

ANEKS I

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO WETERYNARYJNEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO WETERYNARYJNEGO

MASIVET 50 mg, tabletki powlekane dla psów
MASIVET 150 mg, tabletki powlekane dla psów

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda tabletki powlekana zawiera:

Substancja czynna:

50 mg masytinibu (odpowiednik 59,6 mg mesylanu masytinibu).
150 mg masytinibu (odpowiednik 178,9 mg mesylanu masytinibu).

Substancje pomocnicze:

Wykaz wszystkich substancji pomocniczych, zob. punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletki powlekane

Jasnopomarańczowe, okrągłe, powlekane tabletki z wytłoczonym napisem „50” lub „150” po jednej stronie i logo firmy po drugiej stronie.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Docelowe gatunki zwierząt

Psy

4.2 Wskazania lecznicze dla poszczególnych docelowych gatunków zwierząt

Leczenie nieoperacyjnych guzów z komórek tłuszczowych u psów (2 lub 3 stopnia złośliwości) z potwierdzoną obecnością mutacji genu receptora c-KIT kinazy tyrozyny.

4.3 Przeciwwskazania

Nie stosować u suk ciężarnych lub w okresie laktacji (zob. punkt 4.7).

Nie stosować u psów poniżej 6 miesiąca życia lub o masie ciała poniżej 4 kg.

Nie stosować u psów z niewydolnością wątroby, określoną jako stężenie AST lub ALT ponad 3-krotnie przekraczające górną granicę normy (ang. Upper Limit of Normal, ULN).

Nie stosować u psów z niewydolnością nerek określoną jako stosunek stężeń białka i kreatyniny w moczu > 2 lub stężenie albumin < 1 poniżej dolnej granicy normy (ang. Lower Limit of Normal, LLN).

Nie stosować u psów z niedokrwistością (stężenie hemoglobiny poniżej 10 g/dl).

Nie stosować u psów z neutropenią, określoną jako bezwzględna liczba neutrofilów < 2000/mm³.

Nie stosować w przypadku nadwrażliwości na substancję czynną lub na dowolną substancję pomocniczą.

4.4 Specjalne ostrzeżenia

W każdym przypadku guza z komórek tucznych, kiedy możliwy jest zabieg operacyjny, powinien być on leczeniem pierwszego wyboru. Leczenie masytinibem należy stosować stosowane tylko u psów z nieoperacyjnymi guzami z komórek tucznych, u których doszło do ekspresji zmutowanego genu receptora c-KIT kinazy tyrozyny. Obecność zmutowanego receptora c-KIT kinazy tyrozyny musi być potwierdzona przed rozpoczęciem leczenia (zob. także punkt 5.1).

4.5 Specjalne środki ostrożności dotyczące stosowania

Specjalne środki ostrożności dotyczące stosowania u zwierząt

Podczas leczenia należy prowadzić ścisłą obserwację psów i, jeśli zajdzie potrzeba, leczenie należy zmodyfikować lub przerwać.

Kontrola czynności nerek

W celu odpowiedniej kontroli czynności nerek należy raz w miesiącu wykonywać badanie moczu za pomocą testu paskowego.

W przypadku pozytywnego ilościowego wyniku w teście paskowym (stężenie białka ≥ 30 mg/dl) należy wykonać badanie moczu, aby określić stosunek stężeń białka do kreatyniny (UPC) oraz badanie krwi, aby oznaczyć stężenie kreatyniny, albumin i azotu mocznika (BUN).

Leczenie należy przerwać, jeśli: stosunek UPC > 2 lub stężenie kreatyniny ponad 1,5-krotnie przekracza górną granicę normy lub stężenie albumin spadnie poniżej 0,75 dolnej granicy normy lub stężenie azotu mocznika we krwi ponad 1,5-krotnie przekracza górną granicę normy.

Monitorowanie zespołu utraty białka

Raz w miesiącu należy wykonywać badanie moczu za pomocą testu paskowego. W przypadku pozytywnego ilościowego wyniku w teście paskowym (stężenie białka ≥ 30 mg/dl) należy wykonać badanie moczu, aby określić stosunek stężeń białka i kreatyniny w moczu (UPC).

Raz w miesiącu należy oznaczać stężenie albumin we krwi.

- Jeśli stosunek UPC > 2 lub stężenie albumin spadnie poniżej 0,75 dolnej granicy normy, należy wstrzymać leczenie do czasu, kiedy wartości albumin i UPC powrócą do normy (stosunek UPC < 2 i stężenie albumin $> 0,75$ dolnej granicy normy); wtedy leczenie może być kontynuowane w tej samej dawce.
- Jeśli jedno z powyższych zaburzeń (stosunek UPC > 2 lub stężenie albumin $< 0,75$ dolnej granicy normy) wystąpi ponownie, leczenia należy zaprzestać na stałe.

Niedokrwistość i/lub hemoliza

Należy prowadzić ścisłą obserwację psów pod kątem występowania objawów niedokrwistości (hemolitycznej). Jeśli wystąpią kliniczne objawy niedokrwistości lub hemolizy, należy oznaczyć stężenie hemoglobiny, bilirubiny niezwiązanej i haptoglobiny oraz liczbę elementów morfotycznych krwi (włącznie z retikulocytami).

Leczenie należy przerwać w przypadku wystąpienia:

- niedokrwistości hemolitycznej, tzn.: stężenie hemoglobiny < 10 g/dl i objawy hemolizy, tzn.: stężenie bilirubiny niezwiązanej ponad 1,5-krotnie powyżej górnej granicy normy i stężenie haptoglobiny $< 0,1$ g/dl;
- niedokrwistości aregeneracyjnej, tzn.: stężenie hemoglobiny < 10 g/dl i liczba retikulocytów $< 80\ 000/\text{mm}^3$.

Toksyczne uszkodzenie wątroby (podwyższenie stężenia ALT lub AST), neutropenia

W przypadku podwyższenia stężenia ALT lub AST ponad 3-krotnie powyżej górnej granicy normy, spadku liczby neutrofilów poniżej $2000/\text{mm}^3$ lub jakichkolwiek innych poważnych działań niepożądanych należy dokonać modyfikacji leczenia w sposób przedstawiony poniżej:

Przy pierwszym wystąpieniu leczenie należy wstrzymać do czasu ustąpienia działań niepożądanych i następnie wdrożone ponownie w tej samej dawce.

Przy drugim wystąpieniu tego samego działania niepożądanego leczenie należy wstrzymać do czasu ustąpienia działań niepożądanych i następnie kontynuowane w dawce obniżonej do 9 mg/kg masy ciała/dobę.

Przy trzecim wystąpieniu tego samego działania niepożądanego leczenie należy wstrzymać do czasu ustąpienia działań niepożądanych i następnie kontynuowane w dawce ponownie obniżonej do 6 mg/kg masy ciała/dobę.

Jeśli pomimo stosowania dawki 6 mg/kg masy ciała/dobę nadal będą pojawiać się poważne działania niepożądane, należy przerwać leczenie.

Inne środki ostrożności

Leczenia należy zaprzestać na stałe w przypadku toksycznego uszkodzenia nerek, niedokrwistości autohemolitycznej (ang. immune-mediated haemolytic anemia, IMHA) i/lub niedokrwistości aregeneracyjnej oraz jeśli dużego stopnia neutropenia i/lub biegunka i/lub wymioty o dużym nasileniu utrzymują się pomimo obniżenia dawki leku.

Podczas leczenia nie należy wykorzystywać psów do rozplodu.

Zestawienie progów wyników badań laboratoryjnych dla przeciwwskazań lub modyfikacji leczenia (wstrzymanie leczenia, zmniejszenie dawki, zaprzestanie leczenia)

POSTĘPOWANIE W PRZYPADKU TOKSYCZNEGO USZKODZENIA WĄTROBY (ALT lub AST)			
Przeciwwskazania	Wstrzymanie leczenia	Zmniejszenie dawki	Zaprzestanie leczenia
> 3 ULN	> 3 ULN (pierwszy raz)	> 3 ULN (drugi/trzeci raz)	> 3 ULN (czwarty raz)
POSTĘPOWANIE W PRZYPADKU NEUTROPENII (liczba neutrofilów)			
Przeciwwskazania	Wstrzymanie leczenia	Zmniejszenie dawki	Zaprzestanie leczenia
< 2000 /mm ³	< 2000 /mm ³ (pierwszy raz)	< 2000 /mm ³ (drugi/trzeci raz)	< 2000 /mm ³ (czwarty raz)
POSTĘPOWANIE W ZESPOLE UTRATY BIAŁKA (stężenie albumin i/lub UPC)			
Przeciwwskazania	Wstrzymanie leczenia	Zmniejszenie dawki	Zaprzestanie leczenia
Albuminy < 1 LLN lub UPC > 2	Albuminy < 0,75 LLN lub UPC > 2 (pierwszy raz)	nie dotyczy	Albuminy < 0,75 LLN lub UPC > 2 (drugi raz)
POSTĘPOWANIE W PRZYPADKU NIEDOKRWISTOŚCI HEMOLITYCZNEJ LUB AREGENERACYJNEJ (hemoglobina, bilirubina, haptoglobina, retikulocyty)			
Przeciwwskazania	Wstrzymanie leczenia	Zmniejszenie dawki	Zaprzestanie leczenia
Hemoglobina < 10g/dL	nie dotyczy	nie dotyczy	Hemoglobina < 10 g/dl i/lub bilirubina niezwiązana > 1,5 ULN i haptoglobina < 0,1 g/dl lub retikulocyty < 80 000 /mm ³

Specjalne środki ostrożności dla osób podających produkt leczniczy weterynaryjny zwierzętom

Wielokrotny kontakt z masytinibem przez skórę może mieć niekorzystny wpływ na płodność kobiet i rozwój płodu.

Substancja czynna preparatu Masivet może wywołać uczulenie skórne.

- Należy unikać kontaktu z kałem, moczem i wymiocinami leczonych psów.
- Podczas usuwania wymiocin, moczu lub kału leczonych psów należy zakładać rękawice ochronne.
- Jeśli dojdzie do kontaktu uszkodzonej tabletki, wymiocin, moczu lub kału leczonych psów ze skórą, należy niezwłocznie przemyć skórę dużą ilością wody.

Substancja czynna preparatu Masivet może wywołać silne podrażnienie i poważne uszkodzenie oczu.

- Należy unikać kontaktu z oczami.
- Należy uważać, aby nie dotykać oczu przed zdjęciem rękawiczek i ich wyrzuceniem oraz dokładnym umyciem rąk.
- Jeśli produkt dostanie się do oka, należy natychmiast przemyć je dużą ilością wody.

Osoby ze stwierdzoną nadwrażliwością na masytinib nie powinny dotykać tego produktu.

W przypadku przypadkowego połknięcia tabletki należy niezwłocznie skontaktować się z lekarzem i przedstawić mu ulotkę informacyjną lub etykietę opakowania. Nie należy jeść, pić ani palić podczas podawania leku psu.

Dzieci nie powinny zbliżać się do leczonych psów oraz ich odchodów lub wymiocin.

4.6 Działania niepożądane (częstotliwość i stopień nasilenia)

Bardzo często

- Zaburzenia żołądka i jelit o nasileniu łagodnym do umiarkowanego (biegunka lub wymioty) trwające średnio około, odpowiednio, 21 i 9 dni.
- Wypadanie włosów o nasileniu łagodnym do umiarkowanego utrzymujące się średnio około 26 dni.

Często

- U psów cierpiących na choroby nerek na początku leczenia może dojść do ciężkiego toksycznego uszkodzenia nerek (włącznie z wysokim stężeniem kreatyniny we krwi i białkomoczem).
- Umiarkowana lub ciężka niedokrwistość (aplastyczna/hemolityczna) trwająca średnio 7 dni.
- Zespół utraty białka (głównie z powodu obniżenia stężenia albumin w surowicy).
- Łagodna lub umiarkowana neutropenia utrzymująca się średnio około 24 dni.
- Wzrost stężenia aminotransferaz (ALT lub AST) utrzymujący się średnio około 29 dni.

Szczególne środki ostrożności, które należy podjąć w przypadku wystąpienia powyższych zaburzeń przedstawiono w punkcie 4.5.

Inne często obserwowane działania niepożądane miały w większości przypadków nasilenie łagodne lub umiarkowane:

- Senność lub osłabienie trwające średnio około, odpowiednio, 8 i 40 dni.
- Spadek apetytu lub jadłowstręt trwające średnio, odpowiednio, 45 i 18 dni.
- Kaszel (średni czas trwania 23 dni).
- Powiększenie węzłów chłonnych (średni czas trwania 47 dni)
- Obrzęk (średni czas trwania 7 dni).
- Tłuszczak (średni czas trwania 53 dni).

Częstotliwość występowania działań niepożądanych jest definiowana przy wykorzystaniu poniższej konwencji:

- bardzo częste (więcej niż 1 na 10 zwierząt przejawia objawy działania(-ań) niepożądanego(-anych) w trakcie jednego leczenia)
- częste (ponad 1, ale mniej niż 10 na 100 zwierząt)

4.7 Stosowanie w ciąży, laktacji lub w okresie nieśności

Nie należy stosować u ciężarnych lub karmiących suk (zob. punkt 4.3). W badaniach laboratoryjnych przeprowadzonych na szczurach podczas stosowania dawki 100 mg/kg/dobę wykazano zaburzenia płodności żeńskiej, a podczas stosowania dawki 30 mg/kg/dobę obserwowano toksyczny wpływ na

zarodek i rozwój płodu. Jednakże w badaniach przeprowadzonych na królikach nie wykazano toksycznego wpływu na zarodek i rozwój płodu.

4.8 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

W badaniach *in vitro* na mikrosomach ludzkich wykazano, że przy jednoczesnym stosowaniu masytinibu i substancji metabolizowanych przy udziale izoform CYP450 może dojść do podwyższenia lub obniżenia stężenia masytinibu albo tych substancji w surowicy. Brak jest odpowiadających danych dotyczących stosowania u psów. Zatem zalecana jest ostrożność podczas jednoczesnego stosowania masytinibu wraz z innymi substancjami.

Podczas jednoczesnego stosowania masytinibu z innymi substancjami, które w wysokim stopniu wiążą się z białkami może dojść do współzawodnictwa w wiązaniu z białkami i działań niepożądanych.

U psów wcześniej poddanych chemioterapii i (lub) radioterapii skuteczność preparatu Masivet może być obniżona. Brak jest dostępnych danych dotyczących możliwości występowania oporności krzyżowej na inne środki cytostatyczne.

4.9 Dawkowanie i droga podawania

Do stosowania doustnego

Zalecana dawka leku to 12,5 mg/kg (z zakresem dawki 11-14 mg/kg) podawana raz na dobę, jak przedstawiono w tabeli poniżej.

U psów o masie ciała poniżej 15 kg dokładne dawkowanie nie zawsze jest możliwe. Psy o takiej masie mogą być leczone dawką 50, 100 lub 150 mg, jeśli to umożliwi uzyskanie dawki docelowej 11-14 mg/kg mc.

Tabletki należy podawać w całości, nie należy ich dzielić, łamać ani kruszyć. Jeśli pies odrzuci przeżutą już tabletkę, należy ją usunąć.

Tabletki należy zawsze podawać w ten sam sposób, z jedzeniem.

12,5 mg/kg mc		Liczba tabletek na dobę			Dawka w mg/kg	
		50 mg	-	150 mg	niższa masa	wyższa masa
≥ 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	-

Jeśli tabletki zostaną wyplute lub wymiotowane w ciągu 10 minut od podania, należy ją podać ponownie. Jeśli tabletki zostaną wyplute lub wymiotowane po upływie powyżej 10 minut od podania, nie należy podawać jej ponownie.

Po 4-6 tygodniach należy dokonać kontroli, aby ocenić wstępną odpowiedź na leczenie. Czas trwania leczenia zależy od odpowiedzi na leczenie. Leczenie należy utrzymać w przypadku stabilizacji stanu chorobowego tj. stan statyczny, częściowe zmniejszenie, całkowity zanik guza, pod warunkiem, że lek jest wystarczająco dobrze tolerowany. Jeśli obserwujemy wzrost guza, prawdopodobieństwo, że leczenie przyniesie poprawę, jest małe i należy dokonać jego weryfikacji.

Zmniejszenie dawki, wstrzymanie leczenia i zaprzestanie leczenia:

Należy prowadzić ścisłą kontrolę stanu psów i w oparciu o profesjonalną opinię decydować o potrzebie zmniejszenia dawki w przypadku, kiedy podejrzewa się występowanie istotnych działań niepożądanych (zob. punkt 4.5). Dawka może być obniżona do 9 mg/kg mc (zakres 7,5–10,5 mg/kg) lub do 6 mg/kg mc (zakres 4,5–7,5 mg/kg), zgodnie z poniżej przedstawionymi zestawieniami.

Podczas badań klinicznych dawka dobową była zmniejszana z powodu działań niepożądanych u około 16% leczonych psów, głównie z powodu wzrostu stężeń transaminaz.

9 mg na kg masy ciała, raz na dobę, jak przedstawiono w tabeli poniżej.

Masa ciała psa w kg		Liczba tabletek na dobę			Dawka w mg/kg	
		50 mg	-	150 mg	niższa masa	wyższa masa
≥ 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 na kg masy ciała, raz na dobę, jak przedstawiono w tabeli poniżej

Masa ciała psa w kg		Liczba tabletek na dobę			Dawka w mg/kg	
		50 mg	-	150 mg	niższa masa	wyższa masa
≥ 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 Przedawkowanie (objawy, sposób postępowania przy udzielaniu natychmiastowej pomocy, odtrutki), jeśli konieczne

Zalecana dzienna dawka 12,5 mg/kg masy ciała odpowiada maksymalnej dawce tolerowanej (ang. Maximum Tolerated Dose, MTD), którą ustalono w badaniach toksyczności dawki wielokrotnej przeprowadzonych na zdrowych psach rasy beagle.

Objawy przedawkowania obserwowano w badaniach toksyczności przeprowadzonych na zdrowych psach leczonych: przez 39 tygodni dawkami około dwukrotnie przekraczającymi zalecaną dawkę leku (25 mg masytinibu), przez 13 tygodni i 4 tygodnie dawkami około trzykrotnie przekraczającymi zalecaną dawkę leku (41,7 mg masytinibu) i przez 4 tygodnie w dawkach około 10-krotnie przekraczających zalecaną dawkę (125 mg masytinibu). Głównymi organami ulegającymi uszkodzeniu u psów są: przewód pokarmowy, układ krwiotwórczy, nerki i wątroba.

W przypadku zdarzenia niepożądanego po przedawkowaniu należy wstrzymać leczenie do czasu ustąpienia działań niepożądanych i następnie wdrożyć je ponownie w zalecanej dawce terapeutycznej.

4.11 Okres karencji

Nie dotyczy.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

Grupa farmakoterapeutyczna: inhibitory kinazy białkowo-tyrozynowej.
Kod ATCvet: QL01XE90.

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Masytinib jest inhibitorem kinazy białkowo-tyrozynowej, który, *in vitro*, silnie i wybiórczo hamuje zmutowany w rejonie okołobłonowym receptor c-KIT. Hamuje także receptor płytkowego czynnika wzrostu (PDGF) i receptor czynnika wzrostu fibroblastów (FGFR3).

W decydującym badaniu klinicznym psy różnych ras w wieku od dwóch do siedemnastu lat były w sposób losowy leczone preparatem Masivet w dawce 12,5 mg/kg lub placebo. W grupie psów z nieoperacyjnymi guzami z komórek tucznych 2 lub 3 stopnia złośliwości, u których stwierdzono obecność zmutowanego receptora c-KIT kinazy tyrozyny, leczenie preparatem Masivet doprowadziło do istotnego wydłużenia czasu do wzrostu guza (Time-to-Tumour Progression, TTP); mediana 241 dni, w porównaniu do 83 dni podczas stosowania placebo. Odpowiedź na leczenie masytinibem była wyrażona jako stabilizacja procesu chorobowego tj. stan statyczny, częściowa lub całkowita odpowiedź.

Leczenie masytinibem należy stosować wyłącznie u psów z nieoperacyjnymi guzami komórek tucznych, u których stwierdzono obecność mutacji genu receptora c-KIT kinazy tyrozyny. Obecność zmutowanego receptora c-KIT kinazy tyrozyny należy potwierdzić przed rozpoczęciem leczenia.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Po podaniu doustnym dawki 11,2 (\pm 0,5 mg) mg/kg masy ciała, masytinib szybko się wchłania i po około 2 godzinach osiąga maksymalne stężenie (T_{max}). Czas półtrwania ($t_{1/2}$) wynosi około 3-6 godzin. Masytinib w około 93% wiąże się z białkami surowicy.

Masytinib jest metabolizowany głównie w procesie N-dealkilacji. Wydalany jest z żółcią.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Celuloza mikrokrystaliczna
Powidon K30
Sproszkowana wątroba świni
Krospowidon
Stearynian magnezu

Powłoka tabletki:
Makrogol 3350
Alkohol poliwinylowy
Talk
Ditlenek tytanu (E171)
Żółcień pomarańczowa (E110) aluminowy lak.

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

Okres ważności produktu leczniczego weterynaryjnego zapakowanego do sprzedaży: 3 lata.

6.4. Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać butelkę szczelnie zamkniętą.

6.5 Rodzaj i skład opakowania bezpośredniego

Biała butelka HDPE zamknięta termoszczelną folią, z zakrętką z zabezpieczeniem przed otwarciem przez dzieci.

Butelka 30 ml zawierająca 30 tabletek powlekanych 50 mg preparatu Masivet.

Butelka 40 ml zawierająca 30 tabletek powlekanych 50 mg preparatu Masivet.

Butelka 60 ml zawierająca 30 tabletek powlekanych 150 mg preparatu Masivet.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania niezwytego produktu leczniczego weterynaryjnego lub pochodzących z niego odpadów

Niewykorzystany produkt leczniczy weterynaryjny lub jego odpady należy usunąć w sposób zgodny z obowiązującymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

8. NUMER(-Y) POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/2/08/087/001

EU/2/08/087/002

EU/2/08/087/003

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU / DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 17/11/2008

Data ostatniego przedłużenia terminu ważności pozwolenia na dopuszczenie do obrotu:

10. DATA OSTATNIEJ AKTUALIZACJI TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

Szczegółowe informacje dotyczące powyższego produktu leczniczego weterynaryjnego są dostępne w witrynie internetowej Europejskiej Agencji Leków <http://www.ema.europa.eu/>.

ZAKAZ SPRZEDAŻY, DOSTAWY I/LUB STOSOWANIA

Nie dotyczy.

ANEKS II

- A. WYTWÓRCA ODPOWIEDZIALNY ZA ZWOLNIENIE SERII**
- B. WARUNKI I OGRANICZENIA DOTYCZĄCE DOSTAWY I STOSOWANIA**
- C. USTALENIE MAKSYMALNYCH LIMITÓW POZOSTAŁOŚCI (MRL)**

A. WYTWÓRCA ODPOWIEDZIALNY ZA ZWOLNIENIE SERII

Nazwa i adres wytwórcy odpowiedzialnego za zwolnienie serii

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

B. WARUNKI I OGRANICZENIA DOTYCZĄCE DOSTAWY I STOSOWANIA

Produkt leczniczy weterynaryjny wydawany z przepisu lekarza. - Rp.

C. USTALENIE MAKSYMALNYCH LIMITÓW POZOSTAŁOŚCI (MRL)

Nie dotyczy.

ANEKS III

OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ I ULOTKA INFORMACYJNA

A. OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIU ZEWNĘTRZNYM

Pudełko tekturowe

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO WETERYNARYJNEGO

MASIVET 50 mg tabletki powlekane dla psów
Masytinib

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ (-CH) I INNYCH SUBSTANCJI

Masytinib 50 mg

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletka powlekana

4. WIELKOŚĆ OPAKOWANIA

30 tabletek

5. DOCELOWE GATUNKI ZWIERZĄT

Psy

6. WSKAZANIA LECZNICZE

7. SPOSÓB I DROGA (-I) PODANIA

Przed użyciem należy przeczytać ulotkę.

8. OKRES KARENCJI

Nie dotyczy

9. SPECJALNE OSTRZEŻENIA, JEŚLI KONIECZNE

Przed użyciem należy przeczytać ulotkę.

10. TERMIN WAŻNOŚCI SERII

Termin ważności {miesiąc/rok}

11. WARUNKI PRZY PRZECHOWYWANIA

Przechowywać butelkę szczelnie zamkniętą.

12. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO WETERYNARYJNEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI MA TO ZASTOSOWANIE

Postępowanie z odpadami: należy przeczytać ulotkę.

13. NAPIS „WYŁĄCZNIE DLA ZWIERZĄT” ORAZ WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE DOSTAWY I STOSOWANIA, jeśli dotyczy

Wyłącznie dla zwierząt – wydawany z przepisu lekarza - Rp.

14. NAPIS „PRZECHOWYWAĆ W MIEJSCU NIEDOSTĘPNYM I NIEWIDOCZNYM DLA DZIECI”

Przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

15. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

AB Science
3 avenue George V
FR-75008
Paryż
Francja

16. NUMER (-Y) POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

17. NUMER SERII

Nr serii {numer}

**MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA MAŁYCH OPAKOWANIACH
BEZPOŚREDNICH**

Etykieta butelki

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO WETERYNARYJNEGO

MASIVET 50 mg tabletki powlekane dla psów
Masytinib

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ (-YCH)

Masytinib 50 mg

3. ZAWARTOŚĆ

30 tabletek

4. DROGA (-I) PODANIA

Przed użyciem należy przeczytać ulotkę.

5. OKRES KARENCJI

Nie dotyczy

6. NUMER SERII

Nr serii {numer}

7. TERMIN WAŻNOŚCI SERII

Termin ważności {miesiąc/rok}

8. NAPIS „WYŁĄCZNIE DLA ZWIERZĄT”

Wyłącznie dla zwierząt.

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIU ZEWNĘTRZNYM

Pudełko tekturowe

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO WETERYNARYJNEGO

MASIVET 150 mg tabletki powlekane dla psów
Masytinib

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ (-CH) I INNYCH SUBSTANCJI

Masytinib 150 mg

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletka powlekana

4. WIELKOŚĆ OPAKOWANIA

30 tabletek

5. DOCELOWE GATUNKI ZWIERZĄT

Psy

6. WSKAZANIA LECZNICZE

7. SPOSÓB I DROGA (-I) PODANIA

Przed użyciem należy przeczytać ulotkę.

8. OKRES KARENCJI

Nie dotyczy

9. SPECJALNE OSTRZEŻENIA, JEŚLI KONIECZNE

Przed użyciem należy przeczytać ulotkę.

10. TERMIN WAŻNOŚCI SERII

Termin ważności {miesiąc/rok}

11. WARUNKI PRZY PRZECHOWYWANIA

Przechowywać butelkę szczelnie zamkniętą.

12. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO WETERYNARYJNEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO , JEŚLI MA TO ZASTOSOWANIE

Postępowanie z odpadami: należy przeczytać ulotkę.

13. NAPIS „WYŁĄCZNIE DLA ZWIERZĄT” ORAZ WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE DOSTAWY I STOSOWANIA, jeśli dotyczy

Wyłącznie dla zwierząt – wydawany z przepisu lekarza - Rp.

14. NAPIS „PRZECHOWYWAĆ W MIEJSCU NIEDOSTĘPNYM I NIEWIDOCZNYM DLA DZIECI”

Przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

15. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

AB Science
3 avenue George V
FR-75008
Paryż
Francja

16. NUMER (-Y) POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/2/08/087/002

17. NUMER SERII

Nr serii {numer}

**MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA MAŁYCH OPAKOWANIACH
BEZPOŚREDNICH**

Etykieta butelki

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO WETERYNARYJNEGO

MASIVET 150 mg tabletki powlekane dla psów
Masytinib

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ (-YCH)

Masytinib 150 mg

3. ZAWARTOŚĆ

30 tabletek

4. DROGA (-I) PODANIA

Przed użyciem należy przeczytać ulotkę.

5. OKRES KARENCJI

Nie dotyczy

6. NUMER SERII

Nr serii {numer}

7. TERMIN WAŻNOŚCI SERII

Termin ważności {miesiąc/rok}

8. NAPIS „WYŁĄCZNIE DLA ZWIERZĄT”

Wyłącznie dla zwierząt.

B. ULOTKA INFORMACYJNA

ULOTKA INFORMACYJNA

MASIVET 50 mg tabletki powlekane dla psów
MASIVET 150 mg tabletki powlekane dla psów

1. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO ORAZ WYTWÓRCY ODPOWIEDZIALNEGO ZA ZWOLNIENIE SERII, JEŚLI JEST INNY

Podmiot odpowiedzialny:

AB Science S.A.
3 avenue George V
FR-75008 Paryż
Francja

Wytwórca odpowiedzialny za zwolnienie serii:

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

Wydrukowana na opakowaniu informacja musi określać nazwę i adres wytwórcy odpowiedzialnego za zwolnienie konkretnej partii.

2. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO WETERYNARYJNEGO

MASIVET 50 mg tabletki powlekane dla psów
MASIVET 150 mg tabletki powlekane dla psów

3. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ (-CH) I INNYCH SUBSTANCJI

MASIVET jest jasnopomarańczową okrągłą tabletką powlekaną. Każda tabletkę zawiera 50 mg albo 150 mg substancji czynnej – masytinibu. Każda tabletkę zawiera żółcień pomarańczową FCF (E110), aluminiowy lak i ditlenek tytanu (E171) jako Substancja barwiąca.

Tabletkę mają wytłoczony napis „50” lub „150” po jednej stronie i logo firmy po drugiej stronie.

4. WSKAZANIA LECZNICZE

Preparat Masivet jest stosowany w leczeniu nieoperacyjnych guzów z komórek tłuszczowych (2 lub 3 stopnia złośliwości) u psów, u których stwierdzono mutację receptora c-KIT kinazy tyrozyny.

5. PRZECIWWSKAZANIA

Nie należy stosować preparatu Masivet u psa, jeśli:

- jest w ciąży lub opiekuje się szczeniętami,
- ma mniej niż 6 miesięcy lub waży mniej niż 4 kg,
- stwierdzono u niego niewydolność nerek lub wątroby,
- ma niedokrwistość lub obniżoną liczbę neutrofilów,
- ma alergię na masytinib – substancję czynną preparatu Masivet lub substancje pomocnicze preparatu.

6. DZIAŁANIA NIEPOŻĄDANE

Czy podczas stosowania preparatu Masivet mogą wystąpić działania niepożądane?

Preparat Masivet, jak każdy inny lek, może wywoływać działania niepożądane. Twój lekarz weterynarii najlepiej przedstawi te działania.

Bardzo częste działania niepożądane:

- Zaburzenia żołądka i jelit o łagodnym i umiarkowanym nasileniu (biegunka i wymioty) trwające średnio około, odpowiednio, 21 i 9 dni.
- Wypadanie włosów o łagodnym i umiarkowanym nasileniu utrzymujące się około 26 dni.

Częste działania niepożądane:

Należy podjąć specjalne środki w przypadku wystąpienia następujących działań niepożądanych (zob. punkt 8):

- U psów cierpiących na choroby nerek może dojść do ciężkiego toksycznego uszkodzenia nerek na początku leczenia (włącznie z podwyższeniem stężenia kreatyniny we krwi i białkomoczem).
- Umiarkowana lub ciężka niedokrwistość (aplastyczna/hemolityczna) trwająca średnio około 7 dni.
- Zespół utraty białka (głównie z powodu obniżenia stężenia albumin w surowicy).
- Łagodna lub umiarkowana neutropenia utrzymująca się średnio 24 dni.
- Podwyższenie stężenia transaminaz (ALT lub AST) utrzymujące się średnio 29 dni.

Inne, często obserwowane działania niepożądane miały w większości przypadków nasilenie łagodne lub umiarkowane:

- Senność i osłabienie trwające średnio, odpowiednio, 8 i 40 dni.
- Utrata apetytu i jadłowstręt trwające średnio, odpowiednio, 45 i 18 dni.
- Kaszel (średni czas trwania 23 dni).
- Powiększenie węzłów chłonnych (średni czas trwania 47 dni).
- Obrzęk (średni czas trwania 7 dni).
- Tłuszczak (średni czas trwania 53 dni).

Co należy zrobić, jeśli w trakcie stosowania preparatu Masivet pojawią się działania niepożądane?

W przypadku zaobserwowania jakichkolwiek poważnych objawów lub innych objawów niewymienionych w ulotce, poinformuj o nich swojego lekarza. W przypadku wystąpienia działań niepożądanych lekarz weterynarii może podjąć decyzję o zmniejszeniu dawki leku lub przerwaniu leczenia.

7. DOCELOWE GATUNKI ZWIERZĄT

Psy.

8. DAWKOWANIE DLA KAŻDEGO GATUNKU, DROGA (-I) I SPOSÓB PODANIA

Masivet jest preparatem do stosowania doustnego u psów i powinien być podawany zgodnie z zaleceniami lekarza weterynarii. Dawkę leku ustala lekarz weterynarii

Zalecaną dawką jest 12,5 mg/kg (z zakresem dawek 11-14 mg/kg) raz na dobę, jak przedstawiono w tabeli poniżej. Jeśli masa ciała psa jest niższa niż 15 kg, dokładne dawkowanie nie zawsze jest możliwe. Takie psy powinny być leczone dawką 50, 100 lub 150 mg, jeśli umożliwia to uzyskanie docelowej dawki 11-14 mg/kg mc.

12,5 mg/kg mc.		Liczba tabletek na dobę			Dawka w mg/kg	
		50 mg	-	150 mg	niższa masa	wyższa masa
≥ 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	-

Jeśli tabletkę zostanie wypluta lub z wymiotowana w ciągu 10 minut od podania, należy ją podać ponownie. Jeśli tabletkę zostanie wypluta lub z wymiotowana po upływie 10 minut od podania, nie należy podawać jej ponownie.

9. ZALECENIA DLA PRAWIDŁOWEGO PODANIA

W jaki sposób i jak długo należy podawać psu preparat Masivet?

Tabletki należy podawać zawsze w ten sam sposób, z jedzeniem. Tabletki należy podawać w całości, nie należy ich dzielić, łamać ani kruszyć. Jeśli pies odrzuci przeżutą już tabletkę, należy ją usunąć.

W przypadku pominięcia dawki należy podać następną dawkę leku zgodnie z zaleceniami. Nie należy zwiększać dawki lub jej podwajać. W przypadku podania większej niż zalecona liczby tabletek, należy skontaktować się z weterynarzem.

Czas trwania leczenia zależy od odpowiedzi. Leczenie powinno być utrzymane w przypadku stabilizacji procesu chorobowego tj. stan statyczny, częściowe zmniejszenie, całkowity zanik guza, pod warunkiem, że lek jest wystarczająco dobrze tolerowany. W przypadku zaobserwowania wzrostu guza, prawdopodobieństwo, że leczenie przyniesie poprawę, jest małe i należy dokonać jego weryfikacji.

Po 4-6 tygodniach należy dokonać kontroli w celu ustalenia odpowiedzi wstępnej na leczenie. Leczenie długoterminowe powinno być prowadzone pod stałą (przeprowadzaną co najmniej raz w miesiącu) kontrolą lekarza weterynarii.

10. OKRES KARENCJI

Nie dotyczy

11. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI PRZY PRZECHOWYWANIU

Przechowywać w miejscu niedostępnym i niewidocznym dla dzieci.

Przechowywać butelkę szczelnie zamkniętą.

Nie stosować po upływie daty ważności umieszczonej na etykiecie po oznaczeniu „EXP”.

12. SPECJALNE OSTRZEŻENIA

12.1 Specjalne środki ostrożności dotyczące stosowania:

Ostrzeżenia specjalne:

Wszelkie operacyjne guzy z komórek tucznych powinny być przede wszystkim leczone operacyjnie. Leczenie masytinibem powinno być stosowane wyłącznie u psów z nieoperacyjnymi guzami z komórek tucznych, u których stwierdzono obecność mutacji genu receptora c-KIT kinazy tyrozyny. Obecność mutacji receptora c-KIT kinazy tyrozyny musi zostać potwierdzona przed rozpoczęciem leczenia.

Specjalne środki ostrożności w przypadku zwierząt:

Jakie specjalne środki ostrożności obowiązują dla mojego psa?

Psy powinny pozostać pod ścisłą kontrolą lekarza weterynarii (przeprowadzaną co najmniej raz w miesiącu), a leczenie może wymagać modyfikacji lub przerwania.

Należy przerwać leczenie, jeśli wystąpi jakiegokolwiek z wymienionych zaburzeń: niedokrwistość, poważna neutropenia, ciężka niewydolność nerek, toksyczne uszkodzenie wątroby i/lub silna biegunka lub wymioty utrzymujące się po zmniejszeniu dawki leku.

Podczas leczenia psy nie należy wykorzystywać psów do rozplodu.

Nie stosować u ciężarnych oraz karmiących suk.

Jakie są specjalne środki ostrożności dla osoby podającej preparat Masivet?

Wielokrotny kontakt z masytinibem przez skórę może mieć niekorzystny wpływ na płodność kobiet i rozwój płodu.

Substancja czynna preparatu Masivet może wywołać uczulenie skórne.

- Należy unikać kontaktu z kałem, moczem i wymiocinami leczonych psów.
- Podczas usuwania wymiocin, moczu lub kału leczonych psów należy zakładać rękawice ochronne.
- Jeśli dojdzie do kontaktu uszkodzonej tabletki, wymiocin, moczu lub kału leczonych psów ze skórą, należy niezwłocznie przemyć skórę dużą ilością wody.

Substancja czynna preparatu Masivet może wywołać silne podrażnienie i poważne uszkodzenie oczu.

- Należy unikać kontaktu z oczami.
- Należy uważać, aby nie dotykać oczu przed zdjęciem rękawiczek i ich wyrzuceniem oraz dokładnym umyciem rąk.
- Jeśli produkt dostanie się do oka, należy natychmiast przemyć je dużą ilością wody.

Osoby ze stwierdzoną nadwrażliwością na masytinib nie powinny dotykać tego produktu.

W przypadku przypadkowego połknięcia należy niezwłocznie skontaktować się z lekarzem i przedstawić mu ulotkę informacyjną lub etykietę opakowania. Nie należy jeść, pić ani palić podczas podawania leku psu.

Dzieci nie powinny zbliżać się do leczonych psów oraz ich odchodów lub wymiocin.

Czy podczas stosowania preparatu Masivet można podawać psu inne leki?

Niektóre leki nie mogą być podawane psu podczas leczenia, ponieważ stosowane łącznie z masytinibem mogą wywoływać poważne działanie niepożądane.

Podczas jednoczesnego stosowania masytinibu z innymi substancjami, które w wysokim stopniu wiążą się z białkami, może dojść do współzawodnictwa w wiązaniu z białkami i działań niepożądanych.

Jednoczesne stosowanie substancji metabolizowanych przy udziale izoform CYP450 może dojść do podwyższenia lub obniżenia stężenia masytinibu albo tych substancji w surowicy.

Należy poinformować lekarza weterynarii o wszystkich lekach, włącznie ze sprzedawanymi bez recepty, które będą podawane psu.

U psów wcześniej poddanych chemioterapii i (lub) radioterapii skuteczność preparatu Masivet może być obniżona. Brak jest dostępnych danych dotyczących możliwości występowania oporności krzyżowej na inne środki cytostatyczne.

Przedawkowanie:

Zalecana dawka dzienna, wynosząca 12,5 mg/kg masy ciała odpowiada maksymalnej dawce tolerowanej (ang. Maximum Tolerated Dose, MTD).

Głównymi docelowymi organami toksyczności u psów są przewód pokarmowy, układ hematopoetyczny, nerki i wątroba.

W przypadku wystąpienia działań niepożądanych po przedawkowaniu, należy przerwać leczenie do czasu ich ustąpienia, a następnie ponownie rozpocząć leczenie z zalecaną dawką terapeutyczną.

Należy skontaktować się z lekarzem weterynarii.

13. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO WETERYNARYJNEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI MA TO ZASTOSOWANIE

Leków nie należy usuwać do kanalizacji ani wyrzucać do śmieci. O sposoby usunięcia bezużytecznych leków zapytaj swojego lekarza weterynarii. Pozwolą one na lepszą ochronę środowiska.

14. DATA ZATWIERDZENIA LUB OSTATNIEJ ZMIANY TEKSTU ULOTKI

Szczegółowe informacje dotyczące powyższego produktu leczniczego weterynaryjnego są dostępne w witrynie internetowej Europejskiej Agencji Leków (EMA) <http://www.ema.europa.eu/>.

15. INNE INFORMACJE

Wyłącznie dla zwierząt.

W opakowaniu znajduje się 30 tabletek.

Preparat Masivet jest lekiem wydawanym na podstawie recepty stosowanym w leczeniu psów z guzami z komórek tucznych. Guzy z komórek tucznych są nowotworowym procesem namnażania komórek tucznych. Choroba ma charakter heterogenny i może być stosunkowo łagodna lub bardzo złośliwa. W pewnych okolicznościach guz z komórek tucznych może stanowić zagrożenie życia psa. Preparat Masivet może opóźnić wzrost guza.

Specjalne informacje dla lekarzy weterynarii

Należy prowadzić ścisłą kontrolę stanu psów i w oparciu o profesjonalną opinię zdecydować o potrzebie zmniejszenia dawki w przypadku, kiedy podejrzewa się występowanie istotnych działań niepożądanych.

Kontrola czynności nerek

W celu odpowiedniej kontroli czynności nerek należy raz w miesiącu wykonywać badanie moczu za pomocą testu paskowego.

W przypadku pozytywnego półilościowego wyniku w teście paskowym (stężenie białka ≥ 30 mg/dl) należy wykonać badanie moczu, aby określić stosunek stężeń białka do kreatyniny (UPC) oraz badanie krwi, aby oznaczyć stężenie kreatyniny, albumin i azotu mocznika (BUN).

Leczenie należy przerwać, jeśli: stosunek UPC > 2 lub stężenie kreatyniny ponad 1,5-krotnie przekracza górną granicę normy lub stężenie albumin spadnie poniżej 0,75 dolnej granicy normy lub stężenie azotu mocznika we krwi (BUN) ponad 1,5-krotnie przekracza górną granicę normy.

Monitorowanie zespołu utraty białka

Raz w miesiącu należy wykonywać badanie moczu za pomocą testu paskowego. W przypadku pozytywnego półilościowego wyniku w teście paskowym (stężenie białka ≥ 30 mg/dl) należy wykonać badanie moczu, aby określić stosunek stężeń białka i kreatyniny (UPC).

Raz w miesiącu należy oznaczać stężenie albumin we krwi.

- Jeśli stosunek UPC > 2 lub stężenie albumin spadnie poniżej 0,75 dolnej granicy normy, należy wstrzymać leczenie do czasu, kiedy wartości albumin i UPC powrócą do normy (stosunek UPC < 2 i stężenie albumin $> 0,75$ dolnej granicy normy); wtedy leczenie może być kontynuowane w tej samej dawce.
- Jeśli jedno z powyższych zaburzeń (stosunek UPC > 2 lub stężenie albumin $< 0,75$ LLN) wystąpi ponownie, leczenia należy zaprzestać na stałe.

Niedokrwistość i/lub hemoliza

Należy prowadzić ścisłą obserwację psów pod kątem występowania objawów niedokrwistości (hemolitycznej). Jeśli wystąpią kliniczne objawy niedokrwistości lub hemolizy, należy oznaczyć stężenie hemoglobiny, bilirubiny niezwiązanej i haptoglobiny oraz liczbę elementów morfotycznych krwi (włącznie z retikulocytami).

Leczenie należy przerwać w przypadku wystąpienia:

- niedokrwistości hemolitycznej tzn.: stężenie hemoglobiny < 10 g/dl i objawy hemolizy, tzn.: stężenie bilirubiny niezwiązanej ponad 1,5-krotnie powyżej górnej granicy normy i stężenie haptoglobiny $< 0,1$ g/dl;
- niedokrwistości aregeneracyjnej tzn.: stężenie hemoglobiny < 10 g/dl i liczba retikulocytów $< 80\ 000/\text{mm}^3$.

Toksyczne uszkodzenie wątroby (podwyższenie ALT i AST), neutropenia

W przypadku podwyższenia stężenia ALT lub AST ponad 3-krotnie przekraczającego górną granicę normy, zmniejszenia liczby neutrofilów $< 2000/\text{mm}^3$ lub jakichkolwiek innych poważnych działań niepożądanych należy dokonać modyfikacji leczenia w sposób przedstawiony poniżej:

Przy pierwszym wystąpieniu, leczenie należy wstrzymać do czasu ustąpienia działań niepożądanych i następnie wznowione w tej samej dawce.

Przy drugim wystąpieniu tego samego działania niepożądanego leczenie należy wstrzymać do czasu ustąpienia działań niepożądanych i następnie kontynuowane w dawce obniżonej do 9 mg/kg masy ciała/dobę.

Przy trzecim wystąpieniu tego samego działania niepożądanego leczenie należy wstrzymać do czasu ustąpienia działań niepożądanych i następnie kontynuowane w dawce ponownie obniżonej do 6 mg/kg masy ciała/dobę.

Jeśli pomimo stosowania dawki 6 mg/kg masy ciała/dobę, nadal będą pojawiać się poważne działania niepożądane, należy przerwać leczenie.

Zestawienie progów wyników badań laboratoryjnych dla przeciwwskazań lub modyfikacji leczenia (wstrzymanie leczenia, zmniejszenie dawki, zaprzestanie leczenia)

POSTĘPOWANIE W PRZYPADKU TOKSYCZNEGO USZKODZENIA WĄTROBY (ALT lub AST)			
Przeciwwskazania	Wstrzymanie leczenia	Zmniejszenie dawki	Zaprzestanie leczenia
> 3 ULN	> 3 ULN (pierwszy raz)	> 3 ULN (drugi/trzeci raz)	> 3 ULN (czwarty raz)
POSTĘPOWANIE W PRZYPADKU NEUTROPENII (liczba neutrofilów)			
Przeciwwskazania	Wstrzymanie leczenia	Zmniejszenie dawki	Zaprzestanie leczenia
< 2000 /mm ³	< 2000 /mm ³ (pierwszy raz)	< 2000 /mm ³ (drugi/trzeci raz)	< 2000 /mm ³ (czwarty raz)
POSTĘPOWANIE W ZESPOLE UTRATY BIAŁKA (poziom albumin i/lub UPC)			
Przeciwwskazania	Wstrzymanie leczenia	Zmniejszenie dawki	Zaprzestanie leczenia
Poziom albumin < 1 LLN lub UPC > 2	Poziom albumin < 0,75 LLN lub UPC > 2 (pierwszy raz)	nie dotyczy	Poziom albumin < 0,75 LLN lub UPC > 2 (drugi raz)
POSTĘPOWANIE W PRZYPADKU NIEDOKRWISTOŚCI HEMOLITYCZNEJ LUB AREGENERACYJNEJ (hemoglobina, bilirubina, haptoglobina, retikulocyty)			
Przeciwwskazania	Wstrzymanie leczenia	Zmniejszenie dawki	Zaprzestanie leczenia
Hemoglobina < 10 g/dl	nie dotyczy	nie dotyczy	Hemoglobina < 10 g/dl i/lub bilirubina niezwiązana > 1,5 ULN i haptoglobina < 0,1 g/dl albo liczba retikulocytów < 80 000/mm ³

Modyfikacja dawki

Zalecana dobową dawką 12,5 mg/kg masy ciała odpowiada maksymalnej dawce tolerowanej (ang. Maximum Tolerated Dose, MTD), która została ustalona w badaniach toksyczności dawki wielokrotnej przeprowadzonych na zdrowych pasach rasy beagle. W przypadku wystąpienia działań niepożądanych dawka może być obniżona do dobowej dawki 9 mg/kg masy ciała (zakres 7,5–10,5 mg/kg) lub 6 mg/kg (zakres 4,5–7,5 mg/kg) zgodnie z poniżej przedstawionymi zestawieniami.

9 mg na kg masy ciała

Masa ciała psa w kg		Liczba tabletek na dobę		Dawka w mg/kg	
		50 mg	150 mg	niższa masa	wyższa masa
≥ 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 na kg masy ciała

Masa ciała psa w kg		Liczba tabletek na dobę		Dawka w mg/kg		
		50 mg	- mg	150 mg	niższa masa	wyższa masa
≥ 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	-