AINULT VETERINAARSEKS KASUTAMISEKS” NING TINGIMUSED VÕI  
PIIRANGUD TARNIMISE JA KASUTAMISE OSAS, kui need on kohaldatavad**

Ainult veterinaarseks kasutamiseks – retseptiravim.

**14. MÄRGE ”HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS”**

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

**15. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS**

AB Science  
3 avenue George V  
FR-75008  
Pariis  
Prantsusmaa

**16. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)**

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

**17. TOOTJAPOOLNE PARTII NUMBER**

Partii {number}

**MIINIMUMNÕUDED ANDMETE OSAS, MIS PEAVAD OLEMA ÄRA MÄRGITUD  
VÄIKESEL VAHETUL SISEPAKENDIL**

**Pudeli etikett**

**1. VETERINAARRAVIMI NIMETUS**

MASIVET 50 mg, õhukese polümeerkattega tabletid koortele.  
Masitiniib

**2. TOIMEAINE(TE) KOGUS**

Masitiniib 50 mg

**3. PAKENDI SISU KAALU, MAHU VÕI ANNUSTE ARVU JÄRGI**

30 tabletti

**4. MANUSTAMISTEE(D)**

Enne kasutamist lugeda pakendi infolehte.

**5. KEELUAJAD**

Ei rakendata

**6. PARTII NUMBER**

Partii {number}

**7. KÕLBLIKKUSAEG**

Kõlblik kuni {kuu/aasta}

**8. MÄRGE „AINULT VETERINAARSEKS KASUTAMISEKS”**

Ainult veterinaarseks kasutamiseks.



**VÄLISPAKENDIL VÕI SELLE PUUDUMISEL SISEPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED**

**Pappkarp**

**1. VETERINAARRAVIMI NIMETUS**

MASIVET 150 mg õhukese polümeerkattega tabletid koertele.  
Masitiniib

**2. TOIMEAINE(TE) JA ABIAINETE SISALDUS**

Masitiniib 150 mg

**3. RAVIMVORM**

Õhukese polümeerkattega tablett.

**4. PAKENDI SUURUS**

30 tabletti

**5. LOOMALIIGID**

Koer

**6. NÄIDUSTUS(ED)**

**7. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)**

Enne kasutamist lugeda pakendi infolehte.

**8. KEELUAJAD**

Ei rakendata

**9. ERIHOIATUS(ED), KUI VAJALIK**

Enne kasutamist lugeda pakendi infolehte.

**10. KÕLBLIKUSAEG**

Kõlblik kuni {kuu/aasta}

**11. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED**

Hoida pudel tihedalt suletuna.

**12. ERINÕUDED ETTEVAATUSABINÕUDE OSAS KASUTAMATA JÄÄNUD PREPARAADI VÕI JÄÄTMETE HÄVITAMISEL, KUI NEED ON KEHTESTATUD**

Hävitamine: lugeda pakendi infolehte.

**13. MÄRGE „AINULT VETERINAARSEKS KASUTAMISEKS” NING TINGIMUSED VÕI PIIRANGUD TARNIMISE JA KASUTAMISE OSAS, kui need on kohaldatavad**

Ainult veterinaarseks kasutamiseks – retseptiravim.

**14. MÄRGE ”HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS”**

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

**15. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS**

AB Science  
3 avenue George V  
FR-75008  
Pariis  
Prantsusmaa

**16. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)**

EU/2/08/087/002

**17. TOOTJAPUOLNE PARTII NUMBER**

Partii {number}

**MIINIMUMNÕUDED ANDMETE OSAS, MIS PEAVAD OLEMA ÄRA MÄRGITUD  
VÄIKESEL VAHETUL SISEPAKENDIL**

**Pudeli etikett**

**1. VETERINAARRAVIMI NIMETUS**

MASIVET 150 mg, õhukese polümeerkattega tabletid koertele.  
Masitiniib

**2. TOIMEAINE(TE) KOGUS**

Masitiniib 150 mg

**3. PAKENDI SISU KAALU, MAHU VÕI ANNUSTE ARVU JÄRGI**

30 tabletti

**4. MANUSTAMISTEE(D)**

Enne kasutamist lugeda pakendi infolehte.

**5. KEELUAJAD**

Ei rakendata

**6. PARTII NUMBER**

Partii {number}

**7. KÕLBLIKUSAEG**

Kõlblik kuni {kuu/aasta}

**8. MÄRGE „AINULT VETERINAARSEKS KASUTAMISEKS”**

Ainult veterinaarseks kasutamiseks.

## **B. PAKENDI INFOLEHT**

## PAKENDI INFOLEHT

**MASIVET 50 mg, õhukese polümeerkattega tabletid koertele**  
**MASIVET 150 mg, õhukese polümeerkattega tabletid koertele**

### **1. MÜÜGILOA HOIDJA NING, KUI NEED EI KATTU, RAVIMIPARTII VÄLJASTAMISE EEST VASTUTAVA TOOTMISLOA HOIDJA NIMI JA AADDRESS**

Müügiloa hoidja:

AB Science S.A.  
3 avenue George V  
FR-75008 Pariis  
Prantsusmaa

Partii väljastamise eest vastutav tootja:

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

### **2. VETERINAARRAVIMI NIMETUS**

MASIVET 50, mg õhukese polümeerkattega tabletid koertele.  
MASIVET 150, mg õhukese polümeerkattega tabletid koertele.

### **3. TOIMEAINE(D) JA MUUD ABIAINED**

MASIVET on heleoranž ümmargune õhukese polümeerkattega tablett.  
Üks tablett sisaldab kas 50 mg või 150 mg toimeainet masitiniibi. Tablett sisaldab ka värvainena päikeseloojangukollast FCF (E 110) alumiiniumlakki ja titaandioksiidi (E 171).

Tablettidel on märgistus „50“ või „150“ ühel küljel ja ettevõtte logo teisel küljel.

### **4. NÄIDUSTUS(ED)**

Masivet on ette nähtud kindlaks tehtud muteerunud c-KIT türosiinkinaasi retseptoriga mitteresetseeritavate neumrakuliste kasvajatate (2 või 3 staadium) raviks koertel.

### **5. VASTUNÄIDUSTUSED**

Teie koerale ei tohi anda Masiveti, kui:

- ta on tiine või imetab kutsikaid,
- ta on alla 6 kuu vana või kaalub vähem kui 4 kg,
- tal on maksa- või neerupuudulikkus,
- tal on aneemia või neutrofiilide vaegus,
- tal on allergiline reaktsioon Masiveti toimeaine masitiniibi või ravimis sisalduva mis tahes abiaine suhtes.

## 6. KÕRVALTOIMED

### **Kas ma pean ootama, et mu koeral tekivad Masivetiga ravi ajal kõrvalnähtud?**

Nagu iga muu ravim, võib ka Masivet põhjustada kõrvalnähte. Neid võib kõige paremini teile kirjeldada teie loomaarst.

#### Väga sagedased kõrvaltoimed

- Kerged kuni mõõdukad gastrointestinaalsed reaktsioonid (kõhulahtisus ja oksendamine), mis kestavad keskmiselt vastavalt 21 ja 9 päeva.
- Kerge või mõõdukas karvakaotus keskmise kestusega ligikaudu 26 päeva.

#### Sagedased kõrvaltoimed

Teie loomaarst peab võtma kasutusele konkreetsed meetmed järgmiste kõrvalnähtude korral (vt punkt 8).

- Raske neerutoksilisus võib esineda koertel, kellel on ravi algul neeruhäired (sealhulgas vere suur kreatiniinisaldus või proteiinuuria).
- Mõõdukas kuni raske aneemia (aplastiline/hemolüütiline) keskmise kestusega ligikaudu 7 päeva.
- Valgu kaotuse sündroom (peamiselt seerumi albumiini vähenemisest).
- Kerge või mõõdukas neutropeenia keskmise kestusega ligikaudu 24 päeva.
- Aminotransferaaside (ALT või AST) tõus keskmise kestusega ligikaudu 29 päeva.

Muud sageli täheldatud kõrvalnähtud olid enamikel juhtudel kerged või mõõdukad.

- Letargia ja astenia keskmise kestusega vastavalt ligikaudu 8 ja 40 päeva.
- Söögiisu vähenemine või anoreksia keskmise kestusega vastavalt ligikaudu 45 päeva ja 18 päeva.
- Köha (keskmine kestus 23 päeva).
- Lümfadenopaatia (keskmine kestus 47 päeva).
- Tursed (keskmine tursete kestus oli 7 päeva).
- Lipoom (keskmine kestus 53 päeva).

### **Mida ma pean tegema, kui mu koeral esinevad Masivetiga ravi ajal kõrvalnähtud?**

Kui täheldate raskeid kõrvalnähte või muid nähte, mida ei ole käesolevas pakendi infolehes mainitud, palun teatage nendest oma veterinaararstile. Kõrvaltoimete korral võib teie loomaarst otsustada annust vähendada või ravi katkestada.

## 7. LOOMALIIGID

Koer.

## 8. ANNUSTAMINE LOOMALIIGITI, MANUSTAMISTEE(D) JA -MEETOD

Masivet on ette nähtud koertele suukaudseks kasutamiseks ja seda tuleb manustada loomaarsti juhiste järgi. Teie loomaarst räägib teile, milline kogus on teie koerale õige.

Soovitav annus on 12,5 mg/kg (annuse ulatus 11–14 mg/kg) üks kord päevas, nagu näidatud alltoodud tabelis. Koertele kehamassiga alla 15 kg ei ole täpne annustamine alati võimalik. Neid koeri võib ravida kas 50, 100 või 150 mg annustega, kui soovitakse saavutada annust 11–14 mg kehamassi kg kohta.

12,5 mg kehamassi kg kohta		Tablettide arv päevas		Annus mg/kg		
Koera kehakaal kg		50 mg	150 mg	väikse m kaal	suurem kaal	
≥ 15	18	1	+	1	13,7	11,1
> 18	22	2	+	1	13,9	11,4
> 22	26			2	13,6	11,5
> 26	30	1	+	2	13,5	11,7
> 30	34	2	+	2	13,3	11,8
> 34	38			3	13,2	11,8
> 38	42	1	+	3	13,2	11,9
> 42	46	2	+	3	13,1	12,0
> 46	50			4	13,0	12,0
> 50	54	1	+	4	13,0	12,0
> 54	58	2	+	4	13,0	12,1
> 58	62			5	12,9	12,1
> 62	66	1	+	5	12,9	12,1
> 66	70	2	+	5	12,9	12,1
> 70	74			6	12,9	12,2
> 74	78	1	+	6	12,8	12,2
> 78		2	+	6	12,8	

Kui tablett regurgiteeritakse või oksendatakse välja 10 minuti jooksul pärast manustamist, tuleb ravi korrata. Kui tablett regurgiteeritakse või oksendatakse välja enam kui 10 minuti jooksul pärast manustamist, ravi korrata ei tohi.

## 9. SOOVITUSED ÕIGE MANUSTAMISVIISI OSAS

### Kuidas ma pean Masiveti oma koerale manustama ja kui kaua?

Tablette tuleb alati manustada ühtemoodi koos toiduga. Tabletid tuleb manustada tervelt ja neid ei tohi poolitada, purustada ega jahvatada. Kui pärast närimist sülitab koer katkise tableti välja, tuleb see hävitada.

Kui annus jääb vahele, tuleb järgmine planeeritud annus anda juhiste järgi. Ärge suurendage ega kahekordistage annust. Kui koer sai rohkem tablette, kui ette nähtud, võtke ühendust oma loomaarstiga. Ravi kestus sõltub ravivastusest. Ravi tuleb jätkata stabiilse haiguse korral, st staatilise, osalise või täieliku kasvaja vastuse korral, kui ravim on piisavalt hästi talutav. Kasvaja progresseerumise korral ei ole ravi tõenäoliselt edukas ja tuleb üle vaadata.

Ravi tuleb üle vaadata 4 kuni 6 nädala pärast, et hinnata algset vastust. Pikaajaline ravi tuleb läbi viia loomaarsti regulaarse (vähemalt kord kuus) kontrolli all.

## 10. KEELUAJAD

Ei rakendata

## 11. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

Hoida pudel tihedalt suletuna.

Pärast etiketil märgitud kõlblikkusaja lõppu mitte kasutada.

## 12. ERIHOIATUSED

### 12.1. Erihoiatused

#### **Erihoiatused:**

Iga kirurgiliselt ravitava nuumrakulise kasvaja puhul on esimeseks ravivalikuks löikus. Masitiniibravi tuleb kasutada ainult mitteresetseeritavate nuumrakuliste kasvajate korral, millel esineb muteerunud c-KIT türosiinkinaasi retseptori ekspressioon. Muteerunud c-KIT türosiinkinaasi retseptori olemasolu tuleb enne ravi kinnitada.

#### **Erihoiatused kasutamisel loomadel:**

##### **Millised on erihoiatused minu koera jaoks?**

Loomarst peab koera hoolikalt jälgima (vähemalt kord kuus) ja vajaduse korral annust kohandama või ravi lõpetama.

Ravi tuleb lõpetada, kui täheldatakse järgmisi nähte: aneemia, raske neutropeenid, raske neerutoksilisus, maksatoksisilisus ja/või raske kõhulahtisus või oksendamine, mis püsivad pärast annuse vähendamist.

Koeri ei tohi ravi ajal kasutada tõuaretuseks.

Mitte kasutada tiinetel või lakteerivatel koertel.

##### **Millised on spetsiaalsed ettevaatusabinõud, mida peab rakendama Masiveti manustav inimene?**

Korduv nahakontakt masitiniibiga võib mõjutada naiste fertiilsust ja põhjustada loote arengu häireid.

Masiveti toimeaine võib põhjustada naha sensibilisatsiooni.

- Vältige nahakontakti ravitavate koerte väljaheite, uriini ja oksega.
- Kandke ravitavate koerte okset, uriini või väljaheiteid koristades kaitsekindaid.
- Kui purunenud tabletid, ravitavate koerte okse, uriini või väljaheite satuvad nahale, loputage nahka kohe rohke veega.

Masiveti toimeaine võib põhjustada tugevat silmaärritust ja tõsiseid silmade kahjustusi.

- Vältige silma sattumist.
- Ärge puudutage silmi enne kinnaste äravõtmist ja minemaviskamist ning käte põhjalikku pesemist.
- Kui toode satub silma, loputage silma kohe rohke veega.

Inimesed, kes on masitiniibi suhtes ülitundlikud, ei tohi toodet käsitseda.

Preparaadi juhuslikul allaneelamisel tuleb pöörduda viivitamatult arsti poole ja näidata pakendi infolehte või pakendi etiketti. Koera ravides ärge sööge, jooge ega suitsetage.

Lapsed ei tohi kokku puutuda ravitavate koerte, nende väljaheidete ega oksega.

##### **Kas teisi ravimeid võib anda sel ajal, kui mu koer saab Masiveti?**

On olemas mõni ravim, mida te ei tohi ravi ajal koerale anda, sest need võivad koos manustatuna põhjustada raskeid kõrvaltoimeid.

Samaaegne muude ainete kasutamine, mis seonduvad suures osas valkudega, võib konkureerida masitiniibi seondumisega ja põhjustada sellega kõrvaltoimeid.

Samaaegne kasutamine koos ainetega, mida metaboliseerivad CYP450 isovormid, võib põhjustada kas masitiniibi või nende ravimite suuremat või väiksemat sisaldust plasmas.

Rääkige oma loomaarstile kõigist ravimitest, sealhulgas käsimüügiravimitest, mida kavatsete koerale anda.

Masiveti tõhusus võib olla vähenenud koertel, kes on varem saanud keemia- ja/või kiiritusravi. Teave seoses võimaliku ristiresistentsusega teiste sütostaatiliste ravimitega ei ole kättesaadav.

#### **Üleannustamine:**

Soovitav ööpäevane annus 12,5 mg kehamassi kg kohta vastab suurimale talutavale annusele (MTD). Toksilisuse peamised sihtorganid koertel on gastrointestinaaltrakt, hematopoeetiline süsteem, neerud ja maks.



Üleannustamise järel tekkinud kõrvaltoimete puhul tuleb ravi katkestada kuni nende lahenemiseni ja seejärel uuesti alustada soovitatava terapeutilise annusega. Palun võtke ühendust oma veterinaariga.

### **13. ERINÕUDED ETTEVAATUSABINÕUDE OSAS KASUTAMATA JÄÄNUD PREPARAADI VÕI NENDE JÄÄTMETE, KUI NEID TEKIB, HÄVITAMISEL**

Kasutamata jäänud ravimeid ega jäätmematerjali ei tohi ära visata kanalisatsiooni kaudu ega koos olmejäätmetega. Küsige veterinaararstilt, kuidas hävitada tarbetuid ravimeid. Need meetmed aitavad kaitsta keskkonda.

### **14. PAKENDI INFOLEHE VIIMASE KOOSKÕLASTAMISE KUUPÄEV**

Täpne teave selle ravimi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel <http://www.ema.europa.eu/>.

### **15. LISAINFO**

Ainult veterinaarseks kasutamiseks.  
Tablette turustatakse 30 tabletti sisaldavate pakenditena.

Masivet on retseptiravim, mida kasutatakse koerte neumrakuliste kasvajate raviks. Neumrakulised kasvajad on kantseroossed neumrakkude vohandid. See on heterogeenne haigus, mis võib olla suhteliselt süütu või agressiivselt pahaloomuline. Teatud juhtudel võivad neumrakulised kasvajad olla teie koerale eluohtlikud. Masivet võib pikendada aega kasvaja progresseerumiseni.

#### **Eriteave loomaarstile**

Koeri tuleb jälgida hoolikalt ja kasutada professionaalset hinnangut, et määrata kindlaks annuse vähendamise vajadus võimalike oluliste kõrvaltoimete korral.

#### Neerufunktsiooni jälgimine

Neerufunktsiooni tuleb iga kuu jälgida kasutades ribatest.

Positiivse semikvantitatiivse ribatesti tulemuse korral (valk  $\geq 30$  mg/dl) tuleb teha uriini analüüs, et määrata uriini valgu-kreatiniini (UPC) suhe, ja võtta vereproov, et määrata kreatiniin, albumiin ja vere urea lämmastik (BUN).

Kui UPC suhe on  $> 2$  või kreatiniin on  $> 1,5 \times$  normi ülemine piir (ULN) või albumiin on  $< 0,75 \times$  normi alumine piir (LLN) või vere urea lämmastik (BUN) on  $> 1,5 \times$  ULN, katkestage ravi.

#### Valgukaotuse sündroomi jälgimine

Tehke iga kuu uriini ribatest. Positiivse poolkvantitatiivse ribatesti korral (valk  $\geq 30$  mg/dl) tehke uriini analüüs, et määrata uriini valgu-kreatiniini (UPC) suhe.

Mõõtke iga kuu vere albumiinisaldust.

- Kui UPC suhe on  $> 2$  või albumiin  $< 0,75 \times$  normi alumine piir (LLN), tuleb ravi katkestada, kuni albumiini ja UPV väärtused on jõudnud piirväärtuseni (UPC väärtus  $< 2$  ja albumiin  $> 0,75 \times$  LLN), siis võib ravi jätkata sama annusega.
- Kui üks neis sündmustest (UPC väärtus  $> 2$  või albumiin  $< 0,75 \times$  LLN) esineb teist korda, tuleb ravi lõplikult katkestada.

#### Aneemia ja/või hemolüüs

Koeri tuleb tähelepanelikult jälgida (hemolüütilise) aneemia nähtude suhtes. Aneemia või hemolüüsi kliiniliste nähtude korral tuleb mõõta hemoglobiini, vaba bilirubiini ja haptoglobiini ning vererakkude (sealhulgas retikulotsüütide) arvu.

Ravi tuleb katkestada järgmistel juhtudel.

- Hemolüütiline aneemia, st hemoglobiin < 10 g/dl ja hemolüüs, st vaba bilirubiin > 1,5 × ULN ja haptoglobiin < 0,1 g/dl.
- Aneemia regeneratsiooni vähesuse tõttu, st hemoglobiin < 10 g/dl ja retikulotsüüte < 80 000/mm<sup>3</sup>.

#### Maksatoksilisus (ALT või AST tõus), neutropeenia

Kui ALT või AST tõusevad > 3 × ULN, neutrofiilide arv väheneb < 2000/mm<sup>3</sup> või muude raskete kõrvaltoimete korral tuleb ravi kohaldada järgmiselt.

Esimene kord tuleb ravi katkestada kuni lahenemiseni, seejärel jätkata sama annusega; sama sündmuse teisel esinemisel tuleb ravi katkestada kuni lahenemiseni, seejärel tuleb ravi jätkata vähendatud annusega 9 mg kehmassi kg kohta päevas;

sama sündmuse kolmandal esinemisel tuleb ravi katkestada kuni lahenemiseni, seejärel tuleb ravi jätkata veelgi vähendatud annusega 6 mg kehmassi kg kohta päevas.

Ravi tuleb lõpetada, kui rasked kõrvaltoimed esinevad ka annuse 6 mg/kg/päevas korral.

#### **Laboratoorsete analüüside piirväärtuste kokkuvõte, mis on ravi vastunäidustuseks või põhjustavad ravi muutmist (katkestamist, annuse vähendamist, lõpetamist)**

<b>Maksatoksilisus (ALT või AST)</b>			
<b>Vastunäidustus</b>	<b>Ravi katkestamine</b>	<b>Annuse vähendamine</b>	<b>Ravi lõpetamine</b>
> 3 ULN	> 3 ULN (1. kord)	> 3 ULN (2. või 3. kord)	> 3 ULN (4. kord)
<b>Neutropeenia (neutrofiilide arv)</b>			
<b>Vastunäidustus</b>	<b>Ravi katkestamine</b>	<b>Annuse vähendamine</b>	<b>Ravi lõpetamine</b>
< 2000/mm <sup>3</sup>	< 2000/mm <sup>3</sup> (1. kord)	< 2000/mm <sup>3</sup> (2. või 3. kord)	< 2000/mm <sup>3</sup> (4. kord)
<b>Valgu kaotuse sündroom (albumineemia ja/või UPC)</b>			
<b>Vastunäidustus</b>	<b>Ravi katkestamine</b>	<b>Annuse vähendamine</b>	<b>Ravi lõpetamine</b>
Albumiin < 1 LLN või UPC > 2	Albumiin < 0,75 LLN või UPC > 2 (1. kord)	Ei rakendata	Albumiin < 0,75 LLN või UPC > 2 (2. kord)
<b>Hemolüütiline ja aregeneratiivne aneemia (hemoglobiin, bilirubiin, haptoglobiin, retikulotsüüdid)</b>			
<b>Vastunäidustus</b>	<b>Ravi katkestamine</b>	<b>Annuse vähendamine</b>	<b>Ravi lõpetamine</b>
Hemoglobiin < 10 g/dl	Ei rakendata	Ei rakendata	Hemoglobiin < 10 g/dl ja kas vaba bilirubiin > 1,5 ULN ja haptoglobiin < 0,1 g/dl või retikulotsüüdid < 80 000/mm <sup>3</sup>

#### **Annuse kohandamine**

Soovitav ööpäevane annus 12,5 mg kehmassi kg kohta vastab maksimaalsele talutavale annusele (MTD), mis saadi korduvate annuste toksilisuse uuringutel tervetel Beagle'i koertel. Kõrvaltoimete korral saab annuseid vähendada 9 mg/kg-ni (ulatus 7,5–10,5 mg/kg) või 6 mg/kg-ni (ulatus 4,5–7,5 mg/kg) alltoodud tabelite järgi.

**9 mg kehamassi kg kohta** üks kord päevas alltoodud tabeli järgi.

Koera kehakaal kg		Tablettide arv päevas		Annus mg/kg		
		50 mg	150 mg	väikse m kaal	suure m kaal	
≥ 15,0	19,4		1	10,0	7,7	
> 19,4	25,0	1	+	1	10,3	8,0
> 25,0	30,6	2	+	1	10,0	8,2
> 30,6	36,1			2	9,8	8,3
> 36,1	41,7	1	+	2	9,7	8,4
> 41,7	47,2	2	+	2	9,6	8,5
> 47,2	52,8			3	9,5	8,5
> 52,8	58,3	1	+	3	9,5	8,6
> 58,3	63,9	2	+	3	9,4	8,6
> 63,9	69,4			4	9,4	8,6
> 69,4	75,0	1	+	4	9,4	8,7
> 75,0	80,6	2	+	4	9,3	8,7

**6 mg kehamassi kg kohta** üks kord päevas alltoodud tabeli järgi.

Koera kehakaal kg		Tablettide arv päevas		Annus mg/kg		
		50 mg	150 mg	väiksem kaal	suurem kaal	
≥ 15,0	20,8	2		6,6	4,8	
> 20,8	29,2		1	7,2	5,1	
> 29,2	37,5	1	+	1	6,9	5,3
> 37,5	45,8	2	+	1	6,7	5,5
> 45,8	54,2			2	6,5	5,5
> 54,2	62,5	1	+	2	6,5	5,6
> 62,5	70,8	2	+	2	6,4	5,6
> 70,8	79,2			3	6,4	5,7
> 79,2		1	+	3	6,3	