

BIJLAGE I

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET DIERGENEESMIDDEL

MASIVET 50 mg filmomhulde tabletten voor honden.
MASIVET 150 mg filmomhulde tabletten voor honden.

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke filmomhulde tablet bevat:

Werkzame stof:

Masitinib 50 mg (overeenkomend met masitinib mesylaat 59,6 mg).

Masitinib 150 mg (overeenkomend met masitinib mesylaat 178,9 mg).

Hulpstoffen:

Voor een volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Filmomhulde tabletten

Lichtoranje, ronde, filmomhulde tabletten met het cijfer “50” of “150” op de ene zijde en het bedrijfslogo op de andere zijde gedrukt.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Diersoort waarvoor het geneesmiddel bestemd is

Honden.

4.2 Indicaties voor gebruik, met specificatie van de diersoort waarvoor het geneesmiddel bestemd is

Behandeling van inoperabele mestceltumoren bij honden (graad 2 of 3) met bewezen aanwezigheid van gemuteerde c-KIT-tyrosine-kinasereceptor.

4.3 Contra-indicaties

Niet gebruiken bij drachtige of zogende teven (zie rubriek 4.7).

Niet gebruiken bij honden jonger dan 6 maanden of honden die minder dan 4 kg wegen.

Niet gebruiken bij honden die lijden aan leverfunctiestoornissen, gedefinieerd als AST of ALT $> 3 \times$ de bovengrens van het normale bereik (ULN).

Niet gebruiken bij honden die lijden aan nierfunctiestoornissen, gedefinieerd als een eiwit-creatinineverhouding in de urine (UPC) van > 2 of albumine $< 1 \times$ de ondergrens van het normale bereik (LLN).

Niet gebruiken bij honden met anemie (hemoglobine < 10 g/dl).

Niet gebruiken bij honden met neutropenie, gedefinieerd als een absolute neutrofielentelling $< 2.000/\text{mm}^3$.

Niet gebruiken in geval van overgevoeligheid voor het werkzame bestanddeel of voor een van de hulpstoffen.

4.4 Speciale waarschuwingen

Voor mestceltumoren die operatief kunnen worden behandeld, verdient een operatie de voorkeur boven een behandeling met Masitinib. Een behandeling met Masitinib mag alleen worden gebruikt bij honden met inoperabele mestceltumoren met expressie van de gemuteerde c-KIT-tyrosine-kinasereceptor. De aanwezigheid van een gemuteerde tyrosine-kinase-c-KIT-receptor moet vóór de behandeling worden onderzocht (zie ook rubriek 5.1).

4.5 Speciale voorzorgsmaatregelen bij gebruik

Speciale voorzorgsmaatregelen voor gebruik bij dieren

Honden moeten van nabij worden gevolgd en de behandeling moet eventueel worden aangepast of gestaakt.

Bewaking van de nierfunctie

De nierfunctie moet maandelijks nauwkeurig worden gecontroleerd aan de hand van een urinetest met een teststrip.

In geval van positieve semikwantitatieve teststripresultaten (eiwitten ≥ 30 mg/dl) dient een urineonderzoek te worden uitgevoerd om de proteïne-creatinineverhouding in de urine (UPC) te meten. Eveneens dient een bloedmonster te worden genomen om het creatinine, albumine en ureumgebonden stikstof in het bloed (BUN) te meten.

Als de UPC-verhouding > 2 , of creatinine $> 1,5$ de bovengrens van het normale bereik (ULN) of albumine $< 0,75$ de ondergrens van het normale bereik (LLN) of het ureumgebonden stikstof in het bloed (BUN) $> 1,5$ ULN, dient de behandeling te worden gestaakt.

Bewaking van urinair proteïneverliesyndroom

Maandelijks moet een urineonderzoek met teststrip worden uitgevoerd. In geval van een positief semikwantitatief teststripresultaat (proteïne ≥ 30 mg/dl) dient een urineonderzoek te worden verricht om de proteïne-creatinineverhouding in de urine (UPC) te bepalen.

Maandelijks moet de albumineconcentratie in het bloed worden gemeten.

- In geval van een UPC-verhouding > 2 of albumine $< 0,75$ de ondergrens van het normale bereik (LLN) dient de behandeling te worden gestaakt tot de albumine- en UPC-waarden terug binnen de grenzen van het normale bereik liggen (UPC-verhouding < 2 en albumine $> 0,75$ LLN). Dan kan de behandeling worden voortgezet in dezelfde dosis.
- Als een van deze gebeurtenissen (UPC-verhouding > 2 of albumine $< 0,75$ LLN) nogmaals optreedt, dient de behandeling definitief te worden gestaakt.

Anemie en/of hemolyse

De honden moeten nauwkeurig worden gecontroleerd op tekenen van (hemolytische) anemie. In geval van klinische tekenen van anemie of hemolyse dienen hemoglobine, vrij bilirubine en haptoglobine te worden gemeten en bloedtellingen te worden uitgevoerd (inclusief reticulocyten).

De behandeling dient te worden gestaakt in geval van:

- Hemolytische anemie, gekenmerkt door hemoglobine < 10 g/dl en hemolyse, gekenmerkt door vrij bilirubine $> 1,5$ ULN en haptoglobine $< 0,1$ g/dl
- Anemie als gevolg van een gebrek aan regeneratie, gekenmerkt door hemoglobine < 10 g/dl en reticulocyten $< 80.000/\text{mm}^3$.

Levertoxiciteit (verhoging van ALT of AST), neutropenie

In geval van een verhoging van ALT of AST > 3 ULN, daling van de neutrofielenconcentratie $< 2.000/\text{mm}^3$ of andere ernstige, nadelige medische voorvallen dient de behandeling als volgt te worden gewijzigd:

Als dergelijke voorvallen een eerste maal optreden, dient de behandeling te worden gestaakt tot de toestand van het dier is genormaliseerd. Vervolgens kan de behandeling worden hervat met dezelfde dosis.

Als dergelijke voorvallen zich een tweede maal voordoen, dient de behandeling te worden gestaakt tot de toestand van het dier is genormaliseerd. Vervolgens dient de behandeling te worden voortgezet met een lagere dosis van 9 mg/kg lichaamsgewicht/dag.

Als dergelijke voorvallen een derde maal optreden, dient de behandeling te worden gestaakt tot de toestand van het dier is genormaliseerd. Vervolgens dient de behandeling te worden voortgezet met een nog lagere dosis van 6 mg/kg lichaamsgewicht/dag.

De behandeling dient volledig te worden gestaakt indien ernstige bijwerkingen blijven optreden bij de dosis van 6 mg/kg/dag.

Andere voorzorgsmaatregelen

De behandeling dient definitief te worden gestaakt in geval ook na dosisverlaging nog niertoxiciteit, immuun-gemedieerde hemolytische anemie (IMHA) en/of anemie als gevolg van een gebrek aan regeneratie, ernstige neutropenie en/of ernstige diarree en/of ernstig braken blijven optreden.

Met de honden mag niet gefokt worden zolang ze worden behandeld.

Overzicht van de drempelwaarden voor laboratoriumevaluaties die aanleiding geven tot contra-indicatie of wijziging van de behandeling (tijdelijk staken van de behandeling, dosisverlaging of definitieve stopzetting van de behandeling)

LEVERTOXICITEIT (ALT of AST)			
Contra-indicatie	Onderbreking	Dosisverlaging	Definitieve stopzetting
> 3 ULN	> 3ULN (1 ^{ste} maal)	> 3 ULN (2 ^{de} /3 ^{de} maal)	> 3ULN (4 ^{de} maal)
NEUTROPENIE (neutrofielentelling)			
Contra-indicatie	Onderbreking	Dosisverlaging	Definitieve stopzetting
< 2.000 / mm ³	< 2.000 / mm ³ (1 ^{ste} maal)	< 2.000 / mm ³ (2 ^{de} /3 ^{de} maal)	< 2.000 / mm ³ (4 ^{de} maal)
PROTEÏNEVERLIESSYNDROOM (albuminemie en/of UPC)			
Contra-indicatie	Onderbreking	Dosisverlaging	Definitieve stopzetting
Albumine < 1 LLN of UPC > 2	Albumine < 0,75 LLN of UPC > 2 (1 ^{ste} maal)	Niet van toepassing	Albumine < 0,75 LLN of UPC > 2 (2 ^{de} maal)
HEMOLYTISCHE EN AREGENERATIEVE ANEMIE (hemoglobine, bilirubine, haptoglobine, reticulocyten)			
Contra-indicatie	Onderbreking	Dosisverlaging	Definitieve stopzetting
Hemoglobine < 10g/dl	Niet van toepassing	Niet van toepassing	Hemoglobine < 10 g/dl en ofwel vrij bilirubine > 1,5 ULN en haptoglobine <0,1g/dl ofwel reticulocyten <80.000/mm ³

Speciale voorzorgsmaatregelen die moeten worden genomen door degene die het geneesmiddel aan de dieren toedient

Herhaaldelijk contact van de huid met Masitinib kan de vruchtbaarheid bij vrouwen en de ontwikkeling van de foetus nadelig beïnvloeden.

Het werkzame bestanddeel van Masivet kan sensibilisatie van de huid veroorzaken.

- Vermijd contact van de huid met de feces, de urine en het braaksel van behandelde honden.
- Draag beschermende handschoenen als u braaksel, urine of feces van behandelde honden verwijdert.
- Als gebroken tabletten, braaksel, urine of feces van behandelde honden in contact komen met de huid, onmiddellijk spoelen met veel water.

Het werkzame bestanddeel van Masivet kan ernstige oogirritatie en ernstige schade aan de ogen veroorzaken.

- Vermijd contact met de ogen.
- Raak uw ogen niet aan voordat u uw handschoenen hebt uitgetrokken en weggegooid en u uw handen grondig hebt gewassen.
- Als het product in contact komt met de ogen, onmiddellijk spoelen met veel water.

Mensen van wie bekend is dat zij overgevoelig zijn voor masitinib mogen het product niet hanteren of toedienen.

In geval van onbedoelde inname moet u onmiddellijk een arts raadplegen en hem de bijsluiter of het etiket tonen. Niet eten, drinken of roken wanneer u de hond behandelt.

Kinderen mogen geen nauw contact hebben met behandelde honden, of met de feces of het braaksel van de behandelde honden.

4.6 Bijwerkingen (frequentie en ernst)

Zeer vaak

- Lichte tot matig-ernstige gastro-intestinale reacties (diarree en braken) met een gemiddelde duur van respectievelijk ongeveer 21 en 9 dagen.
- Lichte tot matig-ernstige alopecie met een gemiddelde duur van ongeveer 26 dagen.

Vaak

- Ernstige niertoxiciteit kan optreden bij honden die lijden aan nierfunctiestoornissen bij aanvang van de behandeling (inclusief hoge creatinineconcentratie in het bloed of proteïnurie).
- Matig-ernstige tot ernstige anemie (aplastisch/hemolytisch) met een gemiddelde duur van ongeveer 7 dagen.
- Proteïneverliesyndroom (voornamelijk als gevolg van een daling van de albumineconcentratie in het serum).
- Lichte of matig-ernstige neutropenie met een gemiddelde duur van ongeveer 24 dagen.
- Verhoging van het aminotransferase (ALT of AST) met een gemiddelde duur van ongeveer 29 dagen.

Speciale maatregelen die moeten worden genomen in geval van bovenvermelde reacties worden beschreven in rubriek 4.5.

Andere vaak vastgestelde bijwerkingen waren in de meest gevallen licht tot matig-ernstig:

- Lethargie en asthenie met een gemiddelde duur van respectievelijk ongeveer 8 en 40 dagen.
- Verminderde eetlust of anorexie met een gemiddelde duur van respectievelijk 45 dagen en 18 dagen.
- Hoest (gemiddelde duur 23 dagen).
- Lymfadenopathie (gemiddelde duur 47 dagen).
- Oedeem (gemiddelde duur 7 dagen).
- Lipoom (gemiddelde duur 53 dagen).

De frequentie van bijwerkingen wordt gedefinieerd door gebruik te maken van volgende omzetting:

- zeer vaak (meer dan 1 op 10 dieren vertonen bijwerking(en) tijdens de duur van een behandeling
- vaak (meer dan 1 doch minder dan 10 op 100 dieren)

4.7 Gebruik tijdens dracht, lactatie of leg

Niet gebruiken bij drachtige of zogende teven (zie rubriek 4.3). Uit laboratoriumonderzoek bij ratten is gebleken dat het product de vruchtbaarheid van vrouwelijke dieren nadelig beïnvloedt in een dosis van 100 mg/kg/dag; in doses boven 30 mg/kg/dag treden embryotoxiciteit en ontwikkelingstoxiciteit op. Studies bij konijnen brachten geen embryotoxiciteit of ontwikkelingstoxiciteit aan het licht.

4.8 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

In vitro-tests met menselijke microsomen tonen aan dat concomitante behandeling met stoffen die worden gemetaboliseerd door CYP450-iso-vormen aanleiding kan geven tot hogere of lagere plasmaconcentraties van zowel masitinib als van deze stoffen. Voor honden is dergelijke informatie niet beschikbaar. Voorzichtigheid is dan ook geboden bij gelijktijdig gebruik van masitinib en deze andere stoffen.

Gelijktijdig gebruik van andere stoffen met een hoge graad van eiwitbinding kunnen concurreren met de binding van masitinib en op die manier bijwerkingen veroorzaken.

De werkzaamheid van Masivet kan verminderd zijn bij honden die eerder werden behandeld met chemotherapie en/of bestraling. Er is geen informatie beschikbaar over potentiële kruisresistentie met andere cytostatische producten.

4.9 Dosering en toedieningsweg

Voor oraal gebruik.

De aanbevolen dosis bedraagt 12,5 mg/kg (met een dosisbereik van 11 – 14 mg/kg) eenmaal daags, zoals weergegeven in de tabel hieronder.

Bij honden met een lichaamsgewicht van minder dan 15 kg is nauwkeurige dosering niet altijd mogelijk. Deze honden kunnen worden behandeld met 50, 100 of 150 mg, als het haalbaar is om een gewenste dosis van 11 – 14 mg/kg lichaamsgewicht te bereiken.

De tabletten moeten in hun geheel worden toegediend en mogen niet verdeeld, gebroken of geplet worden. Gebroken tabletten die na het kauwen door de hond worden uitgespuwd, moeten worden weggegooid.

De tabletten moeten altijd op dezelfde manier worden toegediend, met voedsel.

12,5 mg/kg lw		Aantal tabletten per dag		Dosis mg/kg	
		50 mg	150 mg	onder gewicht	boven gewicht
≥ 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
> 74	78	1 plus 6	12,8	12,2
> 78		2 plus 6	12,8	

Als de tablet wordt uitgebraakt binnen 10 minuten na toediening dient de behandeling te worden herhaald. Als de tablet wordt uitgebraakt langer dan 10 minuten na toediening dient de behandeling niet te worden herhaald.

De behandeling moet na 4 tot 6 weken worden geëvalueerd om de initiële respons te beoordelen. De duur van de behandeling hangt af van de respons. De behandeling dient te worden aangehouden in geval van stabiele ziekte, m.a.w. statische, gedeeltelijke of volledige respons van de tumor, op voorwaarde dat het product voldoende goed verdragen wordt. In geval van progressie van de tumor slaat de behandeling waarschijnlijk niet aan en dient deze te worden herzien.

Dosisverlaging, onderbreking en staking van de behandeling:

De honden dienen nauwkeurig te worden gevolgd. De noodzaak van een dosisverlaging in geval van mogelijke significante bijwerkingen dient door een dierenarts te worden beoordeeld (zie rubriek 4.5). De dosis kan worden verlaagd tot 9 mg/kg lichaamsgewicht (bereik 7,5 – 10,5 mg/kg) of 6 mg/kg lw (bereik 4,5 – 7,5 mg/kg) in overeenstemming met navolgende tabellen.

Tijdens klinische studies werd de dagelijkse dosis als gevolg van bijwerkingen bij ongeveer 16% van de behandelde honden verlaagd. Dit was voornamelijk te wijten aan een toename van transaminasen.

Dosis van 9 mg per kg lichaamsgewicht, zoals vermeld in onderstaande tabel.

		Aantal tabletten per dag		Dosis mg/kg	
		50 mg	150 mg	onder gewicht	boven gewicht
≥ 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

Dosis van 6 mg per kg lichaamsgewicht, zoals vermeld in onderstaande tabel.

Lichaams- gewicht van de hond in kg		Aantal tabletten per dag		Dosis mg/kg	
		50 mg	150 mg	onder gewicht	boven gewicht
≥ 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 Overdosering (symptomen, procedures in noodgevallen, antidota), indien noodzakelijk

De aanbevolen dagelijkse dosis van 12,5 mg/kg lichaamsgewicht komt overeen met de maximaal te verdragen dosis (MTD), die werd afgeleid uit studies naar de toxiciteit bij herhaalde toediening aan gezonde Beagles.

Tekenen van overdosering werden waargenomen in toxiciteitsstudies bij gezonde honden, die gedurende 39 weken werden behandeld met doses die ongeveer tweemaal hoger waren dan de aanbevolen dosis (25 mg masitinib), honden die werden behandeld gedurende 13 weken en gedurende 4 weken met doses die ongeveer drie maal hoger waren dan de aanbevolen dosis (41,7 mg masitinib), en honden die gedurende 4 weken werden behandeld met doses die ongeveer tien maal hoger waren dan de aanbevolen dosis (125 mg masitinib). De voornaamste aangetaste organen bij honden zijn het spijsverteringskanaal, het hematopoëtisch systeem, de nieren en de lever.

In geval van nadelige medische voorvallen na overdosering dient de behandeling te worden gestaakt tot de toestand van het dier is genormaliseerd en vervolgens te worden hervat in het aanbevolen therapeutische dosisniveau.

4.11 Wachtijd

Niet van toepassing.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

Farmacotherapeutische groep: proteïne-tyrosine-kinaseremmer,
ATCvet-code: QL01XE90.

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Masitinib is een proteïne-tyrosine-kinaseremmer die, *in vitro*, de gemuteerde vorm, in de juxtamembraanzone (JM), van de c-Kit-receptor krachtig en selectief remt. Het remt eveneens de Platelet Derived Growth Factor (PDGF)-receptor en de Fibroblast Growth Factor Receptor (FGFR3).

In de belangrijkste veldstudie werden honden van verschillende rassen, in leeftijd variërend van twee tot zeventien jaar oud, willekeurig behandeld met Masivet in een dosis van 12,5 mg/kg of met een placebo. Bij honden met inoperabele mestceltumoren van graad 2 of 3 met expressie van een gemuteerde tyrosine-kinase-c-KIT-receptor, bleek de behandeling met Masivet een significant langere

tijd-tot-tumorprogressie (TTP) te hebben, met een mediaan van 241 dagen, in vergelijking met 83 dagen voor de placebo. De respons op de behandeling met masitinib werd uitgedrukt als stabiele ziekte, m.a.w. statische, partiële of volledige respons.

Een behandeling met Masitinib mag alleen worden overwogen bij honden met inoperabele mestceltumoren met expressie van de gemuteerde c-KIT-tyrosine-kinasereceptor. De aanwezigheid van een gemuteerde tyrosine-kinase-c-KIT-receptor moet vóór de behandeling worden onderzocht.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Na orale toediening bij honden in een dosis van 11,2 ($\pm 0,5$ mg) mg per kg lichaamsgewicht wordt masitinib snel geabsorbeerd; de tijd tot maximale concentratie (T_{max}) bedraagt ongeveer 2 uur. De eliminatiehalfwaardetijd ($t_{1/2}$) bedraagt ongeveer 3-6 uur. Masitinib wordt voor ongeveer 93 % gebonden aan de plasma-eiwitten.

Masitinib wordt hoofdzakelijk gemetaboliseerd door N-dealkylering. De excretie vindt plaats in de gal.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Microkristallijne cellulose
Povidon K30
Varkensleverpoeder
Crospovidon
Magnesiumstearaat

Tabletomhulsel:
Macrogol 3350
Polyvinylalcohol
Talk
Titaniumdioxide (E171)
Zonnegeel (E110) aluminiumlak.

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheidstermijn

Houdbaarheid van het diergeneesmiddel zoals het voor verkoop is verpakt: 3 jaar.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

De fles zorgvuldig gesloten houden.

6.5 Aard en samenstelling van de verpakking

Met HDPE-fles gesloten met een thermisch verzegelbare folie en een kindveilige dop.
Een fles van 30 ml met 30 Masivet 50 mg filmomhulde tabletten.
Een fles van 40 ml met 30 Masivet 50 mg filmomhulde tabletten.
Een fles van 60 ml met 30 Masivet 150 mg filmomhulde tabletten.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor de verwijdering van ongebruikt diergeneesmiddel of eventueel uit het gebruik van een dergelijk middel voortvloeiend afvalmateriaal

Ongebruikte diergeneesmiddelen of restanten hiervan dienen in overeenstemming met de lokale vereisten te worden verwijderd.

7. NAAM VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

9. DATUM EERSTE VERGUNNINGVERLENING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING

Datum van de eerste vergunningverlening: 17/11/2008
Datum van de laatste verlenging:

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Zie voor nadere bijzonderheden over dit diergeneesmiddel de website van het Europees Geneesmiddelenbureau: <http://www.ema.europa.eu>.

VERBODSMAATREGELEN TEN AANZIEN VAN DE VERKOOP, DE LEVERING EN/OF HET GEBRUIK

Niet van toepassing.

BIJLAGE II

- A. FABRIKANT VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE**
- B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN, TEN AANZIEN VAN DE LEVERING EN HET GEBRUIK**
- C. VERMELDING VAN DE MAXIMUMWAARDEN VOOR RESIDUEN (MRL's)**

A. FABRIKANT VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE

Naam en adres van de fabrikant verantwoordelijk voor vrijgifte

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

B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN VAN DE LEVERING EN HET GEBRUIK

Diergeneeskundig product onderworpen aan een voorschrift.

C. VERMELDING VAN DE MAXIMUMWAARDEN VOOR RESIDUEN

Niet van toepassing.

BIJLAGE III
ETIKETTERING EN BIJSLUITER

A. ETIKETERING

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD

Kartonnen doos

1. BENAMING VAN HET DIERGENEESMIDDEL

MASIVET 50 mg filmomhulde tabletten voor honden.
Masitinib

2. GEHALTE AAN WERKZA(A)M(E) EN OVERIGE BESTANDDELEN

Masitinib 50 mg

3. FARMACEUTISCHE VORM

Filmomhulde tabletten

4. VERPAKKINGSGROOTTE

30 tabletten

5. DIERSOORT(EN) WAARVOOR HET DIERGENEESMIDDEL BESTEMD IS

Honden

6. INDICATIE(S)

7. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Lees vóór gebruik de bijsluiter.

8. WACHTTIJD

Niet van toepassing

9. SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

Lees vóór gebruik de bijsluiter.

10. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP {maand/jaar}

11. SPECIALE VOORZORGSMAATREGELEN BIJ BEWAREN

De fles zorgvuldig gesloten houden.

**12. SPECIALE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-
GEBRUIKTE DIERGENEESMIDDELEN OF EVENTUELE RESTANTEN ERVAN**

Verwijdering: lees de bijsluiter.

**13. VERMELDING "UITSLUITEND VOOR DIERGENEESKUNDIG GEBRUIK" EN
VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN VAN DE LEVERING EN HET
GEBRUIK, indien van toepassing**

Uitsluitend voor diergeneeskundig gebruik – uitsluitend op diergeneeskundig voorschrift verkrijgbaar diergeneesmiddel

**14. DE VERMELDING "BUITEN HET BEREIK EN ZICHT VAN KINDEREN
BEWAREN"**

Buiten het zicht en bereik van kinderen bewaren.

**15. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE
HANDEL BRENGEN**

AB Science
3 avenue George V
FR-75008
Parijs
Frankrijk

16. NUMMER(S) IN HET COMMUNAUTAIRE GENEESMIDDELENREGISTER

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

17. PARTIJNUMMER FABRIKANT

Partij {nummer}

GEGEVENS DIE TEN MINSTE OP KLEINE VERPAKKINGSEENHEDEN MOETEN WORDEN VERMELD

Flesetiket

1. BENAMING VAN HET DIERGENEESMIDDEL

MASIVET 50 mg filmomhulde tabletten voor honden.
Masitinib

2. GEHALTE AAN WERKZA(A)M(E) BESTANDDE(E)L(EN)

Masitinib 50 mg

3. SAMENSTELLING PER AANTAL EENHEDEN

30 tabletten

4. TOEDIENINGSWEG(EN)

Lees vóór gebruik de bijsluiter.

5. WACHTTIJD

Niet van toepassing

6. PARTIJNUMMER

Partij {nummer}

7. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP {maand/jaar}

9. VERMELDING "UITSLUITEND VOOR DIERGENEESKUNDIG GEBRUIK"

Uitsluitend voor diergeneeskundig gebruik.

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD

Kartonnen doos

1. BENAMING VAN HET DIERGENEESMIDDEL

MASIVET 150 mg filmomhulde tabletten voor honden.
Masitinib

2. GEHALTE AAN WERKZA(A)M(E) EN OVERIGE BESTANDDELEN

Masitinib 150 mg

3. FARMACEUTISCHE VORM

Filmomhulde tabletten

4. VERPAKKINGSGROOTTE

30 tabletten

5. DIERSOORT(EN) WAARVOOR HET DIERGENEESMIDDEL BESTEMD IS

Honden

6. INDICATIE(S)

7. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Lees vóór gebruik de bijsluiter.

8. WACHTTIJD

Niet van toepassing

9. SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

Lees vóór gebruik de bijsluiter.

10. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP {maand/jaar}

11. SPECIALE VOORZORGSMAATREGELEN BIJ BEWAREN

De fles zorgvuldig gesloten houden.

**12. SPECIALE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-
GEBRUIKTE DIERGENEESMIDDELEN OF EVENTUELE RESTANTEN ERVAN**

Verwijdering: lees de bijsluiter.

**13. VERMELDING "UITSLUITEND VOOR DIERGENEESKUNDIG GEBRUIK" EN
VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN VAN DE LEVERING EN HET
GEBRUIK, indien van toepassing**

Uitsluitend voor diergeneeskundig gebruik – uitsluitend op diergeneeskundig voorschrift verkrijgbaar diergeneesmiddel

**14. DE VERMELDING "BUITEN HET BEREIK EN ZICHT VAN KINDEREN
BEWAREN"**

Buiten het zicht en bereik van kinderen bewaren.

**15. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE
HANDEL BRENGEN**

AB Science
3 avenue George V
FR-75008
Parijs
Frankrijk

16. NUMMER(S) IN HET COMMUNAUTAIRE GENEESMIDDELENREGISTER

EU/2/08/087/002

17. PARTIJNUMMER FABRIKANT

Partij {nummer}

GEGEVENS DIE TEN MINSTE OP KLEINE VERPAKKINGSEENHEDEN MOETEN WORDEN VERMELD

Flesetiket

1. BENAMING VAN HET DIERGENEESMIDDEL

MASIVET 150 mg filmomhulde tabletten voor honden.
Masitinib

2. GEHALTE AAN WERKZA(A)M(E) BESTANDDE(E)L(EN)

Masitinib 150 mg

3. SAMENSTELLING PER AANTAL EENHEDEN

30 tabletten

4. TOEDIENINGSWEG(EN)

Lees vóór gebruik de bijsluiter.

5. WACHTTIJD

Niet van toepassing

6. PARTIJNUMMER

Partij {nummer}

7. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP {maand/jaar}

8. VERMELDING "UITSLUITEND VOOR DIERGENEESKUNDIG GEBRUIK"

Uitsluitend voor diergeneeskundig gebruik.

B. BIJSLUITER

BIJSLUITER

MASIVET 50 mg filmomhulde tabletten voor honden.
MASIVET 150 mg filmomhulde tabletten voor honden.

1. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN EN DE FABRIKANT VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE, INDIEN VERSCHILLEND

Houder van de vergunning voor het in de handel brengen:

AB Science S.A.
3 avenue George V
FR-75008 Parijs
Frankrijk

Fabrikant verantwoordelijk voor vrijgifte:

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

De gedrukte bijsluiter van het diergeneesmiddel dient de naam en het adres te bevatten van de fabrikant verantwoordelijk voor vrijgifte van het betreffende lot

2. BENAMING VAN HET DIERGENEESMIDDEL

MASIVET 50 mg filmomhulde tabletten voor honden.
MASIVET 150 mg filmomhulde tabletten voor honden.

3. GEHALTE AAN WERKZA(A)M(E) EN OVERIGE BESTANDDE(E)L(EN)

MASIVET is een lichtoranje, ronde, filmomhulde tablet.
Elke tablet bevat 50mg of 150 mg masitinib, het werkzame bestanddeel. Elke tablet bevat eveneens zonnegeel FCF (E 110) aluminiumlak en titaniumdioxide (E171) als kleurstof.

Op de tabletten is op de ene zijde "50" of "150", en op de andere zijde het bedrijfslogo gedrukt.

4. INDICATIE(S)

Masivet is bestemd voor de behandeling van inoperabele mestceltumoren bij honden (graad 2 of 3) met aangetoonde aanwezigheid van gemuteerde c-KIT-tyrosine-kinasereceptor.

5. CONTRA-INDICATIES

Uw hond mag geen Masivet toegediend krijgen als:

- zij drachtig is of puppies zoogt;
- hij/zij jonger dan 6 maanden is of minder dan 4 kg weegt;
- een slechte lever- of nierfunctie heeft.;
- lijdt aan anemie of een lage concentratie neutrofielen;
- allergisch reageert op masitinib, het werkzame bestanddeel van Masivet of een van de hulpstoffen die in dit geneesmiddel worden gebruikt.

6. BIJWERKINGEN

Moet ik rekening houden met de mogelijkheid dat mijn hond bijwerkingen vertoont wanneer hij wordt behandeld met Masivet?

Zoals elk geneesmiddel kan Masivet bijwerkingen veroorzaken. Uw dierenarts kan u deze het best beschrijven.

Zeer vaak voorkomende bijwerkingen:

- Lichte tot matig-ernstige gastro-intestinale reacties (diarree en braken) met een gemiddelde duur van respectievelijk ongeveer 21 en 9 dagen.
- Lichte tot matig-ernstige haaruitval met een gemiddelde duur van ongeveer 26 dagen.

Vaak voorkomende bijwerkingen:

Als volgende bijwerkingen optreden, dient uw dierenarts gepaste maatregelen te nemen (zie rubriek 8):

- Ernstige nierversgiftiging kan optreden bij honden die lijden aan nierfunctiestoornissen bij aanvang van de behandeling (waaronder hoge creatinineconcentratie in het bloed of proteïnurie).
- Matig-ernstige tot ernstige anemie (aplastisch/hemolytisch) met een gemiddelde duur van ongeveer 7 dagen.
- Proteïneverliesyndroom (voornamelijk als gevolg van een daling van de albumineconcentratie in het serum).
- Lichte of matig-ernstige neutropenie met een gemiddelde duur van ongeveer 24 dagen.
- Verhoging van het aminotransferase (ALT of AST) met een gemiddelde duur van ongeveer 29 dagen.

Andere vaak vastgestelde bijwerkingen waren in de meeste gevallen licht tot matig-ernstig:

- Lethargie en asthenie met een gemiddelde duur van respectievelijk ongeveer 8 en 40 dagen.
- Verminderde eetlust of anorexie met een gemiddelde duur van respectievelijk 45 dagen en 18 dagen.
- Hoest (gemiddelde duur 23 dagen).
- Lymfadenopathie (gemiddelde duur 47 dagen).
- Oedeem (gemiddelde duur 7 dagen).
- Lipoom (gemiddelde duur 53 dagen).

Wat moet ik doen als mijn hond bijwerkingen vertoont tijdens de behandeling met Masivet?

Indien u ernstige bijwerkingen of andersoortige reacties vaststelt die niet in deze bijsluiters worden vermeld, wordt u verzocht uw dierenarts hiervan in kennis te stellen. In geval van bijwerkingen kan uw dierenarts besluiten om de dosis te verlagen of de behandeling te staken.

7. DIERSOORT(EN) WAARVOOR HET DIERGENEESMIDDEL BESTEMD IS

Honden.

8. DOSERING VOOR ELKE DOELDIERSOORT, WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Masivet is bestemd voor oraal gebruik bij honden en dient te worden toegediend in overeenstemming met de instructies van uw dierenarts. Uw dierenarts zal u zeggen welke hoeveelheid geschikt is voor uw hond.

De aanbevolen dosis bedraagt 12,5 mg/kg (met een dosisbereik van 11 – 14 mg/kg) eenmaal daags, zoals weergegeven in onderstaande tabel. Bij honden met een lichaamsgewicht van minder dan 15 kg is nauwkeurige dosering niet altijd mogelijk. Deze honden kunnen worden behandeld met 50, 100 of 150 mg, als het haalbaar is om een gewenste dosis van 11 – 14 mg/kg lichaamsgewicht te bereiken.

12,5 mg/kg lw		Aantal tabletten per dag		Dosis mg/kg	
Lichaams-gewicht van de hond in kg		50 mg	150 mg	onder gewicht	boven gewicht
≥ 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	-

Als de tablet binnen 10 minuten na toediening wordt uitgebraakt, dient de behandeling te worden herhaald. Als de tablet wordt uitgebraakt langer dan 10 minuten na toediening dient de behandeling niet te worden herhaald.

9. AANWIJZINGEN VOOR EEN JUISTE TOEDIENING

Hoe moet ik Masivet toedienen aan mijn hond en hoe lang?

De tabletten moeten altijd op dezelfde manier worden toegediend, met voedsel. De tabletten moeten in hun geheel worden gegeven en mogen niet verdeeld, gebroken of geplet worden. Gebroken tabletten die na het kauwen door de hond worden uitgespuwd, moeten worden weggegooid.

Als u een dosis vergeet, moet u de volgende dosis toedienen zoals is voorgeschreven. De dosis niet verhogen of verdubbelen. Als u meer dan het voorgeschreven aantal tabletten hebt toegediend, moet u contact opnemen met uw dierenarts.

De duur van de behandeling is afhankelijk van hoe uw hond op de behandeling reageert. De behandeling dient te worden aangehouden in geval van stabiele ziekte, dat wil zeggen in geval van

statische, gedeeltelijke of volledige respons van de tumor, op voorwaarde dat het product voldoende goed verdragen wordt. Als de tumor groter wordt, slaat de behandeling waarschijnlijk niet aan en dient deze te worden herzien.

De behandeling moet na 4 tot 6 weken worden geëvalueerd om de eerste respons te beoordelen. Langdurige behandeling mag alleen geschieden onder strikt toezicht (ten minste maandelijks) van uw dierenarts.

10. WACHTTIJD

Niet van toepassing

11. SPECIALE VOORZORGSMAATREGELEN BIJ BEWAREN

Buiten het bereik en zicht van kinderen bewaren.

De fles zorgvuldig gesloten houden.

Niet gebruiken na het verstrijken van de datum vermeld op het etiket na "EXP".

12. SPECIALE WAARSCHUWING(EN)

12.1 Bijzondere voorzorgen bij gebruik:

Speciale waarschuwingen:

Voor elke mestceltumor die operatief kan behandeld worden dient een operatie de eerste behandelingskeuze te zijn. Mastinib behandeling dient enkel gebruikt te worden bij honden met inoperabele mestceltumoren en die de gemuteerde c-kit tyrosine kinasereceptor vertonen. De aanwezigheid van een gemuteerde c-kit tyrosine kinasereceptor dient bevestigd te worden voor de behandeling.

Bijzondere voorzorgen bij gebruik bij dieren:

Wat zijn de bijzondere voorzorgen voor mijn hond?

Honden moeten nauwkeurig worden gevolgd door uw dierenarts (ten minste eenmaal per maand) en de behandeling dient eventueel te worden aangepast of gestaakt.

De behandeling moet worden gestaakt als u een van deze tekenen waarneemt: anemie, ernstige neutropenie, ernstige nierversgiftiging, leververgiftiging en/of ernstige diarree en braken, die aanhouden nadat de dosis is verlaagd.

Met de honden mag niet gefokt worden zolang ze onder behandeling zijn.

Niet gebruiken bij drachtige of zogende teven.

Welke speciale voorzorgsmaatregelen moet de persoon die Masivet toedient, nemen?

Herhaaldelijk contact van de huid met Masitinib kan de vruchtbaarheid bij vrouwen en de ontwikkeling van de foetus nadelig beïnvloeden.

Het werkzame bestanddeel van Masivet kan sensibilisatie van de huid veroorzaken.

- Vermijd contact van de huid met de ontlasting, de urine en het braaksel van behandelde honden.
- Draag beschermende handschoenen als u braaksel, urine of ontlasting van behandelde honden verwijdert.
- Als gebroken tabletten, braaksel, urine of ontlasting van behandelde honden in contact komen met de huid, onmiddellijk spoelen met veel water.

Het werkzame bestanddeel van Masivet kan ernstige oogirritatie en ernstige schade aan de ogen veroorzaken.

- Vermijd contact met de ogen.

- Raak uw ogen niet aan voordat u uw handschoenen hebt uitgetrokken en weggegooid en u uw handen grondig hebt gewassen.
- Als het product in contact komt met de ogen, onmiddellijk spoelen met veel water.

Mensen van wie bekend is dat zij overgevoelig zijn voor masitinib, mogen het product niet hanteren of toedienen.

In geval van onbedoelde inname moet u onmiddellijk een arts raadplegen en hem de bijsluiter of het etiket tonen. Niet eten, drinken of roken wanneer u de hond behandelt.

Kinderen mogen geen nauw contact hebben met behandelde honden, of met de ontlasting of het braaksel van de behandelde honden.

Kan ik mijn hond nog andere geneesmiddelen toedienen terwijl het Masivet krijgt?

Bepaalde geneesmiddelen mag u niet aan uw hond geven tijdens de behandeling omdat de combinatie ervan met Masivet ernstige bijwerkingen kan veroorzaken.

Gelijktijdig gebruik van andere stoffen met een hoge graad van eiwitbinding kan concurreren met de binding van masitinib en op die manier bijwerkingen veroorzaken.

Gelijktijdig gebruik van stoffen die worden gemetaboliseerd (door het lichaam verwerkt) door CYP450-iso-vormen kan aanleiding geven tot een verhoogde of verlaagde plasmaconcentratie van masitinib of van deze stoffen.

Informeer uw dierenarts over alle geneesmiddelen, inclusief vrij verkrijgbare producten, die u aan uw hond wilt toedienen.

De werkzaamheid van Masivet kan verminderd zijn bij honden die eerder werden behandeld met chemotherapie en/of bestraling. Er is geen informatie beschikbaar over potentiële kruisresistentie met andere cytostatische producten.

Overdosering:

De aanbevolen dagelijkse dosis van 12,5 mg/kg lichaamsgewicht komt overeen met de maximaal te verdragen dosis (MTD).

De voornaamste aangetaste organen bij honden zijn het spijsverteringskanaal, het hematopoëtisch systeem, de nieren en de lever.

In geval van nadelige medische voorvallen na overdosering dient de behandeling te worden gestaakt tot de toestand van het dier is genormaliseerd en vervolgens te worden hervat in het aanbevolen therapeutische dosisniveau. Contacteer uw dierenarts.

13. SPECIALE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE DIERGENEESMIDDELEN OF EVENTUELE RESTANTEN ERVAN

Geneesmiddelen mogen niet worden verwijderd via het afvalwater of het huishoudelijk afval. Vraag aan uw dierenarts hoe u overtollige geneesmiddelen verwijdert. Deze maatregelen dienen tevens ter bescherming van het milieu.

14. DATUM WAAROP DE BIJSLUITER VOOR HET LAATST IS HERZIEN

Zie voor nadere bijzonderheden over dit diergeneesmiddel de website van het Europees Geneesmiddelenbureau: <http://www.ema.europa.eu>.

15. OVERIGE INFORMATIE

Uitsluitend voor de behandeling van dieren.

De tabletten zijn verkrijgbaar in verpakkingsgrootten van 30 tabletten.

Masivet is een geneesmiddel dat uitsluitend op medisch voorschrift verkrijgbaar is voor de behandeling van mestcelkanker bij honden. Mestceltumoren zijn kwaadaardige woekeringen van mestcellen. Het is een heterogene ziekte, die zowel vrij onschuldig als agressief en kwaadaardig kan zijn. In bepaalde omstandigheden kunnen mestceltumoren levensbedreigend zijn voor uw hond. Masivet verlengt mogelijk de tijd totdat de tumor verergert.

Speciale informatie voor de dierenarts

De honden dienen nauwkeurig te worden gevolgd. De noodzaak van een dosisverlaging in geval van mogelijke significante bijwerkingen dient door een dierenarts te worden beoordeeld.

Bewaking van de nierfunctie

De nierfunctie moet maandelijks nauwkeurig worden gecontroleerd aan de hand van een urinetest met een teststrip.

In geval van positieve semikwantitatieve teststripresultaten (eiwitten ≥ 30 mg/dl) dient een urineonderzoek te worden uitgevoerd om de proteïne-creatinineverhouding in de urine (UPC) te meten. Eveneens dient een bloedmonster te worden genomen om het creatinine, albumine en ureumgebonden stikstof in het bloed (BUN) te meten.

Als de UPC-verhouding > 2 bedraagt, of creatinine $> 1,5$ de bovengrens van het normale bereik (ULN) of albumine $< 0,75$ de ondergrens van het normale bereik (LLN) of het ureumgebonden stikstof in het bloed (BUN) $> 1,5$ ULN, dient de behandeling te worden gestaakt.

Bewaking van urinair proteïneverliesyndroom

Voer maandelijks een urineonderzoek met een teststrip uit. In geval van een positief semikwantitatief peilstokresultaat (proteïne ≥ 30 mg/dl), verricht dan een urineonderzoek om de proteïne-creatinineverhouding in de urine (UPC) te bepalen.

Meet maandelijks de albumineconcentratie in het bloed.

- In geval van een UPC-verhouding > 2 of albumine $< 0,75$ de ondergrens van het normale bereik (LLN) dient de behandeling te worden gestaakt tot de albumine- en UPC-waarden weer binnen de grenzen van het normale bereik liggen (UPC-verhouding < 2 en albumine $> 0,75$ LLN). Dan kan de behandeling worden voortgezet in dezelfde dosis.
- Als een van deze gebeurtenissen (UPC-verhouding > 2 of albumine $< 0,75$ LLN) nogmaals optreedt, dient de behandeling definitief te worden gestaakt.

Anemie en/of hemolyse

De honden dienen nauwkeurig te worden gecontroleerd op tekenen van (hemolytische) anemie. In geval van klinische tekenen van anemie of hemolyse dienen hemoglobine, vrij bilirubine en haptoglobine te worden gemeten en bloedtellingen te worden uitgevoerd (inclusief reticulocyten).

De behandeling dient te worden gestaakt in geval van:

- hemolytische anemie, gekenmerkt door hemoglobine < 10 g/dl en hemolyse, gekenmerkt door vrij bilirubine $> 1,5$ ULN en haptoglobine $< 0,1$ g/dl;
- anemie als gevolg van een gebrek aan regeneratie, gekenmerkt door hemoglobine < 10 g/dl en reticulocyten $< 80.000/\text{mm}^3$.

Levertoxiciteit (verhoging van ALT of AST), neutropenie

In geval van een verhoging van ALT of AST > 3 ULN, daling van de neutrofielenconcentratie $< 2.000/\text{mm}^3$ of andere ernstige, nadelige medische voorvallen dient de behandeling als volgt te worden gewijzigd:

Als dergelijke voorvallen een eerste maal optreden, dient de behandeling te worden gestaakt tot de toestand van het dier is genormaliseerd. Vervolgens kan de behandeling worden hervat met dezelfde dosis.

Als dergelijke voorvallen zich een tweede maal voordoen, dient de behandeling te worden gestaakt tot de toestand van het dier is genormaliseerd. Vervolgens dient de behandeling te worden voortgezet met een lagere dosis van 9 mg/kg lichaamsgewicht/dag.

Als dergelijke voorvallen een derde maal optreden, dient de behandeling te worden gestaakt tot de toestand van het dier is genormaliseerd. Vervolgens dient de behandeling te worden voortgezet met een nog lagere dosis van 6 mg/kg lichaamsgewicht/dag.

De behandeling dient volledig te worden gestaakt indien ernstige bijwerkingen blijven optreden bij een dosis van 6 mg/kg/dag.

Overzicht van de drempelwaarden voor laboratoriumevaluaties die aanleiding geven tot contra-indicatie of wijziging van de behandeling (tijdelijk staken van de behandeling, dosisverlaging of definitieve stopzetting van de behandeling)

LEVERTOXICITEIT (ALT of AST)			
Contra-indicatie	Onderbreking van de behandeling	Dosisverlaging	Staking van de behandeling
> 3 ULN	> 3ULN (1 ^{ste} maal)	> 3 ULN (2 ^{de} /3 ^{de} maal)	> 3ULN (4 ^{de} maal)
NEUTROPENIE (neutrofielentelling)			
Contra-indicatie	Onderbreking van de behandeling	Dosisverlaging	Staking van de behandeling
< 2.000 / mm ³	< 2.000 / mm ³ (1 ^{ste} maal)	< 2.000 / mm ³ (2 ^{de} /3 ^{de} maal)	< 2.000 / mm ³ (4 ^{de} maal)
PROTEÏNEVERLIESSYNDROOM (albuminemie en/of UPC)			
Contra-indicatie	Onderbreking van de behandeling	Dosisverlaging	Staking van de behandeling
Albumine < 1 LLN of UPC > 2	Albumine < 0,75 LLN of UPC > 2 (1 ^{ste} maal)	Niet van toepassing	Albumine < 0,75 LLN of UPC > 2 (2 ^{de} maal)
HEMOLYTISCHE EN AREGENERATIEVE ANEMIE (hemoglobine, bilirubine, haptoglobine, reticulocyten)			
Contra-indicatie	Onderbreking van de behandeling	Dosisverlaging	Staking van de behandeling
Hemoglobine < 10g/dl	Niet van toepassing	Niet van toepassing	Hemoglobine < 10g/dl en ofwel vrij bilirubine > 1,5 ULN en haptoglobine < 0,1g/dl of reticulocyten < 80.000/mm ³

Dosisaanpassing

De aanbevolen dagelijkse dosis van 12,5 mg/kg lichaamsgewicht komt overeen met de maximaal te verdragen dosis (MTD), die werd afgeleid uit studies naar de toxiciteit bij herhaalde toediening aan gezonde Beagles. In geval van bijwerkingen, kan de dosis worden verlaagd tot 9 mg/kg lichaamsgewicht (bereik 7,5 – 10,5 mg/kg) of 6 mg/kg lw (bereik 4,5 – 7,5 mg/kg) in overeenstemming met onderstaande tabellen.

Dosis van 9 mg per kg lichaamsgewicht

Lichaams-gewicht van de hond in kg		Aantal tabletten per dag			Dosis mg/kg	
		50 mg	-	150 mg	onder gewicht	boven gewicht
≥ 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

Dosis van 6 mg per kg lichaamsgewicht

Lichaams-gewicht van de hond in kg		Aantal tabletten per dag			Dosis mg/kg	
		50 mg		150 mg	onder gewicht	boven gewicht
≥ 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	