

I. sz. MELLÉKLET

A KÉSZÍTMÉNY JELLEMZŐINEK ÖSSZEFOGLALÓJA

1. AZ ÁLLATGYÓGYÁSZATI KÉSZÍTMÉNY MEGNEVEZÉSE

MASIVET 50 mg-os filmbevonatú tabletta kutyák számára
MASIVET 150 mg-os filmbevonatú tabletta kutyák számára

2. MINŐSÉGI ÉS MENNYISÉGI ÖSSZETÉTEL

Egy filmbevonatú tabletta tartalmaz:

Hatóanyag:

Masztitinib 50 mg
(ez egyenértékű 59,6 mg masztitinib-meziláttal)
Masztitinib 150 mg
(ez egyenértékű 178,9 mg masztitinib-meziláttal)

Segédanyagok:

A segédanyagok teljes felsorolását lásd: 6.1 szakasz.

3. GYÓGYSZERFORMA

Filmbevonatú tabletta

Világos narancsszínű, kerek filmbevonatú tabletta, egyik oldalán 50-es vagy 150-es, a másik oldalán az engedélyes logója dombornyomással.

4. KLINIKAI JELLEMZŐK

4.1 Célállat fajok

Kutya.

4.2 Terápiás javallatok célállat fajonként

Kutyák műtéttel el nem távolítható hízósejt-daganatai (2. vagy 3. fokozat) gyógykezelésére, abban az esetben, ha igazolt a mutált tirozin-kináz c-kit receptor jelenléte a daganatban.

4.3 Ellenjavallatok

Vemhes és laktáló szukáknál nem alkalmazható (lásd a 4.7 szakaszt).

Nem alkalmazható 6 hónapnál fiatalabb vagy 4 kg-nál kisebb testtömegű kutyáknál.

Nem alkalmazható kutyáknál májelégtelenség esetén, azaz ha az AST vagy ALT szint $> 3 \times$ a normálérték felső határa (ULN).

Nem alkalmazható kutyáknál veseelégtelenség esetén, azaz ha a vizeletfehérje/kreatinin (UPC) arány > 2 , vagy az albuminszint $< 1 \times$ a normálérték alsó határa (LLN).

Nem alkalmazható kutyáknál anémia esetén (hemoglobin < 10 g/dl).

Nem alkalmazható kutyáknál neutropénia esetén, azaz ha az abszolút neutrofil szám < 2000 /mm³.

Nem alkalmazható a hatóanyaggal vagy bármely segédanyaggal szembeni túlérzékenység esetén.

4.4 Különleges figyelmeztetések minden célállat fajra vonatkozóan

Minden sebészetileg kezelhető hízósejt daganat esetén a sebészet legyen az elsődlegesen választott kezelés. A masztitinib kezelés csak olyan kutyáknál alkalmazható, amelyek hízósejt daganata nem operálható, és mutált tirozin kináz c-Kit receptort expresszálnak. A mutált tirozin-kináz c-Kit receptor jelenlétét a kezelés megkezdése előtt igazolni kell (lásd az 5.1 szakaszt is.)

4.5 Az alkalmazással kapcsolatos különleges óvintézkedések

A kezelt állatokra vonatkozó különleges óvintézkedések

A kutyákat gondos megfigyelés alatt kell tartani, és a kezelést szükség esetén módosítani kell, illetve meg kell szüntetni.

A vesefunkció monitorozása

A vesefunkciót havonta tesztcsíkos vizeletvizsgálattal megfelelően monitorozni kell.

Pozitív félkvantitatív tesztcsík eredmény (fehérje ≥ 30 mg/dl) esetén vizeletvizsgálatot kell végezni a vizeletfehérje/kreatinin (UPC) arány meghatározására, és vizeletvizsgálatot a kreatinin, albumin és vér karbamid nitrogén (BUN) mérésére.

Ha az UPC arány > 2 , vagy a kreatinin $> 1,5$ normálérték felső határ (ULN), vagy az albumin $< 0,75$ normálérték alsó határ (LLN), vagy a vér karbamid nitrogén (BUN) $> 1,5$ ULN, a kezelést meg kell szüntetni.

A fehérjevesztő szindróma monitorozása

Végezzük havonta tesztcsíkos vizeletvizsgálatot. Pozitív félkvantitatív tesztcsík eredmény (fehérje ≥ 30 mg/dl) esetén vizeletvizsgálatot kell végezni a vizeletfehérje/kreatinin (UPC) arány meghatározására.

Végezzük el havonta az albuminszint mérését a vérben.

- Ha az UPC arány > 2 , vagy az albumin $< 0,75$ normálérték alsó határ (LLN), a kezelést meg kell szakítani addig, amíg az albumin és UPC értékek visszatérnek a normálértékre (UPC arány < 2 és albumin $> 0,75$ LLN), majd azonos dózissal folytatni lehet a kezelést.
- Ha e jelenségek egyike (UPC arány < 2 , vagy albumin $> 0,75$ LLN) másodszor is előfordul, a kezelést véglegesen be kell szüntetni.

Anémia és/vagy hemolízis

A kutyákat gondosan monitorozni kell a (hemolitikus) anémia jeleinek kimutatására. Az anémia vagy hemolízis klinikai jelei esetén mérni kell a hemoglobin-, szabad bilirubin- és haptoglobinszintet, és meg kell határozni a vörsejtszámot (beleértve a retikulocitaszámot).

A kezelést be kell szüntetni az alábbi esetekben:

- Hemolitikus anémia, azaz hemoglobin < 10 g/dl és hemolízis, azaz szabad bilirubin $> 1,5$ ULN, illetve haptoglobin $< 0,1$ g/dl;
- Regeneráció hiánya miatt fellépő anémia, azaz hemoglobin < 10 g/dl és retikulociták $< 80\,000/\text{mm}^3$.

A májat érő toxikus hatások (ALT vagy AST szint emelkedés), neutropénia

Ha az ALT vagy AST szint növekedése > 3 ULN, a neutrofilszám csökkenése $< 2000/\text{mm}^3$, vagy más súlyos mellékhatás lép fel, a kezelést az alábbiak szerint módosítani kell:

Az első előforduláskor a kezelést a probléma megszűnéséig fel kell függeszteni, majd azonos dózissal kell folytatni.

Ugyanannak a jelenségnek a másodszori előfordulásakor a kezelést a probléma megszűnéséig fel kell függeszteni, majd csökkentett, 9 mg/testtömeg-kilogramm napi dózissal kell folytatni.

Ugyanannak a jelenségnek a harmadszori előfordulásakor a kezelést a probléma megszűnéséig fel kell függeszteni, majd tovább csökkentett, 6 mg/testtömeg-kilogramm napi dózissal kell folytatni.

A kezelést be kell szüntetni, ha még 6 mg/testtömeg-kilogramm napi dózis mellett is súlyos mellékhatások észlelhetők.

Egyéb óvintézkedések

A kezelést véglegesen be kell szüntetni a vesére gyakorolt toxikus hatás, immun-mediált hemolitikus anémia (IMHA) és/vagy regeneráció hiánya miatt fellépő anémia esetén, valamint akkor, ha súlyos neutropénia, és/vagy súlyos hasmenés és/vagy súlyos hányás áll fenn az adag csökkentését követően.

A kutyákat a kezelés alatt nem szabad tenyésztésbe vonni.

**Ellenjavallatot vagy kezelésmódosítást (megszakítást, dóziscsökkentést vagy beszüntetést)
eredményező laboratóriumi vizsgálati küszöbértékek összefoglalása**

<u>A MÁJAT ÉRŐ TOXIKUS HATÁSOK (ALT vagy AST) KEZELÉSE</u>			
Ellenjavallat	Megszakítás	Dóziscsökkentés	Megszüntetés
> 3 ULN	> 3 ULN (első alkalommal)	> 3 ULN (második és harmadik alkalommal)	> 3 ULN (negyedik alkalommal)
NEUTROPÉNIA (neutrofilszámok) KEZELÉSE			
Ellenjavallat	Megszakítás	Dóziscsökkentés	Megszüntetés
< 2000 / mm ³	< 2000 / mm ³ (első alkalommal)	< 2000 / mm ³ (második és harmadik alkalommal)	< 2000 / mm ³ (negyedik alkalommal)
FEHÉRJEVESZTŐ SZINDRÓMA (albuminémia és/vagy UPC) KEZELÉSE			
Ellenjavallat	Megszakítás	Dóziscsökkentés	Megszüntetés
Albumin < 1 LLN vagy UPC > 2	Albumin < 0,75 LLN vagy UPC > 2 (első alkalommal)	Nem értelmezhető.	Albumin < 0,75 LLN vagy UPC > 2 (második alkalommal)
HEMOLITIKUS ÉS AREGENERATÍV ANÉMIA (hemoglobin, bilirubin, haptoglobin, retikulociták) KEZELÉSE			
Ellenjavallat	Megszakítás	Dóziscsökkentés	Megszüntetés
Hemoglobin < 10 g/dl	Nem értelmezhető	Nem értelmezhető	Hemoglobin < 10 g/dl, valamint vagy szabad bilirubin > 1,5 ULN és haptoglobin < 0,1g/dl, vagy retikulociták < 80 000/mm ³

Az állatok kezelését végző személyre vonatkozó különleges óvintézkedések

A masztinibbal történő többszöri érintkezés a bőrrel, károsíthatja a nők termékenységet és a magzati fejlődést.

A Mastivet hatóanyaga bőrérzékenyítő hatású lehet.

- Kerülni kell, hogy a kezelt kutya bélsara, vizelete vagy hányadéka érintkezzen a kezelő személy bőrével.
- A kezelt kutya hányadékanak, vizeletének vagy bélsarának eltakarításakor védőkesztyűt kell viselni.
- Ha a kezelő személy bőrével törött tablettát, vagy a kezelt kutya hányadéka, vizelete vagy bélsara érintkezik, azt azonnal bő vízzel le kell öblíteni.

A Masivet hatóanyaga súlyos szemirritációt és súlyos szemkárosodást okozhat.

- A szemmel való érintkezést kerülni kell.
- Vigyázni kell, hogy a szemet ne érintsük az előtt, hogy a kesztyűt levettük és eldobtuk, majd a kezünket alaposan megmostuk.
- Ha a készítmény érintkezésbe került a szemmel, azonnal bő vízzel ki kell öblíteni.

A készítményt ne kezeljék olyan személyek, akiknek maszitinib iránti túlérzékenysége ismert. Véletlen lenyelés esetén azonnal forduljunk orvoshoz, és mutassuk meg a HASZNÁLATI UTASÍTÁSt vagy a címkét. A kutya kezelése közben nem szabad enni, inni vagy dohányozni. Gyermekek ne érintkezzenek a kezelt kutyával, annak ürülékével vagy hányadékával.

4.6 Mellékhatások (gyakorisága és súlyossága)

Igen gyakori

- Enyhe vagy közepes emésztőrendszeri reakciók (hasmenés és hányás), amelyek átlagos időtartama hasmenés esetében megközelítőleg 21, hányás esetében 9 nap.
- Enyhe vagy közepes szőrhullás, amelynek átlagos időtartama megközelítőleg 26 nap.

Gyakori

- Vesebetegségben szenvedő kutyáknál vesét érő, súlyos toxikus hatás léphet fel a kezelés kezdetekor (beleértve a vér magas kreatininszintjét vagy a fehérjevizelést).
- Közepes vagy súlyos anémia (aplasztikus/hemolitikus), amelynek átlagos időtartama megközelítőleg 7 nap.
- Fehérjevesztő szindróma (többnyire a szérum albuminszint csökkenése miatt).
- Enyhe vagy közepes neutropénia, amelynek átlagos időtartama megközelítőleg 24 nap.
- Az aminosztransferáz szintjének (ALT vagy AST szint) növekedése, amelynek átlagos időtartama megközelítőleg 29 nap.

A fenti reakciók esetében teendő különleges intézkedéseket a 4.5 szakasz írja le.

Az egyéb, gyakran megfigyelt mellékhatások legtöbb esetben enyhék vagy közepesek.

- Levertség és gyengeség, amelynek átlagos időtartama levertség esetében 8, gyengeség esetében 40 nap.
- Étvágycsökkenés vagy anorexia, amelynek átlagos időtartama étvágycsökkenés esetében 45, anorexia esetében 18 nap.
- Köhögés (átlagos időtartama 23 nap).
- Nyirokcsomó-duzzanat (limfadenopátia) (átlagos időtartama 47 nap).
- Ödéma (az ödéma átlagos időtartama 7 nap volt).
- Lipóma (átlagos időtartama 53 nap).

A mellékhatások gyakoriságát az alábbi szabály szerint állapítják meg:

- nagyon gyakori (10 állatból több mint 1 mutat mellékhatás(oka)t egy kezelés ideje alatt
- gyakori (10 állatból több mint 1, de kevesebb, mint 100)

4.7 Vemhesség, laktáció, tojásrakás idején történő alkalmazás

Vemhes és laktáló szűzeknél nem alkalmazható (lásd 4.3 szakasz). Patkányokon végzett laboratóriumi vizsgálatok nőstények csökkent termékenységét bizonyították napi 100 mg/kg dózissal, valamint embriótoxicitást és fejlődési toxicitást napi 30 mg/kg adagnál. Házinyulakon végzett vizsgálatok azonban nem mutattak ki embriótoxicitást vagy fejlődési toxicitást.

4.8 Gyógyszerkölsönhatások és egyéb interakciók

Humán mikroszómával végzett *in vitro* tesztek bizonyítják, hogy CYP450 izoformok által metabolizált anyagokkal való egyidejű alkalmazás akár a maszitinib, akár az említett anyagok magasabb vagy alacsonyabb plazmaszintjeihez vezethet. Kutyákra vonatkozóan nem áll rendelkezésre ennek megfelelő adat. Így óvatosság ajánlott a maszitinib és más anyagok egyidejű alkalmazásával. Fehérjéhez magas fokon kötődő más anyagok a maszitinib kötődésével konkurálhatnak, és így mellékhatásokat okozhatnak.

A Masivet hatásossága csökkenhet olyan kutyáknál, amelyeket korábban kemoterápiával és/vagy sugárterápiával kezeltek. Nincs adat arról, hogy potenciális keresztrezisztencia állna fenn más citosztatikus készítménnyel.

4.9 Adagolás és alkalmazási mód

Szájon át alkalmazandó.

Az ajánlott dózis 12,5 mg/kg (dózistartomány 11 – 14 mg/kg) naponta egyszer, az alábbi táblázatban foglaltak szerint.

15 kg-nál kisebb testtömegű kutyáknál a pontos adagolás nem mindig lehetséges. Ezeket a kutyákat 50, 100, vagy 150 mg mennyiséggel lehet kezelni, ahogyan célszerű a 11– 14 mg/testtömeg-kilogramm adag eléréséhez.

A tablettákat egészben kell beadni, nem szabad részekre törni, összetörni vagy porrá zúzni. Ha a kutya rágás után kiköpi a törött tablettát, azt ki kell dobni.

A tablettákat mindig egyforma módon, eledellel együtt kell beadni.

12,5 mg/ttkg		Tabletták száma naponta			Dózis mg/kg	
Kutya testtömege kg-ban		50 mg	-	150 mg	kisebb tömeg	nagyobb tömeg
> 15	18	1	plusz	1	13,7	11,1
> 18	22	2	plusz	1	13,9	11,4
> 22	26	-	-	2	13,6	11,5
> 26	30	1	plusz	2	13,5	11,7
> 30	34	2	plusz	2	13,3	11,8
> 34	38	-	-	3	13,2	11,8
> 38	42	1	plusz	3	13,2	11,9
> 42	46	2	plusz	3	13,1	12,0
> 46	50	-	-	4	13,0	12,0
> 50	54	1	plusz	4	13,0	12,0
> 54	58	2	plusz	4	13,0	12,1
> 58	62	-	-	5	12,9	12,1
> 62	66	1	plusz	5	12,9	12,1
> 66	70	2	plusz	5	12,9	12,1
> 70	74	-	-	6	12,9	12,2
> 74	78	1	plusz	6	12,8	12,2
> 78	-	2	plusz	6	12,8	-

Ha a tablettát a kutya a beadást követő 10 percen belül kiöklendezi vagy kihányja, a kezelést meg kell ismételni. Ha a tablettát a kutya a beadást követő 10 percen túl öklendezi vagy hányja ki, a kezelést nem kell megismételni.

A kezelést 4-6 hét után át kell tekinteni a kezdeti válasz értékelésére. A kezelés időtartama a kezelésre adott választól függ. A kezelést fenn kell tartani változatlan betegségi vagyis sztatikus, részleges vagy teljes daganat válasz esetén, feltéve, hogy a kutya a készítményt elég jól tolerálja. A daganat progressziója esetén a kezelés valószínűleg nem sikeres, és felül kell vizsgálni.

Dóziscsökkentés, a kezelés megszakítása és a kezelés beszüntetése:

A kutyákat gondosan kell monitorozni, és esetleges jelentős mellékhatások esetén szakmai elbírálással kell dönteni a dóziscsökkentés szükségességéről (lásd a 4.5 szakaszt). A dózist 9 mg/testtömeg-kilogramm (dózistartomány 7,5 – 10,5 mg/kg) vagy 6 mg/testtömeg-kilogramm (dózistartomány 4,5 – 7,5 mg/kg) dózisokra lehet csökkenteni az alábbi táblázatokban foglaltak szerint.

A klinikai vizsgálatok során a napi dózist a kezelt kutyák mintegy kb. 16 %-ánál csökkentették mellékhatások, főként transzamináz-szintek növekedése miatt.

9 mg per testtömeg-kilogramm naponta egyszer, az alábbi táblázatba foglaltak szerint.

		Tabletták száma naponta			Dózis mg/kg	
Kutya testtömege kg-ban		50 mg	-	150 mg	kisebb tömeg	nagyobb tömeg
> 15,0	19,4	-	-	1	10,0	7,7
> 19,4	25,0	1	plusz	1	10,3	8,0
> 25,0	30,6	2	plusz	1	10,0	8,2
> 30,6	36,1	-	-	2	9,8	8,3
> 36,1	41,7	1	plusz	2	9,7	8,4
> 41,7	47,2	2	plusz	2	9,6	8,5
> 47,2	52,8	-	-	3	9,5	8,5
> 52,8	58,3	1	plusz	3	9,5	8,6
> 58,3	63,9	2	plusz	3	9,4	8,6
> 63,9	69,4	-	-	4	9,4	8,6
> 69,4	75,0	1	plusz	4	9,4	8,7
> 75,0	80,6	2	plusz	4	9,3	8,7

6 mg per testtömeg-kilogramm naponta egyszer, az alábbi táblázatba foglaltak szerint.

		Tabletták száma naponta			Dózis mg/kg	
Kutya testtömege kg-ban		50 mg	-	150 mg	kisebb tömeg	nagyobb tömeg
≥ 15,0	20,8	2	-	-	6,6	4,8
> 20,8	29,2	-	-	1	7,2	5,1
> 29,2	37,5	1	plusz	1	6,9	5,3
> 37,5	45,8	2	plusz	1	6,7	5,5
> 45,8	54,2	-	-	2	6,5	5,5
> 54,2	62,5	1	plusz	2	6,5	5,6
> 62,5	70,8	2	plusz	2	6,4	5,6
> 70,8	79,2	-	-	3	6,4	5,7
> 79,2	-	1	plusz	3	6,3	-

4.10 Túladagolás (tünetek, sürgősségi intézkedések, antidotumok), (ha szükséges)

A 12,5 mg/testtömeg-kilogramm ajánlott napi adag megfelel a legmagasabb tolerált dózishoz (MTD), amelyet egészséges beagle kutyákon végzett ismételt dózisú toxicitási vizsgálatokból vezettek le.

Túladagolás jeleit észlelték olyan toxicitási vizsgálatokban, amelyek során egészséges kutyákat 39 héten át az ajánlott dózis kb. kétszeresével (25 mg maszitinib), 13 héten és 4 héten át az ajánlott dózis kb. háromszorosával (41,7 mg maszitinib), és 4 héten át az ajánlott dózis kb. tízszeresével (125 mg maszitinib) kezeltek. A kutyáknál a toxicitás főként az emésztőrendszerre, a vérképző rendszerre, a vesére és a májra irányul.

Túladagolást követő mellékhatások esetén a kezelést a probléma megszűnéséig meg kell szakítani, majd azután az ajánlott terápiás dózissal folytatni.

4.11 Élelmezés-egészségügyi várakozási idő

Nem értelmezhető.

5. FARMAKOLÓGIAI TULAJDONSÁGOK

Farmakoterápiás csoport: fehérje-tirozin-kináz inhibitor,
Állatgyógyászati ATC kód:QL01XE90.

.

5.1 Farmakodinámiás tulajdonságok

A maszitinib fehérje-tirozin-kináz inhibitor, amely *in vitro* hatásosan és szelektíven gátolja a c-Kit receptornak a juxtamembrán régióban mutált formáját. Ugyancsak gátolja a vérlemezke-eredetű növekedési faktor (PDGF) receptort és a fibroblaszt növekedési faktor (FGFR3) receptort.

A döntő fontosságú klinikai gyakorlati vizsgálatban különféle fajtájú, 2–17 éves korú kutyákat véletlenszerű eloszlásban 12,5 mg/kg Masivettel vagy placebóval kezeltek. Nem operálható, 2. vagy 3. fokozatú, mutált tirozin-kináz c-KIT receptort expresszáló hízósejt-daganatban szenvedő kutyáknál Masivet kezelés mellett a progresszióig eltelt idő (TTP) szignifikánsan hosszabb volt, 241 nap medián értékkel, szemben a placebo esetén tapasztalt 83 nappal. A maszitinib kezelésre adott választ stabil állapotként, azaz statikus, részleges vagy teljes válaszként jellemezték.

A maszitinib kezelés csak olyan kutyáknál alkalmazható, amelyek hízósejt-daganata műtéttel el nem távolítható, és mutált tirozin-kináz c-Kit receptort expresszál. A mutált tirozin-kináz c-Kit receptor jelenlétét a kezelés megkezdése előtt igazolni kell.

5.2 Farmakokinetikai sajátosságok

Kutyáknak szájon át 11,2 mg ($\pm 0,5$ mg) /testtömeg-kilogramm dózisban beadva, a maszitinib gyorsan felszívódik, és a maximális koncentráció elérésének ideje (T_{max}) kb. 2 óra. Az eliminációs felezési idő ($t_{1/2}$) kb. 3–6 óra. A maszitinib kb. 93 %-ban plazmafehérjékhez kötődik.

A maszitinib döntően N-dealkiláció útján bomlik le. A kiválasztás az epe útján történik.

6. GYÓGYSZERÉSZETI JELLEMZŐK

6.1 Segédanyagok felsorolása

Mikrokristályos cellulóz,
Povidon K30
Porított sertésmáj
Krospovidon
Magnézium-sztearát

Tabletta bevonat:
Makrogol 3350
Polivinil-alkohol
Talkum
Titán-dioxid (E171)
„Sunset yellow” (E110) alumínium lakkfesték

6.2 Inkompatibilitások

Nem értelmezhető.

6.3 Felhasználhatósági időtartam

A kereskedelmi csomagolású állatgyógyászati készítmény felhasználható: 4 évig.

6.4 Különleges tárolási előírások

A gyógyszer tartálya jól lezárva tartandó.

6.5 A közvetlen csomagolás jellege és elemei

Hőálló fóliával lezárt és gyermekbiztonsági kupakkal ellátott, fehér HDPE (nagysűrűségű polipropilén) palack.

30 db Masivet 50 mg-os filmbevonatú tablettát tartalmazó 30 ml-es palack.

30 db Masivet 50 mg-os filmbevonatú tablettát tartalmazó 40 ml-es palack.

30 db Masivet 150 mg-os filmbevonatú tablettát tartalmazó 60 ml-es palack

6.6 A fel nem használt állatgyógyászati készítmény vagy vagy a készítmény felhasználásából származó megsemmisítésére vonatkozó különleges utasítások

A fel nem használt állatgyógyászati készítményt, valamint a keletkező hulladékokat a helyi követelményeknek megfelelően kell megsemmisíteni.

7. A A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJA

AB Science S.A.

3 avenue George V

75008 Párizs

Franciaország

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

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

MASIVET@ab-science.com

8. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/2/08/087/001

EU/2/08/087/002

EU/2/08/087/003

9. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY ELSŐ KIADÁSÁNAK/MEGÚJÍTÁSÁNAK DÁTUMA

A forgalomba hozatali engedély első kiadásnak dátuma: 17/11/2008

10. A SZÖVEG FELÜLVIZSGÁLATÁNAK DÁTUMA

Erről az állatgyógyászati készítményről az Európai Gyógyszerügynökség (EMA) honlapján részletes információ található: <http://www.ema.europa.eu/>.

**A NAGY- ÉS KISKERESKEDELMI FORGALMAZÁSRA ÉS/VAGY FELHASZNÁLÁSRA
VONATKOZÓ TILALMAK**

Nem értelmezhető.

II. MELLÉKLET

- A. A GYÁRTÁSI TÉTELEK FELSZABADÍTÁSÁÉRT FELELŐS GYÁRTÓ**
- B. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLYNEK A KIADÁSRA ÉS A FELHASZNÁLÁSRA VONATKOZÓ FELTÉTELEI ÉS KORLÁTOZÁSAI**
- C. A MAXIMÁLIS MARADÉKANYAG HATÁRÉRTÉKEK (MRL) MEGÁLLAPÍTÁSA**

A. A GYÁRTÁSI TÉTELEK FELSZABADÍTÁSÁÉRT FELELŐS GYÁRTÓ

A gyártási tételek felszabadításáért felelős gyártó neve és címe

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

B. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLYNEK A KIADÁSRA ÉS A FELHASZNÁLÁSRA VONATKOZÓ FELTÉTELEI ÉS KORLÁTOZÁSAI

Kizárólag állatorvosi rendelvényre adható ki.

C. A MAXIMÁLIS MARADÉKANYAG HATÁRÉRTÉKEK (MRL) MEGÁLLAPÍTÁSA

Nem alkalmazható.

III. sz. MELLÉKLET
CÍMKESZÖVEG ÉS HASZNÁLATI UTASÍTÁS

A. CÍMKESZÖVEG

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

Kartondoboz

1. AZ ÁLLATGYÓGYÁSZATI KÉSZÍTMÉNY MEGNEVEZÉSE

MASIVET 50 mg-os filmbevonatú tabletta kutyák számára
Maszitinib

2. HATÓ- ÉS SEGÉDANYAGOK MEGNEVEZÉSE

Maszitinib 50 mg

3. GYÓGYSZERFORMA

Filmbevonatú tabletta

4. KISZERELÉSI EGYSÉG

30 db tabletta

5. CÉLÁLLAT FAJOK

Kutya

6. JAVALLAT(OK)

7. ADAGOLÁS ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA

Alkalmazás előtt olvassa el a használati utasítást!

8. ÉLELMEZÉS-EGYÉSZSÉGÜGYI VÁRAKOZÁSI IDŐ

Nem értelmezhető.

9. KÜLÖNLEGES FIGYELMEZTETÉS (EK), HA SZÜKSÉGESEK

Alkalmazás előtt olvassa el a használati utasítást!

10. LEJÁRATI IDŐ

FELH. {év/hónap}

11. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

A gyógyszer tartálya jól lezárva tartandó.

12. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT KÉSZÍTMÉNYEK VAGY HULLADÉKAIK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA SZÜKSÉGES

Ártalmatlanítás: olvassa el a HASZNÁLATI UTASÍTÁSt!

13. „KIZÁRÓLAG ÁLLATGYÓGYÁSZATI ALKALMAZÁSRA ”SZAVAK ÉS A KIADHATÓSÁGRA ÉS FELHASZNÁLÁSRA VONATKOZÓ FELTÉTELEK ÉS KORLÁTOZÁSOK, amennyiben alkalmazható

Kizárólag állatgyógyászati alkalmazásra. Kizárólag állatorvosi rendelvényre adható ki.

14. „A GYERMEKEK ELŐL GONDOSAN EL KELL ZÁRNI! ” SZAVAK

Gyermekek elől gondosan el kell zárni!

15. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

AB Science
3 avenue George V
FR-75008
Párizs
Franciaország

16. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

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

17. A GYÁRTÓ ÁLTAL MEGADOTT GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Gyártási szám:

A KISMÉRETŰ KÖZVETLEN CSOMAGOLÁSI EGYSÉGEKEN MINIMÁLISAN FELTÜNTETENDŐ ADATOK

Palack címke

1. AZ ÁLLATGYÓGYÁSZATI KÉSZÍTMÉNY NEVE

MASIVET 50 mg-os filmbevonatú tabletta kutyák számára
Maszitinib

2. HATÓANYAG(OK) MENNYISÉGE

Maszitinib 50 mg

3. A TARTALOM TÖMEGE, TÉRFOGATA VAGY ADAGSZÁMA

30 db tabletta

4. AZ ALKALMAZÁSI MÓD(OK)

Alkalmazás előtt olvassa el a használati utasítást!

5. ÉLELMEZÉS-EGYÉSZSÉGÜGYI VÁRAKOZÁSI IDŐ

Nem értelmezhető

6. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Gyártási szám: {szám}

7. LEJÁRATI IDŐ

FELH. {év/hónap}

8. „KIZÁRÓLAG ÁLLATGYÓGYÁSZATI ALKALMAZÁSRA” SZAVAK

Kizárólag állatgyógyászati alkalmazásra.

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

Kartondoboz

1. AZ ÁLLATGYÓGYÁSZATI KÉSZÍTMÉNY MEGNEVEZÉSE

MASIVET 150 mg-os filmbevonatú tabletta kutyák számára.
Maszitinib

2. HATÓ- ÉS SEGÉDANYAGOK MEGNEVEZÉSE

Maszitinib 150 mg

3. GYÓGYSZERFORMA

Filmbevonatú tabletta

4. KISZERELÉSI EGYSÉG

30 db tabletta

5. CÉLÁLLAT FAJOK

Kutya

6. JAVALLAT(OK)

7. ADAGOLÁS ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA

Alkalmazás előtt olvassa el a használati utasítást!

8. ÉLELMEZÉS-EGYÉSZSÉGÜGYI VÁRAKOZÁSI IDŐ

Nem értelmezhető.

9. KÜLÖNLEGES FIGYELMEZTETÉS (EK), HA SZÜKSÉGESEK

Alkalmazás előtt olvassa el a használati utasítást!

10. LEJÁRATI IDŐ

FELH. {év/hónap}:

11. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

A gyógyszer tartálya jól lezárva tartandó.

12. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZER-KÉSZÍTMÉNYEK VAGY HULLADÉKAIK MEGSEMMISÍTÉSÉRE, HA SZÜKSÉGES

Ártalmatlanítás: olvassa el a HASZNÁLATI UTASÍTÁSt!

13. „KIZÁRÓLAG ÁLLATGYÓGYÁSZATI ALKALMAZÁSRA ”SZAVAK ÉS A KIADHATÓSÁGRA ÉS FELHASZNÁLÁSRA VONATKOZÓ FELTÉTELEK ÉS KORLÁTOZÁSOK, amennyiben alkalmazható

Kizárólag állatgyógyászati alkalmazásra.
Kizárólag állatorvosi rendelvényre adható ki.

14. „A GYERMEKEK ELŐL GONDOSAN EL KELL ZÁRNI! ” SZAVAK

Gyermekek elől gondosan el kell zárni!

15. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

AB Science
3 avenue George V
FR-75008
Párizs
Franciaország

16. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/2/08/087/002

17. A GYÁRTÓ ÁLTAL MEGADOTT GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Gyártási szám: {szám}

**A KISMÉRETŰ KÖZVETLEN CSOMAGOLÁSI EGYSÉGEKEN MINIMÁLISAN
FELTÜNTETENDŐ ADATOK**

Palack címke

1. AZ ÁLLATGYÓGYÁSZATI KÉSZÍTMÉNY NEVE

MASIVET 150 mg-os filmbevonatú tabletta kutyák számára.
Maszitinib

2. HATÓANYAG(OK) MENNYISÉGE

Maszitinib 150 mg

3. A TARTALOM TÖMEGE, TÉRFOGATA VAGY ADAGSZÁMA

30 db tabletta

4. AZ ALKALMAZÁSI MÓD(OK)

Alkalmazás előtt olvassa el a használati utasítást!

5. ÉLELMEZÉS-EGÉSZSÉGÜGYI VÁRAKOZÁSI IDŐ

Nem értelmezhető.

6. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Gyártási szám: {szám}

7. LEJÁRATI IDŐ

FELH. {év/hónap}

8. „KIZÁRÓLAG ÁLLATGYÓGYÁSZATI ALKALMAZÁSRA” SZAVAK

Kizárólag állatgyógyászati alkalmazásra.

B. HASZNÁLATI UTASÍTÁS

HASZNÁLATI UTASÍTÁS

MASIVET 50 mg-os filmbevonatú tabletta kutyák számára
MASIVET 150 mg-os filmbevonatú tabletta kutyák számára

1. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK, TOVÁBBÁ AMENNYIBEN ETTŐL ELTÉR, A GYÁRTÁSI TÉTELEK FELSZABADÍTÁSÁÉRT FELELŐS GYÁRTÓNAK A NEVE ÉS CÍME

Forgalomba hozatali engedély jogosultja:

AB Science S.A.
3 avenue George V
FR-75008 Párizs
Franciaország

A gyártási tételek felszabadításáért felelős gyártó:

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

2. AZ ÁLLATGYÓGYÁSZATI KÉSZÍTMÉNY NEVE

MASIVET 50 mg-os filmbevonatú tabletta kutyák számára
MASIVET 150 mg-os filmbevonatú tabletta kutyák számára

3. HATÓANYAGOK ÉS EGYÉB ÖSSZETEVŐK MEGNEVEZÉSE

A MASIVET világos narancssárga, kerek, filmbevonatú tabletta.
Minden tabletta hatóanyagként 50 mg vagy 150 mg maszitinibet tartalmaz. Minden tabletta tartalmaz még „Sunset yellow FCF” (E 110) alumínium lakkfestéket és titán-dioxidot (E171) mint színezéket.

A tabletták egyik oldala 50-es vagy 150-es számmal, a másik oldala az engedélyeslogójával jelölt.

4. JAVALLAT(OK)

A Mastivet kutyák műtéttel el nem távolítható hízósejt-daganatai (2. vagy 3. fokozat) gyógykezelésére szolgál, abban az esetben, ha igazolt a mutált tirozin-kináz c-kit receptor jelenléte a daganatban.

5. ELLENJAVALLATOK

Kutyájának nem adható Masivet, ha a kutya

- vemhes, vagy kölykeit szoptatja,
- 6 hónapnál fiatalabb, vagy testtömege kevesebb, mint 4 kg,
- máj- vagy vesefunkciója elégtelen,
- anémiában szenved, vagy neutrofilszáma alacsony,
- allergiás a maszitinibre, a Masivet hatóanyagára, vagy az e készítményben használt egyik segédanyagra.

6. MELLÉKHATÁSOK

Számíthatok arra, hogy mellékhatások jelentkeznek a kutyámnál a Masivettel történő kezelés során?

A Masivet, mint minden más gyógyszer, mellékhatásokat okozhat. Ezeket állatorvosa tudja legjobban elmagyarázni Önnek.

Nagyon gyakori mellékhatások:

- Enyhe vagy közepes emésztőrendszeri reakciók (hasmenés és hányás), amelynek átlagos időtartama hasmenés esetében 21, hányás esetében 9 nap.
- Enyhe vagy közepes szőr hullás, amelynek átlagos időtartama megközelítőleg 26 nap.

Gyakori mellékhatások:

Állatorvosának különleges intézkedéseket kell tennie az alábbi reakciók esetén (lásd a 15. szakaszt):

- Vesebetegségben szenvedő kutyáknál vesét érő súlyos toxikus hatás léphet fel a kezelés kezdetekor (beleértve a vér magas kreatininszintjét vagy a fehérjevizelést).
- Közepes vagy súlyos anémia (aplasztikus/hemolitikus), amelynek átlagos időtartama megközelítőleg 7 nap.
- Fehérjevesztő szindróma (többnyire a szérum albuminszint csökkenése miatt).
- Enyhe vagy közepes neutropénia, amelynek átlagos időtartama megközelítőleg 24 nap.
- Az aminoszferáz szintjének (ALT vagy AST szint) növekedése, amelynek átlagos időtartama megközelítőleg 29 nap.

Az egyéb, gyakran megfigyelt mellékhatások legtöbb esetben enyhék vagy közepesek.

- Levertség és gyengeség, amelynek átlagos időtartama levertség esetében 8, gyengeség esetében 40 nap.
- Étvágycsökkenés vagy anorexia, amelynek átlagos időtartama étvágycsökkenés esetében 45, anorexia esetében 18 nap.
- Köhögés (átlagos időtartama 23 nap).
- Nyirokcsomó-duzzanat (limfadenopátia) (átlagos időtartama 47 nap).
- Ödéma (az ödéma átlagos időtartama 7 nap volt).
- Lipóma (átlagos időtartama 53 nap).

Mit kell tennem, ha a kutyámnál mellékhatások jelentkeznek a Masivettel történő kezelés során?

Ha súlyos nemkívánatos hatást vagy egyéb, ebben a használati utasításban nem szereplő hatásokat észlel, értesítse erről a kezelő állatorvost! Mellékhatások esetén állatorvosa határozhat a dózis csökkentéséről vagy a kezelés megszüntetéséről.

7. CÉLÁLLAT FAJOK

Kutya.

8. ADAGOLÁS, ALKALMAZÁSI MÓD(OK) CÉLÁLLAT FAJONKÉNT

A Masivet kutyáknak szájon át adandó gyógyszer, amelyet állatorvosa utasítása szerint kell beadnia. Állatorvosa megmondja Önnek, hogy kutyája számára mi a megfelelő mennyiség.

Az ajánlott dózis 12,5 mg/kg (dózistartomány 11-14 mg/ttkg) naponta egyszer, az alábbi táblázatban foglaltak szerint. 15 kg-nál kisebb testtömegű kutyáknál a pontos adagolás nem mindig lehetséges. Ezeket a kutyákat 50, 100, vagy 150 mg mennyiséggel lehet kezelni, ahogyan célszerű a 11-14 mg/testtömeg-kilogramm adag eléréséhez.

12,5 mg/ttkg		Tabletták száma naponta			Dózis mg/kg	
Kutya testtömege kg-ban		50 mg	-	150 mg	kisebb tömeg	nagyobb tömeg
> 15	18	1	plusz	1	13,7	11,1
> 18	22	2	plusz	1	13,9	11,4
> 22	26	-	-	2	13,6	11,5
> 26	30	1	plusz	2	13,5	11,7
> 30	34	2	plusz	2	13,3	11,8
> 34	38	-	-	3	13,2	11,8
> 38	42	1	plusz	3	13,2	11,9
> 42	46	2	plusz	3	13,1	12,0
> 46	50	-	-	4	13,0	12,0
> 50	54	1	plusz	4	13,0	12,0
> 54	58	2	plusz	4	13,0	12,1
> 58	62	-	-	5	12,9	12,1
> 62	66	1	plusz	5	12,9	12,1
> 66	70	2	plusz	5	12,9	12,1
> 70	74	-	-	6	12,9	12,2
> 74	78	1	plusz	6	12,8	12,2
> 78	-	2	plusz	6	12,8	-

Ha a tablettát a kutya a beadást követő 10 percen belül kiöklendezi vagy kihányja, a kezelést meg kell ismételni.
Ha a tablettát a kutya a beadást követő 10 percen túl öklendezi vagy hányja ki, a kezelést nem kell megismételni.

9. A HELYES ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ JAVASLAT

Hogyan adjam be a Masivetet a kutyámnak, és mennyi ideig kell szednie?

A tablettákat mindig egyforma módon, eledellel együtt kell beadni. A tablettákat egészben kell beadni, nem szabad részekre törni, összetörni vagy porrá zúzni. Ha a kutya rágás után kiköpi a törött tablettát, azt ki kell dobni.

Ha egy adag kimaradt, a következő adagot az eredeti ütemezésnek megfelelően kell beadni, ahogy az állatorvos előírta. Ne növelje vagy kétszerezze meg az adagot. Ha az előírt tablettamennyiségnél többet adott be, forduljon állatorvosához.

A kezelés időtartama az észlelt választól függ. A kezelést fenn kell tartani stabil állapot, vagyis statikus, részleges vagy teljes daganat válasz esetén, feltéve, hogy a kutya a készítményt elég jól tolerálja. A daganat progressziója esetén a kezelés valószínűleg nem sikeres, és felül kell vizsgálni.

A kezelést 4-6 hét után át kell tekinteni a kezdeti válasz értékelésére. Hosszú távú kezelésre rendszeres (legalább havi gyakoriságú) állatorvosi ellenőrzés mellett kerülhet sor.

10. ÉLELMEZÉS-EGYÉSZSÉGÜGYI VÁRAKOZÁSI IDŐ

Nem értelmezhető.

11. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

Az állatgyógyászati készítményt gyermekek elől gondosan el kell zárni!

A gyógyszer tartálya jól lezárva tartandó.

A címkén feltüntetett lejárati idő (FELH.) után ne használja.

12. KÜLÖNLEGES FIGYELMEZTETÉS(EK)

12.1 Az alkalmazással kapcsolatos különleges óvintézkedések:

Különleges figyelmeztetések minden célállat fajra vonatkozóan: Minden sebészetiileg kezelhető hízósejt daganat esetén a sebészet legyen az elsődlegesen választott kezelés. A maszitinib kezelés csak olyan kutyáknál alkalmazható, amelyek hízósejt daganata nem operálható, és mutált tirozin kináz c-Kit receptort expresszálnak. A mutált tirozin-kináz c-Kit receptor jelenlétét a kezelés megkezdése előtt igazolni kell.

A kezelt állatokra vonatkozó különleges óvintézkedések:

Milyen különleges óvintézkedések vonatkoznak a kutyámra?

A kutyákat állatorvosának gondos, folyamatos (legalább havi gyakoriságú) megfigyelés alatt kell tartania, és a kezelést szükség esetén módosítani kell, illetve meg kell szüntetni.

A kezelést be kell szüntetni, ha az alábbi jelek bármelyikét észleli: anémia, súlyos neutropénia, vesére gyakorolt súlyos toxikus hatás, májra gyakorolt toxikus hatás és/vagy súlyos hasmenés vagy hányás, amely az adag csökkentése után is tartósan fennáll.

A kutyákat a kezelés alatt nem szabad tenyésztésbe vonni.

Vemhes és laktáló szukáknál nem alkalmazható.

Milyen különleges óvintézkedéseket kell betartania annak a személynek, aki beadja a Masivetet?

Ha a maszitinib több alkalommal érintkezik a bőrrel, károsíthatja a nők termékenységet és a magzati fejlődést.

A Mastivit hatóanyaga bőrérzékenyítő hatású lehet.

- Kerülni kell, hogy a kezelt állat bélsara, vizelete vagy hányadéka érintkezésbe kerüljön a kezelő személy bőrével.
- A kezelt kutya hányadékanak, vizeletének vagy bélsarának eltakarításakor védőkesztyűt kell viselni.
- Ha a kezelő személy bőrével törött tablettát, vagy a kezelt kutya hányadéka, vizelete vagy bélsara érintkezik, azt azonnal bő vízzel le kell öblíteni.

A Masivet hatóanyaga súlyos szemirritációt és súlyos szemkárosodást okozhat.

- A szemmel való érintkezést kerülni kell.
- Vigyázni kell, hogy a szemet ne érintsük az előtt, hogy a kesztyűt levettük és eldobtuk, majd a kezünket alaposan megmostuk.
- Ha a készítmény érintkezésbe kerül a szemmel, azonnal bő vízzel ki kell öblíteni.

A készítményt ne kezeljék olyan személyek, akiknek maszitinib iránti túlérzékenysége ismert.

Véletlen elfogyasztás esetén azonnal forduljunk orvoshoz, és mutassuk meg a HASZNÁLATI UTASÍTÁST vagy a címkét. A kutya kezelése közben nem szabad enni, inni vagy dohányozni.

Gyermekek ne érintkezzenek a kezelt kutyával, annak bélsarával vagy hányadékával.

Lehet más gyógyszer beadni, amíg a kutyám Masivetet szed?

Van néhány olyan gyógyszer, amelyet nem adhat kutyájának a kezelés alatt, mivel Masivettel együtt adva súlyos mellékhatásokat okozhat.

Fehérjéhez magas fokon kötődő más anyagok a maszitinib kötődésével konkurálhatnak, és így mellékhatásokat okozhatnak.

CYP450 izoformok által metabolizált anyagokkal való egyidejű alkalmazás akár a maszitinib, akár az említett anyagok magasabb vagy alacsonyabb plazmaszintjeihez vezethet.

Tájékoztassa állatorvosát minden olyan gyógyszerről – a szabadforgalmú készítményeket is beleértve –, amelyeket be akar adni kutyájának.

A Masivet hatásossága csökkenhet olyan kutyáknál, amelyeket korábban kemoterápiával és/vagy sugárterápiával kezeltek. Nincs adat arról, hogy potenciális keresztrezisztencia állna fenn más citosztatikus készítménnyel.

Túladagolás (tünetek, sürgősségi intézkedések, antidotumok):

A 12,5 mg/testtömeg-kilogramm ajánlott napi adag megfelel a legmagasabb tolerált dózissal (MTD). A kutyáknál a toxicitás főként az emésztőrendszerre, a vérképző rendszerre, a vesére és a májra irányul.

Túladagolást követő mellékhatások esetén a kezelést a probléma megszűnéséig meg kell szakítani, majd azután az ajánlott terápiás dózissal folytatni. Kérjük, vegye fel a kapcsolatot az állatorvossal.

13. A FEL NEM HASZNÁLT KÉSZÍTMÉNY VAGY HULLADÉKÁNAK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK, (AMENNYIBEN SZÜKSÉGESEK)

Az állatgyógyászati készítmény nem kerülhet sem a szennyvízbe, sem a háztartási hulladékba!

Kérdezze meg a kezelő állatorvost, hogy milyen módon semmisítse meg a továbbiakban nem szükséges állatgyógyászati készítményeket! Ezek az intézkedések a környezetet védik.

14. HASZNÁLATI UTASÍTÁS UTOLSÓ JÓVÁHAGYÁSÁNAK IDŐPONTJA

Erről az állatgyógyászati készítményről az Európai Gyógyszerügynökség (EMA) honlapján részletes információ található: <http://www.ema.europa.eu/>.

15. TOVÁBBI INFORMÁCIÓK

Kizárólag állatgyógyászati alkalmazásra.

A tabletták 30 tablettát tartalmazó kiszerelésben kaphatók.

A Masivet vényre kapható gyógyszer kutyák hízósejt-daganatainak kezelésére. A hízósejtdaganat a hízósejtek rákos sejtosztódásának következménye. Ez heterogén betegség, amely lehet viszonylag ártalmatlan vagy agresszíven rosszindulatú. Bizonyos körülmények közt a hízósejtek daganata kutyájának életét veszélyeztetheti. A Masivet meghosszabbíthatja azt az időt, amely a daganat progresszióját megelőzi.

Különleges információ az állatorvos részére

A kutyákat gondosan kell monitorozni, és esetleges jelentős mellékhatások esetén szakmai elbírálással kell dönteni a dóziscsökkentés szükségességéről.

A vesefunkció monitorozása

A vesefunkciót havonta tesztcsíkos vizeletvizsgálattal megfelelően monitorozni kell.

Pozitív félkvantitatív tesztcsík eredmény (fehérje ≥ 30 mg/dl) esetén vizeletvizsgálatot kell végezni a vizeletfehérje/kreatinin (UPC) arány meghatározására, és vizeletvizsgálatot a kreatinin, albumin és BUN (vér karbamid nitrogén) mérésére.

Ha az UPC arány > 2 , vagy a kreatinin $> 1,5$ normálérték felső határ (ULN), vagy az albumin $< 0,75$ normálérték alsó határ (LLN), vagy a vér karbamid nitrogén (BUN) $> 1,5$ ULN, a kezelést le kell állítani.

A fehérjevesztő szindróma monitorozása

Havonta tesztcsíkos vizeletvizsgálat elvégzése javasolt. Pozitív félkvantitatív tesztcsík eredmény (fehérje ≥ 30 mg/dl) esetén vizeletvizsgálatot kell végezni a vizeletfehérje/kreatinin (UPC) arány meghatározására.

Az albuminszint mérése a vérben szintén havonta javasolt.

- Ha az UPC arány > 2, vagy az albumin < 0,75 normálérték alsó határ (LLN), a kezelést meg kell szakítani, amíg az albumin és UPC értékek visszatérnek a normálértékre (UPC arány < 2 és albumin > 0,75 LLN), majd azonos dózissal folytatni lehet a kezelést.
- Ha e jelenségek egyike (UPC arány < 2 vagy albumin > 0,75 LLN) másodszor is előfordul, a kezelést véglegesen le kell állítani.

Anémia és/vagy hemolízis

A kutyákat gondosan monitorozni kell a (hemolitikus) anémia jeleinek kimutatására. Az anémia vagy hemolízis klinikai jelei esetén mérni kell a hemoglobin-, szabad bilirubin-és haptoglobinszintet, és meg kell határozni a vörsejtszámot (beleértve a retikulocitaszámot).

A kezelést le kell állítani az alábbi esetekben:

- Hemolitikus anémia, azaz hemoglobin < 10 g/dl és hemolízis, azaz szabad bilirubin > 1,5 ULN, illetve haptoglobin < 0,1 g/dl;
- Regeneráció hiánya miatt fellépő anémia, azaz hemoglobin < 10 g/dl és retikulociták < 80 000/mm³.

A májat érő toxikus hatások (ALT vagy AST szint emelkedés), neutropénia

Ha az ALT vagy AST szint növekedése > 3 ULN, a neutrofilszám csökkenése < 2000/mm³, vagy más súlyos mellékhatás lép fel, a kezelést az alábbiak szerint módosítani kell:

Az első előforduláskor a kezelést a probléma megszűnéséig fel kell függeszteni, majd azonos dózissal kell folytatni;

Ugyanannak a jelenségnek a másodszori előfordulásakor a kezelést a probléma megszűnéséig fel kell függeszteni, majd csökkentett, 9 mg/testtömeg-kilogramm napi dózissal kell folytatni.

Ugyanannak a jelenségnek harmadszori előfordulásakor a kezelést a probléma megszűnéséig fel kell függeszteni, majd tovább csökkentett, 6 mg/testtömeg-kilogramm napi dózissal kell folytatni.

A kezelést le kell állítani, ha még 6 mg/testtömeg-kilogramm napi dózis mellett is súlyos mellékhatások észlelhetők.

**Ellenjavallatot vagy kezelésmódosítást (megszakítást, dóziscsökkentést vagy leállítást)
eredményező laboratóriumi vizsgálati küszöbértékek összefoglalása**

A MÁJAT ÉRŐ TOXIKUS HATÁSOK (ALT vagy AST) KEZELÉSE			
Ellenjavallat	Kezelés Megszakítása	Dóziscsökkentés	Kezelés Leállítása
> 3 ULN	> 3 ULN (első alkalommal)	> 3 ULN (második és harmadik alkalommal)	> 3 ULN (negyedik alkalommal)
NEUTROPÉNIA (neutrofilszám) KEZELÉSE			
Ellenjavallat	Kezelés Megszakítása	Dóziscsökkentés	Kezelés Leállítása
< 2000 / mm ³	< 2000 / mm ³ (első alkalommal)	< 2000 / mm ³ (második és harmadik alkalommal)	< 2000 / mm ³ (negyedik alkalommal)
FEHÉRJEVESZTŐ SZINDRÓMA (albuminémia és/vagy UPC) KEZELÉSE			
Ellenjavallat	Kezelés Megszakítása	Dóziscsökkentés	Kezelés Leállítása
Albumin < 1 LLN vagy UPC > 2	Albumin < 0,75 LLN vagy UPC > 2 (első alkalommal)	Nem értelmezhető	Albumin < 0,75 LLN vagy UPC > 2 (második alkalommal)
HEMOLITIKUS ÉS AREGENERATÍV ANÉMIA (hemoglobin, bilirubin, haptoglobin, retikulociták) KEZELÉSE			
Ellenjavallat	Kezelés Megszakítása	Dóziscsökkentés	Kezelés Leállítása
Hemoglobin < 10g/dl	Nem értelmezhető	Nem értelmezhető	Hemoglobin < 10 g/dl valamint vagy szabad bilirubin > 1,5 ULN és haptoglobin < 0,1g/dl, vagy retikulociták < 80 000/mm ³

Dózismódosítás

A 12,5 mg/testtömeg-kilogramm ajánlott napi adag megfelel a legmagasabb tolerált dózisnak (MTD), amelyet egészséges beagle kutyákon végzett ismételt dózisu toxicitási vizsgálatokból vezettek le. Mellékhatások esetén a dózisokat csökkenteni lehet 9 mg/ testtömeg-kilogramm (dózistartomány 7,5 – 10,5 mg/kg) vagy 6 mg/ testtömeg-kilogramm (dózistartomány 4,5 – 7,5 mg/kg) napi egyszeri dózisokra az alábbi táblázatokban foglaltak szerint.

9 mg per testtömeg-kilogramm

		Tabletták száma naponta		Dózis mg/kg	
Kutya testtömege kg-ban		50 mg	150 mg	kisebb tömeg	nagyobb tömeg
> 15,0	19,4	1		10,0	7,7
> 19,4	25,0	1	plusz 1	10,3	8,0
> 25,0	30,6	2	plusz 1	10,0	8,2
> 30,6	36,1	2		9,8	8,3
> 36,1	41,7	1	plusz 2	9,7	8,4
> 41,7	47,2	2	plusz 2	9,6	8,5
> 47,2	52,8	3		9,5	8,5
> 52,8	58,3	1	plusz 3	9,5	8,6
> 58,3	63,9	2	plusz 3	9,4	8,6
> 63,9	69,4	4		9,4	8,6
> 69,4	75,0	1	plusz 4	9,4	8,7
> 75,0	80,6	2	plusz 4	9,3	8,7

6 mg per testtömeg-kilogramm

		Tabletták száma naponta		Dózis mg/kg	
Kutya testtömege kg-ban		50 mg	150 mg	kisebb tömeg	nagyobb tömeg
≥ 15,0	20,8	2		6,6	4,8
> 20,8	29,2	1		7,2	5,1
> 29,2	37,5	1	plusz 1	6,9	5,3
> 37,5	45,8	2	plusz 1	6,7	5,5
> 45,8	54,2	2		6,5	5,5
> 54,2	62,5	1	plusz 2	6,5	5,6
> 62,5	70,8	2	plusz 2	6,4	5,6
> 70,8	79,2	3		6,4	5,7
> 79,2		1	plusz 3	6,3	

