

BILAGA I

PRODUKTRESUMÉ

1. DET VETERINÄRMEDICINSKA LÄKEMEDELSTETS NAMN

MASIVET 50 mg filmdragerade tabletter för hundar.

MASIVET 150 mg filmdragerade tabletter för hundar.

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Varje filmdragerad tablett innehåller:

Aktiv substans:

Masitinib 50 mg (motsvarande masitinibmesylat 59,6 mg).

Masitinib 150 mg (motsvarande masitinibmesylat 178,9 mg).

Hjälpämnen:

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELFORM

Filmdragerad tablett

Ljust orange, rund, filmdragerad tablett med ”50” eller ”150”präglat på ena sidan och företagets logotyp på den andra.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Djurslag

Hundar.

4.2 Indikationer, specificera djurslag

Behandling av mastcellstumör (grad II eller III) hos hund vid bekräftad förekomst av muterad c-KIT-tyrosinkinasreceptor och där kirurgisk behandling inte är möjlig.

4.3 Kontraindikationer

Ska inte användas till dräktiga eller digivande tikar (se avsnitt 4.7).

Ska inte användas till hundar yngre än 6 månader eller som väger mindre än 4 kg.

Ska inte användas till hundar som lider av nedsatt leverfunktion, definierad som ASAT eller ALAT >3 x den övre gränsen för normalvärdet (ULN).

Ska inte användas till hundar som lider av nedsatt njurfunktion, definierat som kvoten protein/kreatinin i urinen >2 eller albumin <1 x den nedre gränsen för normalvärdet (LLN).

Ska inte användas till hundar med anemi (hemoglobin <10 g/dl).

Ska inte användas till hundar med neutropeni, definierat som ett absolut neutrofilantal < 2 000/mm³.

Ska inte användas vid överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne.

4.4 Särskilda varningar

För alla operabla mastcellstumörer ska operation vara förstahandsbehandling. Masitinib-behandling ska endast användas till hundar med icke resektbara mastcellstumörer som uttrycker den muterade c-KIT-tyrosinkinasreceptorn. Förekomst av en muterad c-KIT-tyrosinkinasreceptor måste bekräftas före behandling (se även avsnitt 5.1).

4.5 Särskilda försiktighetsåtgärder vid användning

Särskilda försiktighetsåtgärder för djur

Hundarna ska övervakas noga och behandlingen kan behöva anpassas eller sättas ut vid behov.

Övervakning av njurfunktion

Njurfunktionen ska övervakas på adekvat sätt varje månad med teststicka för urinprov.

Vid positiva semikvantitativa teststicksresultat (protein ≥ 30 mg/dl) ska urinalys göras för att fastställa protein/kreatinin-kvoten (UPC) och ett blodprov ska tas för bestämning av kreatinin, albumin och urea (BUN).

Om UPC > 2 eller kreatinin $> 1,5$ x den över gränsen för normalvärdet (ULN) eller albumin $< 0,75$ x den undre gränsen för normalvärdet (LLN) eller om ureakvävet i blodet $> 1,5$ x den övre gränsen för normalvärdet ska behandlingen sättas ut.

Övervakning av proteinförlustsyndrom

Gör ett prov med teststicka på urinen varje månad. Vid positivt semikvantitativt teststicksresultat (protein ≥ 30 mg/dl), gör en urinalys för bestämning av protein/kreatinin-kvoten (UPC).

Gör en blodanalys med avseende på albumin varje månad.

- Vid UPC > 2 eller albumin $< 0,75$ x nedre gränsen för normalvärdet (LLN) ska behandlingen avbrytas tills albumin- och UPC-värdena har återgått till gränsvärdet (UPC < 2 och albumin $> 0,75$ LLN). Därefter kan behandlingen fortsätta med samma dos.
- Om någon av dessa händelser (UPC > 2 eller albumin $< 0,75$ LLN) inträffar på nytt ska behandlingen avbrytas permanent.

Anemi och/eller hemolys

Hundarna ska övervakas noga för tecken på (hemolytisk) anemi. Vid kliniska symtom på anemi eller hemolys ska hemoglobin, fritt bilirubin och haptoglobin kontrolleras och blodkroppsräkning (inklusive retikulocyter) utföras.

Behandlingen ska sättas ut vid

- hemolytisk anemi, dvs. hemoglobin < 10 g/dl, och hemolys, dvs. fritt bilirubin $> 1,5$ x den övre gränsen för normalvärdet och haptoglobin $< 0,1$ g/dl,
- anemi orsakad av utebliven återbildning, dvs. hemoglobin < 10 g/dl och retikulocyter $< 80\,000/\text{mm}^3$.

Levertoxicitet (ALAT- eller ASAT-förhöjning), neutropeni

Vid förhöjning av ALAT eller ASAT till > 3 x den övre gränsen för normalvärdet, minskning av neutrofilantalet till $< 2\,000/\text{mm}^3$ eller annan allvarlig biverkning ska behandlingen anpassas på följande sätt:

Första gången något av detta inträffar ska behandlingen avbrytas tills symtomet har upphört och sedan återtas med samma dos.

Andra gången samma biverkning uppträder ska behandlingen avbrytas tills symtomet har upphört och sedan återtas med en lägre dos på 9 mg/kg kroppsvikt/dygn.

Tredje gången samma biverkning uppträder ska behandlingen avbrytas tills symtomet har upphört och sedan återtas med en lägre dos på 6 mg/kg kroppsvikt/dygn.

Behandlingen ska sättas ut om svåra biverkningar fortfarande uppträder vid dosen 6 mg/kg/dygn.

Övriga försiktighetsåtgärder

Behandlingen ska sättas ut permanent vid njurtoxicitet, immunmedierad hemolytisk anemi (IMHA) och/eller anemi orsakad av utebliven återbildning samt om svår neutropeni och/eller svår diarré och/eller svåra kräkningar kvarstår efter dossänkning.

Hundar ska inte användas för avel under behandlingen.

Sammanfattning av tröskelvärden för laboratorieanalyser som leder till kontraindikation eller behandlingsanpassning (avbrott, dossänkning eller utsättning)

HANTERING AV LEVERTOXICITET (ALAT eller ASAT)			
Kontraindikation	Avbrott	Dossänkning	Utsättning
> 3 ULN	> 3 ULN (första gången)	> 3 ULN (andra/tredje gången)	> 3 ULN (fjärde gången)
HANTERING AV NEUTROPENI (neutrofilantal)			
Kontraindikation	Avbrott	Dossänkning	Utsättning
< 2 000/mm ³	< 2 000/mm ³ (första gången)	< 2 000/mm ³ (andra/tredje gången)	< 2 000/mm ³ (fjärde gången)
HANTERING AV PROTEINFÖRLUSTSYNDROM (albuminemi och/eller UPC)			
Kontraindikation	Avbrott	Dossänkning	Utsättning
Albumin < 1 LLN eller UPC > 2	Albumin < 0,75 LLN eller UPC >2 (första gången)	Ej relevant	Albumin < 0,75 LLN eller UPC > 2 (andra gången)
HANTERING AV HEMOLYTISK OCH ICKE REGENERATIV ANEMI (hemoglobin, bilirubin, haptoglobin, retikulocyter)			
Kontraindikation	Avbrott	Dossänkning	Utsättning
Hemoglobin < 10 g/dl	Ej relevant	Ej relevant	Hemoglobin < 10 g/dl och antingen fritt bilirubin > 1,5 ULN och haptoglobin < 0,1 g/dl eller retikulocyter < 80 000/mm ³

Särskilda försiktighetsåtgärder för personer som administrerar det veterinärmedicinska läkemedlet till djur

Upprepad hudkontakt med masitinib kan inverka negativt på fertilitet och fosterutveckling hos kvinnor.

Den aktiva substansen i Masivet kan orsaka hudsensibilisering.

- Undvik kontakt med avföring, urin och uppkastningar från behandlade hundar.
- Använd skyddshandskar vid bortskaffande av uppkastningar, urin och avföring från behandlade hundar.
- Om brutna tabletter, uppkastningar, urin eller avföring från behandlade hundar kommer i kontakt med huden, skölj omedelbart med rikligt med vatten.

Den aktiva substansen i Masivet (masitinib) kan orsaka svår ögonirritation och ge svåra skador på ögonen.

- Undvik kontakt med ögonen.
- Se till att inte röra vid ögonen med händerna innan handskarna har tagits av och kasserats och händerna har tvättats noga.
- Om läkemedlet kommer i kontakt med ögonen, skölj omedelbart med rikligt med vatten.

Personer med känd överkänslighet mot masitinib ska inte hantera läkemedlet.

Vid oavsiktligt intag, uppsök genast läkare och visa bipacksedeln eller etiketten. Undvik att äta, dricka och röka vid behandling av hunden.

Barn ska inte vara i nära kontakt med behandlade hundar eller med avföring eller uppkastningar från behandlade hundar.

4.6 Biverkningar (frekvens och allvarlighetsgrad)

Mycket vanliga

- Lindriga till medelsvåra gastrointestinala reaktioner (diarré och kräkning) med en medelduration på cirka 21 respektive 9 dagar.
- Lindrig till medelsvår alopeci med en medelduration på cirka 26 dagar.

Vanliga

- Svår njurtoxicitet kan uppträda hos hundar som lider av njursjukdom när behandlingen inleds (inklusive högt blodkreatinin eller proteinuri).
- Medelsvår till svår anemi (aplastisk/hemolytisk) med en medelduration på cirka 7 dagar.
- Proteinförlustsyndrom (orsakat huvudsakligen av sänkt serumalbumin).
- Lindrig eller medelsvår neutropeni med en medelduration på cirka 24 dagar.
- Förhöjda aminotransferasvärden (ALAT eller ASAT) med en medelduration på cirka 29 dagar.

I avsnitt 4.5 beskrivs de särskilda åtgärder som ska vidtas om någon av de ovannämnda reaktionerna uppträder.

Andra vanliga biverkningar var i de flesta fall lindriga eller medelsvåra:

- Letargi och asteni med en medelduration på cirka 8 respektive 40 dagar.
- Minskad aptit eller anorexi med en medelduration på 45 respektive 18 dagar.
- Hosta (medelduration 23 dagar).
- Lymfadenopati (medelduration 47 dagar).
- Ödem (medelduration 7 dagar).
- Lipom (medelduration 53 dagar).

Förekomsten av biverkningar definieras enligt följande konvention:

- mycket vanliga (fler än 1 av 10 djur som uppvisar biverkningar under en behandlingsperiod)
- vanliga (fler än 1 men färre än 10 djur av 100 djur)

4.7 Användning under dräktighet, laktation eller äggläggning

Ska inte användas till dräktiga eller digivande tikar (se avsnitt 4.3). Laboratoriestudier på råttor har visat nedsatt fertilitet hos honor vid dosen 100 mg/kg/dygn samt embryotoxicitet och utvecklingstoxicitet vid doser över 30 mg/kg/dygn. Studier på kaniner visade dock varken embryotoxicitet eller utvecklingstoxicitet.

4.8 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

In vitro-tester med humana mikrosomer visar att samtidig behandling med substanser som metaboliseras av CYP450-isoformer kan leda till högre eller lägre plasmanivåer av antingen masitinib eller de andra substanserna. Inga motsvarande data för hundar finns tillgängliga. Därför bör försiktighet iakttas vid samtidig användning av masitinib och andra substanser.

Samtidig användning av andra substanser med en hög grad av proteinbindning kan innebära konkurrens med bindningen av masitinib och därför orsaka biverkningar.

Masivets effekt kan vara nedsatt hos hundar som tidigare har genomgått kemoterapi och/eller strålbehandling. Uppgifter saknas om potentiell korsresistens med andra cytostatika.

4.9 Dos och administreringsätt

För oral användning.

Den rekommenderade dosen är 12,5 mg/kg (med dosintervallet 11–14 mg/kg) en gång dagligen enligt tabellen nedan.

För hundar med en kroppsvikt under 15 kg är noggrann dosering inte alltid möjlig. Dessa hundar kan behandlas med antingen 50, 100 eller 150 mg, om det går att uppnå en måldos på 11–14 mg/kg kroppsvikt.

Tabletterna ska ges hela och får inte delas, brytas eller malas. Om hunden vägrar svälja en tablett efter att ha tuggat på den ska den brutna tabletten kasseras.

Tabletterna ska alltid ges på samma sätt, tillsammans med foder.

12,5 mg/kg kroppsvikt		Antal tabletter per dag			Dos mg/kg	
Hundens kroppsvikt i kg		50 mg	-	150 mg	undre vikt- gräns	övre vikt- gräns
> 15	18	1	plus	1	13,7	11,1
> 18	22	2	plus	1	13,9	11,4
> 22	26	-	-	2	13,6	11,5
> 26	30	1	plus	2	13,5	11,7
> 30	34	2	plus	2	13,3	11,8
> 34	38	-	-	3	13,2	11,8
> 38	42	1	plus	3	13,2	11,9
> 42	46	2	plus	3	13,1	12,0
> 46	50	-	-	4	13,0	12,0
> 50	54	1	plus	4	13,0	12,0
> 54	58	2	plus	4	13,0	12,1
> 58	62	-	-	5	12,9	12,1
> 62	66	1	plus	5	12,9	12,1
> 66	70	2	plus	5	12,9	12,1
> 70	74	-	-	6	12,9	12,2
> 74	78	1	plus	6	12,8	12,2
> 78	-	2	plus	6	12,8	-

Om hunden stöter upp eller kräks upp tabletten inom 10 minuter efter administreringen ska behandlingen upprepas. Om hunden stöter upp eller kräks upp tabletten mer än 10 minuter efter administreringen ska behandlingen inte upprepas.

Behandlingen ska ses över efter 4 till 6 veckor för bedömning av det initiala svaret.

Behandlingsdurationen beror på behandlingssvaret. Behandlingen ska fortgå om sjukdomen är stabil, dvs. vid statiskt, partiellt eller fullständigt tumorsvar, förutsatt att läkemedlet tolereras tillräckligt väl. Vid tumorprogression är det osannolikt att behandlingen lyckas, och den ska då ses över.

Dossänkning samt avbrott i och utsättning av behandling

Hundar ska övervakas noga och en professionell bedömning ska göras för att fastställa behovet av dossänkning om betydande biverkningar uppträder (se avsnitt 4.5). Dosen kan sänkas till 9 mg/kg kroppsvikt (intervall 7,5–10,5 mg/kg) eller till 6 mg/kg kroppsvikt (intervall 4,5–7,5 mg/kg) enligt tabellerna nedan.

Under kliniska studier sänktes dygnsdosen på grund av biverkningar för cirka 16 % av de hundar som behandlades, i de flesta fall på grund av transaminasförhöjning.

9 mg per kg kroppsvikt en gång dagligen enligt tabellen nedan.

		Antal tabletter per dag			Dos mg/kg	
Hundens kroppsvikt i kg		50 mg	-	150 mg	undre vikt- gräns	övre vikt- gräns
> 15,0	19,4	-	-	1	10,0	7,7
> 19,4	25,0	1	plus	1	10,3	8,0
> 25,0	30,6	2	plus	1	10,0	8,2
> 30,6	36,1	-	-	2	9,8	8,3
> 36,1	41,7	1	plus	2	9,7	8,4
> 41,7	47,2	2	plus	2	9,6	8,5
> 47,2	52,8	-	-	3	9,5	8,5
> 52,8	58,3	1	plus	3	9,5	8,6
> 58,3	63,9	2	plus	3	9,4	8,6
> 63,9	69,4	-	-	4	9,4	8,6
> 69,4	75,0	1	plus	4	9,4	8,7
> 75,0	80,6	2	plus	4	9,3	8,7

6 mg per kg kroppsvikt en gång dagligen enligt tabellen nedan.

		Antal tabletter per dag			Dos mg/kg	
Hundens kroppsvikt i kg		50 mg	-	150 mg	undre vikt- gräns	övre vikt- gräns
> 15,0	20,8	2	-	-	6,6	4,8
> 20,8	29,2	-	-	1	7,2	5,1
> 29,2	37,5	1	plus	1	6,9	5,3
> 37,5	45,8	2	plus	1	6,7	5,5
> 45,8	54,2	-	-	2	6,5	5,5
> 54,2	62,5	1	plus	2	6,5	5,6
> 62,5	70,8	2	plus	2	6,4	5,6
> 70,8	79,2	-	-	3	6,4	5,7
> 79,2	-	1	plus	3	6,3	-

4.10 Överdoser (symtom, akuta åtgärder, motgift) (om nödvändigt)

Den rekommenderade dygnsdosen på 12,5 mg/kg kroppsvikt motsvarar den maximala tolererade dosen (MTD), som är härledd från toxicitetsstudier med upprepade dosering på friska hundar (beaglar).

Symtom på överdosering observerades vid toxicitetsstudier på friska hundar som behandlades i 39 veckor med cirka dubbel rekommenderad dos (25 mg masitinib), i 13 veckor och 4 veckor med cirka tre gånger rekommenderad dos (41,7 mg masitinib) och i 4 veckor med cirka 10 gånger rekommenderad dos (125 mg masitinib). De främsta målorganen för toxicitet hos hundar är mag-tarmkanalen och det hematopoetiska systemet samt njurar och lever.

Vid biverkningar efter överdosering ska behandlingen avbrytas tills symtomen har upphört och sedan återtas med rekommenderad terapeutisk dos.

4.11 Karenstid

Ej relevant.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

Farmakoterapeutisk grupp: Protein-tyrosinkinashämmare,
ATCvet-kod: QL01XE90

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Masitinib är en protein-tyrosinkinashämmare som *in vitro* ger en potent och selektiv hämning av den muterade formen av c-Kit-receptorn via juxtamembrandomänen. Masitinib hämmar även PDGF-receptorn och FGFR3-receptorn.

I den pivotala kliniska fältstudien randomiserades hundar av olika raser i åldrarna 2 till 17 år till behandling med Masivet i dosen 12,5 mg/kg eller till placebobehandling. Hos hundar med icke resekerbara mastcellstumörer, grad II eller III, vilka uttryckte en muterad c-KIT-tyrosinkinasreceptor gav behandling med Masivet en signifikant längre tid till tumörprogression (TTP), med ett medianvärde på 241 dagar jämfört med 83 dagar med placebobehandling. Svaret på masitinib-behandling uttrycktes som stabil sjukdom, dvs. statistiskt, partiellt eller fullständigt tumörsvär.

Masitinib-behandling ska endast användas till hundar med icke resekerbara mastcellstumörer som uttrycker den muterade c-KIT-tyrosinkinasreceptorn. Förekomst av en muterad c-KIT-tyrosinkinasreceptor måste bekräftas före behandling.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Efter oral administrering till hundar av dosen 11,2 mg ($\pm 0,5$ mg) per kg kroppsvikt absorberas masitinib snabbt, och tiden till maximal koncentration (T_{max}) är cirka 2 timmar. Halveringstiden för eliminering ($t_{1/2}$) är cirka 3–6 timmar. Masitinib är till cirka 93 % bundet till plasmaproteiner.

Masitinib metaboliseras huvudsakligen genom N-dealkylering. Masitinib utsöndras i gallan.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Cellulosa, mikrokristallin
Povidon K30
Svinleverpulver
Krospovidon
Magnesiumstearat

Tablettdragering:
Makrogol 3350
Polyvinylalkohol
Talk
Titandioxid (E171)
Paraorange FCF Aluminium Lake (E110)

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

Det veterinärmedicinska läkemedlets hållbarhet i öppnad förpackning: 3 år

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Tillslut flaskan väl.

6.5 Inre förpackning (förpackningstyp och material)

Vit HDPE-burk försluten med termofilm och med barnsäkert lock.

30 ml burk med 30 Masivet 50 mg filmdragerade tabletter.

40 ml burk med 30 Masivet 50 mg filmdragerade tabletter.

60 ml burk med 30 Masivet 150 mg filmdragerade tabletter.

6.6 Särskilda försiktighetsåtgärder för destruktions av ej använt veterinärmedicinskt läkemedel eller avfall efter användningen

Ej använt veterinärmedicinskt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

AB Science S.A.

3 avenue George V

75008 Paris

Frankrike

+33(0)1 47 20 00 14

+33(0)1 47 20 24 11

MASIVET@ab-science.com

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/2/08/087/001

EU/2/08/087/002

EU/2/08/087/003

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för första godkännande: 17/11/2008

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

Utförlig information om detta veterinärmedicinska läkemedel finns tillgänglig på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats <http://www.ema.europa.eu>.

FÖRBUD MOT FÖRSÄLJNING, TILLHANDAHÅLLANDE OCH/ELLER ANVÄNDNING

Ej relevant.

BILAGA II

- A. TILLVERKARE ANSVARIG FÖR FRISLÄPPANDE AV
TILLVERKNINGSSATS**
- B. VILLKOR FÖR GODKÄNNANDE AVSEENDE TILLHANDAHÅLLANDE
OCH ANVÄNDNING**
- C. FÖRTECKNING ÖVER HÖGSTA TILLÅTNA RESTMÄNGDER**

**A. TILLVERKARE SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE AV
TILLVERKNINGSSATS**

Namn och adress till tillverkare som ansvarar för frisläppande av tillverkningsats

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

**B. VILLKOR FÖR GODKÄNNANDE AVSEENDE TILLHANDAHÅLLANDE OCH
ANVÄNDNING**

Receptbelagt veterinärmedicinskt läkemedel.

C. FÖRTECKNING ÖVER HÖGSTA TILLÅTNA RESTMÄNGDER

Ej relevant.

BILAGA III
MÄRKNING OCH BIPACKSEDEL

A. MÄRKNING

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ DEN YTTRE FÖRPACKNINGEN

Kartong

1. DET VETERINÄRMEDICINSKA LÄKEMIDLETS NAMN

MASIVET 50 mg filmdragerade tabletter för hundar.
Masitinib

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER) OCH ÖVRIGA SUBSTANSER

Masitinib 50 mg

3. LÄKEMEDELFORM

Filmdragerad tablett

4. FÖRPACKNINGSTORLEK

30 tabletter

5. DJURSLAG

Hundar

6. INDIKATION(ER)

7. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Läs bipacksedeln före användning.

8. KARENSTID

Ej relevant

9. SÄRSKILD(A) VARNING(AR), OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

Läs bipacksedeln före användning.

10. UTGÅNGSDATUM

Utg. dat. {månad/år}

11. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

Tillslut flaskan väl.

12. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV OANVÄNT LÄKEMEDEL ELLER AVFALL, I FÖREKOMMANDE FALL

Destruktion: läs bipacksedeln.

13. TEXTEN "FÖR DJUR" SAMT VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR AVSEENDE TILLHANDAHÅLLANDE OCH ANVÄNDNING, i förekommande fall

För djur – tillhandahålls endast efter förskrivning från veterinär.

14. TEXTEN "FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN"

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

15. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)

AB Science
3 avenue George V
FR-75008
Paris
Frankrike

16. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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

17. BATCHNUMMER

Lot {nummer}

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ SMÅ INRE LÄKEMEDELSFÖRPACKNINGAR**Etikett på burk****1. DET VETERINÄRMEDICINSKA LÄKEMEDLETS NAMN**

MASIVET 50 mg filmdragerade tabletter för hundar.
Masitinib

2. MÄNGD AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

Masitinib 50 mg.

3. INNEHÅLL

30 tabletter

4. ADMINISTRERINGSSÄTT

Läs bipacksedeln före användning.

5. KARENSTID

Ej tillämpligt

6. BATCHNUMMER

Lot {nummer}

7. UTGÅNGSDATUM

Utg. dat. {månad/år}

8. TEXTEN "FÖR DJUR"

För djur

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ DEN YTTRE FÖRPACKNINGEN**Kartong****1. DET VETERINÄRMEDICINSKA LÄKEMIDLETS NAMN**

MASIVET 150 mg filmdragerade tabletter för hundar.
Masitinib

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER) OCH ÖVRIGA SUBSTANSER

Masitinib 150 mg

3. LÄKEMEDELSFORM

Filmdragerad tablett

4. FÖRPACKNINGSTORLEK

30 tabletter

5. DJURSLAG

Hundar

6. INDIKATION(ER)**7. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG**

Läs bipacksedeln före användning.

8. KARENSTID

Ej relevant

9. SÄRSKILD(A) VARNING(AR), OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

Läs bipacksedeln före användning.

10. UTGÅNGSDATUM

Utg. dat. {månad/år}

11. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

Tillslut flaskan väl.

12. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV OANVÄNT LÄKEMEDEL ELLER AVFALL, I FÖREKOMMANDE FALL

Destruktion: läs bipacksedeln.

13. TEXTEN "FÖR DJUR" SAMT VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR AVSEENDE TILLHANDAHÅLLANDE OCH ANVÄNDNING, i förekommande fall

För djur – tillhandahålls endast efter förskrivning från veterinär.

14. TEXTEN "FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN"

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

15. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)

AB Science
3 avenue George V
FR-75008
Paris
Frankrike

16. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/2/08/087/002

17. BATCHNUMMER

Lot {nummer}

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ SMÅ INRE LÄKEMEDELSFÖRPACKNINGAR**Etikett på burk****1. DET VETERINÄRMEDICINSKA LÄKEMEDLETS NAMN**

MASIVET 150 mg filmdragerade tabletter för hundar.
Masitinib

2. MÄNGD AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

Masitinib 150 mg.

3. INNEHÅLL

30 tabletter

4. ADMINISTRERINGSSÄTT

Läs bipacksedeln före användning.

5. KARENSTID

Ej relevant

6. BATCHNUMMER

Lot {nummer}

7. UTGÅNGSDATUM

Utg. dat. {månad/år}

8. TEXTEN "FÖR DJUR"

För djur

B. BIPACKSEDEL

BIPACKSEDEL

MASIVET 50 mg filmdragerade tabletter för hundar
MASIVET 150 mg filmdragerade tabletter för hundar

1. NAMN PÅ OCH ADRESS TILL INNEHAVAREN AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING OCH NAMN PÅ OCH ADRESS TILL INNEHAVAREN AV TILLVERKNINGSTILLSTÅND SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE AV TILLVERKNINGSSATS, OM OLIKA

Innehavare av godkännande för försäljning:

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

Tillverkare:

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

2. DET VETERINÄRMEDICINSKA LÄKEMEDLETS NAMN

MASIVET 50 mg filmdragerade tabletter för hundar
MASIVET 150 mg filmdragerade tabletter för hundar

3. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER) OCH ÖVRIGA SUBSTANSER

MASIVET är en ljus orange, rund, filmdragerad tablett.

Varje tablett innehåller antingen 50 mg eller 150 mg masitinib, som är den aktiva substansen. Varje tablett innehåller dessutom paraorange FCF Aluminium Lake (E110) och titandioxid (E171) som färgämnen.

Tabletterna är märkta med "50" eller "150" på ena sidan och med företagets logotyp på den andra.

4. INDIKATION(ER)

Masivet är avsett för behandling av mastcelltumör (grad II eller III) hos hund vid bekräftad förekomst av muterad c-KIT-tyrosinkinasreceptor och där kirurgisk behandling inte är möjlig.

5. KONTRAINDIKATIONER

Du ska inte ge din hund Masivet om den

- är dräktig eller har diande valpar,
- är yngre än 6 månader eller väger mindre än 4 kg,
- lider av nedsatt lever- eller njurfunktion,
- har anemi (blodbrist) eller lågt neutrofilantal (en viss typ av vita blodkroppar i blodet),
- får en allergisk reaktion mot masitinib, den aktiva substansen i Masivet, eller mot något av hjälpämnena i läkemedlet.

6. BIVERKNINGAR

Ska jag förvänta mig biverkningar hos min hund under behandlingen med Masivet?

Masivet kan i likhet med andra läkemedel ge biverkningar. Din veterinär kan beskriva biverkningarna på bästa sätt.

Mycket vanliga biverkningar:

- Lindriga till medelsvåra mag-tarmreaktioner (diarré och kräkning) som varar i genomsnitt cirka 21 respektive 9 dagar.
- Lindrigt till medelsvårt håravfall som varar i genomsnitt cirka 26 dagar.

Vanliga biverkningar:

Din veterinär bör vidta särskilda åtgärder om följande reaktioner uppträder hos hunden (se avsnitt 8):

- Svår njurtoxicitet kan uppträda hos hundar som lider av njursjukdom när behandlingen inleds (inklusive hög halt av kreatinin i blodet eller protein i urinen).
- Medelsvår till svår blodbrist (aplastisk/hemolytisk anemi) som varar i genomsnitt cirka 7 dagar.
- Proteinförlustsyndrom (orsakat huvudsakligen av sänkt halt av albumin i serum).
- Lindrig till medelsvår neutropeni (lågt antal av en viss typ av vita blodkroppar i blodet) som varar i genomsnitt cirka 24 dagar.
- Förhöjda halter av enzymet aminotransferas (ALAT eller ASAT) som varar i genomsnitt cirka 29 dagar.

Andra vanliga biverkningar är i de flesta fall lindriga eller medelsvåra:

- Letargi och asteni (trötthet och orkeslöshet) som varar i genomsnitt cirka 8 respektive 40 dagar.
- Minskad aptit eller anorexi som varar i genomsnitt 45 respektive 18 dagar.
- Hosta (varar i genomsnitt i 23 dagar).
- Lymfadenopati (sjukliga förändringar av lymfkörtlarna) (varar i genomsnitt i 47 dagar).
- Ödem (svullnad på grund av ansamling av vätska i vävnaderna) (varar i genomsnitt i 7 dagar).
- Lipom (godartad tumör som innehåller normal fettvävnad) (varar i genomsnitt i 53 dagar).

Vad ska jag göra om min hund får biverkningar under behandlingen med Masivet?

Om du observerar allvarliga biverkningar eller andra effekter som inte nämns i denna bipacksedel, tala om det för veterinären. Om hunden får allvarliga biverkningar kan din veterinär besluta att sänka dosen av Masivet eller att avbryta behandlingen.

7. DJURSLAG

Hundar.

8. DOSERING FÖR VARJE DJURSLAG, ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG(AR)

Masivet är avsett för oral användning (intas genom munnen) till hundar och ska ges enligt din veterinärs instruktioner. Din veterinär kommer att tala om vilken dos din hund ska ha.

Den rekommenderade dosen är 12,5 mg/kg (med dosintervallet 11–14 mg/kg) en gång dagligen enligt tabellen nedan. För hundar med en kroppsvikt under 15 kg är noggrann dosering inte alltid möjlig. Dessa hundar kan behandlas med antingen 50, 100 eller 150 mg, om det går att uppnå en måldos på 11–14 mg/kg kroppsvikt.

12,5 mg/kg kroppsvikt		Antal tabletter per dag			Dos mg/kg	
Hundens kroppsvikt i kg		50 mg	-	150 mg	undre vikt- gräns	övre vikt- gräns
> 15	18	1	plus	1	13,7	11,1
> 18	22	2	plus	1	13,9	11,4
> 22	26	-	-	2	13,6	11,5
> 26	30	1	plus	2	13,5	11,7
> 30	34	2	plus	2	13,3	11,8
> 34	38	-	-	3	13,2	11,8
> 38	42	1	plus	3	13,2	11,9
> 42	46	2	plus	3	13,1	12,0
> 46	50	-	-	4	13,0	12,0
> 50	54	1	plus	4	13,0	12,0
> 54	58	2	plus	4	13,0	12,1
> 58	62	-	-	5	12,9	12,1
> 62	66	1	plus	5	12,9	12,1
> 66	70	2	plus	5	12,9	12,1
> 70	74	-	-	6	12,9	12,2
> 74	78	1	plus	6	12,8	12,2
> 78	-	2	plus	6	12,8	-

Om hunden stöter upp eller kräks upp tabletten inom 10 minuter efter administreringen ska behandlingen upprepas. Om hunden stöter upp eller kräks upp tabletten mer än 10 minuter efter administreringen ska behandlingen inte upprepas.

9. ANVISNING FÖR KORREKT ADMINISTRERING

Hur ska jag ge min hund Masivet, och hur länge?

Tabletterna ska alltid ges på samma sätt, tillsammans med foder. Tabletterna ska ges hela och inte delas, brytas eller malas. Om hunden vägrar svälja en tablett efter att ha tuggat på den ska den brutna tabletten kasseras.

Om man glömmer en dos ska nästa schemalagda dos ges enligt veterinärens förskrivning. Öka eller dubbla inte dosen. Om hunden får i sig en större mängd läkemedel än föreskrivet, kontakta din veterinär.

Hur länge behandlingen ska pågå beror på hur hunden svarar på den. Behandlingen ska fortgå om sjukdomen håller sig stabil, dvs. vid statiskt, partiellt eller fullständigt tumorsvar, förutsatt att hunden tolererar behandlingen tillräckligt väl. Om tumörtillväxten fortsätter är det osannolikt att behandlingen lyckas, och den ska då ses över.

Behandlingen ska ses över efter 4 till 6 veckor för bedömning av det initiala svaret. Långvarig behandling ska ske under regelbundet (minst en gång i månaden) överinseende av veterinär.

10. KARENSTID

Ej relevant

11. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

Tillslut flaskan väl.

Använd inte Masivet efter utgångsdatumet, som står på etiketten efter ”Utg. dat.”.

12. SÄRSKILD(A) VARNING(AR)

12.1 Särskilda försiktighetsåtgärder vid användning

Särskilda varningar:

För alla mastcelltumörer som är behandlingsbara genom kirurgi, ska kirurgi vara förstahandsval som behandling. Behandling med masitinib bör endast användas på hundar med tumörer som ej kan avlägsnas kirurgiskt och som uttrycker den muterade c-kit tyrosinkinasreceptorn. Förekomst av en muterad c-KIT tyrosinkinasreceptor måste vara bekräftad innan behandlingen påbörjas.

Särskilda försiktighetsåtgärder för djur:

Vilka särskilda försiktighetsåtgärder gäller för min hund?

Hunden ska övervakas noga av din veterinär (minst en gång i månaden) och behandlingen kan behöva anpassas eller avbrytas vid behov.

Behandlingen ska avbrytas om något av dessa symtom uppträder: anemi (blodbrist), svår neutropeni (lågt antal av en viss typ av vita blodkroppar), svår njurtoxicitet, svår levertoxicitet och/eller svår diarré eller kräkning som håller i sig efter det att dosen har sänkts.

Hundar ska inte användas för avel under behandlingen.

Behandla inte dräktiga eller digivande honhundar.

Vilka särskilda försiktighetsåtgärder ska vidtas av personen som ger Masivet till hunden?

Upprepad hudkontakt med masitinib, den aktiva substansen i Masivet, kan inverka negativt på fertilitet och fosterutveckling hos kvinnor.

Den aktiva substansen i Masivet kan orsaka hudsensibilisering.

- Undvik kontakt med avföring, urin och uppkastningar från behandlade hundar.
- Använd skyddshandskar vid bortskaffande av uppkastningar, urin och avföring från behandlade hundar.
- Om brutna tabletter, uppkastningar, urin eller avföring från behandlade hundar kommer i kontakt med huden, skölj omedelbart med rikligt med vatten.

Den aktiva substansen i Masivet kan orsaka svår ögonirritation och ge svåra skador på ögonen.

- Undvik kontakt med ögonen.
- Se till att inte röra vid ögonen med händerna innan handskarna har tagits av och kasserats och händerna har tvättats noga.
- Om läkemedlet kommer i kontakt med ögonen, skölj omedelbart med rikligt med vatten.

Personer med känd överkänslighet mot masitinib, den aktiva substansen i Masivet, ska inte hantera läkemedlet.

Vid oavsiktligt intag, uppsök genast läkare och visa bipacksedeln eller etiketten. Undvik att äta, dricka och röka vid behandling av hunden.

Barn ska inte vara i nära kontakt med behandlade hundar eller med avföring eller uppkastningar från behandlade hundar.

Kan jag ge min hund andra läkemedel samtidigt som den får Masivet?

Det finns vissa läkemedel som du inte ska ge till din hund under behandlingen eftersom de tillsammans med Masivet kan ge allvarliga biverkningar.

Samtidig användning av andra substanser med en hög grad av proteinbindning kan innebära konkurrens med bindningen av masitinib, och därför orsaka biverkningar.

Samtidig användning av substanser som omsätts i kroppen av olika former av enzymet CYP450 kan ge högre eller lägre nivåer av antingen masitinib eller av de andra substanserna i blodplasma.

Berätta för din veterinär om alla läkemedel, även receptfria, som du tänker ge till din hund.

Effekten av detta läkemedel kan vara nedsatt hos hundar som tidigare har genomgått kemoterapi och/eller strålbehandling. Uppgifter saknas om möjlig korsresistens med andra cytostatika.

Överdoser:

Rekommenderad daglig dos på 12,5 mg/kg kroppsvikt motsvarar den maximalt tolererade dosen (MTD).

De huvudsakliga målorganen vid förgiftning hos hundare är mag-tarmkanalen, det blodbildande (hematopoetiska) systemet, njurarna samt levern.

Vid biverkningar som uppstår efter en överdos, ska behandlingen avbrytas tills biverkningarna upphör, och därefter återtas med rekommenderad terapeutisk dos. Var vänlig kontakta din veterinär.

13. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV OANVÄNT LÄKEMEDEL ELLER AVFALL, I FÖREKOMMANDE FALL

Läkemedel ska inte kastas i avloppet eller bland hushållsavfall. Fråga din veterinär hur man gör med mediciner som inte längre används. Dessa åtgärder är till för att skydda miljön.

14. DATUM DÅ BIPACKSEDELN SENAST GODKÄNDES

Utförlig information om detta veterinärmedicinska läkemedel finns tillgänglig på Europeiska läkemedelsmyndighetens hemsida <http://www.ema.europa.eu>.

15. ÖVRIGA UPPLYSNINGAR

För djur.

Tabletterna finns i förpackningar med 30 tabletter.

Masivet är ett receptbelagt veterinärmedicinskt läkemedel för behandling av mastcellstumörer hos hundar. Mastcellstumörer är en form av cancer som uppstår i mastcellerna. Det är en heterogen sjukdom som kan vara allt från relativt ofarlig till aggressivt elakartad. Under vissa förhållanden kan mastcellstumörerna vara livshotande för hunden. Masivet kan förlänga tiden innan tumörerna tillväxer.

Särskild information till veterinären

Hundar som behandlas ska övervakas noga och en professionell bedömning ska göras för att fastställa behovet av dossänkning om betydande biverkningar uppträder.

Övervakning av njurfunktionen

Njurfunktionen ska övervakas på adekvat sätt varje månad med teststicka för urinprov.

Vid positiva semikvantitativa teststicksresultat (protein ≥ 30 mg/dl) ska urinanalys göras för att fastställa protein/kreatinin-kvoten (UPC) och ett blodprov ska tas för bestämning av kreatinin, albumin och urea (BUN).

Om UPC >2 eller kreatinin >1,5 gånger den övre gränsen för normalvärdet (ULN) eller albumin <0,75 gånger den nedre gränsen för normalvärdet (LLN) eller om urea i blodet >1,5 gånger den övre gränsen för normalvärdet ska behandlingen sättas ut.

Övervakning av proteinförlustsyndrom

Gör ett prov med teststicka på urinen varje månad. Vid positivt semikvantitativt teststicksresultat (protein ≥ 30 mg/dl), gör en urinanalys för bestämning av protein/kreatinin-kvoten.

Gör en blodanalys med avseende på albumin varje månad.

- Vid UPC >2 eller albumin <0,75 gånger den nedre gränsen för normalvärdet ska behandlingen avbrytas tills albumin- och UPC-värdena har återgått till gränsvärdet (UPC <2 och albumin >0,75 LLN). Därefter kan behandlingen fortsätta med samma dos.
- Om någon av dessa händelser (UPC >2 eller albumin <0,75 LLN) inträffar på nytt ska behandlingen avbrytas permanent.

Anemi och/eller hemolys

Hundarna ska övervakas noga för tecken på (hemolytisk) anemi. Vid kliniska symtom på anemi eller hemolys ska hemoglobin, fritt bilirubin och haptoglobin kontrolleras och blodkroppsräkning (inklusive retikulocyter) utföras.

Behandlingen ska sättas ut vid

- hemolytisk anemi, dvs. hemoglobin <10 g/dl, och hemolys, dvs. fritt bilirubin >1,5 gånger ULN och haptoglobin <0,1 g/dl,
- anemi orsakad av utebliven återbildning, dvs. hemoglobin <10 g/dl och retikulocyter < 80 000/mm³.

Levertoxicitet (ALAT- eller ASAT-förhöjning), neutropeni

Vid förhöjning av ALAT eller ASAT till >3 ULN, minskning av neutrofilantalet till < 2 000/mm³ eller annan allvarlig biverkning ska behandlingen anpassas på följande sätt:

Första gången något av detta inträffar ska behandlingen avbrytas tills symtomet har upphört och sedan återtas med samma dos.

Andra gången samma biverkning uppträder ska behandlingen avbrytas tills symtomet har upphört och sedan återtas med en lägre dos på 9 mg/kg kroppsvikt/dygn.

Tredje gången samma biverkning uppträder ska behandlingen avbrytas tills symtomet har upphört och sedan återtas med en lägre dos på 6 mg/kg kroppsvikt/dygn.

Behandlingen ska sättas ut om svåra biverkningar fortfarande uppträder vid dosen 6 mg/kg/dygn.

Sammanfattning av tröskelvärden för laboratorieanalyser som leder till kontraindikation eller behandlingsanpassning (avbrott, dossänkning eller utsättning)

HANTERING AV LEVERTOXICITET (ALAT eller ASAT)			
Kontraindikation	Avbrott	Dossänkning	Utsättning
> 3 ULN	> 3 ULN (första gången)	> 3 ULN (andra/tredje gången)	> 3 ULN (fjärde gången)
HANTERING AV NEUTROPENI (neutrofilantal)			
Kontraindikation	Avbrott	Dossänkning	Utsättning
< 2 000/mm ³	< 2 000/mm ³ (första gången)	< 2 000/mm ³ (andra/tredje gången)	< 2 000/mm ³ (fjärde gången)
HANTERING AV PROTEINFÖRLUSTSYNDROM (albuminemi och/eller UPC)			
Kontraindikation	Avbrott	Dossänkning	Utsättning
Albumin < 1 LLN eller UPC > 2	Albumin < 0,75 LLN eller UPC >2 (första gången)	Ej relevant	Albumin < 0,75 LLN eller UPC > 2 (andra gången)
HANTERING AV HEMOLYTISK OCH ICKE REGENERATIV ANEMI (hemoglobin, bilirubin, haptoglobin, retikulocyter)			
Kontraindikation	Avbrott	Dossänkning	Utsättning
Hemoglobin < 10 g/dl	Ej relevant	Ej relevant	Hemoglobin < 10 g/dl och antingen Fritt bilirubin > 1,5 ULN och haptoglobin <0,1 g/dl eller retikulocyter < 80 000/mm ³

Dosjustering

Den rekommenderade dygnsdosen på 12,5 mg/kg kroppsvikt motsvarar den maximala tolererade dosen (MTD), som är härledd från toxicitetsstudier med upprepad dosering på friska hundar (beaglar). Vid biverkningar kan dosen sänkas till 9 mg/kg kroppsvikt dagligen (intervall 7,5–10,5 mg/kg) eller till 6 mg/kg kroppsvikt (intervall 4,5–7,5 mg/kg) enligt tabellerna nedan.

9 mg per kg kroppsvikt:

		Antal tabletter per dag			Dos mg/kg	
Hundens kroppsvikt i kg		50 mg	-	150 mg	undre vikt- gräns	övre vikt- gräns
> 15,0	19,4	-	-	1	10,0	7,7
> 19,4	25,0	1	plus	1	10,3	8,0
> 25,0	30,6	2	plus	1	10,0	8,2
> 30,6	36,1	-	-	2	9,8	8,3
> 36,1	41,7	1	plus	2	9,7	8,4
> 41,7	47,2	2	plus	2	9,6	8,5
> 47,2	52,8	-	-	3	9,5	8,5
> 52,8	58,3	1	plus	3	9,5	8,6
> 58,3	63,9	2	plus	3	9,4	8,6
> 63,9	69,4	-	-	4	9,4	8,6
> 69,4	75,0	1	plus	4	9,4	8,7
> 75,0	80,6	2	plus	4	9,3	8,7

6 mg per kg kroppsvikt:

		Antal tabletter per dag			Dos mg/kg	
Hundens kroppsvikt i kg		50 mg	-	150 mg	undre vikt- gräns	övre vikt- gräns
≥ 15,0	20,8	2	-	-	6,6	4,8
> 20,8	29,2	-	-	1	7,2	5,1
> 29,2	37,5	1	plus	1	6,9	5,3
> 37,5	45,8	2	plus	1	6,7	5,5
> 45,8	54,2	-	-	2	6,5	5,5
> 54,2	62,5	1	plus	2	6,5	5,6
> 62,5	70,8	2	plus	2	6,4	5,6
> 70,8	79,2	-	-	3	6,4	5,7
> 79,2	-	1	plus	3	6,3	-