

DODATEK I

POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA ZA UPORABO V VETERINARSKI MEDICINI

MASIVET 50 mg filmsko obložene tablete za pse.

MASIVET 150 mg filmsko obložene tablete za pse.

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Vsaka filmsko obložena tableta vsebuje:

Zdravilna učinkovina:

50 mg masitiniba (enakovredno 59,6 mg masitinibovega mesilata).

150 mg masitiniba (enakovredno 178,9 mg masitinibovega mesilata).

Pomožne snovi:

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

Filmsko obložena tableta

Svetlo oranžna, okrogla, filmsko obložena tableta z vtisnjeno oznako „50“ ali „150“ na eni strani in logotipom družbe na drugi strani.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Ciljne živalske vrste

Psi.

4.2 Indikacije za uporabo pri ciljnih živalskih vrstah

Zdravljenje neodstranljivih tumorjev mastocitov (stopnje 2 ali 3) s potrjeno mutacijo receptorja c-KIT tirozin kinaze.

4.3 Kontraindikacije

Ne uporabite pri psicah v obdobju brejosti ali laktacije (glejte poglavje 4.7).

Ne uporabite pri psih, mlajših od 6 mesecev, ali s telesno maso, manjšo od 4 kg.

Ne uporabite pri psih z okvaro jeter, opredeljeno kot AST ali ALT > 3-kratnika zgornje meje normalnih vrednosti (ULN – Upper Limit of Normal).

Ne uporabite pri psih z okvarjeno ledvično funkcijo, opredeljeno kot razmerje med beljakovinami in kreatininom v urinu (UPC) > 2 ali vrednostjo albumina < 1-kratnika spodnje meje normalnih vrednosti (LLN - Lower Limit of Normal).

Ne uporabite pri psih z anemijo (hemoglobin < 10 g/dl).

Ne uporabite pri psih z nevtropenijo, opredeljeno kot absolutno število nevtrofilcev < 2000/mm³.

Ne uporabite v primeru preobčutljivosti na zdravilno učinkovino ali na katero koli pomožno snov.

4.4 Posebna opozorila

V primeru tumorja mastocitov, ki ga je mogoče operirati, predstavlja operacija zdravljenje prve izbire. Zdravljenje z masitinibom se sme uporabljati samo pri psih z neodstranljivimi tumorji mastocitov z izraženim mutiranim receptorjem c-KIT tirozin kinaze. Pred zdravljenjem mora biti potrjena prisotnost mutiranega receptorja c-KIT tirozin kinaze (glejte tudi poglavje 5.1).

4.5 Posebni previdnostni ukrepi

Posebni previdnostni ukrepi za uporabo pri živalih

Pse je treba skrbno spremljati; po potrebi se zdravljenje prilagodi ali preneha.

Nadzor ledvične funkcije

Ledvično funkcijo je treba vsak mesec ustrezno nadzirati s testiranjem urina s testnimi lističi.

V primeru pozitivnega rezultata testiranja s semikvantitativnimi testnimi lističi (beljakovine ≥ 30 mg/dl) je treba izvesti preiskavo urina za določitev razmerja beljakovin in kreatinina ter odvzeti vzorec krvi za meritev vsebnosti kreatinina, albumina in dušika sečnine v krvi (BUN).

Če je razmerje UPC > 2 ali vsebnost kreatinina $> 1,5$ -kratnika zgornje meje normalnih vrednosti (ULN) ali vsebnost albumina $< 0,75$ -kratnika spodnje meje normalnih vrednosti (LLN) ali vsebnost dušika sečnine v krvi (BUN) $> 1,5$ -kratnika zgornje meje normalnih vrednosti, je treba z zdravljenjem prenehati.

Nadzor sindroma izgube beljakovin

Vsak mesec izvedite testiranje urina s testnimi lističi. V primeru pozitivnega rezultata testiranja s semikvantitativnimi testnimi lističi (beljakovine ≥ 30 mg/dl) izvedite preiskavo urina za določitev razmerja beljakovin in kreatinina (UPC).

Vsak mesec izvedite meritev vsebnosti albumina v krvi.

- Pri razmerju UPC > 2 ali vsebnosti albumina $< 0,75$ -kratnika spodnje meje normalnih vrednosti (LLN) je treba zdravljenje prekiniti, dokler se vrednosti albumina in razmerja UPC ne vrnejo na mejne vrednosti (razmerje UPC < 2 in vrednost albumina $> 0,75$ -kratnika LLN), nato je mogoče zdravljenje nadaljevati z istim odmerkom.
- Če kateri od teh dogodkov (razmerje UPC > 2 ali vsebnost albumina $< 0,75$ -kratnika LLN) nastopi ponovno, je treba z zdravljenjem dokončno prenehati.

Anemija in/ali hemoliza

Pse je treba skrbno spremljati glede znakov (hemolitične) anemije. V primeru kliničnih znakov anemije ali hemolize je treba izmeriti vrednosti hemoglobina, prostega bilirubina ali haptoglobina ter izdelati krvno sliko (vključno z retikulociti).

Z zdravljenjem je treba prenehati v primeru:

- hemolitične anemije, tj. vrednosti hemoglobina < 10 g/dl, in hemolize, tj. vrednosti prostega bilirubina $> 1,5$ -kratnika ULN in haptoglobina $< 0,1$ g/dl,
- anemije zaradi pomanjkljive regeneracije, tj. vrednosti hemoglobina < 10 g/dl in retikulocitov $< 80.000/\text{mm}^3$.

Hepatotoksičnost (povišana vrednost ALT ali AST), nevtropenija

V primeru povečanja vrednosti ALT ali AST > 3 ULN, znižanja števila nevtrofilcev $< 2000/\text{mm}^3$ ali katerega drugega neželenega učinka je treba zdravljenje spremeniti kot sledi:

Ob prvem pojavu je treba zdravljenje prekiniti, dokler neželeni učinki ne izzvenijo, in nato nadaljevati z enakim odmerkom.

Ob drugem pojavu istega dogodka je treba zdravljenje prekiniti, dokler neželeni učinki ne izzvenijo; zdravljenje je treba nato nadaljevati z zmanjšanim odmerkom 9 mg/kg telesne mase/dan.

Ob tretjem pojavu istega dogodka je treba zdravljenje prekiniti, dokler neželeni učinki ne izzvenijo; zdravljenje je treba nato nadaljevati z zmanjšanim odmerkom 6 mg/kg/dan.

Če se neželene reakcije pojavljajo tudi pri odmerku 6 mg/kg/dan, je treba z zdravljenjem prenehati.

Drugi previdnostni ukrepi

Z zdravljenjem je treba dokončno prenehati v primeru škodljivih učinkov na ledvice, imunske pogojene hemolitične anemije (IMHA) in/ali anemije zaradi pomanjkljive regeneracije oz. če huda nevtropenija in/ali huda driska in/ali hudo bruhanje ne izginejo tudi po zmanjšanju odmerka.

Med zdravljenjem se psi ne smejo uporabljati za razplod.

Povzetek mejnih vrednosti za laboratorijska vrednotenja, ki privedejo do kontraindikacije ali spremembe zdravljenja (prekinitev, zmanjšanja odmerka ali prenehanja zdravljenja)

OBVLADOVANJE HEPATOTOKSIČNOSTI (ALT ali AST)			
Kontraindikacija > 3 ULN	Prekinitev > 3ULN (prvič)	Zmanjšanje odmerka > 3 ULN (drugič/tretjič)	Prenehanje > 3ULN (četrtič)
OBVLADOVANJE NEVTROPENIJE (število nevtrofilcev)			
Kontraindikacija < 2000/mm ³	Prekinitev < 2000/mm ³ (prvič)	Zmanjšanje odmerka < 2000/mm ³ (drugič/tretjič)	Prenehanje < 2000/mm ³ (četrtič)
OBVLADOVANJE SINDROMA IZGUBE BELJAKOVIN (albuminemija in/ali UPC)			
Kontraindikacija albumin < 1 LLN ali UPC > 2	Prekinitev albumin < 0,75 LLN ali UPC > 2 (prvič)	Zmanjšanje odmerka navedba ni smiselna	Prenehanje albumin < 0,75 LLN ali UPC > 2 (drugič)
OBVLADOVANJE HEMOLITIČNE IN AREGENERATIVNE ANEMIJE (hemoglobin, bilirubin, haptoglobin, retikulociti)			
Kontraindikacija hemoglobin < 10 g/dl	Prekinitev navedba ni smiselna	Zmanjšanje odmerka navedba ni smiselna	Prenehanje hemoglobin < 10 g/dl in bodisi prosti bilirubin > 1,5 ULN in haptoglobin < 0,1 g/dl ali retikulociti < 80.000/mm ³

Posebni previdnostni ukrepi, ki jih mora izvajati oseba, ki živalim daje zdravilo

Ponavljajoči se stik masitiniba s kožo lahko negativno vpliva na plodnost žensk in razvoj zarodka. Zdravilna učinkovina zdravila Masivet lahko povzroči senzibilizacijo kože.

- Preprečite stik kože z blatom, urinom in izbruhano vsebino zdravljenih psov.
- Nosite zaščitne rokavice pri odstranjevanju izbruhane vsebine, urina ali blata zdravljenih psov.
- Če pridejo zlomljene tablete, izbruhana vsebina, urin ali blato zdravljenih psov v stik s kožo, takoj izperite z veliko količino vode.

Zdravilna učinkovina zdravila Masivet lahko povzroči hudo draženje oči in resne poškodbe oči.

- Preprečite stik z očmi.
- Pazite, da se ne dotikate oči, dokler ne snamete in odstranite rokavic ter si temeljito ne umijete rok.
- Če pride zdravilo v stik z očmi, takoj izperite z veliko količino vode.

Osebe z znano preobčutljivostjo na masitinib naj ne rokujejo z zdravilom.

V primeru nenamernega zaužitja se takoj posvetujte z zdravnikom in mu pokažite navodilo za uporabo ali ovojnino. Pri zdravljenju psa ne jejte, ne pijte in ne kadite.

Otrokom preprečite tesen stik z zdravljenimi psi ter blatom ali izbruhano vsebino zdravljenega psa.

4.6 Neželeni učinki (pogostost in resnost)

Zelo pogosti

- Blage do zmerne gastrointestinalne reakcije (driska in bruhanje) v povprečnem trajanju približno 21 oz. 9 dni.
- Blaga do zmerna alopecija v povprečnem trajanju približno 26 dni.

Pogosti

- Huda toksičnost za ledvice lahko nastopi pri psih, ki imajo ob začetku zdravljenja ledvične motnje (vključno z visoko koncentracijo kreatinina v krvi ali proteinurijo).
- Blaga do huda anemija (aplastična/hemolitična) v povprečnem trajanju približno 7 dni.
- Sindrom izgube beljakovin (predvsem zaradi znižanja serumskega albumina).
- Blaga ali zmerna nevtropenija v povprečnem trajanju približno 24 dni.
- Povišanje aminotransferaze (ALT ali AST) v povprečnem trajanju približno 29 dni.

Posebni ukrepi, ki jih je treba izvesti v primeru zgoraj naštetih reakcij, so opisani v poglavju 4.5.

Drugi pogosto opaženi neželeni učinki so bili v večini primerov blagi ali zmerni:

- Letargija in astenija v povprečnem trajanju približno 8 oz. 40 dni.
- Zmanjšanje teka ali anoreksija v povprečnem trajanju 45 oz. 18 dni.
- Kašelj (povprečno trajanje 23 dni).
- Limfadenopatija (povprečno trajanje 47 dni).
- Edem (povprečno trajanje edema je bilo 7 dni).
- Lipom (povprečno trajanje 53 dni).

Pogostost neželenih reakcij je določena v skladu s konvencijo, kot sledi:

- zelo pogosto (več kot 1 na 10 živalih, pri katerih nastane neželena reakcija(-e) med potekom enega zdravljenja),
- pogosto (več kot 1, vendar na manj kot 10 od 100 živali).

4.7 Uporaba v obdobju brejosti, laktacije ali nesnosti

Ne uporabite pri psih v obdobju brejosti ali laktacije (glejte poglavje 4.3). Z laboratorijskimi študijami na podganah so bili dokazani negativni učinki na plodnost samic pri odmerku 100 mg/kg/dan ter embriotoksičnost in toksičnost za razvoj pri odmerku nad 30 mg/kg/dan. Študije na kuncih nasprotno niso izkazale embriotoksičnosti ali toksičnosti za razvoj.

4.8 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

In vitro testi s človeškimi mikrosomi so pokazali, da lahko sočasno zdravljenje z učinkovinami, ki se presnavljajo z izooblikami CYP450, povzroči višje ali nižje plazemske koncentracije masitiniba ali teh učinkovin. Za pse ustreznih informacij ni. Iz tega razloga je pri sočasni uporabi masitiniba in drugih učinkovin priporočljiva previdnost.

Sočasna uporaba drugih učinkovin z visoko stopnjo vezave na beljakovine lahko konkurira vezavi masitiniba in tako povzroči neželene učinke.

Pri psih, ki so bili predhodno zdravljeni s kemoterapijo in/ali obsevanjem, utegne biti učinkovitost zdravila Masivet manjša. Informacije o morebitni navzkrižni rezistenci z drugimi citostatiki niso na voljo.

4.9 Odmerjanje in pot uporabe

Za peroralno dajanje.

Priporočeni odmerek je 12,5 mg/kg (z razponom odmerka od 11 do 14 mg/kg) enkrat dnevno, kot je prikazano v tabeli spodaj.

Pri psih s telesno maso pod 15 kg točno odmerjanje ni vedno možno. Te pse je dopustno zdraviti s 50, 100 ali 150 mg, če je mogoče doseči ciljni odmerek 11 do 14 mg/kg telesne mase.

Tablete je treba dajati cele in se jih ne sme deliti, lomiti ali zdrobiti. Če pes zlomljeno tableto po žvečenju zavrne, jo je treba odstraniti. Tablete je treba vedno dajati na enak način, s hrano.

12,5 mg/kg tel. mase		Število tablet na dan			Odmerek mg/kg	
Tel. masa psa v kg		50 mg	-	150 mg	spodnja masa	zgornja 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	-

Če pes tableto izpljune ali izbruha v 10 minutah po dajanju, je treba zdravljenje ponoviti. Če pes tableto izpljune ali izbruha po več kot 10 minutah po dajanju, zdravljenja ni treba ponoviti.

Zdravljenje je treba ponovno preveriti po 4 do 6 tednih, da bi ocenili začetni odziv. Trajanje zdravljenja je odvisno od odziva na zdravljenje. Z zdravljenjem je treba nadaljevati v primeru stabilne bolezni, tj. statičnega, delnega ali popolnega odziva tumorjev, če pes zdravilo dovolj dobro prenaša. V primeru napredovanja tumorjev ni verjetno, da bi bilo zdravljenje uspešno, zato ga je treba ponovno preučiti.

Zmanjšanje odmerka, prekinitev zdravljenja in prenehanje zdravljenja:

Pse je treba skrbno spremljati in na podlagi strokovne presoje je treba določiti potrebo po zmanjšanju odmerka v primeru morebitnih pomembnih neželenih učinkov (glejte poglavje 4.5). Odmerke je mogoče zmanjšati na 9 mg/kg telesne mase (razpon 7,5 – 10,5 mg/kg) ali 6 mg/kg telesne mase (razpon 4,5 – 7,5 mg/kg) v skladu s spodnjimi tabelami.

Med kliničnimi študijami je bil dnevni odmerek zmanjšan zaradi neželenih učinkov pri približno 16 % zdravljenih psov in sicer predvsem zaradi zvišanja transaminaz.

9 mg na kg telesne mase enkrat dnevno, kot je prikazano v spodnji tabeli.

		Število tablet na dan			Odmerek mg/kg	
Tel. masa psa v kg		50 mg	-	150 mg	spodnja masa	zgornja 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 telesne mase enkrat dnevno, kot je prikazano v spodnji tabeli.

		Število tablet na dan			Odmerek mg/kg	
Tel. masa psa v kg		50 mg	-	150 mg	spodnja masa	zgornja 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 Preveliko odmerjanje (simptomi, nujni ukrepi, protistrupi) (če je potrebno)

Priporočeni dnevni odmerek 12,5 mg/kg telesne mase ustreza največjemu tolerančnemu odmerku (MTD - Maximum Tolerated Dose), ki je bil izpeljan iz toksikoloških študij s ponovljenimi odmerki, izvedenih z zdravimi psi pasme Beagle.

Znake prekomernega odmerjanja so opazovali v toksikoloških študijah z zdravimi psi, zdravljenimi 39 tednov z odmerki, približno dvakrat višjimi od priporočenega odmerka (25 mg masitiniba), zdravljenimi 13 in 4 tedne z odmerki, približno trikrat višjimi od priporočenega odmerka (41,7 mg masitiniba), ter zdravljenimi 4 tedne z odmerki, približno desetkrat višjimi od priporočenega odmerka (125 mg masitiniba). Glavni ciljni organi za toksičnost pri psih so prebavni trakt, krvotvorni sistem, ledvice in jetra.

V primeru neželenih učinkov zaradi prevelikega odmerjanja je treba z zdravljenjem prenehati, dokler ti ne izzvenijo, in nato nadaljevati s priporočenim terapevtskim odmerkom.

4.11 Karenca

Ni smiselno.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

Farmakoterapevtska skupina: zaviralec protein tirozin kinaze.
oznaka ATC vet: QL01XE90.

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Masitinib je zaviralec protein tirozin kinaze, ki *in vitro* učinkovito in selektivno zavira mutirano obliko v jukstamembranskem (JM) območju receptorja c-KIT. Prav tako zavira receptor trombocitnega rastnega faktorja (PDGF - Platelet Derived Growth Factor) in receptor fibroblastnega rastnega faktorja (FGFR3 - Fibroblast Growth Factor Receptor).

V osrednji klinični terenski študiji so bili psi različnih pasem, starosti od dveh do sedemnajst let, naključno zdravljeni z zdravilom Masivet v odmerku 12,5 mg/kg ali s placebom. Pri psih z neodstranljivimi tumorji mastocitov (stopnje 2 ali 3) z izraženim mutiranim receptorjem c-KIT tirozin kinaze je zdravljenje z zdravilom Masivet izkazalo bistveno daljši čas do napredovanja tumorja (TTP) s srednjo vrednostjo 241 dni v primerjavi s 83 dnevi za placebo. Odziv na zdravljenje z masitinibom je bil opredeljen kot stabilna bolezen, tj. statični, delni ali popolni odziv.

Zdravljenje z masitinibom se lahko uporablja samo pri psih z neodstranljivimi tumorji mastocitov z izraženim mutiranim receptorjem c-KIT tirozin kinaze. Pred zdravljenjem mora biti potrjena prisotnost mutiranega receptorja c-KIT tirozin kinaze.

5.2 Farmakokinetični podatki

Pri peroralnem dajanju pri psih v odmerku 11,2 mg ($\pm 0,5$ mg) na kg telesne mase se masitinib hitro absorbira, čas, v katerem je dosežena maksimalna koncentracija, (T_{max}), pa znaša približno 2 uri. Razpolovni čas izločanja ($t_{1/2}$) je približno 3 – 6 ur. Masitinib je v približno 93 % vezan na plazemske beljakovine.

Masitinib se presnavlja predvsem z N-dealkilacijo. Izloča se v žolč.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

mikrokristalna celuloza
povidon K30
prašek prašičjih jeter
krospovidon
magnezijev stearat

Obloga tablete:
makrogol 3350
polivinilalkohol
smukec
titanov dioksid (E171)
oranžno rumeni (E110) aluminijev lak.

6.2 Inkompatibilnosti

Ni smiselno.

6.3 Rok uporabnosti

Rok uporabnosti zdravila v pakiranju za prodajo: 4 leta.

6.4. Posebna navodila za shranjevanje

Stekleničko shranjujte tesno zaprto.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Bela steklenička iz polietilena z visoko gostoto (HDPE), zaprta s toplotno tesnilnim filmom in pokrita s pokrovčkom, ki ga otroci ne morejo odpreti.

30 ml steklenička vsebuje 30 filmsko obloženih tablet Masivet 50 mg.

40 ml steklenička vsebuje 30 filmsko obloženih tablet Masivet 50 mg.

60 ml steklenička vsebuje 30 filmsko obloženih tablet Masivet 150 mg.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje neporabljenega zdravila ali odpadnih snovi

Vsako neporabljeno zdravilo za uporabo v veterinarski medicini ali odpadne snovi, ki nastanejo iz teh zdravil, je treba odstraniti v skladu z lokalnimi predpisi.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET

AB Science S.A.

3 avenue George V

75008 Pariz

Francija

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

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

MASIVET@ab-science.com

8. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJ(A) ZA PROMET

EU/2/08/087/001

EU/2/08/087/002

EU/2/08/087/003

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET

Datum prvega dovoljenja: 17/11/2008

10. DATUM REVIZIJE BESEDILA

Podrobne informacije o tem zdravilu za uporabo v veterinarski medicini so na voljo na spletni strani Evropske agencije za zdravila <http://www.ema.europa.eu>.

PREPOVED PRODAJE, OSKRBE IN/ALI UPORABE

Ni smiselno.

DODATEK II

- A. IZDELOVALEC, ODGOVOREN ZA IZDAJO SERIJE**
- B. POGOJI DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM TER OMEJITVE
GLEDE OSKRBE IN UPORABE**
- C. NAVEDBA NAJVIŠJIH DOVOLJENIH KOLIČIN OSTANKOV ZDRAVILA
(MRL)**

A. IZDELOVALEC, ODGOVOREN ZA IZDAJO SERIJE

Ime in naslov izdelovalca, odgovornega za sproščanje serije

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

B. POGOJI DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM TER OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE

Na veterinarski recept.

C. NAVEDBA NAJVIŠJIH DOVOLJENIH KOLIČIN OSTANKOV ZDRAVILA (MRL)

Ni smiselno.

DODATEK III
OZNAČEVANJE IN NAVODILO ZA UPORABO

A. OZNAČEVANJE

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI**Kartonska škatla****1. IME ZDRAVILA ZA UPORABO V VETERINARSKI MEDICINI**

MASIVET 50 mg filmsko obložene tablete za pse.
masitinib

2. NAVEDBA ZDRAVILNE(IH) UČINKOVIN(E) IN DRUGIH SNOVI

masitinib 50 mg

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

Filmsko obložena tableta

4. VELIKOST PAKIRANJA

30 tablet

5. CILJNE ŽIVALSKÉ VRSTE

Psi

6. INDIKACIJA(E)**7. NAČIN IN POT(I) UPORABE**

Pred uporabo preberite navodilo za uporabo.

8. KARENCA

Ni smiselno.

9. POSEBNO(A) OPOZORILO(A), ČE JE/SO POTREBNO(A)

Pred uporabo preberite navodilo za uporabo.

10. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP {mesec/leto}

11. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Stekleničko shranjujte tesno zaprto.

12. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEPORABLJENEGA ZDRAVILA ALI ODPADNIH SNOVI, ČE OBSTAJAJO

Odstranjevanje: preberite navodilo za uporabo.

13. BESEDILO „SAMO ZA ŽIVALI“ IN POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE, če je navedba smiselna

Samo za živali - oskrba le na podlagi veterinarskega recepta.

14. BESEDILO „ZDRAVILO SHRANJUJTE NEDOSEGLJIVO OTROKOM“

. Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

15. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

AB Science
3 avenue George V
FR-75008
Pariz
Francija

16. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJ(A) ZA PROMET

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

17. IZDELOVALČEVA ŠTEVILKA SERIJE

Lot {številka}

PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA MANJŠIH STIČNIH OVOJNINAH

Oznaka na steklenički

1. IME ZDRAVILA ZA UPORABO V VETERINARSKI MEDICINI

MASIVET 50 mg filmsko obložene tablete za pse.
masitinib

2. KOLIČINA ZDRAVILNE(IH) UČINKOVIN(E)

masitinib 50 mg

3. VSEBINA

30 tablet

4. POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Pred uporabo preberite navodilo za uporabo.

5. KARENCA

Ni smiselno

6. ŠTEVILKA SERIJE

Lot {številka}

7. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP {mesec/leto}

8. BESEDILO „SAMO ZA ŽIVALI“

Samo za živali.

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI**Kartonska škatla****1. IME ZDRAVILA ZA UPORABO V VETERINARSKI MEDICINI**

MASIVET 150 mg filmsko obložene tablete za pse.
masitinib

2. NAVEDBA ZDRAVILNE(IH) UČINKOVIN(E) IN DRUGIH SNOVI

masitinib 150 mg

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

Filmsko obložena tableta

4. VELIKOST PAKIRANJA

30 tablet

5. CILJNE ŽIVALSKÉ VRSTE

Psi

6. INDIKACIJA(E)**7. NAČIN IN POT(I) UPORABE**

Pred uporabo preberite navodilo za uporabo.

8. KARENCA

Ni smiselno

9. POSEBNO(A) OPOZORILO(A), ČE JE/SO POTREBNO(A)

Pred uporabo preberite navodilo za uporabo.

10. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP {mesec/leto}

11. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Stekleničko shranjujte tesno zaprto.

12. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEPORABLJENEGA ZDRAVILA ALI ODPADNIH SNOVI, ČE OBSTAJAJO

Odstranjevanje: preberite navodilo za uporabo.

13. BESEDILO „SAMO ZA ŽIVALI“ IN POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE, če je navedba smiselna

Samo za živali - oskrba le na podlagi veterinarskega recepta.

14. BESEDILO „ZDRAVILO SHRANJUJTE NEDOSEGLJIVO OTROKOM“

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

15. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

AB Science
3 avenue George V
FR-75008
Pariz
Francija

16. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJ(A) ZA PROMET

EU/2/08/087/002

17. IZDELOVALČEVA ŠTEVILKA SERIJE

Lot {številka}

PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA MANJŠIH STIČNIH OVOJNINAH

Oznaka na steklenički

1. IME ZDRAVILA ZA UPORABO V VETERINARSKI MEDICINI

MASIVET 150 mg filmsko obložene tablete za pse.
masitinib

2. KOLIČINA ZDRAVILNE(IH) UČINKOVIN(E)

masitinib 150 mg

3. VSEBINA

30 tablet

4. POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Pred uporabo preberite navodilo za uporabo.

5. KARENCA

Ni smiselno

6. ŠTEVILKA SERIJE

Lot {števila}

7. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP {mesec/leto}

8. BESEDILO „SAMO ZA ŽIVALI“

Samo za živali.

B. NAVODILO ZA UPORABO

NAVODILO ZA UPORABO

MASIVET 50 mg filmsko obložene tablete za pse
MASIVET 150 mg filmsko obložene tablete za pse

1. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM TER IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROIZVODNJO ZDRAVILA, ODGOVORNEGA ZA SPROSTITEV SERIJ, ČE STA RAZLIČNA

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom:

AB Science S.A.
3 avenue George V
FR-75008 Pariz
Francija

Izdelovalec, odgovoren za sproščanje serije:

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

V navodilu za uporabo zdravila morata biti navedena ime in naslov izdelovalca, odgovornega za sprostitvev zadevne serije.

2. IME ZDRAVILA ZA UPORABO V VETERINARSKI MEDICINI

MASIVET 50 mg filmsko obložene tablete za pse
MASIVET 150 mg filmsko obložene tablete za pse

3. NAVEDBA ZDRAVILNE(IH) UČINKOVIN(E) IN DRUGE(IH) SESTAVIN

Zdravilo MASIVET je svetlo oranžna, okrogla, filmsko obložena tableta. Posamezna tableta vsebuje 50 mg ali 150 mg zdravilne učinkovine masitinib. Vsaka tableta vsebuje kot barvila tudi barvilo oranžno rumeni FCF (E 110) aluminijev lak in titanov dioksid (E171).

Tablete so označene s „50“ ali „150“ na eni strani in logotipom družbe na drugi strani.

4. INDIKACIJA(E)

Zdravilo Masivet je namenjeno za zdravljenje psov z neodstranljivimi tumorji mastocitov (stopnje 2 ali 3) s potrjeno mutacijo receptorja c-KIT tirozin kinaze.

5. KONTRAINDIKACIJE

Vaš pes (psica) ne sme prejeti zdravila Masivet, če:

- je breja ali doji,
- je mlajši od 6 mesecev ali ima telesno maso, manjšo od 4 kg,
- ima neustrezno jetrno ali ledvično funkcijo,
- ima anemijo ali nizko število nevtrofilcev,
- ima alergijsko reakcijo na masitinib, zdravilno učinkovino zdravila Masivet, ali na pomožne snovi, uporabljene v tem zdravilu.

6. NEŽELENI UČINKI

Ali naj pri svojem psu med zdravljenjem z zdravilom Masivet pričakujem stranske učinke?

Kot vsako drugo zdravilo, lahko tudi Masivet povzroči neželene učinke. Te vam lahko najboljše opiše vaš veterinar.

Zelo pogosti učinki:

- Blage do zmerne gastrointestinalne reakcije (driska in bruhanje) v povprečnem trajanju približno 21 oz. 9 dni.
- Blaga do zmerna izguba dlake v povprečnem trajanju približno 26 dni.

Pogosti učinki:

Vaš veterinar mora sprejeti specifične ukrepe, če se pojavijo naslednje reakcije (glejte poglavje 8):

- Huda toksičnost za ledvice lahko nastopi pri psih, ki imajo ob začetku zdravljenja ledvične motnje (vključno z visoko koncentracijo kreatinina v krvi ali proteinurijo).
- Blaga do huda anemija (aplastična/hemolitična) v povprečnem trajanju približno 7 dni.
- Sindrom izgube beljakovin (predvsem zaradi znižanja serumskega albumina).
- Blaga ali zmerna nevtropenija v povprečnem trajanju približno 24 dni.
- Povišanje aminotransferaze (ALT ali AST) v povprečnem trajanju približno 29 dni.

Drugi pogosto opaženi neželeni učinki so bili v večini primerov blagi ali zmerni:

- Letargija in astenija v povprečnem trajanju približno 8 oz. 40 dni.
- Zmanjšanje teka ali anoreksija v povprečnem trajanju 45 oz. 18 dni.
- Kašelj (povprečno trajanje 23 dni).
- Limfadenopatija (povprečno trajanje 47 dni).
- Edem (povprečno trajanje edema je bilo 7 dni).
- Lipom (povprečno trajanje 53 dni).

Kaj naj naredim, če se med zdravljenjem z zdravilom Masivet pri mojem psu pojavijo stranski učinki?

Če opazite kakršne koli resne stranske učinke ali druge učinke, ki niso omenjeni v teh navodilih za uporabo, obvestite svojega veterinarja. V primeru neželenih učinkov se bo vaš veterinar morda odločil za zmanjšanje odmerka ali prenehanje zdravljenja.

7. CILJNE ŽIVALSKÉ VRSTE

Psi

8. ODMERKI ZA POSAMEZNE ŽIVALSKÉ VRSTE TER POT(I) IN NAČIN UPORABE ZDRAVILA

Zdravilo Masivet je namenjeno za peroralno uporabo pri psih ter ga je treba dajati v skladu z navodili vašega veterinarja. Vaš veterinar vam bo povedal, kolikšna količina je ustrezna za vašega psa.

Priporočeni odmerek je 12,5 mg/kg (z razponom odmerka od 11 do 14 mg/kg) enkrat dnevno, kot je prikazano v tabeli spodaj. Pri psih s telesno maso pod 15 kg točno odmerjanje ni vedno možno. Te pse je dopustno zdraviti s 50, 100 ali 150 mg, če je mogoče doseči ciljni odmerek 11 do 14 mg/kg telesne mase.

12,5 mg/kg tel. mase		Število tablet na dan			Odmerek mg/kg	
Tel. masa psa v kg		50 mg	-	150 mg	spodnja masa	zgornja 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	-

Če pes tableto izpljune ali izbruha v 10 minutah po dajanju, je treba zdravljenje ponoviti. Če pes tableto izpljune ali izbruha po več kot 10 minutah po dajanju, zdravljenja ni treba ponoviti.

9. NASVET O PRAVILNI UPORABI ZDRAVILA

Kako naj dajem zdravilo Masivet svojemu psu in kako dolgo?

Tablete je treba vedno dajati na enak način, s hrano. Tablete je treba dajati cele in se jih ne sme deliti, lomiti ali zdrobiti. Če pes zlomljeno tableto po žvečenju zavrne, jo je treba odstraniti.

Če ste psu pozabili dati odmerek, je treba naslednji odmerek dati, kot je predpisano. Ne povečujte ali podvajajte odmerka. Če je bilo uporabljenih več tablet, kot je predpisano, se posvetujte s svojim veterinarjem.

Trajanje zdravljenja je odvisno od ugotovljenega odziva. Z zdravljenjem je treba nadaljevati v primeru stabilne bolezni, tj. statičnega, delnega ali popolnega odziva tumorjev, če pes zdravilo dovolj dobro prenaša. V primeru napredovanja tumorjev ni verjetno, da bi bilo zdravljenje uspešno, zato ga je treba ponovno preučiti.

Zdravljenje je treba ponovno preveriti po 4 do 6 tednih, da bi ocenili začetni odziv. Dolgotrajno zdravljenje mora potekati pod rednim (najmanj enkrat mesečno) veterinarskim nadzorom.

10. KARENCA

Ni smiselno

11. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjujte nedosegljivo otrokom.

Stekleničko shranjujte tesno zaprto.

Zdravila ne smete uporabljati po datumu izteka roka uporabnosti, navedenega na oznaki na steklenički za „EXP“.

12. POSEBNO(A) OPOZORILO(A)

12.1 Posebni previdnostni ukrepi:

Posebno opozorilo:

Za zdravljenje mastocitomov, ki jih je možno operativno odstraniti, mora biti operacija prva izbira. Z masitinibom se naj zdravi samo pse, z mastocitomi, ki jih ni mogoče operirati in ki imajo izražene mutirane receptorje c-KIT tirozin kinaze. Pred zdravljenjem je treba potrditi prisotnost mutiranega receptorja c-KIT tirozin kinaze.

Posebni previdnostni ukrepi med uporabo zdravila na živalih:

Kateri so posebni previdnostni ukrepi za mojega psa?

Pse mora vaš veterinar skrbno spremljati (vsaj enkrat mesečno) in po potrebi prilagoditi ali prenehati zdravljenje.

Z zdravljenjem je treba prenehati, če opazimo katerega izmed naslednjih znakov: anemija, huda nevtropenija, huda toksičnost za ledvice, toksičnost za jetra in/ali huda driska ali bruhanje, ki ne izgine po zmanjšanju odmerka.

Med zdravljenjem se psi ne smejo uporabljati za razplod.

Ne uporabite pri brijih psicah ali psicah v obdobju laktacije.

Katere posebne previdnostne ukrepe mora izvajati oseba, ki daje živalim zdravilo Masivet?

Ponavljajoči se stik masitiniba s kožo lahko negativno vpliva na plodnost žensk in razvoj zarodka.

Zdravilna učinkovina zdravila Masivet lahko povzroči senzibilizacijo kože.

- Preprečite stik kože z blatom, urinom in izbruhano vsebino zdravljenih psov.
- Nosite zaščitne rokavice pri odstranjevanju izbruhane vsebine, urina ali blata zdravljenih psov.
- Če pridejo zlomljene tablete, izbruhana vsebina, urin ali blato zdravljenih psov v stik s kožo, takoj izperite z veliko količino vode.

Zdravilna učinkovina zdravila Masivet lahko povzroči hudo draženje oči in resne poškodbe oči.

- Preprečite stik z očmi.
- Pazite, da se ne dotikate oči, dokler ne snamete in odstranite rokavic ter si temeljito ne umijete rok.
- Če pride zdravilo v stik z očmi, takoj izperite z veliko količino vode.

Osebe z znano preobčutljivostjo na masitinib naj ne rokujejo z izdelkom.

V primeru nenamerne zaužitja se takoj posvetujte z zdravnikom in mu pokažite navodila za uporabo ali ovojnino. Pri zdravljenju psa ne jejte, ne pijte in ne kadite.

Otrokom preprečite tesen stik z zdravljenimi psi ter blatom ali izbruhano vsebino zdravljenega psa.

Ali moj pes med dajanjem zdravila Masivet lahko prejema še druga zdravila?

Obstajajo zdravila, ki jih med zdravljenjem ne smete dajati svojemu psu, saj bi skupaj lahko povzročila resne neželene učinke.

Sočasna uporaba drugih učinkovin z visoko stopnjo vezave na beljakovine lahko konkurira vezavi masitiniba in tako povzroči neželene učinke.

Sočasna uporaba učinkovin, ki se presnavljajo z izooblikami CYP450, lahko povzroči višje ali nižje plazemske koncentracije masitiniba ali teh učinkovin.

Obvestite svojega veterinarja o vseh zdravilih (vključno z zdravili, ki se izdajajo brez recepta), ki jih nameravate dati svojemu psu.

Pri psih, ki so bili predhodno zdravljeni s kemoterapijo in/ali obsevanjem, utegne biti učinkovitost zdravila Masivet manjša. Informacije o morebitni navzkrižni rezistenci z drugimi citostatiki niso na voljo.

Prekomerno odmerjanje:

Priporočen dnevni odmerek 12,5 mg/kg telesne teže ustreza najvišjemu sprejemljivemu odmerku (MTD).

Glavni organi, pri katerih pride do zastrupitve pri psih, so prebavni trakt, hematopoetski sistem, ledvice in jetra.

Pri pojavu neželenih učinkov zaradi prekomernega odmerjanja prekinite zdravljenje, dokler učinek ne poneha, nato nadaljujte z odmerkom, priporočenim za zdravljenje. Prosimo, posvetujte se z veterinarjem.

13. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEPORABLJENEGA ZDRAVILA ALI ODPADNIH SNOVI, ČE OBSTAJAJO

Ne odvrzite zdravila v odpadno vodo ali v gospodinjske odpadke. Glede odstranjevanja zdravil, ki jih ne uporabljate več, se posvetujte z veterinarjem. Zdravilo odstranite na okolju prijazen način.

14. DATUM ZADNJE ODOBRITEV NAVODIL ZA UPORABO

Podrobne informacije o tem zdravilu za uporabo v veterinarski medicini so na voljo na spletni strani Evropske agencije za zdravila (EMA) <http://www.ema.europa.eu>.

15. DRUGE INFORMACIJE

Samo za živali.

Tablete so na voljo v pakiranju po 30 tablet.

Masivet je zdravilo na recept, namenjeno za zdravljenje tumorjev mastocitov pri psih. Tumorji mastocitov so rakava oblika rasti in razmnoževanja mastocitov. Gre za heterogeno bolezen, ki je lahko sorazmerno nedolžna ali agresivno maligna. V določenih okoliščinah so lahko tumorji mastocitov za vašega psa smrtno nevarni. Zdravilo Masivet lahko podaljša čas do napredovanja tumorjev.

Posebne informacije za veterinarja

Pse je treba skrbno spremljati in na podlagi strokovne presoje je treba določiti potrebo po zmanjšanju odmerka v primeru morebitnih pomembnih neželenih reakcij.

Nadzor ledvične funkcije

Ledvično funkcijo je treba ustrezno mesečno nadzirati s testiranjem urina s testnimi lističi.

V primeru pozitivnega rezultata testiranja s semikvantitativnimi testnimi lističi (beljakovine > 30 mg/dl), je treba izvesti preiskavo urina za določitev razmerja beljakovin in kreatinina in odvzeti vzorec krvi za meritev vsebnosti kreatinina, albumina in BUN.

Če je razmerje UPC > 2 ali vsebnost kreatinina > 1,5-kratnika zgornje meje normalnih vrednosti (ULN) ali vsebnost albumina < 0,75-kratnika spodnje meje normalnih vrednosti (LLN) ali vsebnost dušika sečnine v krvi (BUN) > 1,5-kratnika zgornje meje normalnih vrednosti, z zdravljenjem prenehajte.

Nadzor sindrom izgube beljakovin

V primeru pozitivnega rezultata testiranja s semikvantitativnimi testnimi lističi (beljakovine > 30 mg/dl), izvedite preiskavo urina za določitev razmerja beljakovin in kreatinina (UPC).

Vsak mesec izvedite meritev vsebnosti albumina v krvi.

- Pri razmerju UPC > 2 ali vsebnosti albumina < 0,75-kratnika spodnje meje normalnih vrednosti (LLN) je treba zdravljenje prekiniti, dokler se vrednosti albumina in razmerja UPC ne vrnejo na mejne vrednosti (razmerje UPC < 2 in vrednost albumina > 0,75-kratnika LLN), nato je mogoče zdravljenje nadaljevati z istim odmerkom.

- Če kateri od teh dogodkov (razmerje UPC > 2 ali vsebnost albumina < 0,75-kratnika LLN) nastopi ponovno, je treba z zdravljenjem dokončno prenehati.

Anemija in/ali hemoliza

Pse je treba skrbno spremljati glede znakov (hemolitične) anemije.

V primeru kliničnih znakov anemije ali hemolize je treba izmeriti vrednosti hemoglobina, prostega bilirubina ali haptoglobina ter izdelati krvno sliko (vključno z retikulociti).

Z zdravljenjem je treba prenehati v primeru:

- hemolitične anemije, tj. vrednosti hemoglobina < 10 g/dl, in hemolize, tj. vrednosti prostega bilirubina > 1,5-kratnika ULN in haptoglobina < 0,1 g/dl,
- anemije zaradi pomanjkljive regeneracije, tj. vrednosti hemoglobina < 10 g/dl in retikulocitov < 80.000/mm³.

Hepatotoksičnost (povišana vrednost ALT ali AST), nevtropenija

V primeru povečanja vrednosti ALT ali AST > 3 ULN, znižanja števila nevtrofilcev < 2000/mm³ ali katerega drugega neželenega učinka je treba zdravljenje spremeniti kot sledi:

Ob prvem pojavu je treba zdravljenje prekiniti, dokler neželeni učinki ne izzvenijo, in nato nadaljevati z enakim odmerkom.

Ob drugem pojavu istega dogodka je treba zdravljenje prekiniti, dokler neželeni učinki ne izzvenijo; zdravljenje je treba nato nadaljevati z zmanjšanim odmerkom 9 mg/kg telesne mase/dan.

Ob tretjem pojavu istega dogodka je treba zdravljenje prekiniti, dokler neželeni učinki ne izzvenijo; zdravljenje je treba nato nadaljevati z zmanjšanim odmerkom 6 mg/kg/dan.

Če se neželeni učinki pojavljajo tudi pri odmerku 6 mg/kg/dan, je treba z zdravljenjem prenehati.

Povzetek mejnih vrednosti za laboratorijska vrednotenja, ki privedejo do kontraindikacije ali spremembe zdravljenja (prekinitve, zmanjšanja odmerka ali prenehanja zdravljenja)

OBVLADOVANJE HEPATOTOKSIČNOSTI (ALT ALI AST)			
Kontraindikacija	Prekinitve zdravljenja	Zmanjšanje odmerka	Prenehanje zdravljenja
> 3 ULN	> 3ULN (prvič)	> 3 ULN (drugič/tretjič)	> 3ULN (četrtič)
OBVLADOVANJE NEVTROPENIJE (število nevtrofilcev)			
Kontraindikacija	Prekinitve zdravljenja	Zmanjšanje odmerka	Prenehanje zdravljenja
< 2000/mm ³	< 2000/mm ³ (prvič)	< 2000/mm ³ (drugič/tretjič)	< 2000/mm ³ (četrtič)
OBVLADOVANJE SINDROMA IZGUBLJANJA BELJAKOVIN (albuminemija in/ali UPC)			
Kontraindikacija	Prekinitve zdravljenja	Zmanjšanje odmerka	Prenehanje zdravljenja
albumin < 1 LLN ali UPC > 2	albumin < 0,75 LLN ali UPC > 2 (prvič)	navedba ni smiselna	albumin < 0,75 LLN ali UPC > 2 (drugič)
OBVLADOVANJE HEMOLITIČNE IN AREGENERATIVNE ANEMIJE (hemoglobin, bilirubin, haptoglobin, retikulociti)			
Kontraindikacija	Prekinitve zdravljenja	Zmanjšanje odmerka	Prenehanje zdravljenja
hemoglobin < 10 g/dl	navedba ni smiselna	navedba ni smiselna	hemoglobin < 10 g/dl in bodisi prosti bilirubin > 1,5 ULN in haptoglobin < 0,1 g/dl bodisi retikulociti < 80.000/mm ³

Prilagoditev odmerka

Priporočeni dnevni odmerek 12,5 mg/kg telesne mase ustreza največjemu tolerančnemu odmerku (MTD – Maximum Tolerated Dose), ki je bil izpeljan iz toksikoloških študij s ponovljenimi odmerki, izvedenih z zdravimi psi pasme Beagle. V primeru neželenih reakcij je odmerke mogoče zmanjšati na enkrat dnevno 9 mg/kg telesne mase (razpon 7,5 – 10,5 mg/kg) ali 6 mg/kg telesne mase (razpon 4,5 – 7,5) v skladu s spodnjimi tabelami.

9 mg na kg telesne mase

		Število tablet na dan			Odmerek mg/kg	
Tel. masa psa v kg		50 mg	-	150 mg	spodnja masa	zgornja 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 telesne mase

		Število tablet na dan			Odmerek mg/kg	
Tel. masa psa v kg		50 mg	-	150 mg	spodnja masa	zgornja 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	-