

**ПРИЛОЖЕНИЕ I**

**КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА**

## **1. НАИМЕНОВАНИЕ НА ВЕТЕРИНАРНОМЕДИЦИНСКИЯ ПРОДУКТ**

MASIVET 50 mg филмирани таблетки за кучета.  
MASIVET 150 mg филмирани таблетки за кучета.

## **2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ**

Всяка филмирана таблетка съдържа:

### **Активна субстанция:**

Всяка филмирана таблетка съдържа:

Masitinib 50 mg (еквивалент на masitinib mesylate 59,6 mg).

Masitinib 150 mg (еквивалент на masitinib mesylate 178,9 mg).

### **Екципиенти:**

За пълния списък на екципиентите вж. т. 6.1.

## **3. ФАРМАЦЕВТИЧНА ФОРМА**

Филмирана таблетка.

Светло оранжева филмирана таблетка с кръгла форма и релефен надпис "50" или "150" от едната страна и логото на компанията от другата страна.

## **4. КЛИНИЧНИ ДАННИ**

### **4.1 Вид животни, за които е предназначен ВМП**

Кучета.

### **4.2 Терапевтични показания, определени за отделните видове**

Лечение на неоперативни мастоцитни тумори при кучета (стадий 2 или 3) с потвърдена мутация на с-KIT тирозин киназния рецептор.

### **4.3 Противопоказания**

Да не се използва при бременни или кърмещи кучки (вж. точка 4.7).

Да не се използва при кучета, които са по-млади от 6 месеца и по-малко от 4 кг телесна маса.

Да не се използва при кучета с чернодробна дисфункция, дефинирана като AST или ALT > 3 пъти над горната граница на нормата (ULN).

Да не се използва при кучета с бъбречна дисфункция, дефинирана като отношение белтък в урината креатинин > 2 или албумин < 1 път под долната граница на нормата (LLN).

Да не се използва при кучета с анемия (хемоглобин < 10 g/dl).

Да не се използва при кучета с неутропения, дефинирана като абсолютен брой на неутрофилите < 2000 /mm<sup>3</sup>.

Да не се използва в случай на свръхчувствителност към активната субстанция или някой от екципиентите.

### **4.4 Специални предупреждения**

В случай, че мастоцитният тумор е оперативен, хирургичното лечение трябва да бъде първо средство на избор за лечение. Лечението с Masitinib трябва да се прилага само при кучета с неоперативни мастоцитни тумори, които експресират мутиралия с-KIT тирозин киназен

рецептор. Наличието на мутирал тирозин киназен c-KIT рецептор трябва да бъде потвърдено преди започване на лечение (вж. също точка 5.1).

#### 4.5 Специални предпазни мерки при употреба

##### Специални предпазни мерки за животните при употребата на продукта

Кучетата трябва внимателно да се следят и ако е необходимо, лечението трябва да се прецизира или спре.

##### Контрол на бъбречната функция

Бъбречната функция трябва да се следи ежемесечно чрез изследване с тест-лентички.

В случай на положителни резултати от полуколичественото изследване с тест-лентички (белтък  $\geq 30$  mg/dl), трябва да се извърши уринен анализ, за да се определи отношението белтък в урината креатинин (UPC) и да се вземе кръвна проба за изследване на креатинин, албумин и урея (BUN).

При отношение UPC  $> 2$ , креатинин  $> 1,5$  пъти над горната граница на нормата, албумин  $< 0,75$  от долната граница на нормата или урея (BUN)  $> 1,5$  пъти над горната граница на нормата, спрете лечението.

##### Проследяване на загубата на белтък

Ежемесечно изследвайте урината с тест-лентичка. В случай на положителен резултат от полуколичественото изследване с тест лентичка (белтък  $\geq 30$  mg/dL), извършете изследване на урината, за да определите отношението белтък в урината креатинин (UPC).

Ежемесечно изследвайте нивото на албумин в кръвта.

- В случай на UPC отношение  $> 2$  или албумин  $< 0,75$  от долната граница на нормата лечението трябва да се прекъсне докато стойностите на албумина и UPC се върнат в границите на нормата (UPC отношение  $< 2$  и албумин  $> 0,75$  от долната граница на нормата), след което лечението може да продължи в същата доза.
- Ако едно от тези състояния (UPC отношение  $> 2$  или албумин  $< 0,75$  от долната граница на нормата) се появи за втори път, лечението трябва да бъде окончателно спряно.

##### Анемия и/или хемолиза

Кучетата трябва внимателно да се проследяват за симптоми на (хемолитична) анемия. При поява на клинични симптоми на анемия или хемолиза, трябва да се изследват хемоглобин, директен билирубин, хаптоглобин и левкоцити (включително ретикулоцити).

Лечението трябва да се спре в случай на:

- Хемолитична анемия, т.е. хемоглобин  $< 10$  g/dL и хемолиза, т.е. директен билирубин  $> 1,5$  пъти над горната граница на нормата и хаптоглобин  $< 0,1$  g/dL,
- Анемия в резултат на липса на възпроизвеждане, т.е. хемоглобин  $< 10$  g/dL и ретикулоцити  $< 80,000/\text{mm}^3$ .

##### Хепатотоксичност (повишаване на ALT или AST), неутропения

При повишаване на ALT или AST  $> 3$  пъти над горната граница на нормата, понижаване на неутрофилите  $< 2000/\text{mm}^3$  или поява на някакъв друг сериозен неблагоприятен ефект, лечението трябва да се промени по следния начин:

При първа поява лечението трябва да се прекъсне до възстановяване, след което да се възстанови при същия дозов режим;

При повторна поява на същото състояние, лечението трябва да се прекъсне до възстановяване; след това лечението трябва да продължи с редуцирана доза от 9 mg/kg телесна маса дневно;

При поява за трети път на същото състояние лечението трябва да се прекъсне до възстановяване; след това лечението трябва да продължи с редуцирана доза от 6 mg/kg телесна маса дневно;

Лечението трябва да се преустанови, ако се наблюдават тежки неблагоприятни реакции при 6 mg/kg телесна маса дневно.

### Други предпазни мерки

Лечението трябва да бъде окончателно спряно в случай на бъбречна токсичност, имуномедирана хемолитична анемия и/или анемия в резултат на липса на възпроизвеждане и ако тежката неутропения и/или тежката диария и/или тежкото повръщане персистират след редуциране на дозата.

Кучетата не трябва да се използват за разплод по време на лечението.

### **Обобщение на граничните стойности за лабораторните резултати, които представляват противопоказание или налагат промяна в лечението (прекъсване, редуциране на дозата или преустановяване)**

<b>Поведение при хепатотоксичност (ALT или AST)</b>			
<b>Противопоказание</b>	<b>Прекъсване</b>	<b>Редуциране на дозата</b>	<b>Преустановяване</b>
> 3 ULN	> 3ULN (1-ви път)	> 3 ULN (2-ри/3-ти път)	> 3ULN (4-ти път)
<b>Поведение при неутропения (брой неутрофили)</b>			
<b>Противопоказание</b>	<b>Прекъсване</b>	<b>Редуциране на дозата</b>	<b>Преустановяване</b>
< 2000 / mm <sup>3</sup>	< 2000 / mm <sup>3</sup> (1-ви път)	< 2000 / mm <sup>3</sup> (2-ри/3-ти път)	< 2000 / mm <sup>3</sup> (4-ти път)
<b>Поведение при загуба на белтък (Албуминемия и/или UPC)</b>			
<b>Противопоказание</b>	<b>Прекъсване</b>	<b>Редуциране на дозата</b>	<b>Преустановяване</b>
Албумин < 1 LLN или UPC > 2	Албумин < 0,75 LLN или UPC > 2 (1-ви път)	Не е приложимо	Албумин < 0,75 LLN или UPC > 2 (2-ри път)
<b>Поведение при хемолитична и арегнеративна анемия (хемоглобин, билирубин, хаптоглобин, ретикулоцити)</b>			
<b>Противопоказание</b>	<b>Прекъсване</b>	<b>Редуциране на дозата</b>	<b>Преустановяване</b>
Хемоглобин < 10g/dL	Не е приложимо	Не е приложимо	Хемоглобин < 10 g/dL и или директен билирубин > 1,5 ULN и хаптоглобин < 0,1g/dl, или ретикулоцити < 80000/m <sup>3</sup>

### Специални предпазни мерки за лицата, прилагащи ветеринарномедицинския продукт на животните

Повторен кожен контакт с masitinib може да наруши женската фертилност и развитието на плода.

Активната субстанция Masivet може да причини кожна сенсибилизация.

- Избягвайте кожен контакт с фекалии, урина и повърнати материи от кучета, подложени на лечение.
- Носете предпазни ръкавици при изхвърляне на повърнати материи, урина или фекалии от кучета, подложени на лечение.

- Ако начупени таблетки, повърнати материи, урина или фекалии от кучета, подложени на лечение, влязат в контакт с кожата, веднага изплакнете обилно с вода.

Активната субстанция на Masivet може да причини силно дразнене на очите и сериозно увреждане на очите.

- Избягвайте контакт с очите.
- Внимавайте да не докоснете очите си преди да сте свалили и изхвърлили ръкавиците и преди да сте измили ръцете си старателно с вода.
- Ако продуктът влезе в контакт с очите, изплакнете веднага обилно с вода.

Хора с установена свръхчувствителност към masitinib трябва да избягват контакт с ветеринарномедицинския продукт.

При случайно поглъщане незабавно да се потърси медицински съвет, като на лекаря се предостави листовката за употреба или етикета на продукта. Не яжте, не пийте и не пушете по време на третиране на кучето.

Децата не трябва да влизат в контакт с кучета, подложени на лечение, с техни изпражнения или повърнати материи.

#### **4.6 Неблагоприятни реакции (честота и важност)**

##### Много чести

- Леки до умерени гастроинтестинални реакции (диария и повръщане) със средна продължителност приблизително 21 и 9 дни съответно.
- Лека до умерена алоpecia със средна продължителност приблизително 26 дни.

##### Чести

- Тежка бъбречна токсичност може да настъпи при кучета, които страдат от бъбречно увреждане в началото на лечението (включително високо ниво на креатинин в кръвта или протеинурия).
- Умерена до тежка анемия (апластична/хемолитична) със средна продължителност приблизително 7 дни.
- Синдром на загуба на белтък (главно в резултат на понижаване на серумния албумин).
- Лека до умерена неутропения със средна продължителност приблизително 24 дни.
- Повишаване на трансаминазите (ALT или AST) със средна продължителност приблизително 29 дни.

Специфичните мерки, които трябва да се предприемат в случай на гореописаните състояния, са описани в точка 4.5.

Другите чести неблагоприятни реакции в повечето случаи са леки или умерени:

- Летаргия или астения със средна продължителност приблизително 8 и 40 дни съответно
- Намалване на апетита или анорексия със средна продължителност 45 и 18 дни съответно.
- Кашлица (средна продължителност 23 дни).
- Лимфаденомегалия (средна продължителност 47 дни).
- Оток (средна продължителност на отока 7 дни).
- Липом (средна продължителност 53 дни).

Честотата на неблагоприятните реакции се определя по следната класификация:

- много чести: (повече от 1 на 10 животни, проявяващи неблагоприятни реакция/и по време на един курс на лечение)
- чести (повече от 1, но по-малко от 10 животни на 100 животни)

#### **4.7 Употреба по време на бременност, лактация или яйценосене**

Да не се използва при бременни или кърмещи кучки (вж. точка 4.3). Лабораторните проучвания при плъхове показват нарушаване на женската фертилност при доза от 100mg/kg/дневно,

ембриотоксичност и смущения в развитието при доза над 30 mg/kg/дневно. Проучванията върху зайци обаче не показват ембриотоксичност или смущения в развитието.

#### 4.8 Взаимодействие с други ветеринарномедицински продукти и други форми на взаимодействие

*In vitro* тестовете с човешки микростоми показват, че съпътстващо лечение с вещества, които се метаболизират чрез CYP450 изоформите, могат да доведат до повишаване или понижаване на плазмените нива или на masitinib, или на тези вещества. Няма налична съответстваща информация за кучета. Затова се препоръчва повишено внимание при съвместната употреба на masitinib и други вещества.

Едновременната употреба на други вещества с висока степен на свързване с белтъци може да доведе до конкуриране свързването на masitinib и по този начин да предизвика неблагоприятни ефекти.

Ефикасността на Masivet може да се редуцира при кучета, които преди това са били лекувани с химиотерапия и/или лъчетерапия. Няма налична информация относно потенциалната кръстосана резистентност с други цитостатици.

#### 4.9 Доза и начин на приложение

За перорална употреба.

Препоръчителната доза е 12,5 mg/kg (с вариране на дозата 11 – 14 mg/kg) веднъж дневно, както е представено в таблицата по-долу.

При кучета с телесна маса по-малко от 15 kg не винаги е възможно точно дозиране. Такива кучета могат да бъдат лекувани с 50, 100 или 150 mg, ако е възможно да се достигне прицелна доза от 11-14 mg/kg телесна маса.

Таблетките трябва да се приемат цели и не бива да се делят, чупят или стриват. Ако кучето откаже счупена таблетка след сдъвкване, тя трябва да се изхвърли.

Таблетките трябва винаги да се приемат по един и същи начин, с храната.

12,5 mg/kg т.м.		Брой таблетки дневно		Доза mg/kg	
Телесна маса на кучето в kg		50 mg	150 mg	По-ниско тегло	По-високо тегло
≥ 15	18	1 плюс	1	13,7	11,1
> 18	22	2 плюс	1	13,9	11,4
> 22	26		2	13,6	11,5
> 26	30	1 плюс	2	13,5	11,7
> 30	34	2 плюс	2	13,3	11,8
> 34	38		3	13,2	11,8
> 38	42	1 плюс	3	13,2	11,9
> 42	46	2 плюс	3	13,1	12,0
> 46	50		4	13,0	12,0
> 50	54	1 плюс	4	13,0	12,0
> 54	58	2 плюс	4	13,0	12,1
> 58	62		5	12,9	12,1
> 62	66	1 плюс	5	12,9	12,1
> 66	70	2 плюс	5	12,9	12,1
> 70	74		6	12,9	12,2
> 74	78	1 плюс	6	12,8	12,2
> 78		2 плюс	6	12,8	

Ако таблетката бъде регургитирана или бъде повърната в рамките на 10 минути след приемане, лечението трябва да се повтори. Ако таблетката бъде регургитирана или бъде повърната по-късно от 10 минути след приемане, лечението не трябва да се повтаря.

Лечението трябва да се проследи след 4 до 6 седмици, за да се оцени първоначалното повлияване. Продължителността на лечението зависи от повлияването. Лечението трябва да продължи в случай на стабилно заболяване, т.е. статично, частично или пълно повлияване на тумора, ако продуктът се понася достатъчно добре. В случай на прогресиране на тумора е малко вероятно лечението да бъде успешно и трябва да се преразгледа.

### **Редуциране на дозата, прекъсване и преустановяване на лечението:**

Кучетата трябва да бъдат внимателно проследявани и по професионална преценка дозата трябва да се редуцира в случай на възможни значими неблагоприятни реакции (вж. точка 4.5). Дозите могат да бъдат редуцирани до 9 mg/kg телесна маса (диапазон 7,5 – 10,5 mg/kg) или 6 mg/kg телесна маса (диапазон 4,5 – 7,5 mg/kg) според таблиците по-долу.

По време на клинични проучвания дневната доза е била редуцирана в резултат на неблагоприятни реакции в приблизително 16% от лекуваните кучета и главно поради повишаване на трансминазите.

**9 mg за kg телесна маса веднъж дневно, както е представено в таблицата по-долу.**

Телесна маса на кучето в kg		Брой таблетки дневно			Доза mg/kg	
		50 mg	-	150 mg	По-ниско тегло	По-високо тегло
≥ 15,0	19,4	-	-	1	10,0	7,7
> 19,4	25,0	1	плюс	1	10,3	8,0
> 25,0	30,6	2	плюс	1	10,0	8,2
> 30,6	36,1	-	-	2	9,8	8,3
> 36,1	41,7	1	плюс	2	9,7	8,4
> 41,7	47,2	2	плюс	2	9,6	8,5
> 47,2	52,8	-	-	3	9,5	8,5
> 52,8	58,3	1	плюс	3	9,5	8,6
> 58,3	63,9	2	плюс	3	9,4	8,6
> 63,9	69,4	-	-	4	9,4	8,6
> 69,4	75,0	1	плюс	4	9,4	8,7
> 75,0	80,6	2	плюс	4	9,3	8,7

**6 mg за kg телесна маса веднъж дневно, както е представено в таблицата по-долу.**

Телесна маса на кучето в kg		Брой таблетки дневно			Доза mg/kg	
		50 mg	-	150 mg	По-ниско тегло	По-високо тегло
≥ 15,0	20,8	2	-		6,6	4,8
> 20,8	29,2	-	-	1	7,2	5,1
> 29,2	37,5	1	плюс	1	6,9	5,3
> 37,5	45,8	2	плюс	1	6,7	5,5
> 45,8	54,2	-	-	2	6,5	5,5
> 54,2	62,5	1	плюс	2	6,5	5,6
> 62,5	70,8	2	плюс	2	6,4	5,6
> 70,8	79,2	-	-	3	6,4	5,7
> 79,2	-	1	плюс	3	6,3	

#### 4.10 Предозиране (симптоми, спешни мерки, антидоти), ако е необходимо

Препоръчителната дневна доза от 12,5 mg/kg телесна маса съответства на максималната поносима доза (MTD), която е получена след многократни изследвания върху токсичността на дозата при здрави ловджийски кучета.

Белези на предозиране са наблюдавани по време на проучвания върху токсичността, провеждани при здрави кучета, лекувани в продължение на 39 седмици с дози около 2 пъти по-високи от препоръчителната доза (25 mg masitinib), лекувани 13 седмици и 4 седмици с дози около 3 пъти по-високи от препоръчителната доза (41.7 mg masitinib) и лекувани 4 седмици с дози около 10 пъти по-високи от препоръчителната доза (125 mg masitinib). Основните прицелни органи за токсично въздействие при кучетата са гастроинтестиналният тракт, хемопоетичната система, бъбреците и черният дроб.

В случай на неблагоприятни реакции в резултат на предозиране, лечението трябва да бъде спряно до предотвратяване на реакциите и след това възстановено в препоръчителните терапевтични дози.

#### 4.11 Карентен срок

Не е приложимо.

### 5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ ОСОБЕНОСТИ

Фармакотерапевтична група: инхибитор на протеин-тирозин киназа, Ветеринарномедицински Анатомино-Терапевтичен Код: QL01XE90.

#### 5.1 Фармакодинамика

Masitinib е инхибитор на протеин-тирозин киназа, *in vitro*, силно и избирателно инхибира мутиралата форма на c-Kit рецептора, в юкстамембрания комплекс (JM). Също така инхибира рецептора на тромбоцитния растежен фактор (PDGF) и на фибробластния растежен фактор (FGFR3).

В малко клинично проучване кучета от различни породи на възраст от две до седемнадесет години са били рандомизирани да получават Masivet в доза 12,5 mg/kg или плацебо. При кучета с неоперативни мастоцитни тумори, стадий 2 или 3, експресиращи мутирал рецептор c-KIT на тирозин-киназа, лечението с Masivet показва значително по-дълъг период от време до прогресия на тумора (TTP) средно 241 дни в сравнение с 83 дни за плацебо. Отговор на лечението с masitinib означава стабилно заболяване, т.е. частичен или пълен отговор.

Лечението с Masitinib трябва да се прилага само при кучета с неоперативни мастоцитни тумори, които експресират мутирал c-KIT тирозин киназен рецептор. Наличието на мутирал c-KIT рецептор на тирозин-киназа трябва да бъде потвърдено преди започване на лечение.

#### 5.2 Фармакокинетика

При кучета след перорално приложение на доза от 11,2 ( $\pm 0,5$ ) mg/kg телесна маса, masitinib бързо се абсорбира и времето до достигане на максимална концентрация ( $T_{max}$ ) е приблизително 2 часа. Времето на полуживот ( $t_{1/2}$ ) е приблизително 3-6 часа. Masitinib е приблизително 93 % свързан с плазмените белтъци.

Masitinib се метаболизира основно чрез N-деалкилотион. Изхвърлянето от организма става през жлъчката.



## **6. ФАРМАЦЕНТИЧНИ ОСОБЕНОСТИ**

### **6.1 Списък на ексципиентите**

Микрокристална целулоза  
Povidone K30  
Прах от свински черен дроб  
Crospovidone  
Магнезиев стеарат

Покритие на таблетката:  
Macrogol 3350  
Поливинил алкохол  
Талк  
Титанов диоксид (E171)  
Бои Sunset yellow FCF (E 110) aluminium lake.

### **6.2 Несъвместимости**

Няма.

### **6.3 Срок на годност**

Срок на годност на крайния ветеринарномедицински продукт: 3 години.

### **6.4 Специални условия за съхранение на продукта**

Да се пази бутилката плътно затворена.

### **6.5 Вид и състав на първичната опаковка**

Бял флакон от HDPE, затворен термично с филмово покритие и покрит с капачка със защита от деца.

30 ml флакон, съдържащ 30 филмирани таблетки Masivet от 50 mg.

40 ml флакон, съдържащ 30 филмирани таблетки Masivet от 50 mg.

60 ml флакон, съдържащ 30 филмирани таблетки Masivet от 150 mg.

### **6.6 Специални мерки за унищожаване на неизползван продукт или остатъци от него**

Всеки неизползван ветеринарномедицински продукт или остатъци от него, трябва да бъдат унищожени в съответствие с изискванията на местното законодателство.

## **7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА ЛИЦЕНЗА ЗА УПОТРЕБА**

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

**8. НОМЕР(А) НА ЛИЦЕНЗА ЗА УПОТРЕБА**

EU/2/8/087/001  
EU/2/08/087/002  
EU/2/08/087/003

**9. ДАТА НА ПЪРВОТО ИЗДАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА ЛИЦЕНЗА ЗА УПОТРЕБА**

Дата на първото издаване: 17/11/2008  
Дата на посленото подновяване:

**10. ДАТА НА ПОСЛЕДНАТА РЕДАКЦИЯ НА ТЕКСТА**

Подробна информация за този продукт може да намерите на интернет страницата на Европейската агенция по лекарствата <http://www.ema.europa.eu>.

**ЗАБРАНА ЗА ПРОДАЖБА, СНАБДЯВАНЕ И/ИЛИ УПОТРЕБА**

Не е приложимо.

## **ПРИЛОЖЕНИЕ II**

- A. ПРОИЗВОДИТЕЛ, ОТГОВОРЕН ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДАТА ЗА ПРОДАЖБА**
- B. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ В ЛИЦЕНЗА ЗА УПОТРЕБА НА ВМП, ОТНАСЯЩИ СЕ ДО ПРЕДЛАГАНЕТО ИЛИ УПОТРЕБАТА МУ**
- C. СТАТУС НА МДСОК**

**A. ПРОИЗВОДИТЕЛ, ОТГОВОРЕН ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДАТА ЗА ПРОДАЖБА**

Име и адрес на производителя, отговорен за освобождаване на партидите за продажба

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

**B. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ В ЛИЦЕНЗА ЗА УПОТРЕБА НА ВМП, ОТНАСЯЩИ СЕ ДО ПРЕДЛАГАНЕТО ИЛИ УПОТРЕБАТА МУ**

Да се отпуска само по лекарско предписание.

**C. СТАТУС НА МДСОК**

Не е приложимо.

**ПРИЛОЖЕНИЕ III**  
**ЕТИКЕТ И ЛИСТОВКА**

## **А. ЕТИКЕТ**

**ИНФОРМАЦИЯ, КОЯТО СЕ ИЗПИСВА ВЪРХУ ВЪНШНАТА ОПАКОВКА**

Картонена кутия

**1. НАИМЕНОВАНИЕ НА ВЕТЕРИНАРНОМЕДИЦИНСКИЯ ПРОДУКТ**

MASIVET 50 mg филмирани таблетки за кучета.  
Masitinib

**2. СЪДЪРЖАНИЕ НА АКТИВНИТЕ СУБСТАНЦИИ И ЕКСЦИПИЕНТИТЕ**

Masitinib 50 mg

**3. ФАРМАЦЕВТИЧНА ФОРМА**

Филмирана таблетка

**4. РАЗМЕР НА ОПАКОВКА**

30 таблетки

**5. ВИДОВЕ ЖИВОТНИ, ЗА КОИТО Е ПРЕДНАЗНАЧЕН ВМП**

Кучета.

**6. ТЕРАПЕВТИЧНИ ПОКАЗАНИЯ**

**7. МЕТОД И НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ**

Преди употреба прочети листовката.

**8. КАРЕНТЕН СРОК**

Не е приложимо.

**9. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО**

Преди употреба прочети листовката

**10. СРОК НА ГОДНОСТ**

Годен до {месец/година}

**11. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ ЗА СЪХРАНЕНИЕ**

Да се пази бутилката плътно затворена.

**12. СПЕЦИАЛНИ МЕРКИ ПРИ УНИЩОЖАВАНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАН ПРОДУКТ ИЛИ ОСТАТЪЦИ ОТ НЕГО, АКО ИМА ТАКИВА**

Унищожаване: преди употреба прочети листовката.

**13. НАДПИСЪТ “САМО ЗА ВЕТЕРИНАРНОМЕДИЦИНСКА УПОТРЕБА” И УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯТА ОТНОСНО РАЗПРОСТРАНЕНИЕТО И УПОТРЕБАТА, АКО Е ПРИЛОЖИМО**

Само за ветеринарномедицинска употреба. Да се отпуска само по лекарско предписание.

**14. НАДПИСЪТ “ДА СЕ СЪХРАНЯВА ДАЛЕЧ ОТ ПОГЛЕДА И НА НЕДОСТЪПНИ ЗА ДЕЦА МЕСТА”**

Да се съхранява на далеч от погледа и на недостъпни за деца места.

**15. ИМЕ И ПОСТОЯННИЯ АДРЕС НА УПРАВЛЕНИЕ НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА ЛИЦЕНЗА ЗА УПОТРЕБА**

AB Science  
3 avenue George V  
FR-75008  
Paris  
Франция

**16. НОМЕР(А) НА ЛИЦЕНЗА ЗА УПОТРЕБА**

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

**17. ПАРТИДЕН НОМЕР**

Партида {номер}



**МИНИМУМ ИНФОРМАЦИЯ, КОЯТО ТРЯБВА ДА БЪДЕ ИЗПИСАНА ВЪРХУ МАЛКИ  
ОПАКОВКИ ВМП, КОИТО СЪДЪРЖАТ ЕДИНИЧНА ДОЗА**

Етикет на бутилката

**1. НАИМЕНОВАНИЕ НА ВЕТЕРИНАРНОМЕДИЦИНСКИЯ ПРОДУКТ**

MASIVET 50 mg филмирани таблетки за кучета.  
Masitinib

**2. КОЛИЧЕСТВО НА АКТИВНАТА СУБСТАНЦИЯ**

Masitinib 50 mg

**3. СЪДЪРЖАНИЕ СПРЯМО МАСА, ОБЕМ ИЛИ БРОЙ НА ЕДИНИЧНИТЕ ДОЗИ**

30 таблетки

**4. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ**

Преди употреба прочети листовката

**5. КАРЕНТЕН СРОК**

Не е приложим

**6. ПАРТИДЕН НОМЕР**

Партида {номер}

**7. СРОК НА ГОДНОСТ**

Годен до {месец/година}

**8. НАДПИСЪТ “САМО ЗА ВЕТЕРИНАРНОМЕДИЦИНСКА УПОТРЕБА”**

Само за ветеринарномедицинска употреба.

**ИНФОРМАЦИЯ, КОЯТО СЕ ИЗПИСВА ВЪРХУ ВЪНШНАТА ОПАКОВКА**

Картонена кутия

**1. НАИМЕНОВАНИЕ НА ВЕТЕРИНАРНОМЕДИЦИНСКИЯ ПРОДУКТ**

MASIVET 150 mg филмирани таблетки за кучета.  
Masitinib

**2. СЪДЪРЖАНИЕ НА АКТИВНАТА СУБСТАНЦИЯ И ЕКСЦИПИЕНТИТЕ**

Masitinib 150 mg

**3. ФАРМАЦЕВТИЧНА ФОРМА**

Филмирана таблетка

**4. РАЗМЕР НА ОПАКОВКАТА**

30 таблетки

**5. ВИДОВЕ ЖИВОТНИ, ЗА КОИТО Е ПРЕДНАЗНАЧЕН ВМП**

Кучета

**6. ТЕРАПЕВТИЧНИ ПОКАЗАНИЯ**

**7. МЕТОД И НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ**

Преди употреба прочети листовката.

**8. КАРЕНТЕН СРОК**

Не е приложимо

**9. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО**

Преди употреба прочети листовката

**10. СРОК НА ГОДНОСТ**

Годен до {месец/година}

**11. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ ЗА СЪХРАНЕНИЕ**

Съхранявайте бутилката плътно затворена.

**12. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ УНИЩОЖАВАНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАН ПРОДУКТ ИЛИ ОСТАТЪЦИ ОТ НЕГО, АКО ИМА ТАКИВА**

Унищожаване: Преди употреба прочети листовката.

**13. НАДПИСЪТ “САМО ЗА ВЕТЕРИНАРНОМЕДИЦИНСКА УПОТРЕБА” И УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯТА ОТНОСНО РАЗПРОСТРАНЕНИЕТО И УПОТРЕБАТА, АКО Е ПРИЛОЖИМО**

Само за ветеринарномедицинска употреба. Да се отпуска само по лекарско предписание.

**14. НАДПИСЪТ “ДА СЕ СЪХРАНЯВА ДАЛЧ ОТ ПОГЛЕДА И НА НЕДОСТЪПНИ ЗА ДЕЦА МЕСТА”**

Да се съхранява далеч от погледа и на недостъпни за деца места.

**15. ИМЕ И ПОСТОЯННИЯ АДРЕС НА УПРАВЛЕНИЕ НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА ЛИЦЕНЗА ЗА УПОТРЕБА**

AB Science  
3 avenue George V  
FR-75008  
Paris  
Франция

**16. НОМЕР(А) НА ЛИЦЕНЗА ЗА УПОТРЕБА**

EU/2/08/087/002

**17. ПАРТИДЕН НОМЕР**

Партида {номер}

**МИНИМУМ ИНФОРМАЦИЯ, КОЯТО ТРЯБВА ДА БЪДЕ ИЗПИСАНА ВЪРХУ МАЛКИ  
ОПАКОВКИ ВМП, КОИТО СЪДЪРЖАТ ЕДИНИЧНА ДОЗА**

Етикет на бутилката

**1. НАИМЕНОВАНИЕ НА ВЕТЕРИНАРНОМЕДИЦИНСКИЯ ПРОДУКТ**

MASIVET 150 mg филмирани таблетки за кучета.  
Masitinib

**2. КОЛИЧЕСТВО НА АКТИВНАТА СУБСТАНЦИЯ**

Masitinib 150 mg

**3. СЪДЪРЖАНИЕ СПРЯМО МАСА, ОБЕМ ИЛИ БРОЙ НА ЕДИНИЧНИТЕ ДОЗИ**

30 таблетки

**4. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ**

Преди употреба прочети листовката.

**5. КАРЕНТЕН СРОК**

Не е приложимо

**6. ПАРТИДЕН НОМЕР**

Партида {номер}

**7. СРОК НА ГОДНОСТ**

Годен до {месец/година}

**8. НАДПИСЪТ “САМО ЗА ВЕТЕРИНАРНОМЕДИЦИНСКА УПОТРЕБА”**

Само за ветеринарномедицинска употреба.

## **В. ЛИСТОВКА**

## ЛИСТОВКА ЗА:

**MASIVET 50 mg филмирани таблетки за кучета**  
**MASIVET 150 mg филмирани таблетки за кучета**

### 1. ИМЕ И ПОСТОЯННИЯ АДРЕС НА УПРАВЛЕНИЕ НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА ЛИЦЕНЗА ЗА УПОТРЕБА И НА ПРОИЗВОДИТЕЛЯ, АКО ТЕ СА РАЗЛИЧНИ

Притежател на лиценза за употреба:

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

Производител, отговорен за освобождаване на партидата:

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

### 2. НАИМЕНОВАНИЕ НА ВЕТЕРИНАРНОМЕДИЦИНСКИЯ ПРОДУКТ

MASIVET 50 mg филмирани таблетки за кучета  
MASIVET 150 mg филмирани таблетки за кучета

### 3. СЪДЪРЖАНИЕ НА АКТИВНИТЕ СУБСТАНЦИИ И ЕКСЦИПИЕНТИТЕ

MASIVET е светлооранжева на цвят, кръгла филмирана таблетка.  
Всяка таблетка съдържа или 50 mg, или 150 mg masitinib, което е активната субстанция. Всяка таблетка съдържа също бои Sunset yellow FCF (E 110) aluminium lake и титанов диоксид (E171) като оцветител.

Таблетките са маркирани с релефен надпис "50" или "150" от едната страна и логото на компанията от другата страна.

### 4. ТЕРАПЕВТИЧНИ ПОКАЗАНИЯ

Masivet се използва за лечение на кучета с неоперативни мастоцитни тумори (Стадий 2 или 3) с потвърдена мутация на c-KIT тирозин киназния рецептор.

### 5. ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

На Вашето куче не трябва да се дава Masivet, ако то:

- Е бременно или кърми;
- Е на възраст под 6 месеца или тежи по-малко от 4 kg;
- Страда от чернодробна или бъбречна недостатъчност;
- Има анемия или нисък брой неутрофили;

- Е алергично към masitinib, активната субстанция в Masivet или към някой ексципиент, включен в състава на продукта.

## 6. НЕБЛАГОПРИЯТНИ РЕАКЦИИ

**Трябва ли да очаквам неблагоприятни реакции при моето куче по време на лечението с Masivet?**

Masivet, както всяко друго лекарство, може да причини неблагоприятни реакции. Вашият ветеринарен лекар може най-добре да Ви ги опише.

Много чести реакции:

- Леки до умерени гастроинтестинални реакции (диария и повръщане) със средна продължителност приблизително 21 и 9 дни съответно.
- Лек до умерен косопад със средна продължителност приблизително 26 дни.

Чести реакции:

Специфичните мерки, които трябва да се предприемат от Вашия ветеринарен лекар в случай на гореописаните състояния (вж. точка 8):

- Тежка бъбречна токсичност може да настъпи при кучета, които страдат от бъбречно увреждане в началото на лечението (включително високо ниво на креатинин в кръвта или протеинурия).
- Умерена до тежка анемия (апластична/хемолитична) със средна продължителност приблизително 7 дни.
- Синдром на загуба на белтък (главно в резултат на понижаване на серумния албумин).
- Лека до умерена неутропения със средна продължителност приблизително 24 дни.
- Повишаване на трансаминазите (ALT или AST) със средна продължителност приблизително 29 дни.

Другите често наблюдавани неблагоприятни реакции в повечето случаи са леки или умерени:

- Летаргия или астения със средна продължителност приблизително 8 и 40 дни съответно
- Намаляване на апетита или анорексия със средна продължителност 45 и 18 дни съответно.
- Кашлица (средна продължителност 23 дни).
- Лимфаденомегалия (средна продължителност 47 дни).
- Оток (средна продължителност на отока 7 дни).
- Липом (средна продължителност 53 дни).

**Какво трябва да направя, ако настъпят неблагоприятни реакции при моето куче по време на лечението с Masivet?**

Ако забележите някакво сериозно въздействие или други ефекти, вследствие от употребата на този ВМП, които не са описани в тази листовка, моля незабавно да уведомите Вашия ветеринарен лекар.

В случай на неблагоприятна реакция Вашият ветеринарен лекар може да реши да намали дозата или да спре лечението.

## 7. ВИДОВЕ ЖИВОТНИ, ЗА КОИТО Е ПРЕДНАЗНАЧЕН ВМП

Кучета.

## 8. ДОЗИРОВКА ЗА ВСЕКИ ВИД ЖИВОТНО, МЕТОД И НАЧИН НА ПРИЛАГАНЕ

Masivet е предназначен за перорална употреба при кучета и трябва да се приема според инструкциите на Вашия ветеринарен лекар. Той ще Ви каже каква е нужната дозировка за Вашето куче.

Препоръчителната доза е 12,5 mg/kg (с вариране на дозата 11-14 mg/kg) веднъж дневно, както е представено в таблицата по-долу. При кучета с телесна маса по-малко от 15 kg не винаги е възможно точно дозиране. Такива кучета могат да бъдат лекувани с 50, 100 или 150 mg, ако е възможно да се достигне прицелна доза от 11-14 mg/kg телесна маса.

12,5 mg/kg т.м.		Брой таблетки дневно			Доза mg/kg	
Телесна маса на кучето в kg		50 mg	-	150 mg	По-ниско тегло	По-високо тегло
≥ 15	18	1	плюс	1	13,7	11,1
> 18	22	2	плюс	1	13,9	11,4
> 22	26	-	-	2	13,6	11,5
> 26	30	1	плюс	2	13,5	11,7
> 30	34	2	плюс	2	13,3	11,8
> 34	38	-	-	3	13,2	11,8
> 38	42	1	плюс	3	13,2	11,9
> 42	46	2	плюс	3	13,1	12,0
> 46	50	-	-	4	13,0	12,0
> 50	54	1	плюс	4	13,0	12,0
> 54	58	2	плюс	4	13,0	12,1
> 58	62	-	-	5	12,9	12,1
> 62	66	1	плюс	5	12,9	12,1
> 66	70	2	плюс	5	12,9	12,1
> 70	74	-	-	6	12,9	12,2
> 74	78	1	плюс	6	12,8	12,2
> 78	-	2	плюс	6	12,8	-

Ако таблетката бъде регургитирана или бъде повърната в рамките на 10 минути след приемане, лечението трябва да се повтори. Ако таблетката бъде регургитирана или бъде повърната по-късно от 10 минути след приемане, лечението не трябва да се повтаря.

## 9. СЪВЕТ ЗА ПРАВИЛНО ПРИЛОЖЕНИЕ

### Как трябва да се прилага Masivet на моето куче и колко дълго?

Таблетките трябва винаги да се приемат по един и същи начин, с храната. Таблетките трябва да се приемат цели и не бива да се делят, чупят или стриват. Ако кучето откаже счупена таблетка след сдъвкване, тя трябва да се изхвърли.

Ако се пропусне една доза, трябва да се приеме следващата доза според предписанието. Не увеличавайте или удвоявайте дозата. Ако кучето приеме по-голяма от предписаната доза, свържете се с Вашия ветеринарен лекар.

Продължителността на лечението зависи от повлияването в резултат на лечението. Лечението трябва да продължи в случай на стабилно заболяване, т.е. статично, частично или пълно повлияване на тумора, ако продуктът се понася достатъчно добре. В случай на прогресиране на тумора е малко вероятно лечението да бъде успешно и трябва да се преразгледа.

Лечението трябва да се проследи след 4 до 6 седмици, за да се оцени първоначалния отговор. Дългосрочно лечение трябва да се провежда при редовен (най-малко ежемесечен) ветеринарен контрол.



## 10. КАРЕНТЕН СРОК

Не е приложимо.

## 11. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ ЗА СЪХРАНЕНИЕ НА ПРОДУКТА

Да се съхранява на далеч от погледа и на недостъпни за деца места.

Съхранявайте бутилката плътно затворена.

Да не се използва след изтичана срока на годност, посочен върху етикета след "Годен до".

## 12. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ

### Специални предпазни мерки при употребата:

#### Специални предупреждения:

В случай, че мастоцитният тумор е оперативен, хирургичното лечение трябва да бъде първо средство на избор за лечение. Лечението с Masitinib трябва да се прилага само при кучета с неоперативни мастоцитни тумори, които експресират мутирала с-KIT тирозин киназен рецептор. Наличието на мутирал тирозин киназен с-KIT рецептор трябва да бъде потвърдено преди започване на лечение.

### Специални предпазни мерки при употреба при животни:

#### **Какви са специалните предпазни мерки за моето куче?**

Кучетата трябва внимателно да се следят от Вашия ветеринарен лекар (най-малко веднъж месечно) и ако е необходимо лечението трябва да се прецизира или спре.

Лечението трябва да бъде спряно, ако се наблюдава някой от следните симптоми: Анемия, тежка неутропения, тежка бъбречна токсичност, чернодробна токсичност и/или тежка диария или повръщане, персистиращи след редуциране на дозата.

Кучетата не трябва да се използват за разплод по време на лечението.

Не използвайте при бременни или кърмещи кучки.

#### **Какви са специалните предпазни мерки, които трябва да се предприемат от лицето, което прилага Masivet?**

Повторен кожен контакт с masitinib може да наруши женската фертилност и развитието на плода.

Активната субстанция Masivet може да причини кожна сенсибилизация.

- Избягвайте кожен контакт с фекалии, урина и повърнати материи от кучета, подложени на лечение.
- Носете защитни ръкавици докато изхвърляте повърнати материи, урина или фекалии от кучета, подложени на лечение.
- Ако начупени таблетки, повърнати материи, урина или фецес от кучета, подложени на лечение, влязат в контакт с кожата, веднага изплакнете обилно с вода.

Активната субстанция Masivet може да причини силно дразнене на очите и сериозно увреждане на очите.

- Избягвайте контакт с очите.
- Внимавайте да не докоснете очите си преди да сте свалили и изхвърлили ръкавиците и преди да сте измили ръцете си старателно с вода.
- Ако продуктът влезе в контакт с очите, изплакнете веднага обилно с вода.

Хора с установена свръхчувствителност към masitinib трябва да избягват контакт с ветеринарномедицинския продукт.

При случайно поглъщане незабавно да се потърси медицински съвет, като на лекаря се предостави листовката или етикета на продукта. Не яжте, не пийте и не пушете по време на третиране на кучето.

Децата не трябва да влизат в контакт с кучета, подложени на лечение, с техни изпражнения или повърнати материи.

### **Могат ли да се дават други лекарства, докато моето куче приема Masivet?**

Има лекарства, които не трябва да се дават на Вашето куче по време на лечението, тъй като могат да причинят сериозни неблагоприятни реакции.

Едновременната употреба на други вещества с висока степен на свързване с белтъци може да доведе до конкуриране свързването на masitinib и по този начин да предизвика неблагоприятни ефекти.

Съпътстващо лечение с вещества, които се метаболизират чрез CYP450 изоформите, може да доведе до повишаване или понижаване на плазмените нива или на masitinib, или на тези вещества.

Информирайте Вашия ветеринарен лекар за всички лекарства, които възнамерявате да дадете на Вашето куче, включително за тези, които се отпускат без лекарско предписание.

Ефикасността на Masivet може да се редуцира при кучета, които преди това са били лекувани с химиотерапия и/или лъчетерапия. Няма налична информация относно потенциалната кръстосана резистентност с други цитостатици.

#### Предозиране:

Препоръчителната дневна доза от 12,5 mg/kg телесна маса съответства на максималната поносима доза (MTD).

Основните прицелни органи за токсично въздействие при кучетата са гастроинтестиналният тракт, хемопоеичната система, бъбреците и черният дроб.

В случай на неблагоприятни реакции след предозиране, лечението трябва да се спре до разсейване, а след това да се възобнови в препоръчаната терапевтична доза. Моля, свържете се с вашия ветеринарен лекар.

### **13. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ УНИЩОЖАВАНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАН ПРОДУКТ ИЛИ ОСТАТЪЦИ ОТ НЕГО, АКО ИМА ТАКИВА**

ВМП не трябва да бъдат изхвърляни с битови отпадъци или отпадни води.

Попитайте Вашия ветеринарен лекар какво да правите с ненужните ВМП. Тези мерки ще помогнат за опазване на околната среда.

### **14. ДАТА НА НА ПОСЛЕДНИЯ ПРЕГЛЕД НА ТЕКСТА**

Подробна информация за този продукт може да намерите на интернет страницата на Европейската агенция по лекарствата (ЕМА) <http://www.ema.europa.eu>

### **15. ДОПЪЛНИТЕЛНА ИНФОРМАЦИЯ**

Само за ветеринарномедицинска употреба.

Таблетките са налични в опаковки по 30 таблетки.

Masivet представлява лекарство, което се отпуска по лекарско предписание за лечение на кучета с мастоцитни тумори. Мастоцитните тумори са канцерозни пролиферации на мастоцити. Това е хетерогенно заболяване, което може да бъде относително невинно или агресивно злокачествено. При някои обстоятелства мастоцитните тумори могат да бъдат

животозастрашаващи за Вашето куче. Masivet може да удължи времето до прогресирането на тумора.

### **Специална информация за ветеринарния лекар**

Кучетата трябва да бъдат внимателно проследявани и по професионална преценка дозата трябва да се редуцира в случай на възможни значими неблагоприятни реакции.

#### Контрол на бъбречната функция

Бъбречната функция трябва да се следи ежемесечно чрез изследване с тест-лентички.

В случай на положителни резултати от полуколичественото изследване с тест-лентички (белтък  $\geq 30$  mg/dl), трябва да се извърши уринен анализ, за да се определи отношението белтък в урината креатинин (UPC) и да се вземе кръвна проба за изследване на креатинин, албумин и урея (BUN).

При отношение UPC  $> 2$ , креатинин  $> 1,5$  пъти над горната граница на нормата, албумин  $< 0,75$  от долната граница на нормата или урея (BUN)  $> 1,5$  пъти над горната граница на нормата, спрете лечението.

#### Проследяване на загубата на белтък

Ежемесечно изследвайте урината с тест-лентичка. В случай на положителен резултат от полуколичественото изследване с тест лентичка (белтък  $\geq 30$  mg/dL), извършете изследване на урината, за да определите отношението белтък в урината креатинин (UPC).

Ежемесечно изследвайте нивото на албумин в кръвта.

- В случай на UPC отношение  $> 2$  или албумин  $< 0.75$  от долната граница на нормата лечението трябва да се прекъсне докато стойностите на албумина и UPC се върнат в границите на нормата (UPC отношение  $< 2$  и албумин  $> 0.75$  от долната граница на нормата), след което лечението може да продължи в същата доза.
- Ако едно от тези състояния (UPC отношение  $> 2$  или албумин  $< 0.75$  от долната граница на нормата) се появи за втори път, лечението трябва да бъде перманентно спряно.

#### Анемия и/или хемолиза

Кучетата трябва внимателно да се проследяват за симптоми на (хемолитична) анемия. При поява на клинични симптоми на анемия или хемолиза, трябва да се изследват хемоглобин, директен билирубин и хаптоглобин и левкоцити (включително ретикулоцити).

Лечението трябва да се спре в случай на:

- Хемолитична анемия, т.е. хемоглобин  $< 10$  g/dL и хемолиза, т.е. директен билирубин  $> 1,5$  пъти над горната граница на нормата и хаптоглобин  $< 0,1$  g/dL,
- Анемия в резултат на липса на възпроизвеждане, т.е. хемоглобин  $< 10$  g/dL и ретикулоцити  $< 80,000/\text{mm}^3$ .

#### Хепатотоксичност (повишаване на ALT или AST), неутропения

При повишаване на ALT или AST  $> 3$  пъти над горната граница на нормата, понижаване на неутрофилите  $< 2000/\text{mm}^3$  или поява на някакъв друг сериозен неблагоприятен ефект, лечението трябва да се промени по следния начин:

При първа поява лечението трябва да се прекъсне до възстановяване, след което да се възстанови при същия дозов режим;

При повторна поява на същото състояние лечението трябва да се прекъсне до възстановяване; след това лечението трябва да продължи с редуцирана доза от 9 mg/kg телесна маса дневно;

При поява за трети път на същото състояние лечението трябва да се прекъсне до възстановяване; след това лечението трябва да продължи с редуцирана доза от 6 mg/kg телесна маса дневно;

Лечението трябва да бъде спряно, ако се наблюдават тежки неблагоприятни реакции при 6 mg/kg телесна маса дневно.

Обобщение на граничните стойности за лабораторните резултати, които представляват противопоказание или налагат промяна в лечението (прекъсване, редуциране на дозата или спиране)

Поведение при хепатотоксичност (ALT или AST)			
Противопоказание	Прекъсване на лечението	Редуциране на дозата	Спиране на лечението
> 3 ULN	> 3ULN (1-ви път)	> 3 ULN (2-ри/3-ти път)	> 3ULN (4-ти път)
Поведение при неутропения (брой неутрофили)			
Противопоказание	Прекъсване на лечението	Редуциране на дозата	Спиране на лечението
< 2000 / mm <sup>3</sup>	< 2000 / mm <sup>3</sup> (1-ви път)	< 2000 / mm <sup>3</sup> (2-ри/3-ти път)	< 2000 / mm <sup>3</sup> (4-ти път)
Поведение при загуба на белтък (Албуминемия и/или UPC)			
Противопоказание	Прекъсване на лечението	Редуциране на дозата	Спиране на лечението
Албумин < 1 LLN или UPC > 2	Албумин < 0,75 LLN или UPC > 2 (1-ви път)	Не е приложимо	Албумин < 0,75 LLN или UPC > 2 (2-ри път)
Поведение при хемолитична и арегнеративна анемия (хемоглобин, билирубин, хаптоглобин, ретикулоцити)			
Противопоказание	Прекъсване на лечението	Редуциране на дозата	Спиране на лечението
Хемоглобин < 10g/dL	Не е приложимо	Не е приложимо	Хемоглобин < 10g/dL и или директен билирубин > 1,5 ULN и хаптоглобин < 0,1g/dl, или ретикулоцити < 80 000/mm <sup>3</sup>

### Регулиране на дозата

Препоръчителната дневна доза от 12,5 mg/kg телесна маса съответства на максималната поносима доза (MTD), която е получена след многократни изследвания върху токсичността на дозата при здрави ловджийски кучета. В случай на неблагоприятни реакции дозите могат да бъдат редуцирани до веднъж дневно 9 mg/kg телесна маса (диапазон 7,5 – 10,5 mg/kg) или 6 mg/kg телесна маса (диапазон 4,5 – 7,5 mg/kg) според таблиците по-долу.

9 mg / kg телесна маса

Телесна маса на кучето в kg		Брой таблетки дневно			Доза mg/kg	
		50 mg	-	150 mg	По-ниско тегло	По-високо тегло
≥ 15,0	19,4	-	-	1	10,0	7,7
> 19,4	25,0	1	ПЛЮС	1	10,3	8,0
> 25,0	30,6	2	ПЛЮС	1	10,0	8,2
> 30,6	36,1	-	-	2	9,8	8,3
> 36,1	41,7	1	ПЛЮС	2	9,7	8,4
> 41,7	47,2	2	ПЛЮС	2	9,6	8,5
> 47,2	52,8	-	-	3	9,5	8,5
> 52,8	58,3	1	ПЛЮС	3	9,5	8,6
> 58,3	63,9	2	ПЛЮС	3	9,4	8,6
> 63,9	69,4	-	-	4	9,4	8,6
> 69,4	75,0	1	ПЛЮС	4	9,4	8,7
> 75,0	80,6	2	ПЛЮС	4	9,3	8,7

6 mg / kg телесна маса

Телесна маса на кучето в kg		Брой таблетки дневно			Доза mg/kg	
		50 mg	-	150 mg	По-ниско тегло	По-високо тегло
≥ 15,0	20,8	2	-		6,6	4,8
> 20,8	29,2	-	-	1	7,2	5,1
> 29,2	37,5	1	ПЛЮС	1	6,9	5,3
> 37,5	45,8	2	ПЛЮС	1	6,7	5,5
> 45,8	54,2	-	-	2	6,5	5,5
> 54,2	62,5	1	ПЛЮС	2	6,5	5,6
> 62,5	70,8	2	ПЛЮС	2	6,4	5,6
> 70,8	79,2	-	-	3	6,4	5,7
> 79,2	-	1	ПЛЮС	3	6,3	-