

PRÍLOHA I

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. NÁZOV VETERINÁRNEHO LIEKU

MASIVET 50 mg filmom obalené tablety pre psov.

MASIVET 150 mg filmom obalené tablety pre psov.

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Každá filmom obalená tableta obsahuje :

Účinná látka:

Masitinib 50 mg (zodpovedá 59,6 mg masitinib-mezylátu).

Masitinib 150 mg (zodpovedá 178,9 mg masitinib-mezylátu).

Pomocné látky:

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1

3. LIEKOVÁ FORMA

Filmom obalené tablety

Svetlooranžové, filmom obalené tablety okrúhleho tvaru s číslom „50“ alebo „150“ vytlačeným na jednej strane a logom spoločnosti na druhej strane.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Cieľový druh

Psy

4.2 Indikácie pre použitie, so špecifikovaním cieľového druhu

Liečba neresekovateľných nádorov zo žírnych buniek u psov (Stupeň 2 alebo 3) s potvrdenou mutáciou c-KIT tyrozínkinázového receptora.

4.3 Kontraindikácie

Nepoužívať u gravidných alebo laktujúcich súk (pozri časť 4.7).

Nepoužívať u psov mladších ako 6 mesiacov alebo s telesnou hmotnosťou nižšou ako 4 kg.

Nepoužívať u psov trpiacich na poškodenie pečene, definované ako AST alebo ALT > 3-násobok horného limitu normy (ULN).

Nepoužívať u psov trpiacich na poškodenie funkcie obličiek, definované ako pomer bielkovín v moči a kreatinínu (UPC) > 2 alebo albumín < 1-násobok dolného limitu normy (LLN).

Nepoužívať u psov s anémiou (hemoglobín < 10 g/dl).

Nepoužívať u psov s neutropéniou definovanou ako absolútny počet neutrofilov < 2000/mm³.

Nepoužívať v prípade precitlivenosti na účinnú látku alebo ktorúkoľvek z pomocných látok.

4.4 Osobitné upozornenia

Pri akýchkoľvek nádoroch zo žírnych buniek liečiteľných chirurgicky, by mala byť chirurgická operácia prvou voľbou liečby. Liečba masitinibom sa má používať iba u psov s neresekovateľnými nádormi zo žírnych buniek, ktoré exprimujú mutovaný c-KIT tyrozínkinázový receptor. Prítomnosť mutovaného tyrozínkinázového c-KIT receptora musí byť potvrdená pred začatím liečby (pozri aj časť 5.1).

4.5 Osobitné bezpečnostné opatrenia na používanie

Osobitné bezpečnostné opatrenia na používanie u zvierat

Psy by mali byť dôkladne sledované a v prípade potreby je nutné liečbu upraviť alebo prerušiť.

Monitorovanie funkcie obličiek

Funkciu obličiek treba primerane sledovať každý mesiac pomocou vyšetrenia moču testovacími prúžkami.

V prípade pozitívnych semikvantitatívnych výsledkov získaných testovacími prúžkami (bielkoviny ≥ 30 mg/dl) sa má vykonať analýza moču na stanovenie pomeru bielkovín v moči a kreatinínu (UPC), a má sa odobrať vzorka krvi na stanovenie kreatinínu, albumínu a dusíka močoviny v krvi (BUN).

Ak je pomer UPC > 2 alebo kreatinín $> 1,5$ horného limitu normy (ULN), alebo albumín $< 0,75$ dolného limitu normy (LLN), alebo dusík močoviny v krvi (BUN) $> 1,5$ ULN, prerušte liečbu.

Monitorovanie syndrómu straty bielkovín

Každý mesiac vykonajte test moču pomocou testovacích prúžkov. V prípade pozitívnych semikvantitatívnych výsledkov získaných testovacími prúžkami (bielkoviny ≥ 30 mg/dl), vykonajte analýzu moču na stanovenie pomeru bielkovín v moči a kreatinínu (UPC).

Každý mesiac vykonajte meranie albumínu v krvi.

- Ak je pomer UPC > 2 alebo albumín $< 0,75$ dolného limitu normy (LLN), liečba má byť prerušená dovtedy, kým sa hodnoty albumínu a UPC nevrátia na hraničnú hodnotu (pomer UPC < 2 a albumín $> 0,75$ LLN), v liečbe možno potom pokračovať v rovnakej dávke.
- Ak sa vyskytne jeden z týchto prípadov (pomer UPC > 2 alebo albumín $< 0,75$ LLN) druhýkrát, liečba sa má natrvalo vysadiť.

Anémia a / alebo hemolýza

Psy by mali byť dôkladne sledované pre príznaky (hemolytickej) anémie. V prípade klinických prejavov anémie alebo hemolýzy sa má stanoviť hemoglobín, voľný bilirubín a haptoglobín a má sa určiť počet krviniek (vrátane retikulocytov).

Liečba sa má prerušiť v prípade:

- Hemolytickej anémie, t.j. hemoglobín < 10 g/dl a hemolýza, t.j. voľný bilirubín $> 1,5$ ULN a haptoglobín $< 0,1$ g/dl,
- Anémie kvôli nedostatočnej obnove, t.j. hemoglobín < 10 g/dl a retikulocyty $< 80\,000/\text{mm}^3$.

Hepatálna toxicita (zvýšenie ALT alebo AST), neutropénia

V prípade zvýšenia ALT alebo AST > 3 ULN, poklesu počtu neutrofilov $< 2\,000/\text{mm}^3$ alebo akýchkoľvek iných závažných nežiaducich účinkov, sa má liečba upraviť nasledovným spôsobom:

Pri prvom výskyte sa má liečba prerušiť až do úpravy stavu, potom sa v nej má pokračovať v rovnakej dávke;

Pri druhom výskyte rovnakej udalosti sa má liečba prerušiť až do úpravy stavu; v liečbe sa má potom pokračovať v zníženej dávke 9 mg/kg telesnej hmotnosti za deň;

Pri treťom výskyte rovnakej udalosti sa má liečba prerušiť až do úpravy stavu; v liečbe sa má potom pokračovať v ešte viac zníženej dávke 6 mg/kg telesnej hmotnosti za deň;

Liečba sa má vysadiť, ak sa závažné nežiaduce reakcie vyskytujú aj pri dávke 6 mg/kg za deň.

Iné opatrenia

Liečba sa má natrvalo vysadiť v prípade renálnej toxicity, hemolytickej anémie sprostredkovanej imunitným mechanizmom (IMHA) a/alebo anémie kvôli nedostatočnej obnove, a ak závažná neutropénia a/alebo závažná hnačka a/alebo závažné zvracanie pretrvávajú po redukcii dávky.

Psy by nemali byť používané na chov, kým podstupujú liečbu.

Súhrn hraničných hodnôt laboratórnych hodnotení vedúcich ku kontraindikácii alebo úprave liečby (prerušenie, zníženie dávky alebo vysadenie liečby)

KONTROLA HEPATÁLNEJ TOXICITY (ALT alebo AST)			
Kontraindikácia	Prerušenie	Zníženie dávky	Vysadenie liečby
> 3 ULN	> 3 ULN (prvýkrát)	> 3 ULN (druhýkrát / tretíkrát)	> 3 ULN (štvrtýkrát)
KONTROLA NEUTROPÉNIE (počet neutrofilov)			
Kontraindikácia	Prerušenie	Zníženie dávky	Vysadenie liečby
< 2 000 / mm ³	< 2 000 / mm ³ (prvýkrát)	< 2 000 / mm ³ (druhýkrát / tretíkrát)	< 2 000 / mm ³ (štvrtýkrát)
KONTROLA SYNDRÓMU STRATY BIELKOVÍN (albuminémia a/alebo UPC)			
Kontraindikácia	Prerušenie	Zníženie dávky	Vysadenie liečby
Albumín < 1 LLN alebo UPC > 2	Albumín < 0,75 LLN alebo UPC > 2 (prvýkrát)	Neuplatňuje sa.	Albumín < 0,75 LLN alebo UPC > 2 (druhýkrát)
KONTROLA HEMOLYTICKEJ ANÉMIE A ANÉMIE BEZ OBNOVY KRVNÝCH BUNIEK (hemoglobín, bilirubín, haptoglobín, retikulocyty)			
Kontraindikácia	Prerušenie	Zníženie dávky	Vysadenie liečby
Hemoglobín < 10g/dl	Neuplatňuje sa	Neuplatňuje sa	Hemoglobín < 10g/dl a bud' voľný bilirubín > 1,5 ULN alebo haptoglobín < 0,1g/dl, alebo retikulocyty < 80 000/mm ³

Osobitné bezpečnostné opatrenia, ktoré má urobiť osoba podávajúca liek zvieratám

Opakovaný kontakt masitinibu s kožou môže poškodiť plodnosť žien a vývoj plodu.

Účinná látka lieku Masivet môže spôsobiť scitlivenie kože.

- Vyhnite sa kontaktu kože s výkalmi, močom a zvratkami liečených psov.
- Noste ochranné rukavice pri odstraňovaní zvratkov, moču alebo výkalov liečených psov.
- Ak dôjde ku kontaktu rozlomených tabliet, zvratkov, moču alebo výkalov liečených psov s kožou, okamžite opláchnite kožu väčším množstvom vody.

Účinná látka lieku Masivet môže spôsobiť závažné podráždenie očí a závažné poškodenie zraku.

- Vyhnite sa kontaktu s očami.
- Dávajte pozor, aby ste sa nedotkli očí predtým, než si dáte dole rukavice, odložíte ich a poriadne si umyjete ruky.
- Ak dôjde ku kontaktu lieku s očami, okamžite ich vypláchnite väčším množstvom vody.

Ľudia so známou precitlivosťou na masitinib by nemali zaobchádzať s týmto liekom.

V prípade náhodného požitia vyhľadajte ihneď lekársku pomoc a ukážte písomnú informáciu pre používateľa alebo obal lekárovi. Nepite, nejedzte ani nefajčite počas liečby psa.

Deti by nemali byť v blízkom kontakte s liečenými psami, výkalmi alebo zvratkami liečených psov.

4.6 Nežiaduce účinky (frekvencia výskytu a závažnosť)

Veľmi časté

- Mierne až stredne závažné gastrointestinálne nežiaduce účinky (hnačka a zvracanie) s priemerným trvaním približne 21 a 9 dní v uvedenom poradí.
- Mierna až stredne závažná alopecia s priemerným trvaním približne 26 dní.

Časté

- Závažná renálna toxicita sa môže objaviť na začiatku liečby u psov trpiacich na poruchy obličiek (zahŕňajúce vysokú hladinu kreatinínu v krvi alebo proteinúriu).
- Stredne závažná až závažná anémia (aplastická/hemolytická) s priemerným trvaním približne 7 dní.
- Syndróm straty bielkovín (hlavne kvôli poklesu albumínu v sére).
- Mierna až stredne závažná neutropénia s priemerným trvaním približne 24 dní.
- Zvýšenie aminotransferáz (ALT alebo AST) s priemerným trvaním približne 29 dní.

Špeciálne opatrenia, ktoré sa podniknú v prípade vyššie uvedených reakcií, sú opísané v časti 4.5.

Ostatné, často pozorované nežiaduce účinky boli vo väčšine prípadov mierne až stredne závažné:

- Letargia a asténia s priemerným trvaním približne 8 a 40 dní v uvedenom poradí.
- Pokles chuti do jedla alebo nechutenstvo s priemerným trvaním 45 dní a 18 dní v uvedenom poradí.
- Kašeľ (priemerné trvanie 23 dní).
- Lymfadenopatia (priemerné trvanie 47 dní).
- Edém (priemerné trvanie edému bolo 7 dní).
- Lipóm (priemerné trvanie 53 dní).

Frekvencia výskytu nežiaducich účinkov je definovaná nasledovne:

- veľmi časté (viac ako 1 z 10 zvierat vykazuje nežiaduce účinky v priebehu jednej liečby)
- časté (viac ako 1, ale menej ako 10 zo 100 zvierat)

4.7 Použitie počas gravidity, laktácie, znášky

Nepoužívať u gravidných alebo laktujúcich súk (pozri časť 4.3). Laboratórne štúdie u potkanov dokázali poškodenie plodnosti u samíc pri dávke 100 mg/kg za deň, embryotoxickú a vývojovú toxicitu pri dávke nad 30 mg/kg za deň. Štúdie u králikov však neodhalili embryotoxickú ani vývojovú toxicitu.

4.8 Liekové interakcie a iné formy vzájomného pôsobenia

In vitro testy s ľudskými mikrozómami ukázali, že súčasná liečba látkami, ktoré sú metabolizované izoformami CYP450, môže viesť k zvýšeniu alebo zníženiu plazmatických hladín masitinibu alebo týchto látok. Žiadne zodpovedajúce informácie nie sú dostupné pre psov. Z tohto dôvodu sa odporúča opatrnosť pri súčasnom používaní masitinibu s inými látkami. Súčasné používanie iných látok s vysokým stupňom väzby na bielkoviny môže sťažovať s väzbou masitinibu a tak spôsobovať nežiaduce účinky. Účinnosť lieku Masivet môže byť znížená u psov predtým liečených chemoterapiou a/alebo rádioterapiou. Nie sú dostupné žiadne informácie týkajúce sa možnej skríženej rezistencie s inými cytostatickými liekmi.

4.9 Dávkovanie a spôsob podania lieku

Na perorálne použitie.

Odporúčaná dávka je 12,5 mg/kg (s rozsahom dávky 11–14 mg/kg) jedenkrát denne, ako uvádza ďalej uvedená tabuľka.

U psov s telesnou hmotnosťou nižšou ako 15 kg nie je vždy možné presné dávkovanie. Tieto psy možno liečiť dávkami 50, 100 alebo 150 mg, ak je realizovateľné dosiahnutie cieľovej dávky 11–14 mg/kg telesnej hmotnosti.

Tablety sa musia podávať vcelku a nesmú sa deliť, lámať alebo drviť. Ak pes po žuvaní odmietne rozdrvenú tabletu, má sa táto odstrániť.

Tablety sa majú vždy podávať rovnakým spôsobom, s jedlom.

12,5 mg/kg telesnej hmotnosti		Počet tabliet za deň			Dávka mg/kg	
Telesná hmotnosť psa v kg		50 mg	-	150 mg	nížšia hmotnosť	vyššia hmotnosť
≥ 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	-

Ak pes tabletu vyvrhne alebo vyvráti počas 10 minút po podaní, liečba sa má opakovať. Ak pes tabletu vyvrhne alebo vyvráti neskôr ako 10 minút po podaní, liečba sa nemá opakovať.

Liečba sa má posúdiť po 4 až 6 týždňoch s cieľom zhodnotiť počiatočnú odpoveď. Trvanie liečby závisí od odpovede na liečbu. V liečbe sa má pokračovať v prípade stabilného ochorenia, t.j. stálej, čiastočnej alebo úplnej odpovede nádoru na liečbu, za predpokladu, že liek je dostatočne dobre znášaný. V prípade progresie nádoru je nepravdepodobné, že liečba bude úspešná a mala by sa prehodnotiť.

Zníženie dávky, prerušenie liečby a vysadenie liečby:

Psy majú byť dôkladne sledované a na určenie potreby zníženia dávky v prípade možných významných nežiaducich účinkov je potrebný profesionálny úsudok (pozri časť 4.5). Dávky možno znižovať na 9 mg/kg telesnej hmotnosti (rozsah 7,5 – 10,5 mg/kg) alebo na 6 mg/kg telesnej hmotnosti (rozsah 4,5 – 7,5 mg/kg) podľa ďalej uvedených tabuliek.

Počas klinických štúdií bola denná dávka znížená kvôli nežiaducim účinkom u približne 16 % liečených psov a to najmä kvôli vzostupu transamináz.

9 mg na kg telesnej hmotnosti jedenkrát denne ako uvádza nasledujúca tabuľka.

Počet tabliet **Dávka mg/kg**
za deň

Telesná hmotnosť psa v kg		50 mg	-	150 mg	nižšia hmotnosť	vyššia hmotnosť
≥ 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 telesnej hmotnosti jedenkrát denne ako uvádza nasledujúca tabuľka.

Počet tabliet **Dávka mg/kg**
za deň

Telesná hmotnosť psa v kg		50 mg	-	150 mg	nižšia hmotnosť	vyššia hmotnosť
≥ 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 Predávkovanie (príznaky, núdzové postupy, antidotá), ak sú potrebné

Odporúčaná denná dávka 12,5 mg/kg telesnej hmotnosti zodpovedá maximálnej tolerovanej dávke (MTD), ktorá bola odvodená z opakovanej dávkovej toxicity v štúdiách u zdravých biglov.

Znaky predávkovania sa pozorovali v štúdiách toxicity vykonávaných u zdravých psov, liečených počas 39 týždňov dávkami približne 2-krát vyššími ako odporúčaná dávka (25 mg masitinibu), liečených počas 13 týždňov a 4 týždňov dávkami približne 3-krát vyššími ako odporúčaná dávka (41,7 mg masitinibu) a liečených počas 4 týždňov dávkami približne 10-krát vyššími ako odporúčaná dávka (125 mg masitinibu). Hlavnými cieľovými orgánmi toxicity u psov sú gastrointestinálny trakt, hematopoetický systém, obličky a pečeň.

V prípade nežiaducich účinkov, ktoré sa objavujú po predávkovaní, sa má liečba až do úpravy stavu prerušiť a neskôr sa v nej má pokračovať na úrovni odporúčanej terapeutickej dávky.

4.11 Ochranná lehota

Neuplatňuje sa.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

Farmakoterapeutická skupina: inhibítor proteínu tyrozínkinázy.
ATCvet kód: QL01XE90.

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Masitinib je inhibítor proteínu tyrozínkinázy, ktorý *in vitro* účinne a selektívne blokuje mutovanú formu c-Kit receptora v oblasti blízko membrány. Taktiež blokuje receptor pre rastový faktor odvodený od trombocytov (PDGF) a receptor pre rastový faktor fibroblastov (FGFR3).

V ústrednej odbornej klinickej štúdii boli psy rôznych plemien vo veku od dvoch do sedemnástich rokov náhodným výberom liečené liekom Masivet v dávke 12,5 mg/kg alebo placebom. U psov s neresekovateľnými nádormi zo žírnych buniek, stupňa 2 alebo 3, exprimujúcich mutovaný tyrozínkinázový c-KIT receptor, preukázala liečba liekom Masivet významne dlhší čas pred progresiou nádoru (TTP) so strednou hodnotou 241 dní v porovnaní s placebom so strednou hodnotou 83 dní. Odpoveď na liečbu masitinibom sa prejavila ako stabilné ochorenie, t.j. stála, čiastočná alebo úplná odpoveď.

Liečba masitinibom sa má používať iba u psov s neresekovateľnými nádormi zo žírnych buniek, ktoré exprimujú mutovaný c-KIT tyrozínkinázový receptor. Prítomnosť mutovaného tyrozínkinázového c-KIT receptora musí byť potvrdená pred začatím liečby.

5.2 Farmakokinetické údaje

Po perorálnej aplikácii u psov v dávke 11,2 mg ($\pm 0,5$ mg) na kg telesnej hmotnosti sa masitinib rýchlo resorbuje a čas po dosiahnutí maximálnej koncentrácie (T_{max}) je približne 2 hodiny. Eliminačný polčas ($t_{1/2}$) je približne 3 – 6 hodín. Približne 93 % masitinibu sa viaže na plazmatické bielkoviny.

Masitinib sa metabolizuje prevažne N-dealkyláciou. Vylučovanie sa uskutočňuje žľou.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

Mikrokryštalická celulóza
Povidón K30
Prášok z pečene ošípaných
Krospovidón
Magneziumstearát

Obal tablety:
Makrogol 3350
Polyvinylalkohol
Mastenec
Oxid titaničitý (E171)
Hlinitý lak oranžovej žlti (E110).

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje sa.

6.3 Čas použiteľnosti

Čas použiteľnosti veterinárneho lieku zabaleného v pôvodnom obale: 3 roky.

6.4 Osobitné bezpečnostné opatrenia na uchovávanie

Fľašu udržiavajte dôkladne uzatvorenú.

6.5 Charakter a zloženie vnútorného obalu

Biela HDPE fľaša uzatvorená tepelne izolačným filmom a prekrytá bezpečnostným uzáverom.

30 ml fľaštička s obsahom 30-tich 50 mg filmom obalených tabliet lieku Masivet.

40 ml fľaštička s obsahom 30-tich 50 mg filmom obalených tabliet lieku Masivet.

60 ml fľaštička s obsahom 30-tich 150 mg filmom obalených tabliet lieku Masivet.

6.6 Osobitné bezpečnostné opatrenia na zneškodňovanie nepoužitých veterinárnych liekov, prípadne odpadových materiálov vytvorených pri používaní týchto liekov

Všetky nepoužité veterinárne lieky alebo odpadové materiály z tohto veterinárneho lieku majú byť zlikvidované v súlade s národnými požiadavkami.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO (-A)

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

**9. DÁTUM PRVÉHO ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII ALEBO DÁTUM
PREDĽŽENIA PLATNOSTI ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII**

Dátum prvej registrácie: 17/11/2008

Dátum posledného predĺženia:

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky <http://www.emea.europa.eu>.

ZÁKAZ PREDAJA, DODÁVOK A/ALEBO POUŽÍVANIA

Neuplatňuje sa.