## 1. DET VETERINÄRMEDICINSKA LÄKEMEDLETS NAMN

MASIVET 50 mg filmdragerade tabletter för hundar.
MASIVET 150 mg filmdragerade tabletter för hundar.

## 2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Varje filmdragerad tablett innehåller:
**Aktiv substans:**
Masitinib 50 mg (motsvarande masitinibmesylat 59,6 mg).
Masitinib 150 mg (motsvarande masitinibmesylat 178,9 mg).

**Hjälpämnen:**

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

## 3. LÄKEMEDELSFORM

Filmdragerad tablett
Ljust orange, rund, filmdragerad tablett med ”50” eller ”150” präglat på ena sidan och företagets logotyp på den andra.

## 4. KLINISKA UPPGIFTER

### 4.1 Djurslag

Hundar.

### 4.2 Indikationer, specificera djurslag

Behandling av mastcelltumör (grad II eller III) hos hund vid bekräftad förekomst av muterad c-KIT-tyrosinkinasreceptor och där kirurgisk behandling inte är möjlig.

### 4.3 Kontraindikationer

Ska inte användas till dräktiga eller digivande tikar (se avsnitt 4.7).
Ska inte användas till hundar yngre än 6 månader eller som väger mindre än 4 kg.
Ska inte användas till hundar som lider av nedsatt leverfunktion, definierad som ASAT eller ALAT >3 x den övre gränsen för normalvärdet (ULN).
Ska inte användas till hundar som lider av nedsatt njurfunktion, definierat som kvoten protein/kreatinin i urinen >2 eller albumin <1 x den nedre gränsen för normalvärdet (LLN).
Ska inte användas till hundar med anemi (hemoglobin <10 g/dl).
Ska inte användas till hundar med neutropeni, definierat som ett absolut neutrofilantal < 2 000/$mm^3$.
Ska inte användas vid överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne.

### 4.4 Särskilda varningar

För alla operabla mastcellstumörer ska operation vara förstahandsbehandling. Masitinib-behandling ska endast användas till hundar med icke resekterbara mastcellstumörer som uttrycker den muterade c-KIT-tyrosinkinasreceptorn. Förekomst av en muterad c-KIT-tyrosinkinasreceptor måste bekräftas före behandling (se även avsnitt 5.1).

## 4.5 Särskilda försiktighetsåtgärder vid användning

### Särskilda försiktighetsåtgärder för djur

Hundarna ska övervakas noga och behandlingen kan behöva anpassas eller sättas ut vid behov.

Övervakning av njurfunktion
Njurfunktionen ska övervakas på adekvat sätt varje månad med teststicka för urinprov.
Vid positiva semikvantitativa teststicksresultat (protein ≥30 mg/dl) ska urinanalys göras för att fastställa protein/kreatinin-kvoten (UPC) och ett blodprov ska tas för bestämning av kreatinin, albumin och urea (BUN).
Om UPC >2 eller kreatinin >1,5 x den över gränsen för normalvärdet (ULN) eller albumin <0,75 x den undre gränsen för normalvärdet (LLN) eller om ureakvävet i blodet >1,5 x den övre gränsen för normalvärdet ska behandlingen sättas ut.

Övervakning av proteinförlustsyndrom
Gör ett prov med teststicka på urinen varje månad. Vid positivt semikvantitativt teststicksresultat (protein ≥30 mg/dl), gör en urinanalys för bestämning av protein/kreatinin-kvoten (UPC).
Gör en blodanalys med avseende på albumin varje månad.

- Vid UPC >2 eller albumin <0,75 x nedre gränsen för normalvärdet (LLN) ska behandlingen avbrytas tills albumin- och UPC-värdena har återgått till gränsvärdet (UPC <2 och albumin >0,75 LLN). Därefter kan behandlingen fortsätta med samma dos.
- Om någon av dessa händelser (UPC >2 eller albumin <0,75 LLN) inträffar på nytt ska behandlingen avbrytas permanent.

Anemi och/eller hemolys
Hundarna ska övervakas noga för tecken på (hemolytisk) anemi. Vid kliniska symtom på anemi eller hemolys ska hemoglobin, fritt bilirubin och haptoglobin kontrolleras och blodkroppsräkning (inklusive retikulocyter) utföras.
Behandlingen ska sättas ut vid

- hemolytisk anemi, dvs. hemoglobin <10 g/dl, och hemolys, dvs. fritt bilirubin >1,5 x den övre gränsen för normalvärdet och haptoglobin <0,1 g/dl,
- anemi orsakad av utebliven återbildning, dvs. hemoglobin <10 g/dl och retikulocyter < 80 000/$mm^3$.

Levertoxicitet (ALAT- eller ASAT-förhöjning), neutropeni
Vid förhöjning av ALAT eller ASAT till >3 x den övre gränsen för normalvärdet, minskning av neutrofilantalet till < 2 000/$mm^3$ eller annan allvarlig biverkning ska behandlingen anpassas på följande sätt:
Första gången något av detta inträffar ska behandlingen avbrytas tills symtomet har upphört och sedan återtas med samma dos.
Andra gången samma biverkning uppträder ska behandlingen avbrytas tills symtomet har upphört och sedan återtas med en lägre dos på 9 mg/kg kroppsvikt/dygn.
Tredje gången samma biverkning uppträder ska behandlingen avbrytas tills symtomet har upphört och sedan återtas med en lägre dos på 6 mg/kg kroppsvikt/dygn.
Behandlingen ska sättas ut om svåra biverkningar fortfarande uppträder vid dosen 6 mg/kg/dygn.

Övriga försiktighetsåtgärder
Behandlingen ska sättas ut permanent vid njurtoxicitet, immunmedierad hemolytisk anemi (IMHA) och/eller anemi orsakad av utebliven återbildning samt om svår neutropeni och/eller svår diarré och/eller svåra kräkningar kvarstår efter dossänkning.

Hundar ska inte användas för avel under behandlingen.

**Sammanfattning av tröskelvärden för laboratorieanalyser som leder till kontraindikation eller behandlingsanpassning (avbrott, dossänkning eller utsättning)**

| **HANTERING AV LEVERTOXICITET (ALAT eller ASAT)** | | | |
|---|---|---|---|
| **Kontraindikation** | **Avbrott** | **Dossänkning** | **Utsättning** |
| > 3 ULN | > 3 ULN<br>(första gången) | > 3 ULN<br>(andra/tredje gången) | > 3 ULN<br>(fjärde gången) |
| **HANTERING AV NEUTROPENI (neutrofilantal)** | | | |
| **Kontraindikation** | **Avbrott** | **Dossänkning** | **Utsättning** |
| < 2 000/mm$^3$ | < 2 000/mm$^3$<br>(första gången) | < 2 000/mm$^3$<br>(andra/tredje gången) | < 2 000/mm$^3$<br>(fjärde gången) |
| **HANTERING AV PROTEINFÖRLUSTSYNDROM (albuminemi och/eller UPC)** | | | |
| **Kontraindikation** | **Avbrott** | **Dossänkning** | **Utsättning** |
| Albumin < 1 LLN<br>eller UPC > 2 | Albumin < 0,75 LLN<br>eller UPC >2<br>(första gången) | Ej relevant | Albumin < 0,75 LLN<br>eller UPC > 2<br>(andra gången) |
| **HANTERING AV HEMOLYTISK OCH ICKE REGENERATIV ANEMI (hemoglobin, bilirubin, haptoglobin, retikulocyter)** | | | |
| **Kontraindikation** | **Avbrott** | **Dossänkning** | **Utsättning** |
| Hemoglobin < 10 g/dl | Ej relevant | Ej relevant | Hemoglobin < 10 g/dl<br>och antingen<br>fritt bilirubin > 1,5 ULN<br>och haptoglobin<br>< 0,1 g/dl<br>eller retikulocyter<br>< 80 000/mm$^3$ |

**Särskilda försiktighetsåtgärder för personer som administrerar det veterinärmedicinska läkemedlet till djur**

Upprepad hudkontakt med masitinib kan inverka negativt på fertilitet och fosterutveckling hos kvinnor.
Den aktiva substansen i Masivet kan orsaka hudsensibilisering.

- Undvik kontakt med avföring, urin och uppkastningar från behandlade hundar.
- Använd skyddshandskar vid bortskaffande av uppkastningar, urin och avföring från behandlade hundar.
- Om brutna tabletter, uppkastningar, urin eller avföring från behandlade hundar kommer i kontakt med huden, skölj omedelbart med rikligt med vatten.

Den aktiva substansen i Masivet (masitinib) kan orsaka svår ögonirritation och ge svåra skador på ögonen.

- Undvik kontakt med ögonen.
- Se till att inte röra vid ögonen med händerna innan handskarna har tagits av och kasserats och händerna har tvättats noga.
- Om läkemedlet kommer i kontakt med ögonen, skölj omedelbart med rikligt med vatten.

Personer med känd överkänslighet mot masitinib ska inte hantera läkemedlet.

Vid oavsiktligt intag, uppsök genast läkare och visa bipacksedeln eller etiketten. Undvik att äta, dricka och röka vid behandling av hunden.

Barn ska inte vara i nära kontakt med behandlade hundar eller med avföring eller uppkastningar från behandlade hundar.

## 4.6 Biverkningar (frekvens och allvarlighetsgrad)

Mycket vanliga
- Lindriga till medelsvåra gastrointestinala reaktioner (diarré och kräkning) med en medelduration på cirka 21 respektive 9 dagar.
- Lindrig till medelsvår alopeci med en medelduration på cirka 26 dagar.

Vanliga
- Svår njurtoxicitet kan uppträda hos hundar som lider av njursjukdom när behandlingen inleds (inklusive högt blodkreatinin eller proteinuri).
- Medelsvår till svår anemi (aplastisk/hemolytisk) med en medelduration på cirka 7 dagar.
- Proteinförlustsyndrom (orsakat huvudsakligen av sänkt serumalbumin).
- Lindrig eller medelsvår neutropeni med en medelduration på cirka 24 dagar.
- Förhöjda aminotransferasvärden (ALAT eller ASAT) med en medelduration på cirka 29 dagar.

I avsnitt 4.5 beskrivs de särskilda åtgärder som ska vidtas om någon av de ovannämnda reaktionerna uppträder.

Andra vanliga biverkningar var i de flesta fall lindriga eller medelsvåra:
- Letargi och asteni med en medelduration på cirka 8 respektive 40 dagar.
- Minskad aptit eller anorexi med en medelduration på 45 respektive 18 dagar.
- Hosta (medelduration 23 dagar).
- Lymfadenopati (medelduration 47 dagar).
- Ödem (medelduration 7 dagar).
- Lipom (medelduration 53 dagar).

Förekomsten av biverkningar definieras enligt följande konvention:
- mycket vanliga (fler än 1 av 10 djur som uppvisar biverkningar under en behandlingsperiod)
- vanliga (fler än 1 men färre än 10 djur av 100 djur)

## 4.7 Användning under dräktighet, laktation eller äggläggning

Ska inte användas till dräktiga eller digivande tikar (se avsnitt 4.3). Laboratoriestudier på råtta har visat nedsatt fertilitet hos honor vid dosen 100 mg/kg/dygn samt embryotoxicitet och utvecklingstoxicitet vid doser över 30 mg/kg/dygn. Studier på kaniner visade dock varken embryotoxicitet eller utvecklingstoxicitet.

## 4.8 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

*In vitro*-tester med humana mikrosomer visar att samtidig behandling med substanser som metaboliseras av CYP450-isoformer kan leda till högre eller lägre plasmanivåer av antingen masitinib eller de andra substanserna. Inga motsvarande data för hundar finns tillgängliga. Därför bör försiktighet iakttas vid samtidig användning av masitinib och andra substanser.
Samtidig användning av andra substanser med en hög grad av proteinbindning kan innebära konkurrens med bindningen av masitinib och därför orsaka biverkningar.
Masivets effekt kan vara nedsatt hos hundar som tidigare har genomgått kemoterapi och/eller strålbehandling. Uppgifter saknas om potentiell korsresistens med andra cytostatika.

## 4.9 Dos och administreringssätt

För oral användning.

Den rekommenderade dosen är 12,5 mg/kg (med dosintervallet 11–14 mg/kg) en gång dagligen enligt tabellen nedan.

För hundar med en kroppsvikt under 15 kg är noggrann dosering inte alltid möjlig. Dessa hundar kan behandlas med antingen 50, 100 eller 150 mg, om det går att uppnå en måldos på 11–14 mg/kg kroppsvikt.

Tabletterna ska ges hela och får inte delas, brytas eller malas. Om hunden vägrar svälja en tablett efter att ha tuggat på den ska den brutna tabletten kasseras.
Tabletterna ska alltid ges på samma sätt, tillsammans med foder.

| **12,5 mg/kg kroppsvikt** | | **Antal tabletter per dag** | | | **Dos mg/kg** | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| **Hundens kroppsvikt i kg** | | **50 mg** | **-** | **150 mg** | **undre vikt-gräns** | **övre vikt-gräns** |
| > 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 | - |

Om hunden stöter upp eller kräks upp tabletten inom 10 minuter efter administreringen ska behandlingen upprepas. Om hunden stöter upp eller kräks upp tabletten mer än 10 minuter efter administreringen ska behandlingen inte upprepas.

Behandlingen ska ses över efter 4 till 6 veckor för bedömning av det initiala svaret.
Behandlingsdurationen beror på behandlingssvaret. Behandlingen ska fortgå om sjukdomen är stabil, dvs. vid statiskt, partiellt eller fullständigt tumörsvar, förutsatt att läkemedlet tolereras tillräckligt väl. Vid tumörprogression är det osannolikt att behandlingen lyckas, och den ska då ses över.

**Dossänkning samt avbrott i och utsättning av behandling**

Hundar ska övervakas noga och en professionell bedömning ska göras för att fastställa behovet av dossänkning om betydande biverkningar uppträder (se avsnitt 4.5). Dosen kan sänkas till 9 mg/kg kroppsvikt (intervall 7,5–10,5 mg/kg) eller till 6 mg/kg kroppsvikt (intervall 4,5–7,5 mg/kg) enligt tabellerna nedan.

Under kliniska studier sänktes dygnsdosen på grund av biverkningar för cirka 16 % av de hundar som behandlades, i de flesta fall på grund av transaminasförhöjning.

**9 mg** per kg kroppsvikt en gång dagligen enligt tabellen nedan.

| | | Antal tabletter per dag | | | Dos mg/kg | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| **Hundens kroppsvikt i kg** | | **50 mg** | **-** | **150 mg** | **undre viktgräns** | **övre viktgräns** |
| > 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** per kg kroppsvikt en gång dagligen enligt tabellen nedan.

| | | Antal tabletter per dag | | | Dos mg/kg | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| **Hundens kroppsvikt i kg** | | **50 mg** | **-** | **150 mg** | **undre viktgräns** | **övre viktgräns** |
| > 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 Överdosering (symtom, akuta åtgärder, motgift) (om nödvändigt)

Den rekommenderade dygnsdosen på 12,5 mg/kg kroppsvikt motsvarar den maximala tolererade dosen (MTD), som är härledd från toxicitetsstudier med upprepad dosering på friska hundar (beaglar).

Symtom på överdosering observerades vid toxicitetsstudier på friska hundar som behandlades i 39 veckor med cirka dubbel rekommenderad dos (25 mg masitinib), i 13 veckor och 4 veckor med cirka tre gånger rekommenderad dos (41,7 mg masitinib) och i 4 veckor med cirka 10 gånger rekommenderad dos (125 mg masitinib). De främsta målorganen för toxicitet hos hundar är mag-tarmkanalen och det hematopoetiska systemet samt njurar och lever.

Vid biverkningar efter överdosering ska behandlingen avbrytas tills symtomen har upphört och sedan återtas med rekommenderad terapeutisk dos.

## 4.11 Karenstid

Ej relevant.

## 5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

Farmakoterapeutisk grupp: Protein-tyrosinkinashämmare,
ATCvet-kod: QL01XE90

### 5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Masitinib är en protein-tyrosinkinashämmare som *in vitro* ger en potent och selektiv hämning av den muterade formen av c-Kit-receptorn via juxtamembrandomänen. Masitinib hämmar även PDGF-receptorn och FGFR3-receptorn.

I den pivotala kliniska fältstudien randomiserades hundar av olika raser i åldrarna 2 till 17 år till behandling med Masivet i dosen 12,5 mg/kg eller till placebobehandling. Hos hundar med icke resekterbara mastcellstumörer, grad II eller III, vilka uttryckte en muterad c-KIT-tyrosinkinasreceptor gav behandling med Masivet en signifikant längre tid till tumörprogression (TTP), med ett medianvärde på 241 dagar jämfört med 83 dagar med placebobehandling. Svaret på masitinib-behandling uttrycktes som stabil sjukdom, dvs. statiskt, partiellt eller fullständigt tumörsvar.

Masitinib-behandling ska endast användas till hundar med icke resekerbara mastcellstumörer som uttrycker den muterade c-KIT-tyrosinkinasreceptorn. Förekomst av en muterad c-KIT-tyrosinkinasreceptor måste bekräftas före behandling.

### 5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Efter oral administrering till hundar av dosen 11,2 mg (±0,5 mg) per kg kroppsvikt absorberas masitinib snabbt, och tiden till maximal koncentration ($T_{max}$) är cirka 2 timmar. Halveringstiden för eliminering (t½) är cirka 3–6 timmar. Masitinib är till cirka 93 % bundet till plasmaproteiner.

Masitinib metaboliseras huvudsakligen genom N-dealkylering. Masitinib utsöndras i gallan.

## 6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

### 6.1 Förteckning över hjälpämnen

Cellulosa, mikrokristallin
Povidon K30
Svinleverpulver
Krospovidon
Magnesiumstearat

Tablettdragering:
Makrogol 3350
Polyvinylalkohol
Talk
Titandioxid (E171)
Paraorange FCF Aluminium Lake (E110)

### 6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

### 6.3 Hållbarhet

Det veterinärmedicinska läkemedlets hållbarhet i oöppnad förpackning: 3 år

### 6.4. Särskilda förvaringsanvisningar

Tillslut flaskan väl.

### 6.5 Inre förpackning (förpackningstyp och material)

Vit HDPE-burk försluten med termofilm och med barnsäkert lock.
30 ml burk med 30 Masivet 50 mg filmdragerade tabletter.
40 ml burk med 30 Masivet 50 mg filmdragerade tabletter.
60 ml burk med 30 Masivet 150 mg filmdragerade tabletter.

### 6.6 Särskilda försiktighetsåtgärder för destruktion av ej använt veterinärmedicinskt läkemedel eller avfall efter användningen

Ej använt veterinärmedicinskt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

## 7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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

## 8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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

## 9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för första godkännande: 17/11/2008

## 10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

Utförlig information om detta veterinärmedicinska läkemedel finns tillgänglig på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats http://www.ema.europa.eu.

## FÖRBUD MOT FÖRSÄLJNING, TILLHANDAHÅLLANDE OCH/ELLER ANVÄNDNING

Ej relevant.