

1. DENOMINACIÓN DEL MEDICAMENTO VETERINARIO

MASIVET 50 mg comprimidos recubiertos con película para perros.
MASIVET 150 mg comprimidos recubiertos con película para perros.

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada comprimido recubierto con película contiene:

Sustancia activa:

Masitinib 50 mg (equivalente a 59,6 mg de mesilato de masitinib).

Masitinib 150 mg (equivalente a 178.9 mg de mesilato de masitinib).

Excipientes:

Para la lista completa de excipientes, véase la sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimido recubierto con película.

Comprimidos recubiertos con película de color naranja claro y forma redondeada, grabados con “50” ó “150” en una cara y con el logotipo de la compañía en la otra.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Especies de destino

Perros.

4.2 Indicaciones de uso, especificando las especies destinatote destino

Tratamiento de mastocitomas caninos no extirpables (grado 2 ó 3) con el receptor de tipo tirosina-quinasa c-KIT mutante confirmado.

4.3 Contraindicaciones

No usar en perras gestantes o lactantes (ver sección 4.7).

No usar en perros de menos de seis meses o con un peso inferior a 4 kg.

No usar en perros con disfunción hepática, definida como un valor de AST o ALT $> 3 \times$ límite superior de la normalidad (LSN).

No usar en perros con disfunción renal, definida como una relación proteínas/creatinina en orina > 2 o una concentración de albúmina $< 1 \times$ límite inferior de la normalidad (LIN).

No usar en perros con anemia (hemoglobina < 10 g/dl).

No usar en perros con neutropenia, definida como un recuento absoluto de neutrófilos $< 2.000/mm^3$.

No usar en caso de hipersensibilidad a la sustancia activa o a algún excipiente.

4.4 Advertencias especiales, especificando las especies a las que va destinado

La cirugía debe ser la primera opción de tratamiento para todo mastocitoma tratable quirúrgicamente.

El tratamiento con masitinib sólo debe emplearse en perros con mastocitomas no extirpables que expresan el receptor de tipo tirosina-quinasa c-KIT mutante. Antes del tratamiento debe confirmarse la presencia de un receptor de tipo tirosina-quinasa c-KIT mutante (ver también sección 5.1).

4.5 Precauciones especiales de uso

Precauciones especiales para su uso en animales

Debe vigilarse atentamente a los perros, y podría ser preciso ajustar o suspender el tratamiento en caso necesario.

Control de la función renal

Debe controlarse adecuadamente la función renal una vez al mes utilizando una prueba de tira reactiva en orina.

En caso de que los resultados de la prueba semicuantitativa de tira reactiva sean positivos (proteínas ≥ 30 mg/dl), debe realizarse un análisis de orina para determinar la relación proteínas: creatinina en orina (UPC) y debe obtenerse una muestra de sangre para medir la creatinina, la albúmina y el nitrógeno ureico.

Si la relación UPC es > 2 , el valor de creatinina es $> 1,5 \times$ límite superior de la normalidad (LSN), el valor de albúmina es $< 0,75 \times$ límite inferior de la normalidad (LIN) o el valor de nitrógeno ureico es $> 1,5 \times$ LSN, debe suspenderse el tratamiento.

Control del síndrome de pérdida de proteínas

Debe realizarse una prueba de tira reactiva en orina una vez al mes. En caso de que los resultados de la prueba semicuantitativa de tira reactiva sean positivos (proteínas ≥ 30 mg/dl), debe realizarse un análisis de orina para determinar la relación proteínas:creatinina en orina (UPC).

Debe realizarse una medición de albuminemia al mes.

- En caso de que la relación UPC sea > 2 o el valor de albúmina sea $< 0,75 \times$ el límite inferior del intervalo de normalidad (LIN), deberá interrumpirse el tratamiento hasta que los valores de albúmina y UPC se encuentren de nuevo dentro de los límites normales (relación UPC < 2 y albúmina $> 0,75 \times$ LIN), tras lo cual podrá continuarse el tratamiento con la misma dosis.
- Si se produce una segunda vez uno de estos episodios (relación UPC > 2 o albúmina $< 0,75 \times$ LIN), debe suspenderse permanentemente el tratamiento.

Anemia y/o hemólisis

Debe vigilarse atentamente la posible aparición de signos de anemia (hemolítica) en los perros. En caso de signos clínicos de anemia o hemólisis, deben medirse las concentraciones de hemoglobina, bilirrubina libre y haptoglobina y realizarse un recuento de las células hemáticas (incluidos los reticulocitos).

Debe suspenderse el tratamiento en caso de:

- Anemia hemolítica, es decir, hemoglobina < 10 g/dl, y hemólisis, es decir, bilirrubina libre $> 1,5 \times$ LSN y haptoglobina $< 0,1$ g/dl.
- Anemia no regenerativa, o sea, hemoglobina < 10 g/dl y reticulocitos $< 80.000/\text{mm}^3$.

Hepatotoxicidad (elevación de ALT o AST), neutropenia

En caso de elevación del valor de ALT o AST $> 3 \times$ LSN, disminución del número de neutrófilos $< 2.000/\text{mm}^3$ o cualquier otra reacción adversa intensa, debe modificarse el tratamiento tal como se indica a continuación:

Cuando se produzca por primera vez la reacción adversa, debe interrumpirse el tratamiento hasta su resolución, tras lo cual se reanudará con la misma dosis.

Cuando se produzca la misma reacción adversa por segunda vez, debe interrumpirse el tratamiento hasta su resolución, tras lo cual se reanudará el tratamiento reduciendo la dosis a 9 mg/kg al día.

Cuando se produzca la misma reacción adversa por tercera vez, debe interrumpirse el tratamiento hasta su resolución, tras lo cual se reanudará el tratamiento reduciendo la dosis a 6 mg/kg al día.

Debe suspenderse el tratamiento si se observan reacciones adversas intensas con la dosis de 6 mg/kg al día.

Otras precauciones

Debe suspenderse permanentemente el tratamiento en caso de nefrotoxicidad, anemia hemolítica inmunitaria (AHI) y/o anemia por falta de regeneración, así como en caso de persistencia de neutropenia intensa, diarrea intensa o vómitos intensos después de reducir la dosis.

Los perros que estén recibiendo el tratamiento no deben utilizarse para reproducción.

Resumen de los umbrales para pruebas de laboratorio que suponen una contraindicación o que requieren la modificación del tratamiento (interrupción, reducción de la dosis o suspensión permanente)

MONITORIZACIÓN Y CONTROL DE LA HEPATOTOXICIDAD (ALT o AST)			
Contraindicación	Interrupción	Reducción de la dosis	Suspensión permanente
$> 3 \times \text{LSN}$	$> 3 \times \text{LSN}$ (1ª vez)	$> 3 \times \text{LSN}$ (2ª/3ª vez)	$> 3 \times \text{LSN}$ (4ª vez)
MONITORIZACIÓN Y CONTROL DE LA NEUTROPENIA (recuento de neutrófilos)			
Contraindicación	Interrupción	Reducción de la dosis	Suspensión permanente
$< 2.000/\text{mm}^3$	$< 2.000/\text{mm}^3$ (1ª vez)	$< 2.000/\text{mm}^3$ (2ª/3ª vez)	$< 2.000/\text{mm}^3$ (4ª vez)
MONITORIZACIÓN Y CONTROL DEL SÍNDROME DE PÉRDIDA DE PROTEÍNAS (albuminemia y/o UPC)			
Contraindicación	Interrupción	Reducción de la dosis	Suspensión permanente
Albúmina $< 1 \times \text{LIN}$ o UPC > 2	Albúmina $< 0,75 \times \text{LIN}$ o UPC > 2 (1ª vez)	No procede	Albúmina $< 0,75 \times \text{LIN}$ o UPC > 2 (2ª vez)
MONITORIZACIÓN Y CONTROL DE LA ANEMIA HEMOLÍTICA Y NO REGENERATIVA (hemoglobina, bilirrubina, haptoglobina, reticulocitos)			
Contraindicación	Interrupción	Reducción de la dosis	Suspensión permanente
Hemoglobina $< 10 \text{ g/dl}$	No procede	No procede	Hemoglobina $< 10 \text{ g/dl}$ y bilirrubina libre $> 1,5 \times \text{LSN}$ y haptoglobina $< 0,1 \text{ g/dl}$ o bien, reticulocitos $< 80.000/\text{mm}^3$

Precauciones especiales que deberá respetar la persona que administre el medicamento a los animales

El contacto repetido de masitinib con la piel puede afectar a la fertilidad de las mujeres y al desarrollo fetal.

La sustancia activa de Masivet puede causar sensibilización cutánea.

- Evitar el contacto de la piel con heces, orina y vómitos de perros tratados.
- Usar guantes protectores al eliminar los vómitos, orina o heces de perros tratados.
- En caso de contacto de la piel con comprimidos rotos, vómitos, orina o heces de perros tratados, enjuagar inmediatamente con abundante agua.

La sustancia activa de Masivet puede causar irritación intensa y lesiones graves en los ojos.

- Evitar el contacto con los ojos.
- Tenga cuidado de no tocarse los ojos antes de quitarse y eliminar los guantes y de lavarse cuidadosamente las manos.
- Si el producto entra en contacto con los ojos, enjuáguelos inmediatamente con agua abundante.

Las personas con hipersensibilidad conocida al masitinib no deben manipular el producto.

En caso de ingestión accidental, consulte con un médico inmediatamente y muéstrele el texto de la etiqueta o el prospecto. No coma, ni beba ni fume mientras trata a los perros.

Ha de evitarse que los niños entren en contacto directo con perros tratados, así como con las heces o vómitos de perros tratados.

4.6 Reacciones adversas (frecuencia y gravedad)

Muy frecuentes

- Reacciones gastrointestinales leves a moderadas (diarrea y vómitos) con una duración media de aproximadamente 21 y 9 días, respectivamente.
- Alopecia leve o moderada con una duración media de aproximadamente 26 días.

Frecuentes

- Puede producirse nefrotoxicidad severa en perros que padecen trastornos renales al iniciarse el tratamiento (incluyendo concentraciones altas de creatinina en sangre o proteinuria).
- Anemia (aplásica/hemolítica) moderada o severa con una duración media aproximada de 7 días.
- Síndrome de pérdida de proteínas (causado principalmente por una disminución de la albúmina sérica).
- Neutropenia leve o moderada con una duración media de aproximadamente 24 días.
- Elevación de las aminotransferasas (ALT o AST) con una duración media de aproximadamente 29 días.

Las medidas específicas que deben tomarse en caso de que se produzcan las reacciones anteriores se describen en la sección 4.5.

Las otras reacciones adversas observadas con frecuencia fueron, en la mayoría de los casos, leves o moderadas:

- Letargo y astenia con una duración media de aproximadamente 8 y 40 días, respectivamente.
- Pérdida de apetito o anorexia con una duración media de aproximadamente 45 y 18 días, respectivamente.
- Tos (duración media 23 días).
- Linfadenopatía (duración media 47 días).
- Edema (duración media 7 días).
- Lipoma (duración media 53 días).

La frecuencia de las reacciones adversas se debe clasificar conforme a los siguiente grupos:

- muy frecuentemente (más de 1 animal por cada 10 presenta reacciones adversas durante un tratamiento)
- frecuentemente (más de 1 pero menos de 10 animales por cada 100)

4.7 Uso durante la gestación, la lactancia o la puesta

No usar en perras gestantes o en lactancia (ver sección 4.3). Los estudios de laboratorio efectuados en ratas han demostrado efectos sobre la fertilidad de las hembras con una dosis de 100 mg/kg diarios ni efectos embriotóxicos ni tóxicos para el desarrollo con una dosis superior a 30 mg/kg/día. No obstante, los estudios efectuados en conejos no demostraron efectos embriotóxicos ni tóxicos para el desarrollo.

4.8 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Las pruebas *in vitro* con microsomas humanos demuestran que el tratamiento concomitante con sustancias metabolizadas por isoformas del sistema CYP450 puede producir concentraciones plasmáticas más altas o más bajas de masitinib o de esas sustancias. No se dispone de la información correspondiente para perros. Por tanto, se recomienda tener precaución con el uso simultáneo de masitinib y otras sustancias.

El uso simultáneo de otras sustancias con un grado alto de unión a proteínas puede competir con la unión del masitinib y causar efectos adversos.

La eficacia de Masivet podría ser menor en perros tratados previamente con quimioterapia y/o radioterapia. No se dispone de información relativa a la posible resistencia cruzada con otros productos citostáticos.

4.9 Posología y vía de administración

Vía oral.

La dosis recomendada es de 12,5 mg/kg (con un intervalo posológico de 11–14 mg/kg) una vez al día tal como se indica en la tabla que figura a continuación.

En perros con un peso inferior a 15 kg no siempre es posible lograr una posología exacta. Estos perros pueden ser tratados con 50, 100 ó 150 mg si es posible conseguir una dosis ideal de 11–14 mg/kg de peso.

Los comprimidos deben administrarse enteros, sin partirlos, romperlos ni triturarlos. Si el perro rechaza un comprimido roto después de masticarlo, deberá desecharse el comprimido.

El comprimido debe administrarse siempre de la misma forma, con alimento.

12,5 mg/kg de peso		Número de comprimidos al día			Dosis (mg/kg)	
Peso del perro (kg)		50 mg	-	150 mg	peso menor	peso mayor
≥ 15	18	1	más	1	13,7	11,1
> 18	22	2	más	1	13,9	11,4
> 22	26	-	-	2	13,6	11,5
> 26	30	1	más	2	13,5	11,7
> 30	34	2	más	2	13,3	11,8
> 34	38	-	-	3	13,2	11,8
> 38	42	1	más	3	13,2	11,9
> 42	46	2	más	3	13,1	12,0
> 46	50	-	-	4	13,0	12,0
> 50	54	1	más	4	13,0	12,0
> 54	58	2	más	4	13,0	12,1
> 58	62	-	-	5	12,9	12,1
> 62	66	1	más	5	12,9	12,1
> 66	70	2	más	5	12,9	12,1
> 70	74	-	-	6	12,9	12,2
> 74	78	1	más	6	12,8	12,2
> 78	-	2	más	6	12,8	-

Si se regurgita o vomita el comprimido en los 10 minutos posteriores a su administración, debe repetirse el tratamiento. Si se regurgita o vomita el comprimido más de 10 minutos después de su administración, no debe repetirse el tratamiento.

Se debe revisar el tratamiento después de 4 a 6 semanas para valorar la respuesta inicial. La duración del tratamiento dependerá de la respuesta al tratamiento. El tratamiento debe mantenerse en caso de enfermedad estable, es decir, respuesta estática parcial o completa del tumor, siempre que el producto se tolere suficientemente bien. En caso de progresión tumoral debe revisarse el tratamiento, pues es improbable que sea eficaz.

Reducción de la dosis, interrupción del tratamiento y suspensión permanente del tratamiento:

Debe controlarse estrechamente a los perros y aplicarse un juicio profesional para determinar la necesidad de reducir la dosis en caso de posibles reacciones adversas significativas (ver sección 4.5).

Pueden reducirse las dosis a 9 mg/kg de peso (intervalo 7,5–10,5 mg/kg) o 6 mg/kg de peso (intervalo 4,5–7,5 mg/kg) según las tablas mostradas a continuación.

Durante los estudios clínicos realizados se redujo la dosis diaria debido a reacciones adversas en aproximadamente el 16% de los perros tratados y principalmente a consecuencia de una elevación de las transaminasas.

9 mg por kilogramo de peso una vez al día tal como se indica en la tabla siguiente.

Peso del perro (kg)		Número de comprimidos al día			Dosis (mg/kg)	
		50 mg	-	150 mg	peso menor	peso mayor
≥ 15,0	19,4	-	-	1	10,0	7,7
> 19,4	25,0	1	más	1	10,3	8,0
> 25,0	30,6	2	más	1	10,0	8,2
> 30,6	36,1	-	-	2	9,8	8,3
> 36,1	41,7	1	más	2	9,7	8,4
> 41,7	47,2	2	más	2	9,6	8,5
> 47,2	52,8	-	-	3	9,5	8,5
> 52,8	58,3	1	más	3	9,5	8,6
> 58,3	63,9	2	más	3	9,4	8,6
> 63,9	69,4	-	-	4	9,4	8,6
> 69,4	75,0	1	más	4	9,4	8,7
> 75,0	80,6	2	más	4	9,3	8,7

6 mg por kilogramo de peso una vez al día tal como se indica en la tabla siguiente.

Peso del perro (kg)		Número de comprimidos al día			Dosis (mg/kg)	
		50 mg	-	150 mg	peso menor	peso mayor
≥ 15,0	20,8	2	-	-	6,6	4,8
> 20,8	29,2	-	-	1	7,2	5,1
> 29,2	37,5	1	más	1	6,9	5,3
> 37,5	45,8	2	más	1	6,7	5,5
> 45,8	54,2	-	-	2	6,5	5,5
> 54,2	62,5	1	más	2	6,5	5,6
> 62,5	70,8	2	más	2	6,4	5,6
> 70,8	79,2	-	-	3	6,4	5,7
> 79,2	-	1	más	3	6,3	

4.10 Sobredosificación (síntomas, medidas de urgencia, antídotos), proceden caso necesario

La dosis diaria recomendada de 12,5 mg/kg de peso corresponde a la dosis máxima tolerada (DMT) establecida a partir de los estudios de toxicidad de dosis repetidas en perros beagle sanos.

Se han observado signos de sobredosificación en estudios de toxicidad realizados en perros sanos tratados durante 39 semanas con dosis aproximadamente dos veces mayores que la dosis recomendada (25 mg de masitinib), tratados durante 13 semanas y 4 semanas con dosis aproximadamente tres veces mayores que la dosis recomendada (41,7 mg de masitinib) y tratados durante 4 semanas con dosis aproximadamente diez veces mayores que la dosis recomendada (125 mg de masitinib). Los órganos diana principales de la toxicidad en perros son el aparato digestivo, el sistema hematopoyético, el riñón y el hígado.

En caso de reacciones adversas después de una sobredosis debe suspenderse el tratamiento hasta la resolución de las reacciones adversas y, a continuación, reanudarse con la dosis terapéutica recomendada.

4.11 Tiempo(s) de espera

No se aplica.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

Grupo farmacoterapéutico: inhibidores de la proteína tirosina-quinasa.
Código ATCvet: QL01XE90.

5.1 Propiedades farmacodinámicas

Masitinib es un inhibidor de la proteína tirosina-quinasa que, *in vitro*, inhibe de forma potente y selectiva la forma mutada en la región yuxtamembranosa (JM), del receptor c-Kit. También inhibe el receptor del factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGF) y el receptor del factor de crecimiento fibroblástico (FGFR3).

En el estudio clínico fundamental de campo efectuado, se trató aleatoriamente a perros de diversas razas, de dos a diecisiete años, con Masivet con una dosis de 12,5 mg/kg o con un placebo. En perros con mastocitomas no extirpables de grado 2 ó 3 que expresaban un receptor de tipo tirosina-quinasa c-KIT mutante, el tratamiento con Masivet mostró un Tiempo de Progresión Tumoral (TPT) significativamente mayor, con una mediana de 241 días en comparación con 83 días con el placebo. La respuesta al tratamiento con masitinib se expresó como enfermedad estable, es decir, respuesta estática parcial o completa.

El tratamiento con masitinib sólo debe utilizarse en perros con mastocitomas no extirpables que expresen el receptor de tipo tirosina-quinasa c-KIT mutante. Antes del tratamiento debe confirmarse la presencia de un receptor de tipo tirosina-quinasa c-KIT mutante.

5.2 Datos farmacocinéticos

Tras la administración oral en perros de una dosis de 11,2 ($\pm 0,5$ mg) mg/kg de peso, el masitinib se absorbe rápidamente, con un tiempo hasta la concentración máxima ($T_{m\acute{a}x}$) de aproximadamente 2 horas. La semivida de eliminación ($t_{1/2}$) es de 3–6 horas aproximadamente. El masitinib muestra una unión a proteínas plasmáticas de aproximadamente el 93%.

El masitinib se metaboliza principalmente por N-desalquilación. La excreción tiene lugar en la bilis.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

Celulosa microcristalina
Povidona K30
Polvo de hígado de cerdo
Crosopovidona
Estearato de magnesio

Recubrimiento del comprimido:
Macrogol 3350
Alcohol polivinílico

Talco
Dióxido de titanio (E171)
Laca de aluminio amarillo ocaso (E110)

6.2 Incompatibilidades

No se aplica.

6.3 Período de validez

Período de validez del medicamento veterinario acondicionado para su venta: 3 años.

6.4 Precauciones especiales de conservación

Mantener el frasco perfectamente cerrado.

6.5 Naturaleza y composición del envase primario

Frasco de polietileno de alta densidad (HDPE) de color blanco, cerrado con una película termosellable y con un tapón a prueba de niños.

Frasco de 30 ml que contiene 30 comprimidos recubiertos con película de Masivet 50 mg.

Frasco de 40 ml que contiene 30 comprimidos recubiertos con película de Masivet 50 mg.

Frasco de 60 ml que contiene 30 comprimidos recubiertos con película de Masivet 150 mg.

6.6 Precauciones especiales para la eliminación del medicamento veterinario no utilizado o, en su caso, los residuos derivados de su uso

Todo medicamento veterinario no utilizado o los residuos derivados del mismo deberán eliminarse de conformidad con las normativas locales.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

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

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/2/08/087/001

EU/2/08/087/002

EU/2/08/087/003

9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN O DE LA RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN

Fecha de la primera autorización: 17/11/2008

Fecha de la última renovación:

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

Encontrará información detallada sobre este medicamento veterinario en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos <http://www.ema.europa.eu>.

PROHIBICIÓN DE VENTA, DISPENSACIÓN Y/O USO

No se aplica.