

**ANEXO I**

**RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO**

## 1. NOME DO MEDICAMENTO VETERINÁRIO

MASIVET 50 mg comprimidos revestidos por película para cães.  
MASIVET 150 mg comprimidos revestidos por película para cães.

## 2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Cada comprimido revestido por película contém:

### **Substância activa:**

50 mg de masitinib (equivalente a 59,6 mg de masitinib mesilato).  
150 mg de masitinib (equivalente a 178,9 mg de masitinib mesilato).

### **Excipientes:**

Para a lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

## 3. FORMA FARMACÊUTICA

Comprimido revestido por película.

Comprimido revestido por película redondo cor laranja-clara, com “50” ou “150” gravado num dos lados e o logótipo da empresa no lado oposto.

## 4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

### 4.1 Espécie-alvo

Caninos (Cães).

### 4.2 Indicações de utilização, especificando as espécies-alvo

Tratamento de mastocitomas caninos não extirpáveis (grau 2 ou 3) com mutação confirmada do receptor tirosina quinase c-KIT.

### 4.3 Contra-indicações

Não administrar a cadelas gestantes ou lactantes (ver secção 4.7).

Não administrar a cães com menos de 6 meses de idade ou com peso corporal inferior a 4 kg.

Não administrar a cães com insuficiência hepática, definida como AST ou ALT > 3 × limite superior do normal (LSN).

Não administrar a cães com insuficiência renal, definida como uma relação proteína: creatinina urinária (RPC) > 2 ou albumina < 1 × limite inferior do normal (LIN).

Não administrar a cães com anemia (hemoglobina < 10 g/dl).

Não administrar a cães com neutropenia, definida como uma contagem absoluta de neutrófilos inferior a 2000/mm<sup>3</sup>.

Não administrar em caso de hipersensibilidade à substância activa ou a qualquer um dos excipientes.

### 4.4 Advertências especiais

Para qualquer mastocitoma tratável, a cirurgia deverá constituir a primeira opção de tratamento. O tratamento com masitinib deve ser usado apenas em cães com mastocitomas não extirpáveis e que manifestem uma mutação do receptor tirosina quinase c-KIT. É necessário confirmar a presença da mutação do receptor tirosina quinase c-KIT antes de iniciar o tratamento (ver também secção 5.1).

## 4.5 Precauções especiais de utilização

### Precauções especiais para utilização em animais

Os cães devem ser cuidadosamente monitorizados e poderá ser necessário ajustar ou descontinuar o tratamento.

#### Monitorização da função renal

A função renal deve ser adequadamente monitorizada todos os meses, através de uma verificação da urina com tira de teste.

Caso os resultados semi-quantitativos da análise com a tira de teste sejam positivos (proteína  $\geq 30$  mg/dl), deve ser realizada uma análise à urina para determinar a relação proteína: creatinina urinária (RPC), bem como uma colheita de sangue para determinar as concentrações de creatinina, albumina e ureia sanguínea (BUN).

Se a RPC for  $> 2$ , ou se a creatinina for  $> 1,5$  ao LSN, ou se albumina for  $< 0,75$  ao LIN ou se a ureia (BUN) for  $> 1,5$  ao LSN, o tratamento deve ser descontinuado.

#### Monitorização da síndrome de perda de proteínas

Realizar todos os meses o teste à urina com tira. Caso os resultados semi-quantitativos com a tira sejam positivos (proteína  $\geq 30$  mg/dl), realizar uma análise à urina para determinar a relação proteína: creatinina (RPC).

Todos os meses, medir a concentração de albumina no sangue.

- Caso a RPC seja  $> 2$  ou a albumina seja  $< 0,75$  ao LIN, deve interromper-se o tratamento até os valores da albumina e da RPC regressarem ao valor limite (RPC  $< 2$  e albumina  $> 0,75$  ao LIN), podendo então continuar-se o tratamento com a mesma dose.
- Se um destes eventos (RPC  $> 2$  ou albumina  $< 0,75$  ao LIN) ocorrer uma segunda vez, deve descontinuar-se permanentemente o tratamento.

#### Anemia e/ou hemólise

Os cães devem ser cuidadosamente monitorizados, de modo a verificar a presença de sinais de anemia (hemolítica). Caso sejam detectados sinais de anemia ou hemólise, deve medir-se as concentrações de hemoglobina, bilirrubina livre e haptoglobina, bem como realizar um hemograma (incluindo reticulócitos).

Deve descontinuar-se o tratamento em caso de:

- Anemia hemolítica, ou seja, hemoglobina  $< 10$  g/dl e hemólise, ou seja bilirrubina livre  $> 1,5$  ao LSN e haptoglobina  $< 0,1$  g/dl,
- Anemia devido a falta de regeneração, ou seja, hemoglobina  $< 10$  g/dl e reticulócitos  $< 80\ 000/\text{mm}^3$ .

#### Toxicidade hepática (elevação da ALT ou da AST), neutropenia

Caso ocorra um aumento da ALT ou da AST  $> 3$  ao LSN, uma diminuição da contagem de neutrófilos  $< 2,000/\text{mm}^3$  ou qualquer outro evento adverso grave, o tratamento deve ser modificado da seguinte forma:

Aquando da primeira ocorrência, o tratamento deve ser interrompido até resolvida a situação, sendo em seguida retomado com o mesmo nível de dose;

Na segunda ocorrência do mesmo evento, o tratamento deve ser interrompido até à resolução; deve então ser prosseguido com uma dose reduzida de 9 mg/kg de peso corporal/dia.

Na terceira ocorrência do mesmo evento, o tratamento deve ser interrompido até à resolução; deve então ser prosseguido, reduzindo novamente a dose, para 6 mg/kg de peso corporal/dia.

Deve descontinuar-se o tratamento caso continuem a observar-se reacções adversas com a dose de 6 mg/kg/dia.

### Outras precauções

O tratamento deve ser descontinuado permanentemente em caso de toxicidade renal, anemia hemolítica auto-imune (AHAI) e/ou anemia por falta de regeneração, bem como se persistirem sintomas de neutropenia grave e/ou vômitos graves após a redução da dose.

Os cães sob tratamento não devem ser usados para fins de reprodução.

### **Resumo dos limiares de avaliações laboratoriais que dão origem a contra-indicações ou alterações ao tratamento (interrupção, redução da dose ou descontinuação)**

<b>TRATAMENTO DA TOXICIDADE HEPÁTICA (ALT ou AST)</b>			
<b>Contra-indicação</b>	<b>Interrupção</b>	<b>Redução da dose</b>	<b>Descontinuação</b>
> 3 LSN	> 3 LSN (1. <sup>a</sup> vez)	> 3 LSN (2. <sup>a</sup> /3. <sup>a</sup> vez)	> 3 LSN (4. <sup>a</sup> vez)
<b>TRATAMENTO DA NEUTROPENIA (contagens de neutrófilos)</b>			
<b>Contra-indicação</b>	<b>Interrupção</b>	<b>Redução da dose</b>	<b>Descontinuação</b>
< 2,000 / mm <sup>3</sup>	< 2,000 / mm <sup>3</sup> (1. <sup>a</sup> vez)	< 2,000 / mm <sup>3</sup> (2. <sup>a</sup> /3. <sup>a</sup> vez)	< 2,000 / mm <sup>3</sup> (4. <sup>a</sup> vez)
<b>TRATAMENTO DA SÍNDROME DA PERDA DE PROTEÍNAS (albuminemia e/ou RPC)</b>			
<b>Contra-indicação</b>	<b>Interrupção</b>	<b>Redução da dose</b>	<b>Descontinuação</b>
Albumina < 1 LIN ou RPC > 2	Albumina < 0,75 LIN ou RPC > 2 (1. <sup>a</sup> vez)	Não aplicável.	Albumina < 0,75 LIN ou RPC > 2 (2. <sup>a</sup> vez)
<b>TRATAMENTO DA ANEMIA HEMOLÍTICA E ARREGENERATIVA (hemoglobina, bilirrubina, haptoglobina, reticulócitos)</b>			
<b>Contra-indicação</b>	<b>Interrupção</b>	<b>Redução da dose</b>	<b>Descontinuação</b>
Hemoglobina < 10 g /dl	Não aplicável.	Não aplicável.	Hemoglobina < 10 g/dl e bilirrubina livre > 1,5 LSN e haptoglobina <0,1 g/dl ou reticulócitos <80,000/mm <sup>3</sup>

### **Precauções especiais que devem ser tomadas pela pessoa que administra o medicamento aos animais**

Nas mulheres, o contacto repetido do medicamento veterinário com a pele pode ser prejudicial à fertilidade e ao desenvolvimento fetal.

A substância activa do medicamento veterinário pode causar sensibilização cutânea.

- Evitar o contacto cutâneo com as fezes, a urina e o vômito de cães submetidos ao tratamento.
- Usar luvas de protecção para a eliminação de vômito, urina ou fezes de cães submetidos ao tratamento.
- Se comprimidos partidos, vômito, urina ou fezes de cães em tratamento entrarem em contacto com a pele, lavar imediatamente com água abundante.

A substância activa do medicamento veterinário pode causar irritação ocular grave, bem como lesões graves ao nível dos olhos.

- Evitar o contacto com os olhos.
- Tocar nos olhos apenas depois de retirar e eliminar as luvas e de lavar cuidadosamente as mãos.
- Se o medicamento veterinário entrar em contacto com os olhos, lavar imediatamente com água abundante.

As pessoas com hipersensibilidade conhecida ao masitinib não devem manusear o medicamento veterinário.

Em caso de ingestão acidental, procurar imediatamente aconselhamento médico e apresentar ao médico o folheto informativo ou o rótulo. Não comer, beber nem fumar durante a administração do tratamento ao cão.

As crianças não deverão manter um contacto próximo com cães em tratamento, com as respectivas fezes ou o vómito.

#### **4.6 Reacções adversas (frequência e gravidade)**

##### Muito comuns

- Reacções gastrointestinais ligeiras a moderadas (diarreia e vómitos) com uma duração média aproximada de 21 e 9 dias, respectivamente.
- Alopecia ligeira a moderada com uma duração média aproximada de 26 dias.

##### Comuns

- Pode ocorrer toxicidade renal grave em cães com insuficiências renais no início do tratamento (incluindo um nível elevado de creatinina no sangue ou proteinúria)
- Anemia moderada a grave (aplástica/hemolítica) com uma duração média aproximada de 7 dias.
- Síndrome da perda de proteínas (essencialmente devida a uma redução do nível de albumina sérica).
- Neutropenia ligeira a moderada com uma duração média aproximada de 24 dias.
- Aumento da aminotransferase (ALT ou AST) com uma duração média aproximada de 29 dias.

Devem ser tomadas medidas específicas caso as reacções acima referidas se encontrem descritas na secção 4.5.

As restantes reacções adversas observadas foram, na maioria dos casos, ligeiras ou moderadas:

- Letargia e astenia com uma duração média aproximada de 8 e 40 dias, respectivamente.
- Redução do apetite ou anorexia com uma duração média de 45 dias e 18 dias, respectivamente.
- Tosse (duração média de 23 dias).
- Linfadenopatia (duração média de 47 dias).
- Edema (a duração média do edema foi de 7 dias).
- Lipoma (duração média de 53 dias).

A frequência das reacções adversas é definida através da seguinte convenção:

- muito frequentes (mais de 1 em cada 10 animais que apresentam reacções adversas no decurso de um tratamento)
- frequentes (mais de 1 mas menos de 10 em cada 100 animais)

#### **4.7 Utilização durante a gestação, a lactação e a postura de ovos**

Não administrar a cadelas gestantes ou lactantes (ver secção 4.3). Estudos laboratoriais com ratos demonstraram efeitos negativos sobre a fertilidade nas fêmeas com uma dose de 100mg/kg/dia, embriotoxicidade e toxicidade no desenvolvimento fetal com uma dose superior a 30mg/kg/dia. No entanto, estudos efectuados com coelhos não revelaram toxicidade para o embrião ou para o desenvolvimento fetal.

#### 4.8 Interações medicamentosas e outras formas de interação

Testes *in vitro* com microsomas humanos demonstraram que o tratamento concomitante com substâncias metabolizadas por isoformas do CYP450 poderá resultar em níveis plasmáticos superiores ou inferiores de masitinib ou dessas substâncias. Não se encontra disponível qualquer informação correspondente relativa a cães. Por conseguinte, recomenda-se cuidado aquando da administração simultânea de masitinib e outras substâncias.

A administração simultânea de outras substâncias com um grau superior de ligação às proteínas poderá competir com a ligação do masitinib, causando assim efeitos adversos. A eficácia do medicamento veterinário poderá ser reduzida em cães anteriormente tratados com quimioterapia e/ou radioterapia. Não se encontram disponíveis informações sobre a potencial resistência cruzada com outros medicamentos citostáticos.

#### 4.9 Posologia e via de administração

Para administração oral.

A dose recomendada é de 12,5 mg/kg (com um intervalo de dosagem de 11–14 mg/kg), uma vez ao dia, conforme indicado no quadro que se segue.

Em cães com um peso corporal inferior a 15 kg, nem sempre é possível uma dosagem precisa. Estes cães podem ser tratados com 50, 100 ou 150 mg, caso seja praticável, para alcançar uma dose-alvo de 11–14 mg/kg pc.

Os comprimidos têm de ser administrados inteiros e não devem ser divididos, partidos nem moídos. Se o cão rejeitar um comprimido partido depois de mastigar, este deve ser eliminado.

Os comprimidos devem ser administrados sempre da mesma forma, juntamente com alimentos.

12.5 mg/kg pc		Número de comprimidos por dia			Dose mg/kg	
Peso corporal do cão em kg		50 mg	-	150 mg	peso inferior	peso superior
≥ 15	18	1	mais	1	13,7	11,1
> 18	22	2	mais	1	13,9	11,4
> 22	26	-	-	2	13,6	11,5
> 26	30	1	mais	2	13,5	11,7
> 30	34	2	mais	2	13,3	11,8
> 34	38	-	-	3	13,2	11,8
> 38	42	1	mais	3	13,2	11,9
> 42	46	2	mais	3	13,1	12,0
> 46	50	-	-	4	13,0	12,0
> 50	54	1	mais	4	13,0	12,0
> 54	58	2	mais	4	13,0	12,1
> 58	62	-	-	5	12,9	12,1
> 62	66	1	mais	5	12,9	12,1
> 66	70	2	mais	5	12,9	12,1
> 70	74	-	-	6	12,9	12,2
> 74	78	1	mais	6	12,8	12,2
> 78	-	2	mais	6	12,8	-

Se o cão regurgitar ou vomitar o comprimido no espaço de 10 minutos após a administração, deve repetir-se o tratamento. Se o cão regurgitar ou vomitar o comprimido passados mais de 10 minutos após a administração, não se deve repetir o tratamento.

O tratamento deve ser revisto após 4 a 6 semanas, a fim de avaliar a resposta inicial. A duração do tratamento depende da resposta ao mesmo. Deve manter-se o tratamento em caso de doença estável, ou seja, em caso de uma resposta tumoral parcial ou completa, desde que o produto seja suficientemente bem tolerado. Caso se verifique a progressão do tumor, é pouco provável que o tratamento venha a ser bem sucedido, pelo que deve ser revisto.

#### **Redução da dose, interrupção do tratamento e descontinuação do tratamento:**

Os cães devem ser cuidadosamente monitorizados e deve ser feita uma avaliação profissional para determinar a necessidade de redução da dose em caso de possíveis reacções adversas significativas (ver secção 4.5). É possível reduzir as doses para 9 mg/kg de peso corporal (intervalo 7,5 – 10,5 mg/kg) ou 6 mg/kg pc (intervalo 4,5 – 7,5 mg/kg), de acordo com os quadros apresentados em seguida.

Durante estudos clínicos, reduziu-se a dose diária devido a eventos adversos em aproximadamente 16% dos cães tratados, essencialmente devido a um aumento das transaminases.

**9 mg** por kg de peso corporal, uma vez ao dia, conforme indica o quadro seguinte:

Peso corporal do cão em kg		Número de comprimidos por dia			Dose mg/kg	
		50 mg	-	150 mg	peso inferior	peso superior
≥ 15,0	19,4	-	-	1	10,0	7,7
> 19,4	25,0	1	mais	1	10,3	8,0
> 25,0	30,6	2	mais	1	10,0	8,2
> 30,6	36,1	-	-	2	9,8	8,3
> 36,1	41,7	1	mais	2	9,7	8,4
> 41,7	47,2	2	mais	2	9,6	8,5
> 47,2	52,8	-	-	3	9,5	8,5
> 52,8	58,3	1	mais	3	9,5	8,6
> 58,3	63,9	2	mais	3	9,4	8,6
> 63,9	69,4	-	-	4	9,4	8,6
> 69,4	75,0	1	mais	4	9,4	8,7
> 75,0	80,6	2	mais	4	9,3	8,7

**6 mg** por kg de peso corporal, uma vez ao dia, conforme indica o quadro seguinte:

Peso corporal do cão em kg		Número de comprimidos por dia			Dose mg/kg	
		50 mg	-	150 mg	peso inferior	peso superior
≥ 15,0	20,8	2	-		6,6	4,8
> 20,8	29,2	-	-	1	7,2	5,1
> 29,2	37,5	1	mais	1	6,9	5,3
> 37,5	45,8	2	mais	1	6,7	5,5
> 45,8	54,2	-	-	2	6,5	5,5
> 54,2	62,5	1	mais	2	6,5	5,6
> 62,5	70,8	2	mais	2	6,4	5,6
> 70,8	79,2	-	-	3	6,4	5,7
> 79,2		1	mais	3	6,3	-

#### **4.10 Sobredosagem (sintomas, procedimentos de emergência, antídotos), se necessário**

A dose diária recomendada de 12,5 mg/kg de peso corporal corresponde à Dose Máxima Tolerada (DMT) derivada de estudos sobre a toxicidade com a repetição de doses, realizados com cães Beagle saudáveis.

Observaram-se sinais de sobredosagem em estudos de toxicidade com cães saudáveis, tratados durante 39 semanas com doses cerca de 2 vezes superiores à dose recomendada (25 mg de masitinib), tratados durante 13 semanas e 4 semanas com doses cerca de 3 vezes superiores à dose recomendada (41,7 mg de masitinib) e tratados durante 4 semanas com doses cerca de 10 vezes superiores à dose recomendada (125 mg de masitinib). Os principais órgãos afectados pela toxicidade nos cães são o tracto gastrointestinal, o sistema hematopoiético, os rins e o fígado.

Caso ocorram eventos adversos após uma sobredosagem, deve descontinuar-se o tratamento até à resolução dos sintomas, retomando-o em seguida com a dose terapêutica recomendada.

#### **4.11 Intervalo de segurança**

Não aplicável.

### **5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS**

Grupo farmacoterapêutico: inibidor da proteína tirosina-quinase.  
Código ATCvet: QL01XE90.

#### **5.1 Propriedades farmacodinâmicas**

O masitinib é um inibidor da proteína tirosina-quinase que, *in vitro*, inibe de modo potente e selectivo a forma mutada do receptor c-Kit, na região justamembrana (JM). Inibe igualmente o receptor do factor de crescimento derivado das plaquetas (PDGF) e o receptor do factor de crescimento dos fibroblastos (FGFR3).

No estudo clínico fundamental realizado no terreno, cães de diversas raças, com idades compreendidas entre os dois e os dezassete anos, foram tratados aleatoriamente com Masivet, com uma dose de 12,5 mg/kg ou com placebo. Nos cães com mastocitomas não ressecáveis, de grau 2 e 3, com expressão de mutação do receptor tirosina quinase c-KIT, o tratamento com Masivet demonstrou um tempo até à progressão do tumor (TTP) significativamente mais longo, com uma média de 241 dias, comparativamente com 83 dias com placebo. A resposta ao tratamento com masitinib expressou-se sob a forma de doença estável, ou seja, uma resposta estática, parcial ou completa.

O tratamento com masitinib deve ser usado apenas em cães com mastocitomas não ressecáveis que manifestem uma mutação do receptor tirosina quinase c-KIT. É necessário confirmar a presença da mutação do receptor tirosina quinase c-KIT antes de iniciar o tratamento.

#### **5.2 Propriedades farmacocinéticas**

Após a administração oral em cães, com uma dose de 11,2 mg ( $\pm 0,5$  mg) por kg de peso corporal, o masitinib é rapidamente absorvido e o tempo até à concentração máxima ( $T_{max}$ ) é de aproximadamente 2 horas. A semi-vida de eliminação ( $t_{1/2}$ ) é de aproximadamente 3-6 horas. O masitinib liga-se às proteínas plasmáticas numa percentagem aproximada de 93%.

O masitinib é metabolizado predominantemente por N-desalquilação e é excretado na biliar.

## **6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS**

### **6.1 Lista de excipientes**

Celulose microcristalina  
Povidona K30  
Pó de fígado de porco  
Crospovidona  
Estearato de magnésio

Revestimento do comprimido:

Macrogol 3350  
Álcool de polivinilo  
Talco  
Dióxido de titânio (E171)  
Laca de alumínio amarelo-sol (E110).

### **6.2 Incompatibilidades**

Não aplicável.

### **6.3 Prazo de validade**

Prazo de validade do medicamento veterinário tal como embalado para venda: 3 anos.

### **6.4 Precauções especiais de conservação**

Manter o frasco bem fechado.

### **6.5 Natureza e composição do acondicionamento primário**

Frasco de polietileno de alta densidade (HDPE) branco, termoselado por película e tapado com um fecho resistente à abertura por crianças.

Frasco de 30 ml com 30 comprimidos revestidos por película de Masivet 50 mg.

Frasco de 40 ml com 30 comprimidos revestidos por película de Masivet 50 mg.

Frasco de 60 ml com 30 comprimidos revestidos por película de Masivet 150 mg.

### **6.6 Precauções especiais para a eliminação de medicamentos veterinários não utilizados ou de resíduos derivados da utilização desses medicamentos**

O medicamento veterinário não utilizado ou os seus resíduos devem ser eliminados de acordo com os requisitos nacionais.

## **7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

AB Science S.A.  
3 avenue George V  
75008 Paris  
França

Tel: +33 (0)1 47 20 00 14

Fax: +33 (0)1 47 20 24 11

MASIVET@ab-science.com

**8. NÚMERO(S) DE REGISTO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

EU/2/08/087/001

EU/2/08/087/002

EU/2/08/087/003

**9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO**

Data da primeira autorização: 17/11/2008

Data da última renovação:

**10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO**

Encontram-se disponíveis informações detalhadas sobre este medicamento veterinário no *website* da Agência Europeia de Medicamentos <http://www.ema.europa.eu>

**PROIBIÇÃO DE VENDA, FORNECIMENTO E/OU UTILIZAÇÃO**

Não aplicável.

## **ANEXO II**

- A. FABRICANTE RESPONSÁVEL PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE**
- B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO RELATIVAMENTE AO FORNECIMENTO E À UTILIZAÇÃO**
- C. INDICAÇÃO DOS LIMITES MÁXIMOS DE RESÍDUOS**

**A. FABRICANTE RESPONSÁVEL PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE**

Nome e endereço do fabricante responsável pela libertação do lote

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

**B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO RELATIVAMENTE AO FORNECIMENTO E À UTILIZAÇÃO**

Medicamento veterinário sujeito a receita médico-veterinária.

**C. INDICAÇÃO DOS LIMITES MÁXIMOS DE RESÍDUOS**

Não aplicável.

**ANEXO III**  
**ROTULAGEM E FOLHETO INFORMATIVO**

## **A. ROTULAGEM**

**INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO**

Caixa de cartão

**1. NOME DO MEDICAMENTO VETERINÁRIO**

MASIVET 50 mg comprimidos revestidos por película para cães.  
Masitinib

**2. DESCRIÇÃO DAS SUBSTÂNCIAS ACTIVAS E OUTRAS SUBSTÂNCIAS**

Masitinib 50 mg

**3. FORMA FARMACÊUTICA**

Comprimido revestido por película

**4. DIMENSÃO DA EMBALAGEM**

30 comprimidos

**5. ESPÉCIES-ALVO**

Caninos (Cães).

**6. INDICAÇÃO (INDICAÇÕES)****7. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO**

Leia o folheto informativo antes de utilizar.

**8. INTERVALO DE SEGURANÇA**

Não aplicável.

**9. ADVERTÊNCIA(S) ESPECIAL (ESPECIAIS), SE NECESSÁRIO**

Leia o folheto informativo antes de utilizar.

**10. PRAZO DE VALIDADE**

VAL {mês/ano}

**11. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO**

Manter o frasco bem fechado.

**12. PRECAUÇÕES ESPECIAIS DE ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS SEUS RESÍDUOS, SE FOR CASO DISSO**

Eliminação: ler o folheto informativo.

**13. MENÇÃO “EXCLUSIVAMENTE PARA USO VETERINÁRIO” E CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E À UTILIZAÇÃO, se for caso disso**

Exclusivamente para uso veterinário - medicamento veterinário sujeito a receita médico veterinária.

**14. MENÇÃO “MANTER FORA DO ALCANCE E DA VISTA DAS CRIANÇAS”**

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

**15. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

AB Science  
3 avenue George V  
FR-75008  
Paris  
França

**16. NÚMERO(S) DE REGISTO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

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

**17. NÚMERO DO LOTE DE FABRICO**

Lote {número}

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR EM PEQUENAS UNIDADES DE ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO**

**Rótulo do frasco**

**1. NOME DO MEDICAMENTO VETERINÁRIO**

MASIVET 50 mg comprimidos revestidos por película para cães.  
Masitinib

**2. COMPOSIÇÃO QUANTITATIVA DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ACTIVA(S)**

Masitinib 50 mg

**3. CONTEÚDO EM PESO, VOLUME OU NÚMERO DE DOSES**

30 comprimidos

**4. VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO**

Leia o folheto informativo antes de utilizar.

**5. INTERVALO DE SEGURANÇA**

Não aplicável

**6. NÚMERO DO LOTE**

Lote {número}

**7. PRAZO DE VALIDADE**

VAL {mês/ano}

**8. MENÇÃO “EXCLUSIVAMENTE PARA USO VETERINÁRIO”**

Exclusivamente para uso veterinário.

**INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO**

Caixa de cartão

**1. NOME DO MEDICAMENTO VETERINÁRIO**

MASIVET 150 mg comprimidos revestidos por película para cães.  
Masitinib

**2. DESCRIÇÃO DAS SUBSTÂNCIAS ACTIVAS E OUTRAS SUBSTÂNCIAS**

Masitinib 150 mg

**3. FORMA FARMACÊUTICA**

Comprimido revestido por película

**4. DIMENSÃO DA EMBALAGEM**

30 comprimidos

**5. ESPÉCIES-ALVO**

Caninos (Cães).

**6. INDICAÇÃO (INDICAÇÕES)****7. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO**

Leia o folheto informativo antes de utilizar.

**8. INTERVALO DE SEGURANÇA**

Não aplicável.

**9. ADVERTÊNCIA(S) ESPECIAL (ESPECIAIS), SE NECESSÁRIO**

Leia o folheto informativo antes de utilizar.

**10. PRAZO DE VALIDADE**

VAL {mês/ano}

**11. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO**

Manter o frasco bem fechado.

**12. PRECAUÇÕES ESPECIAIS DE ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS SEUS RESÍDUOS, SE FOR CASO DISSO**

Eliminação: leia o folheto informativo.

**13. MENÇÃO “EXCLUSIVAMENTE PARA USO VETERINÁRIO” E CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E À UTILIZAÇÃO, se for caso disso**

Exclusivamente para uso veterinário - medicamento veterinário sujeito a receita médico-veterinária.

**14. MENÇÃO “MANTER FORA DO ALCANCE E DA VISTA DAS CRIANÇAS”**

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

**15. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

AB Science  
3 avenue George V  
FR-75008  
Paris  
França

**16. NÚMERO(S) DE REGISTO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

EU/2/08/087/002

**17. NÚMERO DO LOTE DE FABRICO**

Lote {número}

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR EM PEQUENAS UNIDADES DE ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO**

**Rótulo do frasco**

**1. NOME DO MEDICAMENTO VETERINÁRIO**

MASIVET 150 mg comprimidos revestidos por película para cães.  
Masitinib

**2. COMPOSIÇÃO QUANTITATIVA DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ACTIVA(S)**

Masitinib 150 mg

**3. CONTEÚDO EM PESO, VOLUME OU NÚMERO DE DOSES**

30 comprimidos

**4. VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO**

Leia o folheto informativo antes de utilizar.

**5. INTERVALO DE SEGURANÇA**

Não aplicável

**6. NÚMERO DO LOTE**

Lote {número}

**7. PRAZO DE VALIDADE**

VAL {mês/ano}

**8. MENÇÃO “EXCLUSIVAMENTE PARA USO VETERINÁRIO”**

Exclusivamente para uso veterinário.

## **B. FOLHETO INFORMATIVO**

## FOLHETO INFORMATIVO PARA:

**MASIVET 50mg comprimidos revestidos por película para cães**  
**MASIVET 150 mg comprimidos revestidos por película para cães**

### 1. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO E DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE FABRICO RESPONSÁVEL PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE, SE FOREM DIFERENTES

Titular da autorização de introdução no mercado:

AB Science S.A.  
3 avenue George V  
FR-75008 Paris  
França

Responsável pela libertação de lote:

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

O folheto informativo impresso do medicamento deve indicar o nome e a morada do fabricante responsável pela libertação do lote em questão.

### 2. NOME DO MEDICAMENTO VETERINÁRIO

MASIVET 50 mg comprimidos revestidos por película para cães  
MASIVET 150 mg comprimidos revestidos por película para cães

### 3. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ACTIVA(S) E OUTRA(S) SUBSTÂNCIA(S)

O MASIVET é um comprimido revestido por película redondo e cor laranja-clara.

Cada comprimido contém 50 mg ou 150 mg de masitinib, a substância activa. Cada comprimido contém igualmente laca de alumínio amarelo-sol FCF (E 110) e dióxido de titânio (E171) como corante.

Os comprimidos estão marcados com "50" ou "150" num dos lados e com o logótipo da empresa no lado oposto.

### 4. INDICAÇÃO (INDICAÇÕES)

O Masivet destina-se ao tratamento de cães com mastocitomas não extirpáveis (grau 2 ou 3) com mutação confirmada do receptor tirosina quinase c-KIT.

## 5. CONTRA-INDICAÇÕES

Não deverá administrar o Masivet a:

- cadelas gestantes ou lactantes,
- cães com menos de 6 meses de idade ou menos de 4 kg de peso,
- cães com problemas na função hepática ou renal,
- cães com anemia ou uma contagem reduzida de neutrófilos,
- cães que manifestem reacção alérgica ao masitinib, o ingrediente activo do medicamento veterinário, ou a algum excipiente usado neste medicamento veterinário.

## 6. REACÇÕES ADVERSAS

**É previsível que o cão manifeste efeitos secundários durante o tratamento com este medicamento veterinário?**

À semelhança de qualquer outro medicamento, o Masivet pode provocar reacções adversas. O seu veterinário é a pessoa mais indicada para lhas descrever detalhadamente.

Efeitos muito comuns:

- Reacções gastrointestinais ligeiras a moderadas (diarreia e vómitos) com uma duração média aproximada de 21 e 9 dias, respectivamente.
- Perda de pêlo ligeira a moderada com uma duração média aproximada de 26 dias.

Efeitos comuns:

O seu veterinário deverá tomar medidas específicas caso surja alguma das seguintes reacções (ver secção 8).

- Pode ocorrer toxicidade renal grave em cães com anomalias renais no início do tratamento (incluindo um nível elevado de creatinina no sangue ou proteinúria)
- Anemia moderada a grave (aplástica/hemolítica) com uma duração média aproximada de 7 dias.
- Síndrome da perda de proteínas (deve-se essencialmente a uma redução do nível de albumina sérica).
- Neutropenia ligeira a moderada com uma duração média aproximada de 24 dias.
- Aumento da aminotransferase (ALT ou AST) com uma duração média aproximada de 29 dias.

Outras reacções adversas frequentemente observadas são, na maioria dos casos, ligeiras ou moderadas:

- Letargia e astenia com uma duração média aproximada de 8 e 40 dias, respectivamente
- Redução do apetite ou anorexia com uma duração média de 45 dias e 18 dias, respectivamente.
- Tosse (duração média de 23 dias).
- Linfadenopatia (duração média de 47 dias).
- Edema (a duração média do edema foi de 7 dias).
- Lipoma (duração média de 53 dias).

**O que fazer se surgirem efeitos secundários durante o tratamento com Masivet?**

Se detectar efeitos graves ou outros efeitos não referidos neste folheto informativo, informe o veterinário. Em caso de reacções adversas, o veterinário poderá decidir reduzir a dose ou descontinuar o tratamento.

## 7. ESPÉCIES-ALVO

Caninos (Cães).

## 8. DOSAGEM EM FUNÇÃO DA ESPÉCIE, VIA(S) E MODO DE ADMINISTRAÇÃO

O Masivet destina-se a administração oral a cães e deve ser administrado de acordo com as instruções do veterinário. O veterinário determinará qual a dose mais adequada para o seu cão.

A dose recomendada é de 12,5 mg/kg (com um intervalo de dosagem de 11–14 mg/kg), uma vez ao dia, conforme indicado no quadro que se segue. Em cães com um peso corporal inferior a 15 kg, nem sempre é possível uma dosagem precisa. Estes cães podem ser tratados com 50, 100 ou 150 mg, caso seja praticável, para alcançar uma dose-alvo de 11–14 mg/kg pc.

12,5 mg/kg pc		Número de comprimidos por dia			Dose mg/kg	
Peso corporal do cão em kg		50 mg	150 mg	peso inferior	peso superior	
≥ 15	18	1	mais	1	13,7	11,1
> 18	22	2	mais	1	13,9	11,4
> 22	26	-	-	2	13,6	11,5
> 26	30	1	mais	2	13,5	11,7
> 30	34	2	mais	2	13,3	11,8
> 34	38	-	-	3	13,2	11,8
> 38	42	1	mais	3	13,2	11,9
> 42	46	2	mais	3	13,1	12,0
> 46	50	-	-	4	13,0	12,0
> 50	54	1	mais	4	13,0	12,0
> 54	58	2	mais	4	13,0	12,1
> 58	62	-	-	5	12,9	12,1
> 62	66	1	mais	5	12,9	12,1
> 66	70	2	mais	5	12,9	12,1
> 70	74	-	-	6	12,9	12,2
> 74	78	1	mais	6	12,8	12,2
> 78	-	2	mais	6	12,8	-

Se o cão regurgitar ou vomitar o comprimido no espaço de 10 minutos após a administração, deve repetir-se o tratamento. Se o cão regurgitar ou vomitar o comprimido passados mais de 10 minutos após a administração, não se deve repetir o tratamento.

## 9. INSTRUÇÕES COM VISTA A UMA UTILIZAÇÃO CORRECTA

### Como administrar o Masivet ao cão e durante quanto tempo?

Os comprimidos devem ser administrados sempre da mesma forma, juntamente com alimentos. Os comprimidos têm de ser administrados inteiros e não devem ser divididos, partidos nem moídos. Se o cão rejeitar um comprimido partido depois de mastigar, este deve ser eliminado.

Se falhar uma dose, deve ser administrada a dose seguinte prevista, conforme indicação do médico. Não aumentar nem duplicar a dose. Se for administrada uma quantidade de comprimidos superior à indicada, contactar o veterinário.

A duração do tratamento dependerá da resposta observada. Deve manter-se o tratamento em caso de doença estável, ou seja, em caso de uma resposta tumoral parcial ou completa, desde que o medicamento seja suficientemente bem tolerado. Caso se verifique a progressão do tumor, é pouco provável que a eficácia do tratamento venha a ser positiva, pelo que o tratamento deve ser revisto. O tratamento deve ser revisto após 4 a 6 semanas, a fim de avaliar a resposta inicial. Os tratamentos a longo prazo devem ser submetidos a controlo regular (pelo menos mensal) pelo veterinário.

## 10. INTERVALO DE SEGURANÇA

Não aplicável.

## 11. PRECAUÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Manter fora do alcance e da vista das crianças.

Manter o frasco bem fechado.

Não administrar após o prazo de validade indicado no rótulo após “VAL”.

## 12. ADVERTÊNCIA(S) ESPECIAL(AIS)

### 12.1 Precauções especiais de utilização:

#### **Advertências especiais:**

Para qualquer mastocitoma tratável, a cirurgia deverá constituir a primeira opção de tratamento. O tratamento com masitinib deve ser usado apenas em cães com mastocitomas não extirpáveis e que manifestem uma mutação do receptor tirosina quinase c-KIT. É necessário confirmar a presença da mutação do receptor tirosina quinase c-KIT antes de iniciar o tratamento.

#### **Precauções especiais para utilização em animais:**

##### **Quais as precauções especiais aplicáveis ao meu cão?**

Os cães devem ser cuidadosamente monitorizados pelo veterinário (pelo menos todos os meses) e poderá ser necessário ajustar ou descontinuar o tratamento.

O tratamento deve ser descontinuado caso seja observado algum dos seguintes sinais: anemia, neutropenia grave, toxicidade renal grave, toxicidade hepática e/ou diarreia grave ou vômitos persistentes após a redução da dose.

Os cães sob tratamento não devem ser usados para fins de reprodução.

Não administrar a cadelas gestantes ou lactantes.

##### **Quais as precauções especiais que devem ser tomadas pela pessoa que administra o Masivet?**

Nas mulheres, o contacto repetido do medicamento veterinário com a pele pode ser prejudicial à fertilidade e ao desenvolvimento fetal.

A substância activa do medicamento veterinário pode causar sensibilização cutânea.

- Evitar o contacto cutâneo com as fezes, a urina e o vômito de cães submetidos ao tratamento.
- Usar luvas de protecção para a eliminação de vômito, urina ou fezes de cães submetidos ao tratamento.
- Se comprimidos partidos, vômito, urina ou fezes de cães em tratamento entrarem em contacto com a pele, lavar imediatamente com água abundante.

A substância activa do medicamento veterinário pode causar irritação ocular grave, bem como lesões graves ao nível dos olhos.

- Evitar o contacto com os olhos.
- Tocar nos olhos apenas depois de retirar e eliminar as luvas e de lavar cuidadosamente as mãos.
- Se o medicamento veterinário entrar em contacto com os olhos, lavar imediatamente com água abundante.

As pessoas com hipersensibilidade conhecida ao masitinib não devem manusear o medicamento veterinário.

Em caso de ingestão accidental, procurar imediatamente aconselhamento médico e apresentar ao médico o folheto informativo ou o rótulo. Não comer, beber nem fumar durante a administração do tratamento ao cão.

As crianças não deverão manter um contacto próximo com cães em tratamento, com as respectivas fezes ou o vómito.

### **O cão pode tomar outros medicamentos ao mesmo tempo que o Masivet?**

Alguns medicamentos não devem ser administrados durante o tratamento porque, em conjunto, poderão produzir efeitos adversos graves.

A administração simultânea de outras substâncias com um grau superior de ligação às proteínas poderá competir com a ligação do masitinib, causando assim efeitos adversos.

A administração concomitante de substâncias metabolizadas por isoformas do CYP450 poderá provocar o aumento ou a diminuição dos níveis plasmáticos do masitinib ou dessas substâncias.

Informe o veterinário acerca de todos os medicamentos que pretenda administrar ao cão, inclusive os medicamentos de venda livre.

A eficácia do Masivet poderá ser reduzida em cães anteriormente tratados com quimioterapia e/ou radioterapia. Não se encontram disponíveis informações sobre a potencial resistência cruzada com outros produtos citostáticos.

### **Sobredosagem:**

A dose diária recomendada de 12,5 mg/kg de peso corporal corresponde à Dose Máxima Tolerada (DMT).

Os principais órgãos afectados pela toxicidade nos cães são o tracto gastrointestinal, o sistema hematopoiético, os rins e o fígado.

Caso ocorram eventos adversos após uma sobredosagem, deve descontinuar-se o tratamento até à resolução dos sintomas, retomando-o em seguida com a dose terapêutica recomendada. Contacte o seu veterinário.

### **13. PRECAUÇÕES ESPECIAIS DE ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS SEUS RESÍDUOS, SE FOR CASO DISSO**

Os medicamentos não devem ser eliminados na canalização ou juntamente com o lixo doméstico. Informe-se junto do veterinário sobre a forma de eliminar medicamentos quando deixam de ser necessários. Estas medidas ajudam a proteger o ambiente.

### **14. DATA DA ÚLTIMA APROVAÇÃO DO FOLHETO INFORMATIVO**

Encontram-se disponíveis informações detalhadas sobre este medicamento veterinário no *website* da Agência Europeia de Medicamentos <http://www.ema.europa.eu>

### **15. OUTRAS INFORMAÇÕES**

Exclusivamente para uso veterinário.

Os comprimidos estão disponíveis em embalagens de 30 comprimidos.

O Masivet é um medicamento veterinário sujeito a receita médico-veterinária utilizado no tratamento de mastocitomas em cães. Os mastocitomas são proliferações cancerosas das células mastocitárias. Trata-se de uma doença heterogénea que pode ser relativamente inofensiva ou agressivamente maligna. Nalgumas circunstâncias, os mastocitomas podem constituir perigo de vida para o cão. O Masivet poderá prolongar o tempo de vida até à progressão do tumor.

### **Informações especiais para o veterinário**

Os cães devem ser cuidadosamente monitorizados e deve ser feita uma avaliação profissional para determinar a necessidade de redução da dose em caso de possíveis reacções adversas significativas.

### Monitorização da função renal

A função renal deve ser adequadamente monitorizada todos os meses, através de uma verificação da urina com tira de teste.

Caso os resultados semi-quantitativos da análise com a tira de teste sejam positivos (proteína  $\geq 30$  mg/dl), deve ser realizada uma análise à urina para determinar a relação proteína: creatinina urinária (RPC), bem como uma colheita de sangue para determinar as concentrações de creatinina, albumina e ureia sanguínea (BUN).

Se a RPC for  $> 2$ , ou se a creatinina for  $> 1,5$  ao limite superior do normal (LSN), ou se albumina for  $< 0,75$  ao limite inferior do normal (LIN) ou se a ureia (BUN) for  $> 1,5$  ao LSN, o tratamento deve ser interrompido.

### Monitorização da síndrome de perda de proteínas

Realizar todos os meses o teste à urina com a tira. Caso os resultados semi-quantitativos com a tira sejam positivos (proteína  $\geq 30$  mg/dl), realizar uma análise à urina para determinar a relação proteína: creatinina (RPC).

Todos os meses, medir a concentração de albumina no sangue.

- Caso a RPC seja  $> 2$  ou a albumina seja  $< 0,75$  ao LIN, deve interromper-se o tratamento até os valores da albumina e da RPC regressarem ao valor limite (RPC  $< 2$  e albumina  $> 0,75$  ao LIN), é então possível continuar o tratamento com a mesma dose.
- Se um destes eventos (RPC  $> 2$  ou albumina  $< 0,75$  ao LIN) ocorrer uma segunda vez, deve descontinuar-se permanentemente o tratamento.

### Anemia e/ou hemólise

Os cães devem ser cuidadosamente monitorizados, de modo a verificar a presença de sinais de anemia (hemolítica). Caso sejam detectados sinais de anemia ou hemólise, deve medir-se as concentrações de hemoglobina, bilirrubina livre e haptoglobina, bem como realizar um hemograma (incluindo reticulócitos).

Deve descontinuar-se o tratamento em caso de:

- Anemia hemolítica, ou seja, hemoglobina  $< 10$  g/dl e hemólise, ou seja, bilirrubina livre  $> 1,5$  ao LSN e haptoglobina  $< 0,1$  g/dl,
- Anemia devido a falta de regeneração, ou seja, hemoglobina  $< 10$  g/dl e reticulócitos  $< 80\ 000/\text{mm}^3$ .

### Toxicidade hepática (elevação da ALT ou da AST), neutropenia

Caso ocorra um aumento da ALT ou da AST  $> 3$  ao LSN, uma diminuição da contagem de neutrófilos  $< 2\ 000/\text{mm}^3$  ou qualquer outro evento adverso grave, o tratamento deve ser modificado da seguinte forma:

Aquando da primeira ocorrência, o tratamento deve ser interrompido até resolvida a situação, sendo em seguida retomado com o mesmo nível de dose;

Na segunda ocorrência do mesmo evento, o tratamento deve ser interrompido até à resolução; deve então ser prosseguido com uma dose reduzida de 9 mg/kg de peso corporal/dia.

Na terceira ocorrência do mesmo evento, o tratamento deve ser interrompido até à resolução; deve então ser prosseguido, reduzindo novamente a dose, para 6 mg/kg de peso corporal/dia.

Deve descontinuar-se o tratamento caso continuem a observar-se reacções adversas com a dose de 6 mg/kg/dia.

**Resumo dos limiares de avaliações laboratoriais que dão origem a contra-indicações ou alterações ao tratamento (interrupção, redução da dose ou descontinuação)**

<b>TRATAMENTO DE TOXICIDADE HEPÁTICA (ALT ou AST)</b>			
<b>Contra-indicação</b>	<b>Interrupção do tratamento</b>	<b>Redução da dose</b>	<b>Descontinuação do tratamento</b>
> 3 LSN	> 3LSN (1. <sup>a</sup> vez)	> 3 LSN (2. <sup>a</sup> /3. <sup>a</sup> vez)	> 3LSN (4. <sup>a</sup> vez)
<b>TRATAMENTO DA NEUTROPENIA (contagens de neutrófilos)</b>			
<b>Contra-indicação</b>	<b>Interrupção do tratamento</b>	<b>Redução da dose</b>	<b>Descontinuação do tratamento</b>
< 2,000 / mm <sup>3</sup>	< 2,000 / mm <sup>3</sup> (1. <sup>a</sup> vez)	< 2,000 / mm <sup>3</sup> (2. <sup>a</sup> /3. <sup>a</sup> vez)	< 2,000 / mm <sup>3</sup> (4. <sup>a</sup> vez)
<b>TRATAMENTO DA SÍNDROME DA PERDA DE PROTEÍNAS (albuminemia e/ou RPC)</b>			
<b>Contra-indicação</b>	<b>Interrupção do tratamento</b>	<b>Redução da dose</b>	<b>Descontinuação do tratamento</b>
Albumina < 1 LIN ou RPC > 2	Albumina < 0,75 LIN ou RPC > 2 (1. <sup>a</sup> vez)	Não aplicável.	Albumina < 0,75 LIN ou RPC > 2 (2. <sup>a</sup> vez)
<b>TRATAMENTO DA ANEMIA HEMOLÍTICA E ARREGENERATIVA (hemoglobina, bilirrubina, haptoglobina, reticulócitos)</b>			
<b>Contra-indicação</b>	<b>Interrupção do tratamento</b>	<b>Redução da dose</b>	<b>Descontinuação do tratamento</b>
Hemoglobina < 10 g/dL	Não aplicável.	Não aplicável.	Hemoglobina < 10g/dl e bilirrubina livre > 1,5 LSN e haptoglobina <0,1 g/dl ou reticulócitos < 80,000/mm <sup>3</sup>

### **Ajuste da dose**

A dose diária recomendada de 12,5 mg/kg de peso corporal corresponde à Dose Máxima Tolerada (DMT) derivada de estudos sobre a toxicidade com a repetição de doses, realizados com cães Beagle saudáveis. Caso se verificarem reacções adversas, é possível reduzir para doses de 9 mg/kg de peso corporal (intervalo 7,5 – 10,5 mg/kg) administradas uma vez ao dia ou de 6 mg/kg pc (intervalo 4,5 – 7,5 mg/kg), de acordo com os quadros apresentados em seguida.

**9 mg** por kg de peso corporal

Peso corporal do cão em kg		Número de comprimidos por dia			Dose mg/kg	
		50 mg	-	150 mg	peso inferior	peso superior
≥ 15,0	19,4	-	-	1	10,0	7,7
> 19,4	25,0	1	mais	1	10,3	8,0
> 25,0	30,6	2	mais	1	10,0	8,2
> 30,6	36,1	-	-	2	9,8	8,3
> 36,1	41,7	1	mais	2	9,7	8,4
> 41,7	47,2	2	mais	2	9,6	8,5
> 47,2	52,8	-	-	3	9,5	8,5
> 52,8	58,3	1	mais	3	9,5	8,6
> 58,3	63,9	2	mais	3	9,4	8,6
> 63,9	69,4	-	-	4	9,4	8,6
> 69,4	75,0	1	mais	4	9,4	8,7
> 75,0	80,6	2	mais	4	9,3	8,7

**6 mg** por kg de peso corporal

Peso corporal do cão em kg		Número de comprimidos por dia			Dose mg/kg	
		50 mg	-	150 mg	peso inferior	peso superior
≥ 15,0	20,8	2	-	-	6,6	4,8
> 20,8	29,2	-	-	1	7,2	5,1
> 29,2	37,5	1	mais	1	6,9	5,3
> 37,5	45,8	2	mais	1	6,7	5,5
> 45,8	54,2	-	-	2	6,5	5,5
> 54,2	62,5	1	mais	2	6,5	5,6
> 62,5	70,8	2	mais	2	6,4	5,6
> 70,8	79,2	-	-	3	6,4	5,7
> 79,2	-	1	mais	3	6,3	-