

OBSAH

1. Mastocyty	3
1.1. Popis onemocnění	3
1.1.1 U psů	3
1.1.2 U koček	3
1.2. Predisponovaná plemena psů	3
1.3. Příznaky	3
1.4. Diagnostika	4
1.4.1 Grading mastocytomu	4
1.4.2 Staging mastocytomu	5
1.5. Léčba a prognóza	5
1.6. Mastocyty z hlediska molekulárních a buněčných mechanismů	6
2. Masivet®, cílená terapie mastocytomu	7
2.1. Masivet® je inhibitor tyrozinkinázy	7
2.2. Hlavní proteinové tyrozinkinázy zasažené Masivetem®	8
2.2.1 C-Kit (CD117) - receptor faktoru kmenových buněk.....	9
2.2.2 Cytoplazmatická kináza Lyn	10
2.2.3 Receptory trombocytárního růstového faktoru (PDGF –platelet derived growth factor)	11
2.3. Masivet® má antimetastatický účinek	12
2.4. Mastocyty jsou hlavním místem působení Masivetu®	13
2.4.1 Popis mastocytů	13
2.4.2 Masivet® inhibuje degranulaci mastocytů	16
2.4.3 Masivet® moduluje zánětlivé a imunitní reakce	16
2.5. Souhrn/závěr	17
3. Absorpce, distribuce, metabolismus a exkrece Masivetu®	18
3.1. Absorpce/distribuce	18
3.2. Interakce s plazmatickými proteiny	18
3.3. Interakce s P-glykoproteinem	18
3.4. Exkrece	18
3.5. Metabolismus	19
4. Účinnost Masivetu® při léčbě mastocytomů grade 2/3	20
4.1. Výsledky ústředního klinického pokusu	20
4.1.1 Plán pokusu	20
4.1.2 Souhrn hlavních výsledků	21
5. Bezpečnostní profil Masivetu®	27

5.1. Údaje o klinické bezpečnosti na základě ústředního klinického pokusu	27
5.2. Údaje o preklinické toxicitě	27
6. Použití Masivetu®	28
6.1. Indikace	28
6.2. Dávkování a způsob podání	28
6.2.1. Doporučená léčebná dávka	28
6.2.2. Pravidla pro stanovení dávky	29
6.2.3. Kontraindikace/varování	31
7. Literatura	34
7.1. Publikace o masitinibu	34
7.2. Ostatní literatura	35
8. Souhrn vlastností produktu	37

1. MASTOCYTOMY

1.1. POPIS ONEMOCNĚNÍ

1.1.1. U PSŮ

Mastocytomy jsou nejčastějšími zhoubnými kožními nádory u psů. Představují 16 – 21% všech kožních nádorů. Chování a progrese mastocytomů jsou velmi různorodé. Mohou to být dobře diferencované a pomalu rostoucí nádory s nízkým metastatickým potenciálem, ale také nediferencované agresivní tumory metastazující do lokálních mízních uzlin, jater, sleziny a kostní dřevě.

1.1.2. U KOČEK

U koček byly rozpoznány dva typy mastocytomu; typ podobný mastocytomu u psů a histiocytární typ, který má podobu podkožních uzlů. Kožní mastocytomy jsou obvykle lokalizovány na hlavě nebo na trupu. U koček bývá častěji než u psů postižen trávicí trakt a slezina; primární výskyt ve slezině nebo ve střevě představuje u koček až 50% všech případů. V trávicím traktu se mastocytomy nejčastěji nacházejí v *tunica muscularis* tenkého střeva, ale mohou se vyskytovat i v tlustém střevě. U koček jsou mastocytomy třetím nejčastějším typem střevního nádoru, po lymfomu a adenokarcinomu.

1.2. PREDISPONOVANÁ PLEMENA PSŮ

Ačkoli nejsou mastocytomy výhradním problémem určitých plemen, u následujících se vyskytují častěji:

Boxer	Bostonský teriér	Pointr
Buldog	Zlatý retrívr	Skotský teriér
Baset	Labrador retrívr	Mops
Výmarský ohař	Bígl	Rhodézský ridgeback
	Německý krátkosrstý ohař	

1.3. PŘÍZNAKY

Vzhled mastocytomu může být různý, například nodule podobný bradavici, měkká podkožní bulka podobná benignímu lipomu nebo kožní masa s ulcerací. Bulky by měly být vyšetřeny pomocí tenkojehelné aspirační biopsie: palpáce nebo adspekce není dostatečná. Většina mastocytomů jsou malé, vyvýšené uzlíky na kůži, mohou být alopetické, ulcerované nebo svědivé. Obvykle jsou solitérní, ale mohou být také mnohočetné.

Manipulace s tumorem může vést k jeho zarudnutí a zduření následkem uvolnění enzymů z mastocytárních granúl (Darierův příznak). Může být prodloužena lokální krvácivost. Pokud se jedná o vysoce maligní formu, může k příznakům patřit také anorexie, zvracení, průjem a anémie. Přítomnost těchto příznaků obvykle znamená rozsev mastocytů po těle. Jestliže dojde najednou k vyplavení velkého množství histaminu, může to mít za následek ulcerace žaludku a duodena (vyskytují se až v 25% případů), nebo diseminovanou intravaskulární koagulaci. Dojde-li k metastázám, postihují obvykle játra, slezinu, mízní uzliny a kostní dřevě.

Psi postižení mastocytomem (se svolením ONCOVET, Francie)



1.4. DIAGNOSTIKA

1.4.1 GRADING MASTOCYTOMU

Grading je stanovení stupně ztráty podobnosti nádoru s původní tkání (*pozn. překladatele*). Tenkojehlená aspirační biopsie obvykle prokáže velké množství mastocytů. To je dostatečné pro vyslovení diagnózy mastocytomu, ačkoli málo diferencované mastocyty mohou mít nízký počet granul a proto je někdy obtížné je rozpoznat. Buňky mají střední velikost a granula mastocytů se metodou Romanowsky barví modře až tmavě nachově.

Pro stanovení **gradu** nádoru je nutná chirurgická biopsie. **Grade** se hodnotí podle toho, jak jsou mastocyty diferencované, jaká je jejich mitotická aktivita, lokalizace v kůži, invazivnost a přítomnost zánětu nebo nekrózy.

Grade I	Dobře diferencované a zralé buňky s malou metastatickou aktivitou
Grade II	Středně diferencované buňky s lokální invazivitou a mírně aktivním chováním
Grade III	Nediferencované, nezralé buňky s vysokým metastatickým potenciálem

Veterinární patologové se však liší ve svých názorech na hodnocení **gradingu** (zvláště u Grade II) mastocytomů, protože kritéria jsou dosti nepřesná.

Pro lepší monitoring proliferativní aktivity v bioptickém vzorku se používá hodnocení podle indexu Ki-67. Protein Ki-67 je buněčný marker proliferace – vyšší index Ki-67 znamená proliferativnější tumor. Práh je definován různě, podle použité metody. Mastocytomy, které mají hodnoty indexu pod stanoveným prahem, mají lepší prognózu.

1.4.2. STAGING MASTOCYTOMU

Staging je stanovení klinické pokročilosti onemocnění (*pozn. překladatele*).

Pro správný **staging** může být nezbytné přikročit k rentgenovému vyšetření, sonografickému vyšetření, biopsii mízních uzlin, kostní dřeni nebo dalších orgánů. **Staging** nádorového onemocnění je následující:

Stage I	Jednotlivý kožní nádor bez postižení mízních uzlin
Stage II	Jednotlivý kožní nádor s postižením lokálních mízních uzlin
Stage III	Mnohočetný kožní nádor nebo velký nádor zasahující hluboké kožní vrstvy s postižením nebo bez postižení mízních uzlin
Stage IV	Nádor s metastázami ve slezině, játrech, kostní dřeni nebo s přítomností mastocytů v krevním oběhu.

1.5. LÉČBA A PROGNÓZA

Mastocytomy Grade I nebo Grade II, nebo takové, které lze zcela vyjmout, mají dobrou prognózu bez doplňkové léčby. Jedna ze studií prokázala, že 23% neúplně vyjmutých nádorů Grade II, má lokální rekurenci. Všechny mastocytomy v trávicím traktu, na chodidlech nebo na čenichu mají opatrnou prognózu. Dříve se nádory ve slabinách a na perineu považovaly za závažnější a s horší prognózou než ty, které se nacházely na bocích trupu. Dnes se tomu již nepřikládá význam. Horší prognózu mají nádory, které se šíří do mízních uzlin nebo jiných tělesných orgánů. U psů s mastocytózou (přítomnost mastocytů v krevním oběhu) nebo s tumorem Grade III, má konvenční terapie obvykle špatné výsledky. Prognózu lze stanovit s pomocí barvení AgNOR v histologických nebo cytologických vzorcích.

Pokud je možné chirurgické odstranění mastocytomu, je to léčebnou metodou volby. Před zákrokem je vhodné aplikovat antihistaminika, aby se zmírnil dopad histaminu, uvolněného z nádoru. Nádor musí být odebrán se širokým okolím (2-3 cm), protože má tendenci šířit se i za viditelné okraje nádoru.

Pokud není chirurgické odstranění nádoru možné, mohou být lokální mastocytomy léčeny ozařováním. U diseminované formy lze použít chemoterapii. Nejčastěji se aplikují vinblastin a lomustin. Účinnost obvykle nepřesahuje 40%. Vzhledem k tomu, že nejsou k dispozici studie s placebovou kontrolou, nelze dostatečně zhodnotit dlouhodobý efekt chemoterapie. Ve většině případů platí, že chemoterapie tlumí proliferaci buněk, a to jak nádorových, tak i normálních. To vede k četným nežádoucím účinkům, které se týkají zejména rychle se dělících buněk – krevní buňky a buňky trávicího traktu.

Masivet® představuje špičkovou technologii v léčbě mastocytomů.

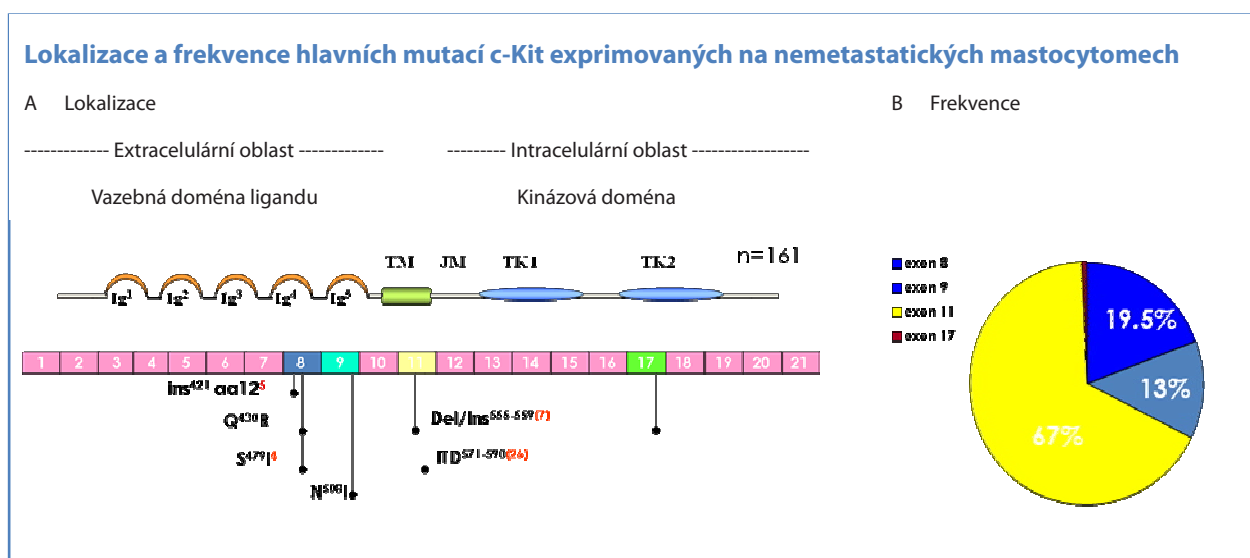
Poprvé v historii je možné přesně zasáhnout buňky, které jsou odpovědné za proliferaci tohoto potenciálně agresivního tumoru. Na rozdíl od nescifických chemoterapeutik účinkuje Masivet® přímo na tyrozinkinázu, která je odpovědná za deregulaci buněčné proliferace. Masivet® je proto neocenitelným řešením, jak zasáhnout nádor v jeho původu. Je velmi účinný nejen proti samotnému nádoru, ale také proti jeho metastázám a budoucí rekurenci nádoru.

Masivet® má snadné použití, používá se jednou denně perorálně.

1.6. MASTOCYTOMY Z HLEDISKA MOLEKULÁRNÍCH A BUNĚČNÝCH MECHANISMŮ

Mastocytomy vznikají nekontrolovatelným množením neoplastických mastocytů. Na proliferaci se podílejí také normální mastocyty. Ty jsou v první fázi do místa nádoru přitahovány díky mediátorům uvolněným z nádorových mastocytů a později se na růstu a symptomech mastocytomu podílejí produkcí vlastních mediátorů. Proliferace a přežívání mastocytů je řízena prostřednictvím c-Kit, receptoru pro faktor kmenových buněk (SCF – stem cell factor). C-Kit je receptor, přes který řídí tyrozinkináza fyziologické funkce mastocytu.

Ve 30% případů (v souladu s vědeckou literaturou) exprimují¹ nádorové mastocyty mutovanou izoformu c-Kit. Zatímco aktivace přirozeného typu c-Kitu závisí na vazbě se SCF, většina mutovaných izoform je konstitučně aktivní; znamená to, že nejsou na vazbě se SCF závislé. Výsledkem je to, že proliferace a přežívání mastocytů s mutovanou izoformou c-Kit není řízena růstovými faktory. Tyto buňky se mohou aktivovat, migrovat, množit se a přežít mimo normální metabolismus a kontrolní mechanismy, a proto vzniká nádor. Tyto tumory jsou známé svou vyšší agresivitou.



V 70% případů exprimují nádorové mastocyty přirozenou izoformu c-Kit. Přesný onkogenní stimul ke vzniku mastocytomu s přirozenou izoformou c-Kit ještě nebyl objasněn. V těchto případech může c-Kit stále řídit proliferaci a/nebo přežívání buňky a/nebo aktivaci.

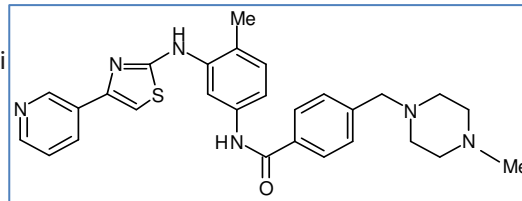
¹) exprimovat – vytlačovat, přeneseně i vyjadřovat

2. MASIVET®, CÍLENÁ TERAPIE MASTOCYTOMU

2.1. MASIVET® JE INHIBITOR TYROZINKINÁZY

Účinnou látkou Masivetu® je **masitinib**.

Masitinib je 2-amino-4-aryl-thiazole o molekulové hmotnosti 498,66 Da. Patří do skupiny tyrozinkinázových inhibitorů.



Co je tyrozinkináza?

Proteinové tyrozinkinázy (PTK) tvoří velkou a různorodou skupinu, která se vyskytuje pouze u mnohobuněčných živočichů (Metazoa). Bylo identifikováno 90 členů této skupiny. Jejich hlavní funkce souvisejí s regulací aspektů vyplývajících z mnohobuněčnosti organismu. Signály, které si buňky navzájem předávají a které souvisejí s růstem, diferenciací, adhezí, motilitou a odumíráním buněk, jsou mnohdy předávány prostřednictvím tyrozinkináz. Historicky jsou tyrozinkinázy považovány za prototyp onkogenů podílejících se na většině malignit v humánní medicíně; jsou klíčovým regulátorem všech aspektů neoplazií – proliferace, invaze, angiogeneze a metastáz. Prakticky přes 70% všech známých onkogenů a proto-onkogenů patří mezi tyrozinkinázy. Řada tyrozinkinázových receptorů se podílí na onkogenezi buď mutací genů, translokací chromozomů nebo prostě nadměrnou expresí. Ve všech případech je výsledkem hyperaktivita kináz, které udělají abnormální a neregulovaný stimul nádorovým buňkám, který není závislý na ligandové vazbě na receptor.

Proteinové tyrozinkinázy se dělí na dvě třídy:

- Transmembránový tyrozinkinázový receptor

V současné době je známo 58 tyrozinkinázových receptorů (RTK), které se rozdělují na 20 podskupin.

Hrají klíčovou roli v různých buněčných aktivitách včetně růstu, diferenciaci, metabolismu, adheze, motility a buněčné smrti. RTK je složený z extracelulární domény, která je schopná vázat specifický ligand, transmembránové domény a intracelulární katalytické domény, která váže a fosforyluje určité substráty.

Navázání ligandu zahájí kaskádu reakcí, které prostřednictvím fosforylace intracelulárních proteinů nakonec převedou extracelulární signál k jádru a způsobí změny v expresi genů. Vedle toho může fosforylace proteinů cytosolu vyvolat modifikace cytoskeletu.

- Cytoplazmatické nereceptorové tyrozinkinázy

U lidí je 32 cytoplazmatických PTK. První identifikovanou nereceptorovou tyrozinkinázou byl *v-src* onkogenní protein. Většina živočišných buněk obsahuje jednu nebo více tyrozinkináz ze skupiny *Src*. Virus sarkomatózy drůbeže nese mutovanou verzi normálního buněčného *Src* genu. Tento mutovaný *v-src* gen ztratil normální vestavěnou inhibiční enzymatické aktivity, která je pro normální buněčné *SRC* (*c-src*) geny charakteristická. Členové skupiny *SRC* regulují řadu buněčných funkcí. Například antigenový receptor T-lymfocytů předává do buňky signál pomocí aktivace *Lck* a *Fyn*, dvou proteinů, strukturálně podobných *Src*.

2.2. HLAVNÍ PROTEINOVÉ TYROZINKINÁZY ZASAŽENÉ MASIVETEM®

Masitinib specificky zasahuje tyrozinkinázové receptory c-Kit (přirozenou formu a mutace na exonech 8,9 a 11), receptory trombocytárního růstového faktoru (PDGFR α a β) a intracelulární kinázy Lyn, Fyn a Lck.

Tyrozinkinázy zasažené Masivetem®

HLAVNÍ CÍLOVÁ MÍSTA	
Tyrozinkinázové receptory	
c-Kit psů	
d Kit WT	++
d Kit EC exon 8	+++
d Kit EC exon 9	++
d Kit JM exon 11	+++
Humánní c-Kit	
h Kit WT	++
h Kit EC exon 9	++
h Kit EC exon 8	++
h Kit JM exon 11	+++
h Kit TK1 exon 13	+++
h Kit TK2 exon 17	-
Myší c-Kit	
m Kit WT	++
m Kit JM exon11	+++
PDGF receptory	
FIP1L1-PDGFR α	+++
PDGFR α WT	++
PDGFR β WT	+++
Cytoplazmatické kinázy	
LynB	++
Fyn	++
Lck	+++

CÍLOVÁ MÍSTA S NÍZKOU AFINITOU	
Tyrozinkinázové receptory	
fms*	+
FGFR3 WT	+
FGFR3 K650E	+
Cytoplazmatické kinázy	
SYK	+
SRC	+
p210 Bcr-Abl	-

NEZASAHOVANÁ MÍSTA	
Tyrozinkinázové receptory	
FGFR1 WT EGFR/ErbB1/HER1 FLT3/Fli2 (WT, ITD, D835V) RET, TRKB, Interleukin 3 receptor GM-CSF receptor, VEGF receptory 1 and 2 MET, IGF1 receptor	-
Cytoplazmatické kinázy	
Abl1, Tel-Abl Tel-JaK1, Tel-JaK2, Tel-JaK3, PIM1, AKT1, PKC- α , BTK, BMX	-

+++ velmi silná inhibice; ++ silná inhibice; + slabá inhibice;

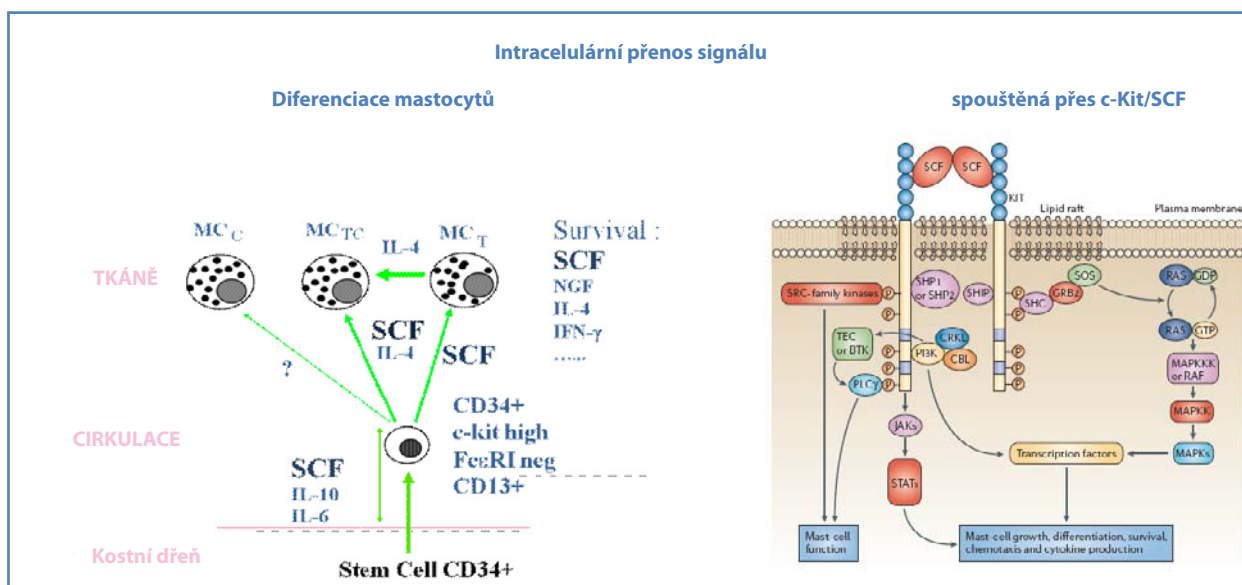
- v terapeutických koncentracích nevýznamná inhibice.

2.2.1 C-KIT (CD117) - RECEPTOR FAKTORU KMENOVÝCH BUNĚK

C-Kit je receptor hematopoetického růstového faktoru s vnitřní tyrozinkinázovou aktivitou. Jeho ligandem je faktor kmenových buněk (SCF), nazývaný také růstový faktor mastocytů.

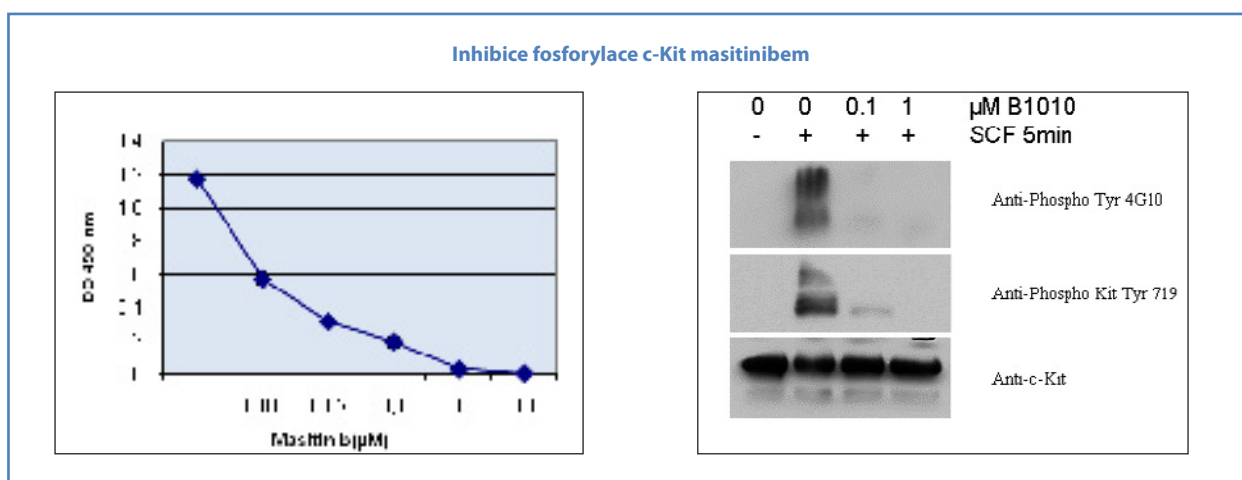
C-Kit je hlavním receptorem v regulaci mastocytů.

C-Kit reguluje proliferaci a diferenciaci mastocytárních prekurzorů, migraci mastocytů do tkání a jejich přežívání. Jeho aktivace prostřednictvím SCF, nebo abnormální aktivace bez mediátoru, řídí následující funkce mastocytů: růst, diferenciaci, přežívání, chemotaxi a produkci a uvolňování četných cytokinů. Stimulace **c-Kit** může vést k nadměrné aktivaci mastocytů, která způsobí zánětlivou a alergickou reakci. Mimo to působí signalizace c-Kit synergicky s aktivací IgE receptorů, která vede k uvolnění mediátorů a cytokinů alergické a zánětlivé reakce.



Masivet® brání fosforylaci c-Kit.

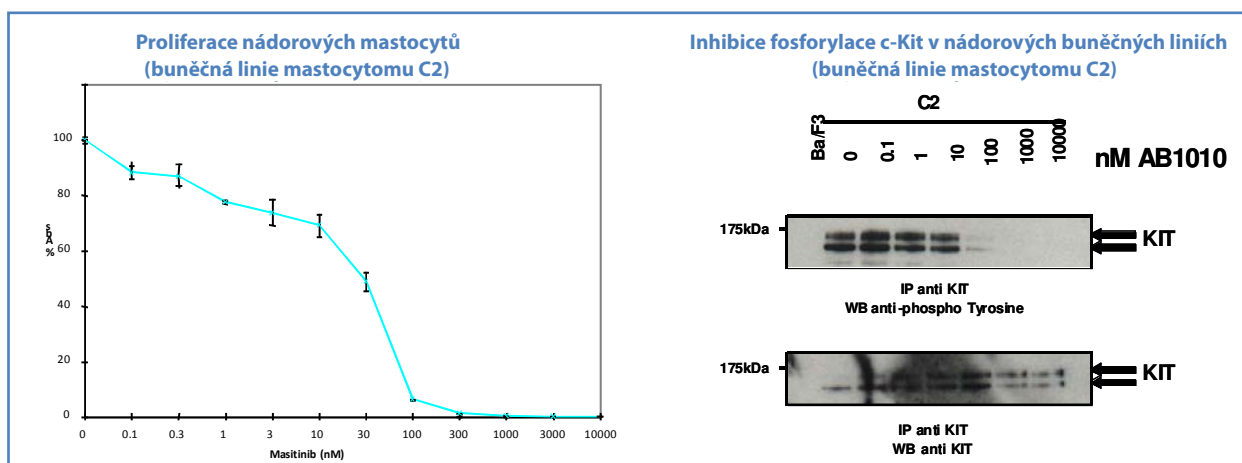
Masivet® silně inhibuje fosforylaci různých isoformů **c-Kit**, včetně přirozené formy **c-Kit** a konstitučně aktivních isoformů s mutací extracelulární domény (exony 8 a 9) nebo juxtamembránové domény (exon 11), které se v mastocytomech běžně nacházejí.



Masivet® brání proliferaci nádorových mastocytů.

Na onkogenním fenotypu nádorových mastocytů se podílí aberantní² **c-Kit** v mutovaných receptorech. Masivet® má vysokou afinitu k nejčastěji se vyskytujícím izoformám **c-Kit** v mastocytomech. Navíc může mít Masivet® inhibiční účinek i na mastocytomy, které neobsahují mutovaný **c-Kit**, pokud jsou ovšem ještě závislé na jeho signalizaci k proliferaci.

Masivet® brání proliferaci nádorových mastocytů, která je závislá na c-Kit.



Masivet® inhibuje signální funkci c-Kit a proto vykazuje přímou antiproliferativní a pro-apoptickou³ účinnost na nádorové mastocyty.

2.2.2 CYTOPLAZMATICKÁ KINÁZA LYN

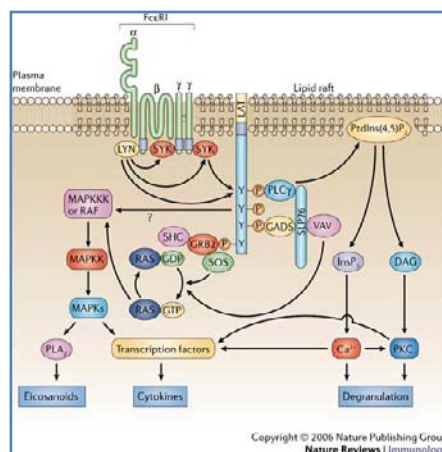
Lyn patří do skupiny Src proteinových tyrozin kináz (PTK). Je exprimována především na hematopoetických a nervových buňkách. Na různých typech hematopoetických buněk je **Lyn** hlavním enzymem pro regulaci buněčné aktivity.

Lyn je hlavním regulátorem aktivity mastocytů pomocí IgE.

Myši, které mají homozygotně porušený lokus pro **Lyn** vykazují abnormality ve vývoji B-lymfocytů a ve funkci mastocytů. Z toho vyplývá, že **Lyn** iniciuje cesty, které jsou synergické s **Fyn** (což je další ze skupiny Src-kináz) a vedou k degranulaci mastocytů.

Lyn je nadměrně vyjádřena u určitých forem nádorů.

Vedle aktivity mastocytů se **Lyn** může podílet na onkogenezi různých nádorů – prodlužuje životnost buněk, zvyšuje proliferaci nebo rezistenci k léčivům, a to jako primární kináza nebo v součinnosti s dalšími onkogenními kinázami. Příkladem je humánní chronická myeloidní leukemie (CML) s translokací na chromozómu t(9;22); ta vede k hyperexpresi Abl a chronické lymfocytární leukemii. **Lyn** může mít také klíčový význam pro vznik metastáz.



2) aberantní – odchýlný

3) apoptóza – zánik buňky, resp. programovaná smrt buňky, která je odlišná od její nekrózy a není provázena zánětlivou reakcí. V podstatě se jedná o fyziologický děj, který je organizovaný a přísně regulovaný.

Lyn je spojena s určitými formami tyrozinkinázové rezistence.

Lyn reguluje přežívání a odpověď humánních CML buněk na inhibici BCR-ABL-kinázou. Mezi CML liniemi citlivými a rezistentními na imatinib byly shledány rozdíly v regulaci kinázou **Lyn**. U imatinib-rezistentních pacientů léčba imatinibem sice v buňkách blokovala BCR-ABL signalizaci, ale nepotlačovala fosforylaci **Lyn**. Perzistentní aktivace kinázy **Lyn** není spojena s její mutací, ale spíše s amplifikací⁴ genomu a následně nadměrné tvorby a vyjádření **Lyn**.

Schopnost blokovat kinázy c-Kit, Lyn a v menší míře také Fyn činí Masivet® ideálním lékem pro inaktivaci mastocytů. Jeho inhibiční působení na kinázu Lyn je potenciální ochranou před metastázami a lékovou rezistencí.

2.2.3 RECEPTORY TROMBOCYTÁRNÍHO RŮSTOVÉHO FAKTORU (PDGF – PLATELET DERIVED GROWTH FACTOR)

PDGFR jsou transmembránové receptory tyrozinkináz zúčastněné v regulaci buněčného růstu, přežívání, reorganizaci aktinu a migraci buněk.

PDGF a jejich receptory jsou hlavními regulátory angiogeneze⁵ v tumorech a intersticiálního tlaku v tumorech.

PDGF a s nimi související tyrozinkinázové receptory α - a β - jsou zapojeny do četných dějů spojených s nádorovým bujením: autokrinní⁶ stimulace růstu nádorových buněk, stimulace angiogeneze v tumoru a regulace fibroblastů v tumoru. Díky soudobému vývoji klinicky použitelných antagonistů PDGF se zvýšil zájem o PDGF receptory jako cílové místo protinádorových léků.

Signalizace apokrinního PDGF receptoru se objevuje u určitých malignit s mutacemi PDGF nebo PDGF receptorů, například u dermatofibrosarkomu protuberans, gastrointestinálních stromálních tumorů a lymfomů T-buněk.

Narušení signalační cesty PDGF u mastocytomů nebyl věnován přímý výzkum. Předběžné údaje však naznačují, že PDGF může plnit funkci chemoatraktantu, který přitahuje normální mastocyty do místa neovaskularizace.

PDGF má v regulaci nádorové angiogeneze a nádorových fibroblastů komplexní úlohu a zřejmě se podílí na patogenezi většiny tuhých nádorů. V oblasti angiogeneze se nové studie zaměřily primárně na význam signalizace PDGF receptorů pro tvorbu pericytů⁷. PDGF receptory ve stromatu nádoru jsou také zajímavým cílem pro některá léčiva, jelikož regulují intersticiální tlak v tumoru, transvaskulární transport a vychytávání léků tumorem. V důsledku lze říci, že lepší poznání úlohy PDGF signalizace v biologii nádoru a rozpoznání antagonistů PDGF umožnilo další vývoj těchto antagonistů jako nových protinádorových léků.

Masivet® inhibuje fosforylaci PDGF receptorů α a β a také buněčnou proliferaci závislou na PDGF.

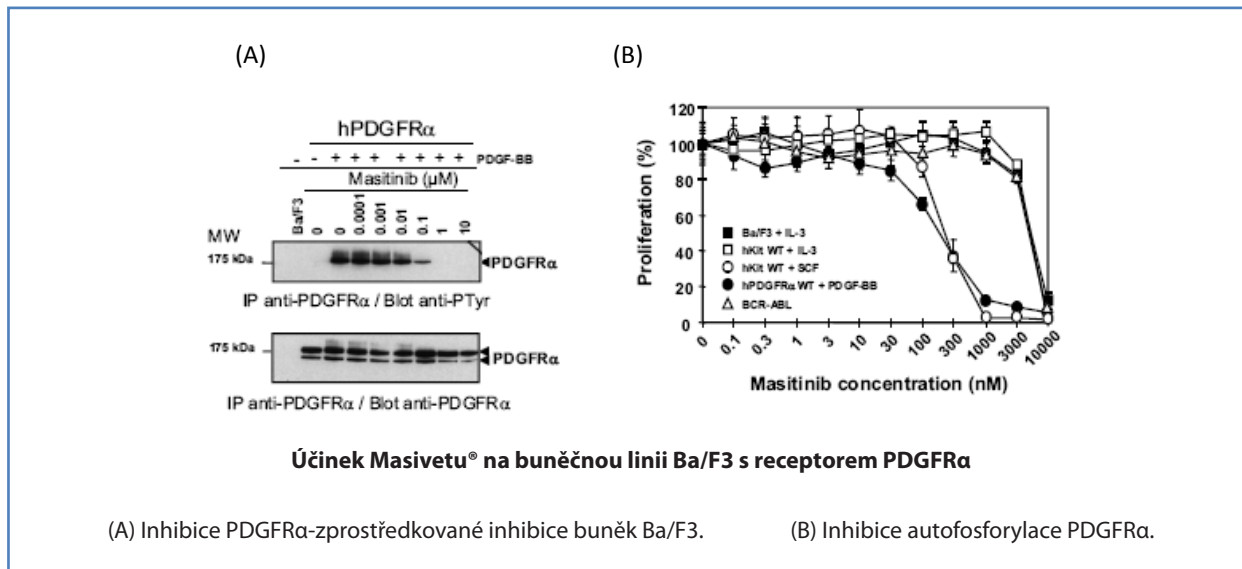
Aktivní složka Masivetu® - masitinib je schopná zablokováním kinázové aktivity receptorů PDGF inhibovat v terapeutických koncentracích buněčnou proliferaci závislou na PDGF.

4) angiogeneze – vznik a růst nových krevních cév (novotvorba cév)

5) amplifikace – zvětšení, zesílení, (rozmnožení)

6) autokrinní – způsob vylučování sekrece látek buňkou, při němž vyloučená látka zpětně ovlivňuje buňku samu, tj. působí zpětně na receptory na téže buňce. Uplatňuje se pravděpodobně např. u některých nádorů, jejichž buňky takto stimulují samy sebe k růstu a množení produkcí růstových faktorů autostimulace nádorových buněk.

7) pericyty – buňky s četnými výběžky obklopující krevní kapiláry. Funkce pericytů nejsou zcela poznány, svou kontrakcí působí na průsvit kapiláry. Důležité jsou zřejmě vzájemné interakce s endotelem, snad se podílejí na fagocytóze (syn. Rougetovy buňky).

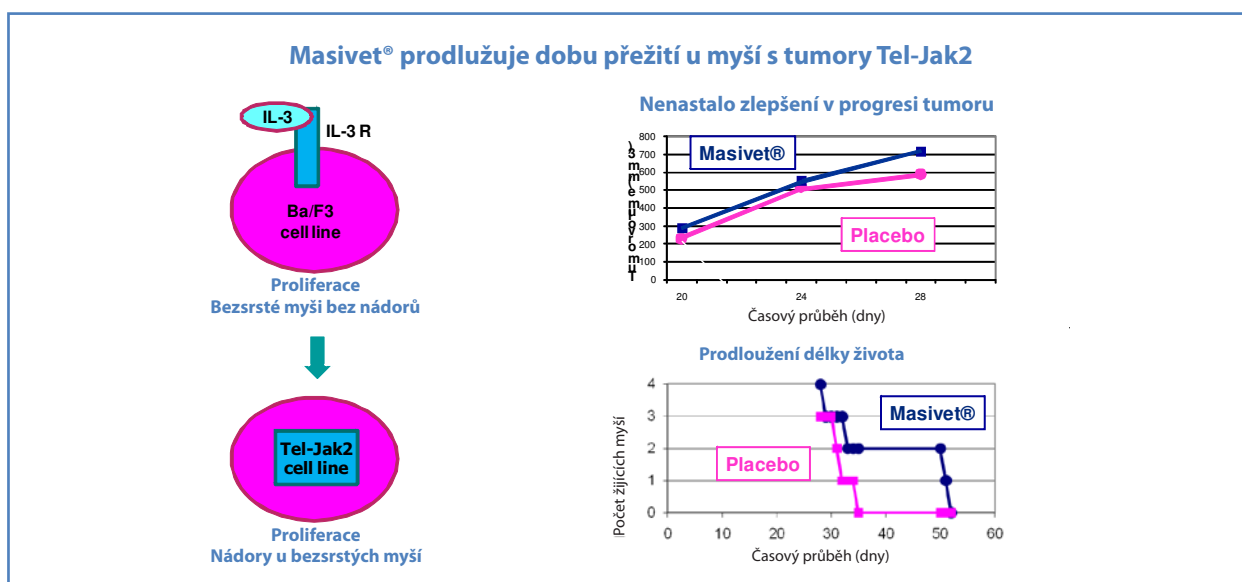


Inhibice aktivity PDGFR kinázy Masivetem® může mít přímý vliv na zastavení růstu nádorových buněk a jejich apoptózu. Je tomu tak v případě, že receptor PDGF je konstitučně aktivní a/nebo prostřednictvím redukce angiogeneze a/nebo prostřednictvím zvýšení citlivosti nádoru vůči chemoterapii.

2.3. MASIVET® MÁ ANTIMETASTATICKÝ ÚČINEK

Kromě přímého efektu na proliferaci nádorových mastocytů může Masivet® zlepšit stav pacienta i prevencí dalších nádorových procesů, jako jsou metastázy.

Ačkoli nemá Masivet® žádný rozpoznatelný vliv na proliferaci tumorů Tel-Jak2, prodloužil u myši s těmito tumory délku jejich života. Z toho lze usoudit, že Masivet® zabraňuje šíření metastáz.



Ve studii, která zahrnovala 202 psů s mastocytomem, byl také pozorován antimetastatický účinek Masivetu®. Z údajů o metastázách v klinické části publikace (4.1.2) vyplývá, že počet psů s metastázami byl významně nižší, pokud byli léčeni Masivetem®, nehledě na to, jaký měl lék účinek na primární nádor.

Tato vlastnost by mohla být vysvětlena inhibicí cesty Lyn/FAK, PDGF a zastavením uvolňování mastocytových mediátorů včetně metaloproteáz, angiogenních faktorů, chemokinů a cytokinů.

2.4. MASTOCYTY JSOU HLAVNÍM MÍSTEM PŮSOBNÍ MASIVETU®

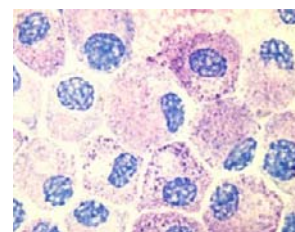
2.4.1 POPIS MASTOCYTŮ

Původ a klasifikace mastocytů

Mastocyty jsou součástí imunitního systému. Jsou podobné bazofilním granulocytům. Jejich prekursorů mají původ v kostní dřeni a cestují do různých periferních tkání. Tam za působení cytokinů, zvláště SCF, diferencují do zralých mastocytů s fenotypem CD34+, c-Kit+ a CD13+.

Mastocyty jsou přítomné ve většině dobře prokrvených tkání. Shromažďují se zejména na rozhraní vnějšího a vnitřního prostředí, jako je kůže, sliznice dýchacího a trávicího traktu, dutina ústní, spojivka a nosní dutina. Jsou schopné velmi rychle reagovat na stimul produkci četných mediátorů.

Morfologie mastocytů

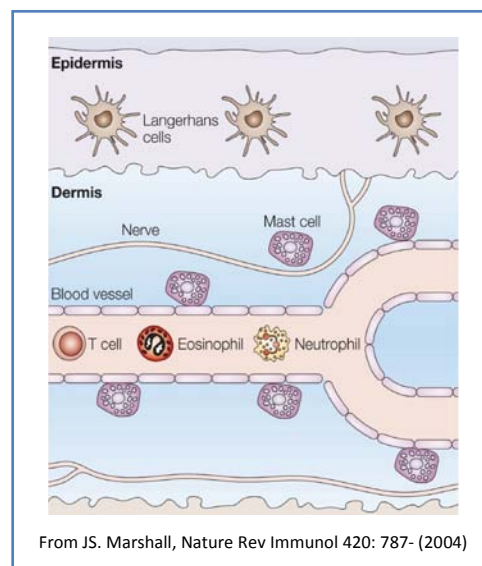


Fyziologie mastocytů

Mastocyty obsahují četná bazofilní cytoplazmatická granula, která jsou bohatá na chemické mediátory. Bylo zjištěno, že se tato granula mohou stěhovat do sousedních buněk imunitního systému a do neuronů procesem transgranulace přes pseudopodia.

Mezi tyto mediátory a cytokiny patří:

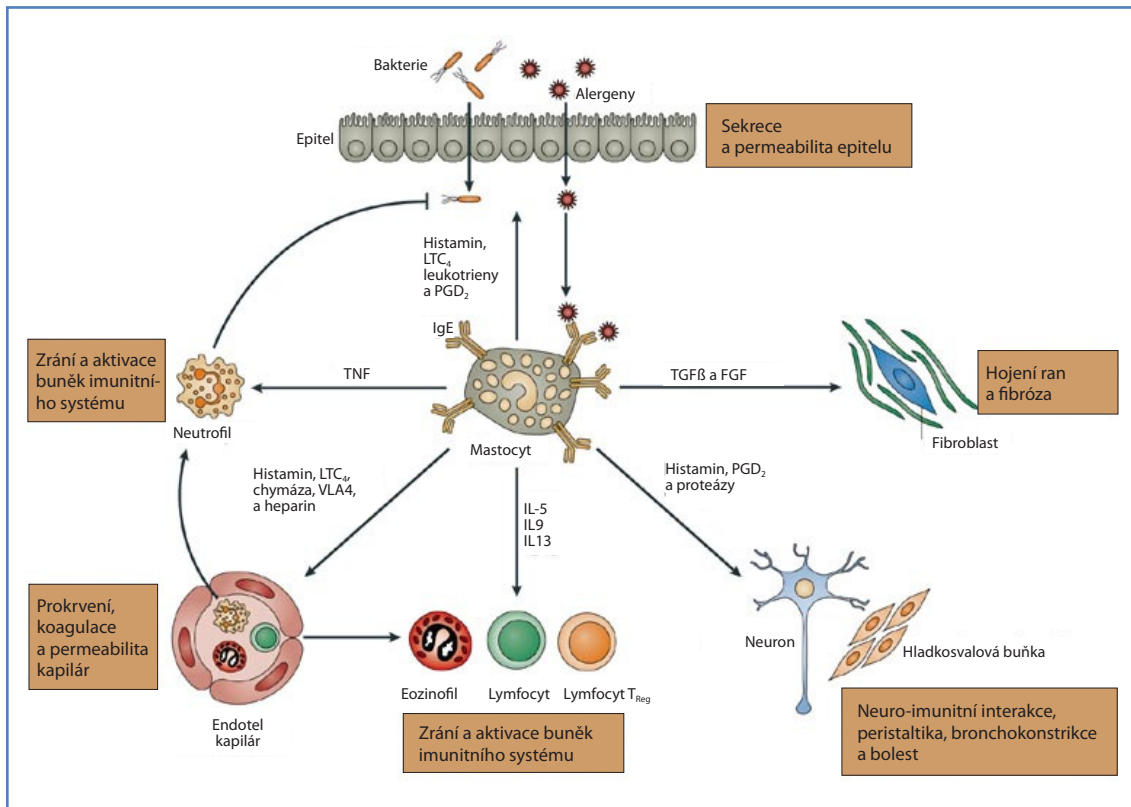
- Předem syntetizované mediátory ukládané v cytoplazmatických granulech: histamin, serotonin, tryptáza, heparin a další proteoglykany a serinové proteázy.
- Mediátory syntetizované z lipidů: prostaglandiny, tromboxany, leukotrieny.
- Četné cytosiny, především: Il-1, Il-2, Il-3, Il-4, Il-5, Il-6, Il-8, tumorový nekrotický faktor- α (TNF- α), faktor stimulující kolonie granulocytů a makrofágů (GM-SCF), zánětlivé makrofágové proteiny -1 α a -1 β a interferon- γ .



Mastocyty nesou receptory s vysokou afinitou (Fc ϵ RI) k Fc oblasti imunoglobulinů. Afinita těchto receptorů je tak vysoká, že vazba molekuly IgE je v podstatě ireverzibilní. Ve výsledku jsou mastocyty pokryté imunoglobuliny IgE. IgE je produkováno B-lymfocyty (buňky imunitního systému vytvářející protilátky).

Úloha mastocytů při onemocnění

Současné výzkumy přisuzují mastocytům stále důležitější roli při zánětu, při neurologických poruchách a při mnoha nádorových onemocněních, včetně nádorů plic, slinivky, tlustého střeva, mnohočetných myelomů a mastocytomů.



Role mastocytů v zánětlivých procesech

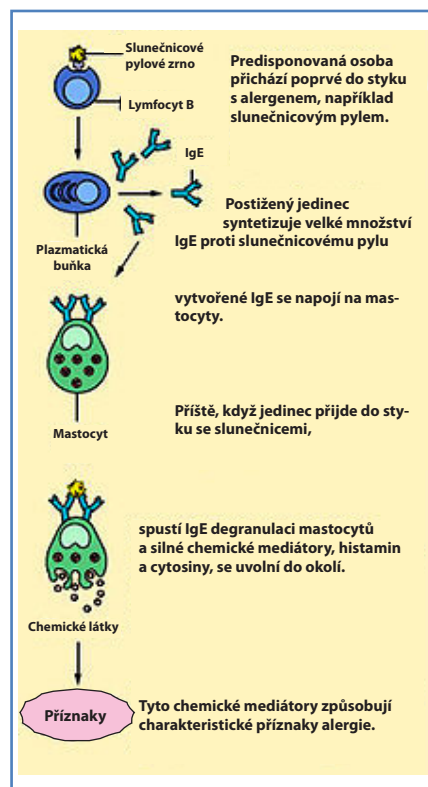
Mastocyty mají v zánětlivých procesech důležitou úlohu. Při aktivaci mastocyty rychle uvolňují svá charakteristická *granula* a různé hormonální mediátory do intersticia. K vlastní degranulaci mohou být mastocyty stimulovány přímým poraněním (např. fyzikálním nebo chemickým), reakcí IgE s receptory nebo aktivací komplementu.

Histamin dilatuje postkapilární venuly, aktivuje endotel a zvyšuje cévní permeabilitu. Vzniká tak lokální edém (otok), zahřátí, zarudnutí a do místa jsou přitahovány další zánětlivé buňky. Dochází také k iritaci nervových zakončení (příčina svědění nebo bolesti).

Na kůži se uvolnění histaminu projeví svěděním a zarudnutím.

Úloha mastocytů při vzniku alergie

Při alergii se mastocyty aktivují ve chvíli, kdy se na IgE na jejich povrchu naváže alergen. K degranulaci může dojít také při jiné aktivaci membrány mastocytu nebo při přenosu signálu FcεRI.



Alergeny jsou obvykle bílkoviny nebo polysacharidy. K aktivaci a degranulaci mastocytů vede složitá sekvence reakcí uvnitř buňky, kterou spouští shlukování intracelulárních domén Fc receptorů s napojenými IgE molekulami a přítomnost SCF na c-Kit.

Ostatní fyziologické funkce mastocytů jsou popsány mnohem méně. Postupně se však ukazuje, že hrají důležitější roli, než se dříve myslelo. Jak vyplývá z několika nezávislých pozorování, mají vedle alergií mastocyty dosti velký význam i v přirozené imunitě. Jsou schopné vytvářet široké spektrum důležitých cytokinů a jiných zánětlivých mediátorů, na svém povrchu exprimují četné receptory a jsou tak schopné rozpoznávat mnoho patogenů.

Experimentální studie dále naznačují, že mastocyty mají úlohu v zánětlivých onemocněních a degenerativních nervových onemocněních. U nádorů mají vliv na angiogenezi, protože vytvářejí angiogenní faktory a metaloproteázy, které podporují invazi nádorových buněk. Mohou také indukovat rezistenci k léčivům.

Mastocyty jsou proto slibným terapeutickým cílem.

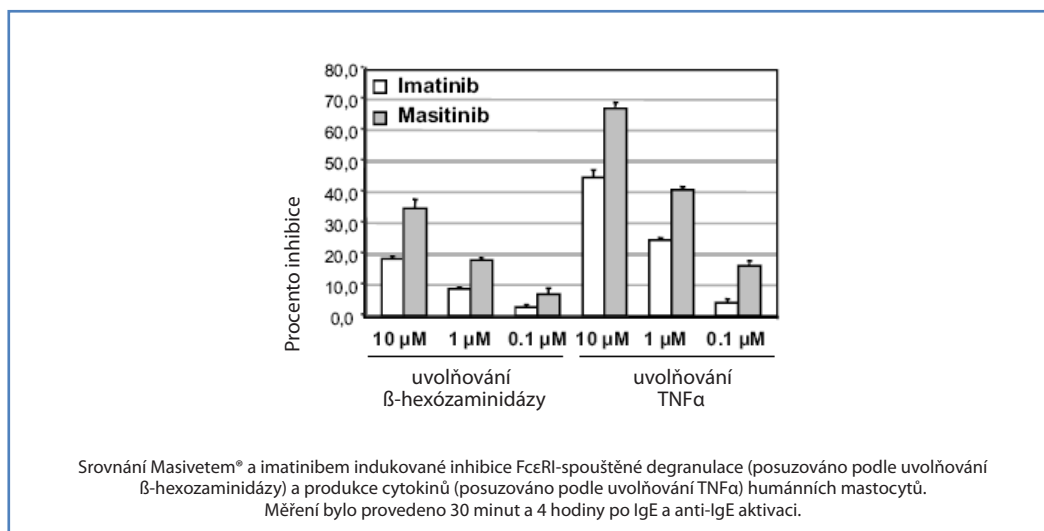
Souhrn patologických významů mastocytů

Mastocyty mají důležitou konstituční roli, ale dojde-li k jejich deregulaci, může to způsobit četná onemocnění a poruchy.

- **Alergie.** Řada kožních a slizničních alergií je do velké míry zprostředkována mastocyty; patří sem astma, ekzém, svědivost (z různých příčin), alergická rýma a alergická konjunktivitida.
- **Anafylaxe.** Při anafylaxi vede systemická degranulace mastocytů k vazodilataci, která ve vážných případech rychle přechází do život ohrožujícího šoku.
- **Autoimunita.** Mastocyty se podílejí na patogenezi autoimunitních poruch, např. revmatoidní artritidy, bulózního pemfigu a roztroušené sklerózy. Prokazatelně pomáhají přitahovat zánětlivé buňky do kloubů (při revmatoidní artritidě) a do kůže (při bulózním pemfigu).
- **Porucha mastocytů.** Mastocytóza je stav abnormální proliferace mastocytů. Existuje kutánní forma omezená na kůži a systemická forma mnohočetně postihující orgány. U psů a koček se často setkáváme s mastocytomy.
- **Růst a metastazování nádorů.** Mastocyty jsou součástí několika mechanismů, které usnadňují růst nádorů a šíření metastáz. Tyto mechanismy zahrnují angiogenezi, lýzu matrix pojivové tkáně a apokrinní stimul k proliferaci a přežívání nádorových buněk.

2.4.2 MASIVET® INHIBUJE DEGRANULACI MASTOCYTŮ

Vedle antiproliferativních vlastností má Masivet® také schopnost regulovat aktivaci mastocytů. Je to evidentní na základě úspěšné inhibice degranulace humánních mastocytů spouštěné FcεRI. Tato inhibice byla silnější u masitinibu (Masivet®) než u imatinibu. Důvodem může být duální inhibice c-Kit a Lyn-kináz, kterou Masivet vykazuje.



2.4.3 MASIVET® MODULUJE ZÁNĚTLIVÉ A IMUNITNÍ REAKCE

Mastocyty jsou součástí normální imunitní reakce, stejně jako patologických reakcí pozorovaných u chronických zánětlivých onemocnění – atopické dermatitidy, astmatu, dráždivého tračnicku a revmatoidní artritidy.

Díky kombinované inhibici c-Kit a Lyn je masitinib zvláště účinný v potlačování proliferace, diferenciace a degranulace mastocytů. Tato vlastnost může mít pozitivní vliv na zánětlivá a autoimunitní onemocnění. Nadějně je použití masitinibu v léčbě atopické dermatitidy psů. Dochází k výraznému zlepšení povrchových změn a pruritu.

Klinický výzkum chronických zánětlivých onemocnění na myším modelu prokázal, že masitinib zlepšuje příznaky těchto patologických stavů tlumením abnormální zánětlivé reakce.

Na modelu alergického zánětu dýchacích cest u myši kmene Balbc, senzibilizovaného na ovalbumin, snížil masitinib nadměrnou reaktivitu po methacholinovém testu (měřeno podle bronchokonstrikce) a počet eozinofilů v bronchoalveolárním výplásku.

Podobného výsledku bylo dosaženo u Balbc myši s kolitidou indukovanou síranem sodným. Masitinib významně tlumí rozsah makroskopických i histologických lézí, koncentraci myeloperoxidázy a zánětlivých cytokinů ve střevě.

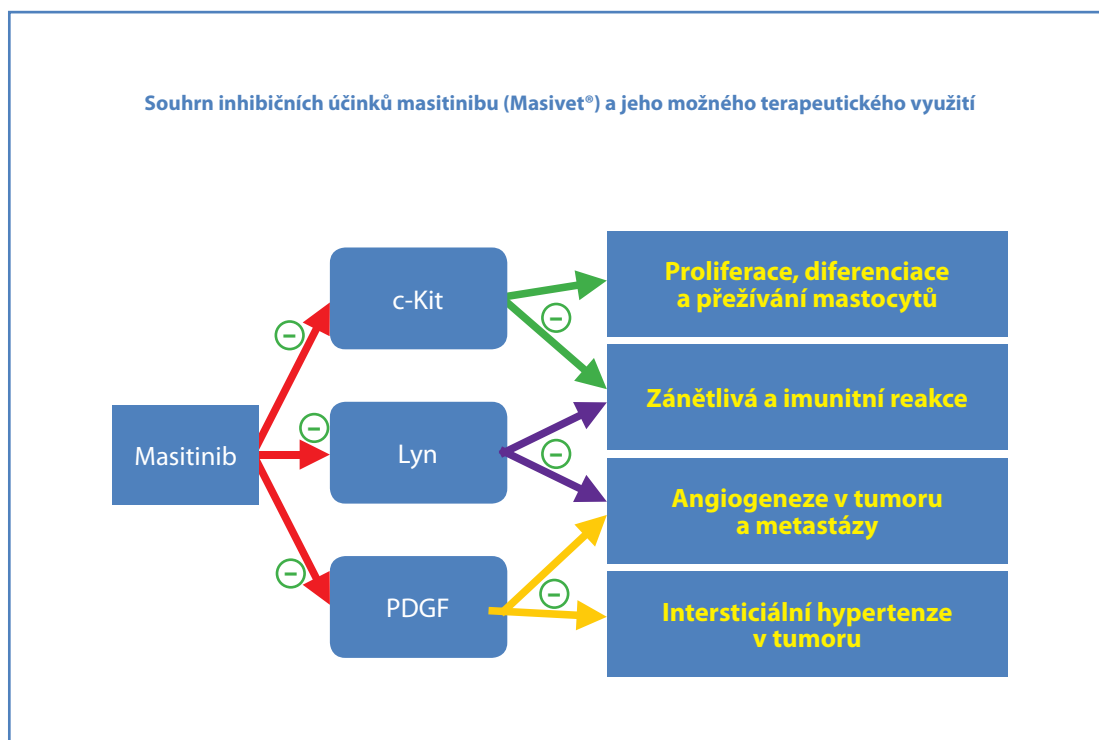
A konečně u transgenních myši K/Bx TCR (modelech pro revmatoidní artritidu) masitinib výrazně snížil otoky kloubů a zmírnil artritidu.

Uvedené výsledky byly potvrzeny také pilotními studiemi u lidí s artritidou a s astmatem. V současné době probíhají testy s kolitidou.

Společně s klinickými údaji o atopické dermatitidě potvrzují tyto informace pozitivní vliv masitinibu na chronické zánětlivé poruchy na kterých se podílejí mastocyty.

2.5. SOUHRN/ZÁVĚR

Díky inhibičnímu spektru prokázal Masivet® účinnost v léčbě mastocytárních dysfunkcí a souvisejících komplikací. Takový rozsah předurčuje masitinib k dalším potenciálním indikacím, které jsou v současné době předmětem intenzivního výzkumu. Indikace, které je věnována největší pozornost, je atopická dermatitida psů. Pilotní studie zahrnují 300 pokusných subjektů.



3. ABSORPCE, DISTRIBUCE, METABOLISMUS A EXKRECE MASIVETU®

Hlavní farmakokinetická charakteristika Masivetu® zjištěná na základě popsaných preklinických a klinických studií.

3.1. ABSORPCE/DISTRIBUCE

U psů:

Při doporučené terapeutické dávce pro psy 12,5 mg/kg/den:

- Doba do dosažení maximální koncentrace (T_{max}) je přibližně za 1 - 2 hodiny.
- Maximální koncentrace (C_{max}) je ve stabilním stavu přibližně 800 ng/ml.
- Nejvyšší koncentrace za 24 hod je asi 50 ng/ml.
- Poločas rozpadu je mezi 3 - 6 hodinami.

U koček:

Při dávce 10 mg/kg/den:

- Doba do dosažení maximální koncentrace (T_{max}) je přibližně za 1 - 2 hodiny.
- Maximální koncentrace (C_{max}) je ve stabilním stavu přibližně 465 ng/ml.
- Poločas rozpadu je mezi 2-7 hodinami.

V pokusech s masitinibem označeným radioaktivními izotopy:

- Masivet® je po perorálním podání dobře absorbován. Absorpce izotopu byla 83%.
- Ve studiích s potkany bylo potvrzeno, že látka je dobře distribuována v celém těle s nejvyššími koncentracemi ve střevě, játrech, ledvinách a slezině. Za 24 hod po podání byla ve většině orgánů a tkání naměřena zbytková radioaktivita (<2,2%), což dokládá, že Masivet® je ze tkání rychle eliminován.

3.2. INTERAKCE S PLAZMATICKÝMI PROTEINY

- Masivet® je intenzivně vázán plazmatickými proteiny (asi z 93%).

3.3. INTERAKCE S P-GLYKOPROTEINEM

- Masivet® je substrátem pro transport zprostředkovaný glykoproteinem P (P-gp). Ve vyšších koncentracích může Masivet® P-gp transport inhibovat. Pravděpodobně díky jeho saturaci.

3.4. EXKRECE

- Lék je vylučován především ve stolici prostřednictvím žluči. Je téměř ukončen během sedmi dní bez ohledu na způsob podání, dávku a druh zvířete.
- Ve stolici byl hlavním radioaktivním komponentem [^{14}C]-masitinib. Představoval až 41,1% celkové radioaktivity vzorku.

3.5. METABOLISMUS

3.5.1 HLAVNÍ METABOLITY

- V moči byla hlavním metabolitem masitinibu kyselina karboxylová (až 26% celkové radioaktivity vzorku) vznikající štěpením amidové vazby.
- Ve stolici byl hlavním metabolitem produkt N-demetylace masitinibu (20-25% celkové radioaktivity vzorku).
- Po perorálním podání neoznačeného masitinibu se v plazmě nacházelo 6-8% demetylovaného masitinibu. Na aktivitu tyrozinkinázy má tento metabolit stejný vliv jako původní látka.
- Plazmatické koncentrace ostatních metabolitů nebyly stanoveny.

3.5.2 INTERAKCE S OXIDÁZOU CYTOCHROMU P

- Podle *in vitro* studií je metabolismus masitinibu a vznik většiny metabolitů v játrech katalyzován enzymem CYP3A4. V menší míře přispívá CYP2C8.
- Masitinib je v mikrozomech humánních jater zřejmě inhibitorem CYP2C9, CYP2D6 a CYP3A4 a slabým induktorem CYP1A2. Znamená to, že masitinib může zpomalovat clearance jiných léků, které jsou podávány souběžně s masitinibem, a které jsou metabolizovány CYP (1A2, 2C9, 2D6 a/nebo 3A4).
- Z toho vyplývá, že léky, které vzájemně působí s CYP450 isoenzymy 1A2, 2C9, 2D6 a 3A4 (jejich inhibitory, indukátory, substráty), musí být podávány s opatrností.

4. ÚČINNOST MASIVETU® PŘI LÉČBĚ MASTOCYTOMŮ GRADE 2/3

4.1. VÝSLEDKY ÚSTŘEDNÍHO KLINICKÉHO POKUSU

4.1.1 PLÁN POKUSU

Studie byla multicentrická, randomizovaná⁸, dvojitě zaslepená, s placebovou kontrolou (4:1). Sledování probíhalo 2 roky.

Studie byla provedena ve Francii a ve Spojených Státech a podíleli se na ní:

Vedoucí výzkumu: K. Hahn (San Antonio, TX)

R. Chun (Madison, WI)	S. Lana (Ft. Collins, CO)	C. Harris (Dallas, TX)
S. Atwater (Walnut Creek, CA)	A. Legendre (Knoxville, TN)	G. Olgilvie (San Marco, CA)
R. Ayl (Los Angeles, CA)	D. Argyle (Madison, WI)	G Post (Norwalk, CT)
R. Burk (Cooper City, FL)	C. London (Davis, CA)	N. Shaw (Tampa, FL)
J. Carreras (Houston, TX)	B. Phillips (San Diego, CA)	T. Rusk (Washington, DC)
S. Correa (Deerfield Beach, FL)	P. Devauchelle (Maisons-Alfort, France)	D. Prescott (Worthington, OH)
R. Elmslie (Englewood, CO)	D. Lanore (Toulouse, France)	C. Clifford (Tinton Falls, NJ)
M. Jankowski (Gilbert, AZ)		T. LaDue (Orange Park, FL)

Léčba:

Masivet® (12,5 mg/kg/den) nebo placebo, perorální podání, bez chemoterapie, ozařování nebo podávání kortikosteroidů.

Délka aplikace byla 6 měsíců nebo do progresu nemoci.

Pacienti:

Populace zahrnutá do pokusu představuje 202 psů soukromých majitelů. Psi vykazovali kožní mastocytomy Grade II nebo Grade III. Nádory byly neresekovatelné nebo rekurentní po chirurgickém zákroku a neměly nodální ani viscerální metastázy.

Demografický profil psů, zahrnutých do studie

Zastoupení psů v kategoriích		Masivet® (N=161)	Placebo (N=41)	Celkem (N=202)
Pohlaví	Psi	68 (42,2%)	18 (43,9%)	86 (42,6%)
	Feny	93 (57,8%)	23 (56,1%)	116 (57,4%)
Plemeno	Labrador	26 (16,1%)	4 (9,8%)	30 (14,9%)
	Zlatý retrívr	12 (7,5%)	6 (14,6%)	18 (8,9%)
	Boxer	12 (7,5%)	2 (4,9%)	14 (6,9%)
	Rhodézský ridgeback	6 (3,7%)	2 (4,9%)	8 (4,0%)
	Výmarský ohař	6 (3,7%)	2 (4,9%)	8 (4,0%)
	Kříženci	40 (24,8%)	11 (26,8%)	51 (25,2%)
	Ostatní *	59 (36,6%)	14(34,1%)	73 (36,1%)
Věk	< 5 let	15 (9,5%)	2 (4,9%)	17 (8,5%)
	5 - 9 let	86 (54,4%)	27 (65,9%)	113 (56,8%)
	10 - 15 let	56 (35,4%)	12 (29,3%)	68 (34,2%)
	≥ 15 let	1 (0,6%)	0 (0,0%)	1 (0,5%)

8) randomizovaný - založený na náhodném výběru

Charakteristika onemocnění sledovaných psů

Zastoupení psů v kategoriích	Masivet® (N=161)	Placebo (N=41)	Celkem (N=202)
Typ nádoru			
Neresekovatelný	106 (65,8%)	26 (63,4%)	132 (65,3%)
Rekurence po chirurgickém zákroku	55 (34,2%)	15 (36,6%)	70 (34,7%)
Grade nádoru			
Grade II	138 (85,7%)	35 (85,4%)	173 (85,6%)
Grade III	23 (14,3%)	6 (14,6%)	29 (14,4%)
Přítomnost mutace v c-Kit			
Ano	40 (26,7%)	10 (25,6%)	50 (26,5%)
Ne	110 (73,3%)	29 (74,4%)	139 (73,5%)
Delší doba od diagnózy než 12 měsíců			
Ano	34 (21,5%)	14 (34,1%)	48 (24,1%)
Ne	124 (78,5%)	27 (65,9%)	151 (75,9%)
Předchozí léčba			
Ano	94 (58,4%)	23 (56,1%)	117 (57,9%)
Ne	67 (41,6%)	18 (43,9%)	85 (42,1%)
Předchozí chemoterapie a/nebo radioterapie			
Ano	39 (24,2%)	11 (26,8%)	50 (24,8%)
Ne	122 (75,8%)	30 (73,2%)	152 (75,2%)

4.1.2 SOUHRN HLAVNÍCH VÝSLEDKŮ

Masivet® vyvolává v nádoru signifikantní reakci.

Reakce je hodnocena podle kritérií WHO; zmenšení objemu nádoru o více než polovinu počátečního objemu (den 0). Stav je považován za stabilní, je-li tento objem 50% - 125% počátečního objemu nádoru. Pokud je objem nádoru větší než 125%, je stav hodnocen jako progresivní.

U 50% celkové populace léčené Masivetem® se objem nádoru snížil o více než polovinu během prvních 6 měsíců.

Úspěšná léčba po 6 měsících podávání

Masivet® (N = 161)	Placebo (N = 41)	Chi² test
80 (50%)	12 (29%)	p = 0,020

Pokud nebyly o pacientech dostupné údaje, byli zařazeni do skupiny s negativním výsledkem.

Neresekovatelný mastocytom Grade II s přirozeným typem c-Kit (den 0 a den 112)



Neresekovatelný, rekurentní mastocytom Grade III s mutovaným c-Kit (den 0 a den 7)
(Se svolením Dr. J P de Vos, De Ottenhorst - Nizozemí)

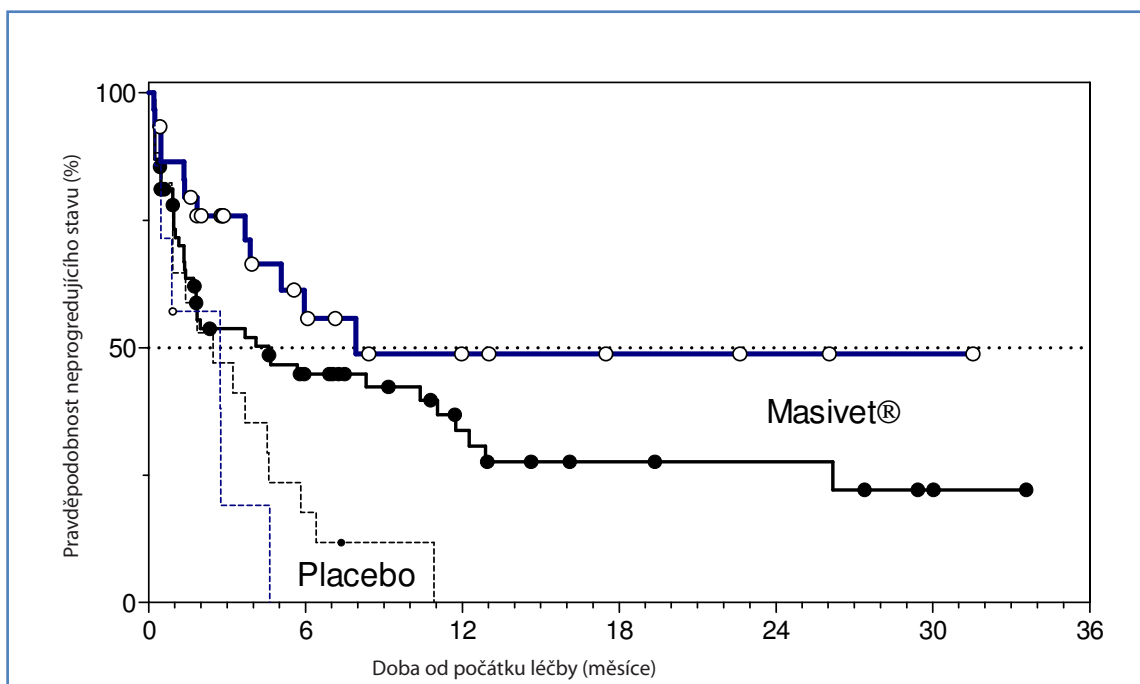


Masivet® významně prodlužuje dobu do progresu nádoru.

V celé populaci sledovaných psů prodloužil Masivet® ve srovnání s placebem dobu do progresu nádoru (TTP) (118 dní versus 75 dní; $p=0,038$).

Chirurgická resekce zůstává léčbou volby, kdykoli to je možné. V případech, kdy resekce možná není, je Masivet® průkazně účinným lékem, který prodlužuje dobu do progresu (173 versus 75 dní; $p=0,001$).

Důležitá je skutečnost, že Masivet® významně prodloužil dobu do progresu (TTP) bez ohledu na stav mutace c-Kit. TTP se prodloužil jak u mutantní formy c-Kit (241 versus 83 dní; $p=0,002$), tak také u přirozené formy c-Kit (140 versus 75 dní; $p=0,027$).



Masivet® významně prodlužuje dlouhodobé přežití pacienta.

Příznivá odpověď na léčbu a prevence relapsů onemocnění se u psů léčených Masivetem® promítá do delší doby jejich přežití, pokud je porovnáme se psy, kterým bylo podáno placebo (151 dní). Psi s neresekovatelným tumorem, kteří byli léčeni Masivetem®, žili déle než psi, kteří dostávali placebo (618 versus 323 dní).

Procento přežití po 12 měsících bylo u psů léčených Masivetem® 62,1%, u psů s placebem 36% ($p=0,024$). Po 24 měsících bylo procento přežití 39,8% pro psy léčené Masivetem® a 15% pro psy s placebem ($p=0,04$).

Procento přežití psů s neresekovatelnými tumory ve 12 a 24 měsících

Procento přežití	12 měsíců		24 měsíců	
	Masivet®	Placebo	Masivet®	Placebo
Počet sledovaných případů	95	25	83	20
Žijící	59 (62,1%)	9 (36,0%)	33 (39,8%)	3 (15,0%)
Fisherova hodnota p	0,024		0,04	

Masivet® je účinnější, pokud je použit jako lék první linie.

Účinek Masivetu® je ještě vyšší, jestliže je podáván pacientovi, který nikdy předtím neprodělal žádnou chemoterapii.

Střední doba do začátku progresu je u psů léčených Masivetem® v první linii o 178 dní delší než u psů, kteří dostávali placebo (253 versus 75 dní, $p<0,001$). V této hodnotě jsou zahrnuty oba stavy c-Kit; psi s mutací c-Kit však tohoto zlepšení nedosáhli, u přirozeného typu c-Kit bylo zlepšení 187 dní (253 dní při léčbě Masivetem® versus 66 při podávání placeba, $p=0,008$).

Podobné zlepšení bylo zaznamenáno také v prodloužení doby přežití o 481 dní (803 dní při léčbě Masivetem® versus 322 při podávání placeba, $p=0,045$).

Účinek Masivetu® může být léčebný a vyvolat kompletní vymizení nádoru po dobu 24 měsíců.

Podle směrnic WHO je nádor považován za vyléčený, jestliže jeho úplná resorbce vydrží více než 2 roky. Masivet® měl u menší skupiny pacientů kurativní účinek – po 24 měsících sledování nedošlo k recidivě procesu. Někteří ze sledovaných psů stále žijí a k recidivě nedošlo ani nyní, 4 roky po ukončení sledování.

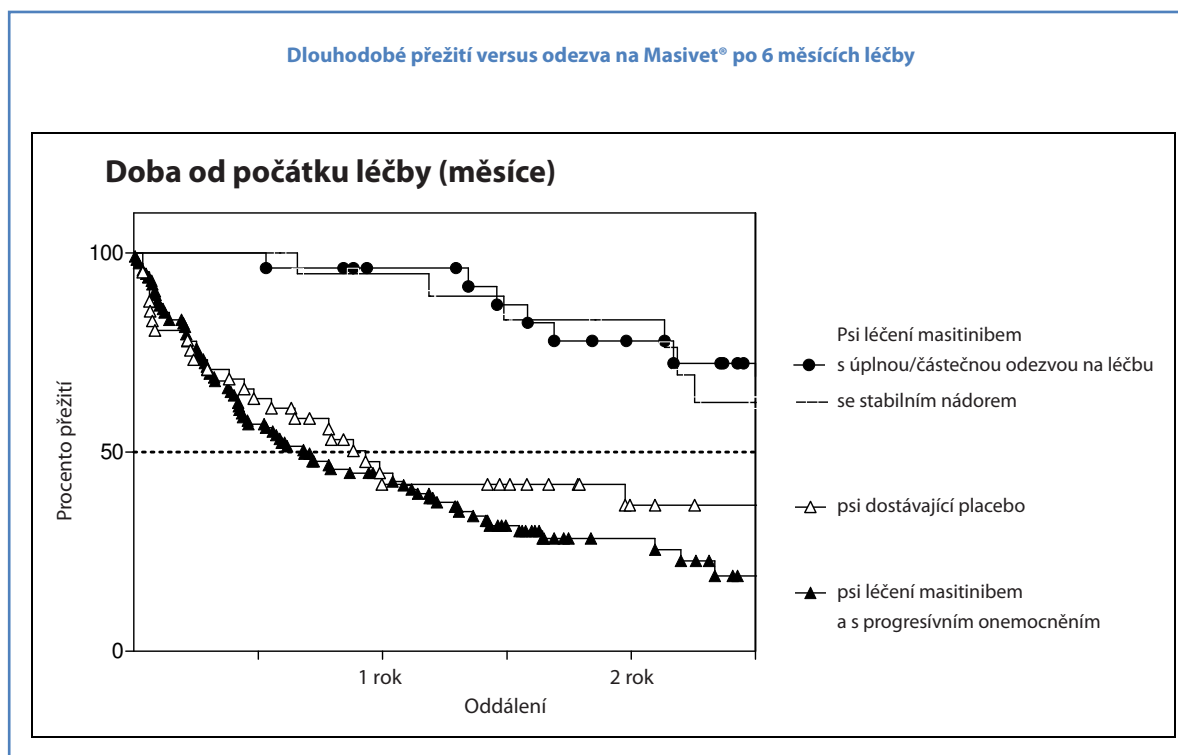
Důležité je poznamenat, že uvedená hodnota zahrnovala psy s oběma stavy mutace c-Kit

- o 15,8% psů s mutací c-Kit v nádoru
- o 5,2% psů bez mutace v C-Kit

Masivet® je novým vzorem v onkologické léčbě veterinárních pacientů.

„Přežití je závislé na zvládnutí nádoru“

Se zavedením transkinázových inhibitorů (TKI) do humánní medicíny se změnily také cíle léčby. Na rozdíl od chemoterapie, kde je cílem vymizení nádoru a pokud toho není dosaženo, je doba přežití zkrácená, je při podávání TKI doba přežití lepší, když nádor neprogreduje. TKI mají schopnost zastavit progresi a tím prodloužit dobu přežití, přestože je nádor stále přítomen.



Výsledky studie potvrdily, že pravděpodobnost a procento přežití je obdobné u psů se stabilizovaným stavem nádoru i s nádorem, reagujícím na léčbu zmenšováním. Odezva na léčbu byla hodnocena po šesti měsících podávání masitinibu. Po dvou letech sledování bylo naživu 77% psů se zmenšujícím se nebo stabilním nádorem.

Zvládnutí progresie nádoru do šesti měsíců je pro dlouhodobé přežití rozhodující.

Mastocytomy jsou nádory s variabilní velikostí, morfologií, stupněm degranulace a uvolňování mediátorů, zejména těch, které vyvolávají lokální zánětlivou reakci. V důsledku této přirozené variability ve velikosti, rychlosti růstu a účinnosti TKI je hodnocení krátkodobé odezvy v souladu s WHO definicí nesprávné a nestačí na zhodnocení přežití.

Dlouhodobé přežití versus reakce nádoru po šesti týdnech léčby

Reakce nádoru po 6 týdnech	Naživu po 12 měsících	Naživu po 24 měsících
Úplná odezva + částečná odezva na léčbu	60,8%	35,4%
Stabilní onemocnění + progresující nádor	54,7%	22,2%
p-hodnota (Mantel-Haenszelův Chi2 test)	0,551	0,896

Pravděpodobnost přežití však hodně závisí na posouzení odezvy na léčbu po šesti měsících. Jak dokládá tabulka, prognóza může být po šesti měsících stanovena bez ohledu na stav mutace c-Kit.

Dlouhodobé přežití versus stav nádoru po 6 měsících léčby

Stav nádoru po 6 měsících	Naživu po 12 měsících	Naživu po 24 měsících
Souborná populace		
Úplná odezva (ÚO)	93,3%	76,9%
Částečná odezva (ČO)	100%	71,4%
Úplná i částečná odezva společně (ÚO+ČO)	95,7%	75%
Stabilní onemocnění (SO)	94,4%	80,8%
Částečná odezva a stabilní onemocnění (ČO+SO)	96,2%	77,3%
Stav pod kontrolou (ÚO+ČO+SO)	95,1%	77,1%
Progresivní onemocnění (PO)	41,4%	11,8%
Psi s mutovaným C-Kit		
Stav pod kontrolou (ÚO+ČO+SO)	92,3%	58,3%
Progresivní onemocnění (PO)	45,5%	10,5%
Psi s přirozenou formou c-Kit		
Stav pod kontrolou (ÚO+ČO+SO)	96,0%	90,5%
Progresivní onemocnění (PO)	47,7%	13,3%

Jinými slovy, výsledek šestitýdenní léčby ještě není pro dlouhodobé přežívání prognosticky významný. Psi se zvládnutým onemocněním po šestiměsíční léčbě však mají všechny předpoklady pro dlouhodobé přežití.

Masivet® významně snižuje incidenci nodálních a viscerálních metastáz.

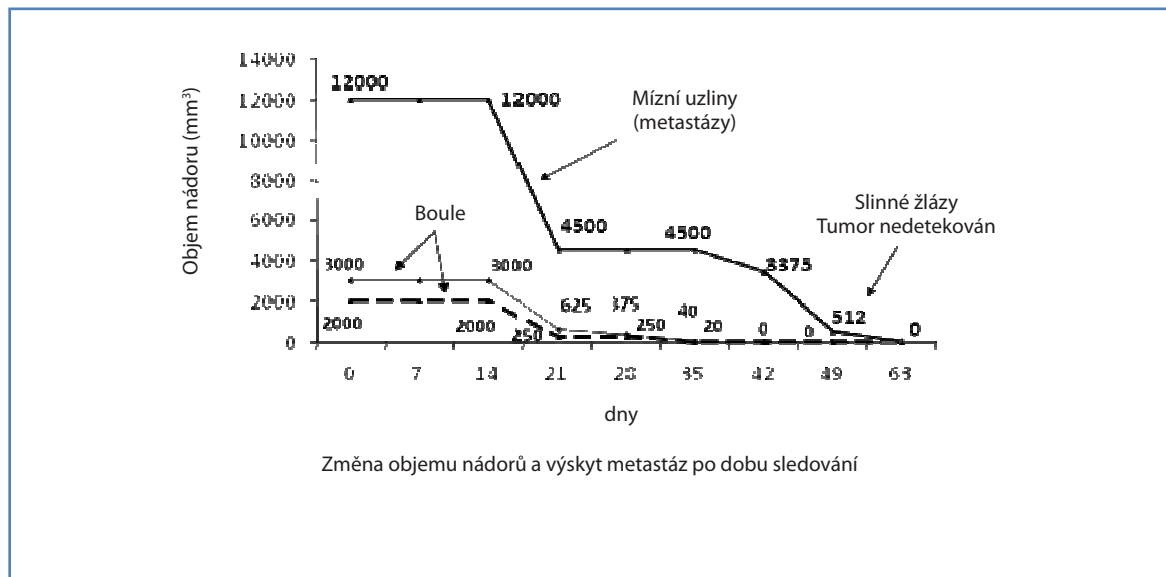
Antimetastatický účinek Masivetu® byl potvrzen klinickým pokusem. Incidence metastáz na vnitřních orgánech a v mizních uzlinách byla u psů léčených Masivetem® mnohem nižší. Předpokládá se, že je to dáno kombinovanou inhibicí Lyn, FAK, PDGFR a inhibicí aktivace mastocytů. To vede k nižší angiogenezi, snížené adhezi, menší invazi do okolí a tím k tlumení vzniku metastáz. Důsledkem je prodloužení celkového přežití pacienta.

Výskyt metastáz ve sledované populaci

Podíl (%) ze sledované populace	Celkem (N=202)	Léčení		Fisherův test p-hodnoty
		Masivet (N = 161)	Placebo (N = 41)	
Metastázy do	13 (6,4%)	6 (3,7%)	7 (17,1%)	0,006
- mizních uzlin	10 (5,0%)	5 (3,1%)	5 (12,2%)	0,031
- vnitřních orgánů	5 (2,5%)	2 (1,2%)	3 (7,3%)	0,058

Masivet® je účinný u psů s metastázami.

Průzkumná studie na 11 psech potvrdila účinnost Masivetu® u psů s metastazujícími mastocyty. Účinek může být rychlý, jak dokládá graf znázorňující objem nádoru, postižení mízních uzlin a metastázy. Po 49-denní léčbě Masivetem® byla u jednoho pacienta ve studii zaznamenána kompletní odezva nádoru Grade III s nodálními metastázami do okolí a postižením mízních uzlin.



5. BEZPEČNOSTNÍ PROFIL MASIVETU®

5.1. ÚDAJE O KLINICKÉ BEZPEČNOSTI NA ZÁKLADĚ ÚSTŘEDNÍHO KLINICKÉHO POKUSU

Masivet® prokázal ve III.fázi klinického pokusu přijatelný bezpečnostní profil.

Frekvence hlavních nežádoucích účinků zaznamenaných v průběhu klinického pokusu

	Nežádoucí účinky					Závažné nežádoucí účinky				
	Rozdíl	Masivet®		Placebo		Rozdíl	Masivet®		Placebo	
	%	N	%	N	%	%	N	%	N	%
Průjem	19,6	59	36,6	7	17,1	1,9	3	1,9	0	0,0
Zvracení	19,1	74	46,0	11	26,8	4,3	7	4,3	0	0,0
Alopecie	11,3	26	16,1	2	4,9
Snížený apetit	6,2	10	6,2	0	0,0
Neutropenie	6,2	10	6,2	0	0,0
Asténie	4,3	7	4,3	0	0,0
Periferní edém	3,2	9	5,6	1	2,4	1,2	2	1,2	0	0,0
Anemie	3,1	5	3,1	0	0,0	1,9	3	1,9	0	0,0
Hemolytická anemie	2,5	4	2,5	0	0,0	2,5	4	2,5	0	0,0
Zvracení a průjem	19,9	91	56,5	15	36,6	5,0	8	5,0	0	0,0
Syndrom ztráty proteinů	2,6	12	7,5	2	4,9	5,0	8	5,0	0	0,0

Rozdíl = procentuální rozdíl v četnosti (Masivet® - Placebo)

5.2. ÚDAJE O PREKLINICKÉ TOXICITĚ

Výsledky testů bezpečnosti na zvířatech ukázaly následující toxický profil Masivetu® podávaného ve vysokých dávkách (desetinásobek doporučené terapeutické dávky po dobu 4 týdnů): suprese kostní dřeně (anemie, neutropenie a hypocelularita kostní dřeně), příznaky sekvestrace červených krvinek (hemosideróza sleziny), proteinurie, hypoalbuminemie bez histopatologických změn na ledvinách, abnormality jater (mírně zvýšená hladina jaterních enzymů, histopatologické změny), gastrointestinální příznaky a zvýšené hodnoty koagulačního profilu.

Studie potvrdila, že tyto nežádoucí účinky jsou reverzibilní.

6. POUŽITÍ MASIVETU®

6.1. INDIKACE

Masivet® je indikován k léčbě neresekovatelných mastocytomů s mutací c-Kit u psů s minimální tělesnou hmotností 3,4 kg.

Masivet® je dostupný v tabletách obsahujících 50 mg nebo 150 mg masitinibu ve formě masitinib mesylátu.

6.2 DÁVKOVÁNÍ A ZPŮSOB PODÁNÍ

6.2.1 DOPORUČENÁ LÉČEBNÁ DÁVKA

Doporučená léčebná dávka je **12,5 mg/kg** tělesné hmotnosti. Podává se perorálně, jednou denně.

Tělesná hmotnost psa	Denní dávka v mg	Denní dávka v tabletách
3,4-6,7 kg	50 mg	jedna 50 mg tableta
6,7-10 kg	100 mg	dvě 50 mg tablety
10-14 kg	150 mg	jedna 150 mg tableta
14-18 kg	200 mg	jedna 50 mg a jedna 150 mg tableta
18-22 kg	250 mg	dvě 50 mg a jedna 150 mg tableta
22-26 kg	300 mg	dvě 150 mg tablety
26-30 kg	350 mg	jedna 50 mg a dvě 150 mg tablety
30-34 kg	400 mg	dvě 50 mg a dvě 150 mg tablety
34-38 kg	450 mg	tři 150 mg tablety
38-42 kg	500 mg	jedna 50 mg a tři 150 mg tablety
42-46 kg	550 mg	dvě 50 mg a tři 150 mg tablety
46-50 kg	600 mg	čtyři 150 mg tablety
50-54 kg	650 mg	jedna 50 mg a čtyři 150 mg tablety
54-58 kg	700 mg	dvě 50 mg a čtyři 150 mg tablety
58-62 kg	750 mg	pět 150 mg tablet
62-66 kg	800 mg	jedna 50 mg a pět 150 mg tablet
66-70 kg	850 mg	dvě 50 mg a pět 150 mg tablet
70-74 kg	900 mg	šest 150 mg tablet
74-78 kg	950 mg	jedna 50 mg a šest 150 mg tablet
nad 78 kg	1000 mg	dvě 50 mg a šest 150 mg tablet

6.2.2 PRAVIDLA PRO STANOVENÍ DÁVKY

Psi musí být pečlivě sledováni a stanovení dávky záleží na profesionálním posouzení stavu konkrétního pacienta, s ohledem na minimalizaci možných nežádoucích reakcí.

Následující situace a stavy by měly vést ke snížení dávky, přerušení nebo ukončení léčby.

JATERNÍ TOXICITA (ALT nebo AST)			
Kontraindikace	Přerušení	Snížení dávky	Ukončení léčby
> 3x zvýšení nad ULN*	> 3x zvýšení nad ULN* poprvé	> 3x zvýšení nad ULN* podruhé/potřetí	> 3x zvýšení nad ULN* počtvrté
NEUTROPENIE (snížení počtu neutrofilů)			
Kontraindikace	Přerušení	Snížení dávky	Ukončení léčby
< 2000 / mm ³	< 2000 / mm ³ poprvé	< 2000 / mm ³ podruhé/potřetí	< 2000 / mm ³ počtvrté
SYNDROM ZTRÁTY PROTEINŮ (Hypoalbuminemie a/nebo UPC***)			
Kontraindikace	Přerušení	Snížení dávky	Ukončení léčby
Albumin < 1 LLN** nebo UPC*** > 2	Albumin < 0,75 LLN** nebo UPC*** > 2 poprvé	nelze použít	Albumin < 0,75 LLN** nebo UPC*** > 2 podruhé
HEMOLYTICKÁ A NEREGENERATIVNÍ ANEMIE (hemoglobin, bilirubin, haptoglobin, retikulocyty)			
Kontraindikace	Přerušení	Snížení dávky	Ukončení léčby
Hemoglobin < 100 g/l	nelze použít	nelze použít	Hemoglobin < 100 g/l volný bilirubin > 1,5 ULN* a haptoglobin < 1,0 g/l nebo retikulocyty < 80 tis/ mm ³

*ULN – horní limit referenčního rozmezí; **LLN – spodní limit referenčního rozmezí; ***UPC – poměr protein:kreatinin v moči

Další informace naleznete na konci této publikace v kapitole Souhrn vlastností produktu.

Syndrom ztráty proteinů.

Specifický monitoring

- Během prvních 3 měsíců měřte hladinu albuminu každé 2 týdny, abyste ověřili individuální senzitivitu.
- Po počátečním období může být interval prodloužen na měsíc.

Přizpůsobení léčby

- V případě, že je poměr proteinu:kreatininu (UPC) v moči >2 nebo hladina albuminu $<0,75$ spodní hranice normálního referenčního rozmezí (LLN), musí být léčba přerušena až do doby, než se albumin a UPC vrátí k normálním hodnotám. Poté může léčba pokračovat ve stejné dávce.
- Jestliže se jedna z uvedených situací (UPC >2 nebo hladina albuminu $<0,75$ spodní hranice LLN) přihodí podruhé, musí být léčba trvale ukončena.

Hemolytická a neregenerativní anemie.

Specifický monitoring

V případě, že se objeví klinické příznaky anemie nebo hemolýzy:

- Změřte hemoglobin a volný bilirubin.
- Stanovte celkové počty krevních buněk (včetně retikulocytů).

Přizpůsobení léčby

V následujících případech musí být léčba ukončena:

- Hemolytická anemie, tj. hemoglobin <80 g/l a hemolýza, tj. volný bilirubin $>1,5$ horní hranice referenčního rozmezí (ULN).
- Anemie z nedostatku regenerace, tj. hemoglobin <80 g/l a retikulocyty < 80 tis/mm³.

Zvýšení AST/ALT, neutropenie nebo vážné vedlejší účinky.

Přizpůsobení léčby

V případech zvýšení ALT/AST na hodnoty, které jsou 3x vyšší než horní hranice referenčního rozmezí (ULN), nebo při poklesu počtu neutrofilů pod 1500 mm³, nebo v případech jiných závažných vedlejších účinků léčby, musí být léčba modifikována podle následujících pravidel:

- Při prvním výskytu musí být léčba přerušena a po návratu hodnot do normálu může pokračovat se stejnou dávkou.
- Při druhém výskytu stejného problému musí být léčba přerušena až do návratu normálních hodnot a poté může léčba pokračovat s dávkou sníženou na 9mg/kg/den.
- Při třetím výskytu stejného problému musí být léčba přerušena až do návratu normálních hodnot a poté může léčba pokračovat s dávkou sníženou na 6mg/kg/den.
- Pokud závažné vedlejší účinky léčby přetrvávají i při dávce 6mg/kg/den, musí být léčba ukončena.

6.2.3 KONTRAINDIKACE/VAROVÁNÍ

Nepoužívejte u březích nebo kojících fen, u psů mladších 6-ti měsíců nebo u psů s tělesnou hmotností pod 3,4 kg. Dále je léčba kontraindikována u psů s poškozením jater charakterizovaným zvýšením ALT/AST nad trojnásobek horní hranice referenčního rozmezí (ULN), u psů s poškozením ledvin charakterizovaným zvýšením poměru UPC nad 2 nebo poklesem albuminu pod spodní hranici referenčního rozmezí (LLN), u psů s anemií (hemoglobin pod 100g/l), dále v případě snížení celkového počtu neutrofilů pod 2000/mm³ a při hypersenzitivitě na některou součást léčiva.

Zvláštní varování pro použití ve veterinární medicíně.

Syndrom ztráty proteinů

Masivet® může vyvolat syndrom ztráty proteinů a/nebo jejich únik do třetího prostoru. U vnímavých zvířat to je pravděpodobně způsobeno snížením funkce pericytů⁷ a podocytů⁹. Následkem ztráty proteinů může být snížený onkotický tlak krevní plazmy, což následně vyvolá vznik edémů v intersticiu a pokles funkce glomerulární filtrace. Protože je navíc aktivní složka Masivetu®, masitinib, vázána na albumin, vede pokles albuminu ke zvýšení volného masitinibu v plazmě. Základním kamenem celého syndromu je tedy hladina albuminu, a ta musí být pečlivě sledována.

Syndrom ztráty proteinů byl zaznamenán u 6,8% psů léčených Masivetem® versus 2,4% psů s placebem. Na poklesu proteinů se podílí především albumin, k jehož poklesu došlo u 3,1% psů, léčených Masivetem®.

Frekvence (% psů s uvedeným příznakem)	Masivet® (N = 161)	Placebo (N = 41)
Syndrom ztráty proteinů	6,8%	2,4%
Snížení hladiny albuminu v krvi	3,1%	0,0%
Zvýšení hladiny močoviny v krvi	2,5%	0,0%
Snížení hladiny kreatininu v krvi	1,9%	0,0%
Nefropatie	1,2%	0,0%
Zvýšení poměru UPC	1,2%	0,0%
Snížení celkového proteinu	1,2%	0,0%
Proteinurie	3,1%	2,4%
Azotemie	0,6%	0,0%
Glomerulonefritida	0,6%	0,0%
Nefrotický syndrom	0,6%	0,0%
Porucha ledvin	0,6%	0,0%

Monitoring potenciální anemie a/nebo hemolýzy

Anemie byla zaznamenána u 3,7% a hemolytická anemie u 2,5% psů léčených masitinibem.

Podrobnější informace o monitorování a pravidlech úpravy léčby při hemolytických nebo neregenerativních anemiích naleznete v kapitole 6.2.2.

Další varování

Psi by neměli být v průběhu léčby používáni ke krytí.

9) Podocyt - epitelová buňka glomerulu pokrývající ze zevní strany kapilární kličky. Buňka s mnoha navzájem vklíněnými výběžky pedicely, pedikly. Podocyty ovlivňují propustnost při tvorbě glomerulárního filtrátu; bývají poškozeny při některých glomerulopatiích.

Zvláštní upozornění pro osoby, které Masivet® aplikují.

Masitinib, účinná látka Masivetu®, může vyvolat senzibilizaci kůže.

- Zabraňte kontaktu stolice, moči a zvratků léčeného psa s vaší kůží.
- Při manipulaci s výkaly, močí a zvratky používejte jednorázové ochranné rukavice.
- Tablety musí být podávány celé. Nesmí se lámat ani drtit. Jestliže pes vyplivne rozžvýkanou tabletu, musí být tableta bezpečně zlikvidována.
- Jestliže dojde ke kontaktu rozdrcených tablet, stolice, moči nebo zvratků s kůží, ihned ji omyjte dostatečným množstvím tekoucí vody.

Masitinib může silně dráždit oči a způsobit jejich vážné poškození.

- Zabraňte kontaktu léku s očima.
- Nedotýkejte se očí dříve, než sejmete ochranné rukavice a umyjete si ruce.
- Jestliže dojde ke kontaktu léku s očima, ihned je vypláchněte dostatečným množstvím vody.

Osoby se známou hypersenzitivitou na masitinib by neměly s produktem manipulovat.

V případě náhodného požití vyhledejte ihned lékařskou pomoc a lékaři předložte příbalový leták nebo obal léku.

Při manipulaci s lékem nejezte, nepijte ani nekuřte.

Đeti by neměly mít s léčeným psem přímý kontakt a neměly by manipulovat s jeho výkaly nebo zvratky.

Použití během gravidity a laktace.

Nepoužívejte u březích nebo kojících fen.

Interakce s jinými léky a jiné formy interakce.

In vitro testy s humánními mikrozomy prokázaly, že souběžné podávání léků, jejichž molekuly jsou metabolizovány izoformami cytochromu P450, může vést ke zvýšené plazmatické koncentraci těchto léků i masitinibu. Odpovídající informace o psech nejsou známy. Současnému podávání masitinibu a léků metabolizovaných v systému cytochromu P450 je třeba věnovat zvýšenou pozornost.

Jiné látky s vysokým stupněm vazby na proteiny mohou o tuto vazbu s masitinibem soutěžit a způsobit tak nežádoucí reakce.

Nežádoucí reakce (frekvence a závažnost).

Nejčastější nežádoucí účinky při léčbě psů Masivetem®:

Velmi časté

- Průjem: z 97% má mírný až střední průběh. Střední doba trvání průjmu byla 21 dní, ačkoli 95% případů trvalo 15 dní nebo méně.
- Zvracení: z 95% má mírný až střední průběh. Střední doba trvání zvracení byla 9 dní, ačkoli 71% případů trvalo 2 dny nebo méně.
- Alopecie: ve všech případech má mírný až střední průběh. Střední doba trvání alopecie byla 26 dní.

Je třeba poznamenat, že tyto nežádoucí účinky byly přechodné a po prvních 3 měsících léčby byly méně časté. V provedeném klinickém pokusu byla frekvence průjmu po 3 měsících léčby srovnatelná s frekvencí v placebové skupině (21% versus 17%, respektive). Podobně byla po 3 měsících léčby Masivetem® frekvence zvracení srovnatelná s placebovou skupinou (27% versus 27%, respektive).

Časté

- Snížení apetitu: ve všech případech mírný až střední stupeň. Střední doba trvání sníženého apetitu byla 45 dní. Anorexie byla zaznamenána méně často a v 95% byla mírná a střední. Střední doba trvání anorexie byla 18 dní.
- Neutropenie: v 75% případů mírný až střední stupeň. Střední doba trvání neutropenie byla 24 dní. Specifická opatření v případech neutropenie jsou podrobněji popsána v kapitole 6.2.2. Snížení počtu neutrofilů souvisí zřejmě s reakcí nádoru a dochází k němu ve skupině s masitinibem i s placebem.
- Letargie: ve všech případech mírný až střední stupeň. Střední doba trvání letargie byla 8 dní.
- Kašel: v 91% případů mírný až střední stupeň. Střední doba přetrvávání kašle byla 23 dní.
- Lymfadenopatie: v 95% případů mírný až střední stupeň. Střední doba přetrvávání lymfadenopatie byla 47 dní.
- Edém: v 75% případů mírný až střední stupeň. Střední doba trvání edému byla 7 dní.
- Asténie (slabost): ve všech případech mírný až střední stupeň. Střední doba trvání asténie byla 40 dní.
- Zvýšení ALT: v 69% mírný až střední stupeň. Střední doba trvání zvýšeného ALT byla 29 dní. Podrobnější informace naleznete v kapitole 6.2.2.
- Lipom: ve všech případech mírný až střední stupeň. Střední doba přetrvávání lipomů byla 53 dní.
- Anemie: v 68% případů střední stupeň a v 32% vážný průběh. Střední doba trvání anemie byla 7 dní.

Podrobnější informace naleznete v kapitole 6.2.2.

Předávkování (příznaky, neodkladné situace a antidota).

Příznaky předávkování a toxicity byly pozorovány na zdravých psech, kterým byl masitinib podáván podle následujících schémat:

- 39 týdnů v dávce přibližně 2x vyšší než je dávka doporučená (25 mg/kg)
- 13 a 4 týdny v dávce přibližně 3x vyšší než je dávka doporučená (41,7 mg/kg); a
- 4 týdny podávání přibližně desetinásobku doporučené dávky (125 mg/kg).

Pokud jsou zaznamenány příznaky předávkování, měla by být léčba až do úpravy stavu přerušena. Poté může pokračovat ve stejné dávce, zejména v případech zvracení a průjmu.

7. LITERATURA

7.1. PUBLIKACE O MASITINIBU

VETERINÁRNÍ PUBLIKACE	
Drug-induced minimal change nephropathy in a dog	JVIM (Sum et al., 2009)
Pharmacokinetics of masitinib in cats	Vet Res Commun. (Bellamy et al., 2009)
Masitinib is safe and effective for the treatment of canine mast cell tumours	JVIM (Hahn et al., 2008)
HUMÁNNÍ PUBLIKACE	
Masitinib in the treatment of active rheumatoid arthritis: results of a multicentre, open-label, dose-ranging, phase 2a study	Arthritis Res Ther (Tebib et al., 2009)
Phase 1 dose-escalation study of oral tyrosine kinase inhibitor masitinib in advanced and/or metastatic solid cancers	Eur J Cancer (Soria et al., 2009)
Masitinib, a c-kit/PDGF receptor tyrosine kinase inhibitor, improves disease control in severe corticosteroiddependent asthmatics	Allergy (Humbert et al., 2009)
PRE-KLINICKÉ PUBLIKACE	
Masitinib (AB1010), a potent and selective tyrosine kinase inhibitor targeting KIT	PloS ONE (Dubreuil et al., 2009)

VETERINÁRNÍ ABSTRAKTY / POSTERY	
Masitinib reduces the onset of metastasis and improves long-term survival in dogs with measurable grade 2 and grade 3 mast cell tumours.	BSAVA 2009 (Hermine et al.)
Masitinib is effective in the treatment canine grade 2/3 mast cell tumours that only express WT c-Kit	BSAVA 2009 (Hermine et al.)
A tyrosine kinase inhibitor targeting c-Kit for chronic inflammatory diseases involving mast cells	NAVDF 2009 (Hermine et al.)
Assessment of response to the treatment with masitinib (MASIVET®) of chemo-resistant, grade 2 and 3 metastasized canine cutaneous mast cell tumours: report of four cases	ESVONC 2009 (de Vos et al.)
Evaluation of masitinib in the treatment of canine mast cell tumors: Long-term follow-up efficacy data from a phase III clinical study	ESVONC 2009 (Hermine et al.)
Short-term tumor response to tyrosine kinase inhibitors is not predictive of long-term survival in canine mast cell tumors: 2-year follow-up data from the masitinib pivotal field study	VCS 2009 (Hermine et al.)
Masitinib is effective in the treatment canine grade 2/3 mast cell tumors that only express WT c-Kit	VCS 2009 (Hermine et al.)
Masitinib significantly reduces the emergence of metastasis in dogs with recurrent or non-resectable MCT	VCS 2009 (Hermine et al.)
Masitinib : Long-term efficacy follow-up data on a pivotal phase III study in the treatment of dogs with measurable grade II and III mast cell tumours	VCS 2008 (Hahn et al.)
Masitinib is a chemosensitizer of canine tumour cell lines	VCS 2008 (Thamm et al.)
Efficacy and safety of masitinib in the treatment of atopic dermatitis in dogs	A33(Beale et al.)
Masitinib is safe and effective for the treatment of canine mast cell tumours	ECVIM 2008 (Rusk et al.)
A novel c-KIT Inhibitor (AB1010) shows therapeutic potential in dog mast cell tumors (DMCT)	Canine Cancer Conference 2006 (Axiak et al.)
Pilot study on the use of masitinib in the treatment of dogs with metastatic and non-metastatic grade II and III mast cell tumours	Registration dossier.
HUMÁNNÍ ABSTRAKTY/POSTERY	
Oral tyrosine kinase inhibitor masitinib in combination with gemcitabine in patients with advanced pancreatic cancer: A multicenter phase II study	ASCO 2009 (Hammel et al.)
Masitinib mesylate in imatinib-naive locally advanced or metastatic gastrointestinal stromal tumor (GIST): Results of the French Sarcoma Group phase II trial	ASCO 2009 (Le Cesne et al.)
Oral masitinib in patients with primary progressive or secondary progressive multiple sclerosis	AAN 2009 (Vermersch et al.)
FGFR3 tyrosine kinase inhibitor AB1010 as treatment of t(4;14) myeloma	ASH 2007 (Arnulf et al.)
Efficacy and safety of oral AB1010 for the treatment of indolent systemic mastocytosis with handicap : preliminary data of a randomised phase II study	World congress of dermatology 2007 (Paul et al.)
Preliminary efficacy and safety results of masitinib administered front line in patients with advanced GIST. A phase II study	ASCO 2007 (Bui et al.)
Final results of a phase I trial of masitinib (AB1010) in solid tumours.	AACR 2007 (Soria et al.)

7.2. OSTATNÍ LITERATURA

1. Prussin C, Metcalfe DD (2003). „IgE, mast cells, basophils, and eosinophils“. *J Allergy Clin Immunol* 111 (2 Suppl): S486-94. doi:10.1067/mai.2003.120. PMID 12592295.
2. Ehrlich P. Beiträge zur Theorie und Praxis der histologischen Färbung. Dissertation at Leipzig University, 1878.
3. Denburg, Judah A. (1998). *Allergy and allergic diseases: the new mechanisms and therapeutics*. Totowa, NJ: Humana Press. ISBN 0-89603-404-6.
4. Pulendran B, Ono SJ (May 2008). „A shot in the arm for mast cells“. *Nat. Med.* 14 (5): 489–90. doi:10.1038/nm0508-489. PMID 18463655.
5. Wilhelm M, Silver R, Silverman AJ (November 2005). „Central nervous system neurons acquire mast cell products via transgranulation“. *Eur. J. Neurosci.* 22 (9): 2238–48. doi:10.1111/j.1460-9568.2005.04429.x. PMID 16262662.
6. „Cutaneous Mast Cell Tumours“. *The Merck Veterinary Manual* (2006). Retrieved on 2007-07-08.
7. Briere C (2002). „Use of a reverse saphenous skin flap for the excision of a grade II mast cell tumour on the hind limb of a dog“. *Can Vet J* 43 (8): 620–2. PMID 12170840.
8. Johnson T, Schulman F, Lipscomb T, Yantis L (2002). „Histopathology and biologic behaviour of pleomorphic cutaneous mast cell tumours in fifteen cats“. *Vet Pathol* 39 (4): 452–7. doi:10.1354/vp.39-4-452. PMID 12126148.
9. Morrison, Wallace B. (1998). *Cancer in Dogs and Cats* (1st ed.). Williams and Wilkins. ISBN 0-683-06105-4.
10. „Cutaneous Mast Cell Tumours“. *The Merck Veterinary Manual* (2006). Retrieved on 2007-01-27.
11. Moore, Anthony S. (2005). „Cutaneous Mast Cell Tumours in Dogs“. *Proceedings of the 30th World Congress of the World Small Animal Veterinary Association*. Retrieved on 2006-08-19.
12. „Common Cytology Results“. *The Merck Veterinary Manual* (2006). Retrieved on 2007-01-27.
13. Vandis, Maria; Knoll, Joyce S. (March 2007). „Cytological examination of a cutaneous mast cell tumour in a boxer“. *Veterinary Medicine (Advanstar Communications)* 102 (3): 165–168.
14. Strefezzi R, Xavier J, Catao-Dias J (2003). „Morphometry of canine cutaneous mast cell tumours“. *Vet Pathol* 40 (3): 268–75. doi:10.1354/vp.40-3-268. PMID 12724567.
15. Séguin B, Besancon M, McCallan J, Dewe L, Tenwolde M, Wong E, Kent M (2006). „Recurrence rate, clinical outcome, and cellular proliferation indices as prognostic indicators after incomplete surgical excision of cutaneous grade II mast cell tumours: 28 dogs (1994-2002)“. *J Vet Intern Med* 20 (4): 933–40. doi:10.1892/0891-6640(2006)20[933:RRCOAC] 2.0.CO;2. PMID 16955819.
16. Sfligoi G, Rassnick K, Scarlett J, Northrup N, Gieger T (2005). „Outcome of dogs with mast cell tumours in the inguinal or perineal region versus other cutaneous locations: 124 cases (1990-2001)“. *J Am Vet Med Assoc* 226 (8): 1368–74. doi:10.2460/javma.2005.226.1368. PMID 15844431.
17. Mullins M, Dernell W, Withrow S, Ehrhart E, Thamm D, Lana S (2006). „Evaluation of prognostic factors associated with outcome in dogs with multiple cutaneous mast cell tumours treated with surgery with and without adjuvant treatment: 54 cases (1998-2004)“. *J Am Vet Med Assoc* 228 (1): 91–5. doi:10.2460/javma.228.1.91. PMID 16426175.
18. Scase T, Edwards D, Miller J, Henley W, Smith K, Blunden A, Murphy S (2006). „Canine mast cell tumours: correlation of apoptosis and proliferation markers with prognosis“. *J Vet Intern Med* 20 (1): 151–8. doi:10.1892/0891-6640(2006)20[151:CMCTCO]2.0.CO;2. PMID 16496935.
19. Litster A, Sorenmo K (2006). „Characterisation of the signalment, clinical and survival characteristics of 41 cats with mast cell neoplasia“. *J Feline Med Surg* 8 (3): 177–83. doi:10.1016/j.jfms.2005.12.005. PMID 16476559.
20. Takahashi T, Kadosawa T, Nagase M, Matsunaga S, Mochizuki M, Nishimura R, Sasaki N (2000). „Visceral mast cell tumours in dogs: 10 cases (1982-1997)“. *J Am Vet Med Assoc* 216 (2): 222–6. doi:10.2460/javma.2000.216.222. PMID 10649758.
21. „Gastrointestinal Neoplasia“. *The Merck Veterinary Manual* (2006). Retrieved on 2007-01-27.
22. Moriello, Karen A. (April 2007). „Clinical Snapshot“. *Compendium on Continuing Education for the Practicing Veterinarian (Veterinary Learning Systems)* 29 (4): 204.
23. Turrel J, Farrelly J, Page R, McEntee M (2006). „Evaluation of strontium 90 irradiation in treatment of cutaneous mast cell tumours in cats: 35 cases (1992-2002)“. *J Am Vet Med Assoc* 228 (6): 898–901. doi:10.2460/javma.228.6.898. PMID 16536702.
24. Molander-McCrary H, Henry C, Potter K, Tyler J, Buss M (1998). „Cutaneous mast cell tumours in cats: 32 cases (1991-1994)“. *J Am Anim Hosp Assoc* 34 (4): 281–4. PMID 9657159.
25. Cole R, Chesen A, Pool R, Watkins J (2007). „Imaging diagnosis--equine mast cell tumour“. *Vet Radiol Ultrasound* 48 (1): 32–4. doi:10.1111/j.1740-8261.2007.00200.x. PMID 17236357.

26. Smith B, Phillips L (2001). „Congenital mastocytomas in a Holstein calf“. *Can Vet J* 42 (8): 635–7. PMID 11519274.
27. Ames T, O’Leary T (1984). „Mastocytoma in a cow: a case report“. *Can J Comp Med* 48 (1): 115–7. PMID 6424914.
28. Wu J, Meng F, Kong LY, Pang Z, Ying Y, Bormann WG, Darnay BG, Lamothe B, Sun H, Talpaz M, Donato NJ.(Association between imatinib-resistant BCR-ABL mutation-negative leukemia and persistent activation of LYN kinase. 2008) *J Natl Cancer Inst.* 100(13):926-39.
29. Dai Y, Rahmani M, Corey SJ, Dent P, Grant S A Bcr/Abl-independent, Lyn-dependent form of imatinib mesylate (STI-571) resistance is associated with altered expression of Bcl-2. (2004) *J Biol Chem* 279(33):34227-39
30. Ostman 2004 *A Cytokine Growth Factor Rev.* 15(4):275-86. PDGF receptors-mediators of autocrine tumor growth and regulators of tumor vasculature and stroma
31. K.A. Hahn, G. Oglivie, T. Rusk, P. Devauchelle, A. Leblanc, A. Legendre, B. Powers, P.S. Leventhal, J.-P. Kinet, F. Palmerini, P. Dubreuil, A. Moussy, and O. Hermine. Masitinib is Safe and Effective for the Treatment of Canine Mast Cell Tumors. *J Vet Intern Med* 2008;22:1301-1309
32. Letard S, Yang Y, Hanssens K, Palmerini F, Leventhal PS, Guery S, Moussy A, Kinet JP, Hermine O, Dubreuil P. Gain-of-function mutations in the extracellular domain of KIT are common in canine mast cell tumors. *Mol Cancer Res.* 2008 Jul;6(7):1137-45.
33. Abadie JJ, Amardeilh MA, Delverdier ME, Immunohistochemical detection of proliferating cell nuclear antigen and Ki-67 in mast cell tumors from dogs..*J Am Vet Med Assoc.* 1999 Dec 1;215(11):1629-34.
34. London CA.The role of small molecule inhibitors for veterinary patients. *Vet Clin North Am Small Anim Pract.* 2007 Nov;37(6):1121-36; vii. Review.
35. Khanna C, Lindblad-Toh K, Vail D, London C, Bergman P, Barber L, Breen M, Kitchell B, McNeil E, Modiano JF, Niemi S, Comstock KE, Ostrander E, Westmoreland S, Withrow S.The dog as a cancer model.*Nat Biotechnol.* 2006 Sep;24(9): 1065-6.
36. Downing S, Chien MB, Kass PH, Moore PE, London CA.Prevalence and importance of internal tandem duplications in exons 11 and 12 of c-kit in mast cell tumors of dogs.*Am J Vet Res.* 2002 Dec;63(12):1718-23.
37. Rassnick KM, Moore AS, Williams LE, London CA, Kintzer PP, Engler SJ, Cotter SM.Treatment of canine mast cell tumors with CCNU (lomustine).*J Vet Intern Med.* 1999 Nov-Dec;13(6):601-5.
38. Murphy S, Sparkes AH, Blunden AS, Brearley MJ, Smith KC.Effects of stage and number of tumours on prognosis of dogs with cutaneous mast cell tumours.*Vet Rec.* 2006 Mar 4;158(9):287-91.
39. Marconato L, Bettini G, Giacoboni C, Romanelli G, Cesari A, Zatelli A, Zini E.Clinicopathological features and outcome for dogs with mast cell tumors and bone marrow involvement.*J Vet Intern Med.* 2008 Jul-Aug;22(4):1001-7.
40. Gilfillan AM, Rivera J. Stem cell factor and hematopoiesis.Broudy VC. *Blood.* 1997 Aug 15;90(4):1345- 64.The tyrosine kinase network regulating mast cell activation. *Immunol Rev.* 2009 Mar;228(1):149-69.
41. Hibbs ML, Tarlinton DM, Armes J, Grail D, Hodgson G, Maglitto R, Stacker SA, Dunn AR. Multiple defects in the immune system of Lyn-deficient mice, culminating in autoimmune disease. *Cell.* 1995 Oct 20;83(2):301-11.
42. Parravicini V, Gadina M, Kovarova M, Odom S, Gonzalez-Espinosa C, Furumoto Y, Saitoh S, Samelson LE, O’Shea JJ, Rivera. Fyn kinase initiates complementary signals required for IgE-dependent mast cell degranulation. *J.Nat Immunol.* 2002 Aug;3(8):741-8.
43. Contri A, Brunati AM, Trentin L, Cabrelle A, Miorin M, Cesaro L, Pinna LA, Zambello R, Semenzato G,Donella-Deana A. Chronic lymphocytic leukemia B cells contain anomalous Lyn tyrosine kinase, a putative contribution to defective apoptosis. *J Clin Invest.* 2005 Feb;115(2):369-78
44. Veldurthy A, Patz M, Hagist S, Pallasch CP, Wendtner CM, Hallek M, Krause G. The kinase inhibitor dasatinib induces apoptosis in chronic lymphocytic leukemia cells in vitro with preference for a subgroup of patients with unmutated IgVH genes. *Blood.* 2008 Aug 15;112(4):1443-52.
45. (Wu J, Meng F, Kong LY, Pang Z, Ying Y, Bormann WG, Darnay BG, Lamothe B, Sun H, Talpaz M, Donato NJ.(2008) *J Natl Cancer Inst.* 100(13):926-39).
46. Andrae J, Gallini R, Betsholtz C. Role of platelet-derived growth factors in physiology and medicine. *Genes Dev.* 2008 May 15;22(10):1276-312. Review.
47. Gotlib J, Cools J. Five years since the discovery of FIP1L1-PDGFRFA: what we have learned about the fusion and other molecularly defined eosinophilias. *Leukemia.* 2008 Nov;22(11):1999-2010.
48. Corless CL, Heinrich MC. Molecular pathobiology of gastrointestinal stromal sarcomas. *Annu Rev Pathol.* 2008;3:557-86.

8. SOUHRN VLASTNOSTÍ PRODUKTU

1. NÁZEV VETERINÁRNÍHO LÉČIVA. MASIVET 50 mg potahované tablety pro psy. MASIVET 150 mg potahované tablety pro psy.

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ. Aktivní složka: každá potahovaná tableta obsahuje: masitinib 50 mg (ekvivalentní 59,6 mg masitinib mesylátu), masitinib 150 mg (ekvivalentní 178,9 mg masitinib mesylátu). Pomocné látky: Úplný seznam pomocných látek je uveden v kapitole 6.1 této publikace.

3. FARMACEUTICKÁ FORMA. Světle oranžové, kulaté, potahované tablety; na jedné straně jsou označeny čísla „50“ nebo „150“ a na druhé straně logem společnosti.

4. KLINICKÉ ÚDAJE.

4.1 Cílový druh. Pes.

4.2 Indikace. Léčba neresekovatelných mastocytomů (Grade II nebo Grade III) s potvrzenou mutací v c-Kit tyrozinkinázovém receptoru u psů.

4.3 Kontraindikace. Nepoužívat u březích nebo kojících fen (viz kapitola 6.2.3). Nepoužívat u psů mladších 6-ti měsíců, nebo s tělesnou hmotností pod 3,4 kg. Nepoužívejte u psů s postižením jater, pokud mají hladinu ALT nebo AST vyšší než trojnásobek horní hranice referenčního rozmezí (ULN). Nepoužívejte u psů s narušenou funkcí ledvin, pokud mají poměr proteinu a kreatininu v moči vyšší než 2 nebo hladinu albuminu pod spodní hranicí referenčního rozmezí (LLN). Nepoužívejte u psů s anemií (hemoglobin < 100 g/l). Nepoužívejte u psů s neutropenií s absolutním počtem neutrofilů < 2000/mm³. Nepoužívejte v případě hypersenzitivity na aktivní složku léku nebo na pomocné látky v léku obsažené.

4.4 Zvláštní varování. U všech resekovatelných mastocytomů zůstává chirurgický zákrok léčbou volby. Masitinib je určený pouze k léčbě neresekovatelných mastocytomů s mutací v c-Kit tyrozinkinázovém receptoru. Přítomnost mutace c-Kit tyrozinkinázového receptoru musí být před zahájením léčby potvrzena (viz též 5.1).

4.5 Speciální opatření během léčby zvířat. Psi musí být pečlivě monitorováni a léčba podle potřeby upravována nebo pozastavena. V uvedené tabulce jsou souhrnně uvedeny laboratorní hodnoty vymezující modifikaci terapie (přerušeni, snížení dávky nebo ukončení léčby) nebo její kontraindikaci.

JATERNÍ TOXICITA (ALT nebo AST)			
Kontraindikace	Přerušeni	Snížení dávky	Ukončení léčby
> 3x zvýšení nad ULN*	> 3x zvýšení nad ULN* poprvé	> 3x zvýšení nad ULN* podruhé/potřetí	> 3x zvýšení nad ULN* počtvrté
NEUTROPENIE (snížení počtu neutrofilů)			
Kontraindikace	Přerušeni	Snížení dávky	Ukončení léčby
< 2000 / mm ³	< 2000 / mm ³ poprvé	< 2000 / mm ³ podruhé/potřetí	< 2000 / mm ³ počtvrté
SYNDROM ZTRÁTY PROTEINŮ (Hypoalbuminemie a/nebo UPC***)			
Kontraindikace	Přerušeni	Snížení dávky	Ukončení léčby
Albumin < 1 LNN** nebo UPC*** > 2	Albumin < 0,75 LNN** nebo UPC > 2 poprvé	nelze použít	Albumin < 0,75 LNN** nebo UPC*** > 2 podruhé
HEMOLYTICKÁ A NEREGENERATIVNÍ ANEMIE (hemoglobin, bilirubin, haptoglobin, retikulocyty)			
Kontraindikace	Přerušeni	Snížení dávky	Ukončení léčby
Hemoglobin < 100 g/l	nelze použít	nelze použít	Hemoglobin < 100 g/l volný bilirubin > 1,5 ULN* a haptoglobin < 1,0 g/l nebo retikulocyty < 80 tis/ mm ³

*ULN – horní limit referenčního rozmezí; **LLN – spodní limit referenčního rozmezí; ***UPC – poměr protein:kreatinin v moči

Monitoring funkce ledvin: Funkce ledvin by měla být kontrolována každý měsíc pomocí testovacího proužku. V případě, že je semikvantitativní test na proužku pozitivní (protein ≥ 300 mg/l), měl by být stanoven poměr

proteinu a kreatininu v moči (UPC) a kreatinin a močovina v krvi. Léčba musí být ukončena při následujících hodnotách: UPC > 2, nebo kreatinin > 1,5 násobku horní hranice referenčního rozmezí (ULN), nebo albumin < 0,75 násobku spodní hranice referenčního rozmezí (LNN), nebo močovina > 1,5 násobku horní hranice referenčního rozmezí (ULN).

Monitoring syndromu ztráty proteinů: Každý měsíc kontrolujte moč pomocí testovacího proužku. V případě, že je semikvantitativní test na proužku pozitivní (protein \geq 300 mg/l), měl by být stanoven poměr proteinu a kreatininu v moči (UPC). Každý měsíc provádějte stanovení albuminu v krvi. Pokud je UPC > 2, nebo albumin < 0,75 násobku spodní hranice referenčního rozmezí (LNN), musí být léčba přerušena do doby, než se obě hodnoty vrátí do akceptovatelných limitů. Poté může léčba pokračovat na stejné dávce. Jestliže se jedna z těchto odchylek opakuje podruhé, musí být léčba ukončena.

Anemie a/nebo hemolýza: Psi musí být pravidelně kontrolováni, aby se zachytily příznaky případné (hemolytické) anemie. Pokud se objeví jejich klinické příznaky, měl by být stanoven hemoglobin, volný bilirubin a haptoglobin, a dále celkové počty krevních buněk, včetně retikulocytů. Léčba musí být ukončena v případech: Hemolytické anemie – hemoglobin < 100g/l; hemolýzy – volný bilirubin > 1,5 násobek horní hranice referenčního rozmezí (ULN) a haptoglobin < 1 g/l; a neregenerativní anemie – hemoglobin < 100g/l a retikulocyty < 80 tis / mm³.

Jaterní toxicita (zvýšení ALT nebo AST), neutropenie: V případě, že je ALT nebo AST vyšší než trojnásobek horní hranice referenčního rozmezí (ULN), celkový počet neutrofilů nižší než 2000 / mm³ nebo pokud dojde k jiným vážným nežádoucím účinkům, musí být léčba upravena následujícím způsobem: Při prvním narušení hodnot musí být léčba přerušena do doby, než se hodnoty vrátí do akceptovatelných limitů. Poté léčba pokračuje na stejné dávce léčiva. Pokud dojde ke stejnému problému podruhé, léčba se opět přerušuje a po úpravě stavu pokračuje s dávkou sníženou na 9 mg/kg/den. Při třetím výskytu problému pokračuje po přerušení léčba s dávkou 6 mg/kg/den. Pokud i při této snížené dávce potíže přetrvávají, musí být léčba úplně ukončena.

Další upozornění: Léčba musí být ukončena také v případě ledvinového selhání, imunitně zprostředkované hemolytické anemie (IMHA) a/nebo neregenerativní anemie. Dále se léčba ukončuje v případech, že i po snížení dávky dochází k těžké neutropenii a/nebo vážnému průjmu a/nebo vážnému zvracení. Psi nesmí být během léčby používáni k chovu.

Zvláštní upozornění pro osoby, které Masivet® aplikují. Opakovaný kontakt masitinibu s kůží může u žen narušit fertilitu a vývoj plodu. Účinná látka Masivetu® může vyvolat senzibilizaci kůže. Zabraňte kontaktu stolice, moči a zvratků léčeného psa s vaší kůží. Při manipulaci s výkaly, močí a zvratkami léčených psů používejte jednorázové ochranné rukavice. Jestliže dojde ke kontaktu rozdrčených tablet, stolice, moči nebo zvratků s kůží, ihned ji omyjte dostatečným množstvím tekoucí vody. Masitinib může silně dráždit oči a způsobit jejich vážné poškození. Zabraňte kontaktu léku s očima. Nedotýkejte se očí dříve, než sejmete ochranné rukavice a umyjete si ruce. Jestliže dojde ke kontaktu léku s očima, ihned je vypláchněte dostatečným množstvím vody. Osoby se známou hypersenzitivitou na masitinib by neměly s produktem manipulovat. V případě náhodného požití vyhledejte ihned lékařskou pomoc a lékaři předložte příbalový leták nebo obal léku. Při manipulaci s lékem nejezte, nepijte ani nekuřte. Děti by neměly mít s léčeným psem přímý kontakt a neměly by manipulovat s jeho výkaly nebo zvratkami.

4.6 Nežádoucí reakce (frekvence a závažnost).

Velmi časté: Mírné až střední gastrointestinální potíže (průjem a zvracení) trvající přibližně 21 a 9 dní, respektive. Mírná až střední alopecie trvající přibližně 26 dní.

Časté: U psů s poruchou ledvin může léčba vyvolat závažné renální problémy (včetně zvýšení kreatininu v krvi a proteinurie). Střední až vážná anemie (aplastická/hemolytická) se střední dobou trvání asi 7 dní. Syndrom ztráty proteinů (především v důsledku poklesu sérového albuminu). Mírná až střední neutropenie trvající přibližně 24 dní. Zvýšení aminotransferáz (ALT nebo AST) trvající přibližně 29 dní. V případech reakcí popsanych v kapitole 4.5 tohoto souhrnu, musí být přijata speciální opatření. Další časté nežádoucí účinky jsou ve většině případů mírné až střední: Letargie a astenie trvající asi 8 a 40 dní, respektive. Pokles apetitu nebo anorexie trvající asi 45 a 18 dní, respektive. Kašel - střední doba trvání 23 dní. Lymfadenopatie - střední doba trvání 47 dní. Edém - střední doba trvání 7 dní. Lipom - střední doba trvání 53 dní.

4.7 Použití léku během gravidity, kojení nebo snůšky. Nepoužívejte u březích nebo kojících fen. Laboratorní studie na potkanech prokázaly při dávce 100 mg/kg/den narušenou plodnost u samic a při dávce nad 30 mg/kg/den výskyt embryotoxicity a vývojových poruch. U králíků však k embryotoxicitě a vývojovým poruchám nedocházelo.

4.8 Interakce s jinými léčivými a ostatní interakce. In vitro testy s humánními mikrozomy prokázaly, že souběžné podávání léků, jejichž molekuly jsou metabolizovány izoformami cytochromu P450, může vést ke zvýšené plazmatické koncentraci těchto léků i masitinibu. Odpovídající informace o psech nejsou známy. Přesto je však vhodné věnovat pozornost současnému podávání masitinibu a dalších látek. Jiné látky s vysokým stupněm vazby na proteiny mohou o tuto vazbu s masitinibem soutěžit a způsobit tak nežádoucí reakce. U psů, kteří prodělali chemoterapii a/nebo ozařování, může být účinnost Masivetu snížena. O možné zkřížené rezistenci s cytostatiky nejsou dostatečné informace.

4.9 Dávkování a způsob podání. Určeno k perorálnímu podávání. Doporučená dávka je 12,5 mg/kg (povolený rozptyl je 11-14 mg/kg) jednou denně, jak je uvedeno v tabulce. U psů s nižší hmotností, než 15 kg, není přesné dávkování vždy možné. Tito psi mohou dostávat 50 mg, 100 mg nebo 150 mg tak, aby bylo co nejlépe dosaženo dávky 11-14 mg/kg. **Tablety musí být podávány vcelku, nesmí se dělit ani drtit.** Jestliže pes vyplivne rozžvýkanou tabletu, musí být tato bezpečně zlikvidována. Tablety by se měly podávat vždy stejným způsobem s potravou.

Dávka: 12,5 mg/kg živé váhy jednou denně.

12,5 mg/kg		Počet tablet na den		Dávka mg/kg	
Váha psa v kg		50 mg	150 mg	nižší hmotnost	vyšší hmotnost
≥ 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	

Jestliže je tableta regurgitována nebo vyzvracena do 10 minut po podání, měla by být podána znovu. Pokud je interval delší než 10 minut, podání se neopakuje. Za 4-6 týdnů by měl být průběh léčby zrevidován a posouzena její odezva. Délka léčby závisí na její účinnosti. Při stabilizaci onemocnění by měla léčba pokračovat (tj. v případě stagnování stavu, částečné nebo úplné reakce tumoru), pokud je lék dobře tolerován. Jestliže tumor i přes léčbu progreduje, je nepravděpodobné, že by byla léčba nadále úspěšná a je potřeba ji přehodnotit.

Snížení dávky, přerušování léčby, ukončení léčby: Psi by měli být pečlivě monitorováni a v případě vzniku nežádoucích reakcí musí být léčba modifikována na základě profesionálního vyhodnocení situace (viz kapitola 4.5 tohoto souhrnu). Podle tabulky uvedené níže, může být dávka redukována na 9 mg/kg (v rozmezí 7,5 – 10,5 mg/kg) nebo 6 mg/kg (v rozmezí 4,5 – 7,5). V průběhu provedené klinické studie bylo ke snížení dávky přikročeno asi u 16% léčených psů. Nejčastějším důvodem bylo zvýšení transamináz.

Dávka: 9 mg/kg živé váhy jednou denně, jak je uvedeno v tabulce.

6 mg/kg		Počet tablet na den		Dávka mg/kg	
Váha psa v kg		50 mg	150 mg	nižší hmotnost	vyšší hmotnost
≥ 15,0	19,4			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

Dávka: 6 mg/kg živé váhy jednou denně, jak je uvedeno v tabulce.

6 mg/kg		Počet tablet na den		Dávka mg/kg	
Váha psa v kg		50 mg	150 mg	nižší hmotnost	vyšší hmotnost
≥ 15	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 Předávkování (příznaky, neodkladné situace a antidota). Doporučená denní dávka 12,5 mg/kg tělesné hmotnosti se shoduje s maximální tolerovanou dávkou (MTD), která byla odvozená ze studií na toxicitu opakované dávky prováděných na zdravých biglech. Příznaky předávkování byly ve studii pozorovány u zdravých psů léčených: 39 týdnů dávkou dvakrát vyšší než je dávka doporučená (25 mg masitinibu); 13 a 4 týdny dávkou 3x vyšší než doporučená (41,7 mg masitinibu); a 4 týdny dávkou 10x vyšší než doporučená (125 mg masitinibu). Hlavními orgány, které zasahuje toxicita masitinibu, je trávicí trakt, krvetvorný systém, ledviny a játra. Pokud jsou zaznamenány příznaky předávkování, měla by být léčba až do úpravy stavu přerušena. Poté může pokračovat v doporučené léčebné dávce.

4.11 Ochranná lhůta. Nepoužívá se.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI. Farmakoterapeutická skupina: protein-tyrozinkinázový inhibitor, ACTvet code: QL01XE90.

5.1 Farmakodynamické vlastnosti. Masitinib je protein-tyrozinkinázový inhibitor, který in-vitro účinně a selektivně inhibuje mutovanou formu c-Kit receptoru v jeho juxtamembránové oblasti. Inhibuje také receptor trombocytárního růstového faktoru (PDGF) a receptor fibroblastového růstového faktoru (FGFR3). V hlavní klinické studii byli psi různých plemen, ve věku 2-17 let, náhodně rozdělení a léčeni buď Masivetem nebo dostávali placebo. U psů s neresekovatelnými mastocytomy Grade II a Grade III a s mutací v c-Kit tyrozinkinázovém receptoru měla léčba Masivetem prokazatelný vliv oddálení progresu nádoru – průměrně 241 dní, versus 83 dní u placebo. Cílem terapie Masivetem byla stabilizace onemocnění (zastavený růst, zmenšení nebo vymizení nádoru). Masivet lze aplikovat pouze u neresekovatelných mastocytomů, které vykazují mutaci v c-Kit tyrozinkinázovém receptoru. Přítomnost mutace tyrozinkinázového receptoru musí být před zahájením léčby potvrzena.

5.2 Farmakokinetické údaje. Po perorálním podání dávky 11,2 mg ($\pm 0,5$ mg) na kg tělesné hmotnosti je masitinib rychle absorbován a maximálních koncentrací v krvi dosahuje asi za 2 hodiny. Poločas eliminace je přibližně 3-6 hodin. Masitinib je asi z 93% vázán na plazmatické bílkoviny. Metabolizován je převážně N-dealkylací. Vylučuje se žlučí.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE.

6.1 Seznam pomocných látek. Mikrokrytalická celulóza, povidon K30, sušená vepřová játra, crospovidon, stearát hořečnatý, potah tablety: Macrogol 3350, polyvinylalkohol, talek, dioxid titaničitý (E171), žluť (E110).

6.2 Inkompatibility. Neuplatňuje se.

6.3 Doba trvanlivosti veterinárního produktu uvedená na obalu léku. 24 měsíců.

6.4 Zvláštní požadavky na skladování. Neskladovat při teplotě trvale vyšší než 25°C.

6.5 Balení. Bílá plastová lékovka překrytá fólií a uzavřená bezpečnostním uzávěrem. Lékovka o objemu 30 ml obsahuje 30 potahovaných tablet Masivet 50mg. Lékovka o objemu 60 ml obsahuje 30 potahovaných tablet Masivet 150mg.

6.6 Informace k likvidaci nepoužitého léčiva nebo odpadu, který vznikne při manipulaci a používání léčiva. Veškeré nepoužité léčivo a také odpad, který při používání léku vznikne, musí být odstraněny v souladu s místními legislativními předpisy.

7. MARKETING

AUTHORISATION HOLDER. AB Science S.A. 3 avenue George V, 75008 Paris, France. Tel: +33 (0)1 47 20 00 14. Fax: +33 (0)1 47 20 24 11. masivet@ab-science.com

8. MARKETING AUTHORISATION NUMBER(S). EU/2/08/087/001 EU/2/08/087/002.