

ALLEGATO I

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE VETERINARIO

MASIVET 50 mg compresse rivestite con film per cani.
MASIVET 150 mg compresse rivestite con film per cani.

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Una compressa rivestita con film contiene:

Principio attivo:

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

Eccipienti:

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1

3. FORMA FARMACEUTICA

Compressa rivestita con film

Compressa rivestita con film di colore arancione chiaro, rotonda, recante inciso sui due lati rispettivamente "50" o "150" e il logotipo dell'azienda.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Specie di destinazione

Cani.

4.2 Indicazioni per l'utilizzazione specificando le specie di destinazione

Trattamento dei mastocitomi canini non resecabili (grado 2 o 3) con confermata presenza del recettore tirosin-chinasico c-KIT mutato.

4.3 Controindicazioni

Non usare nelle cagne gravide o che allattano (cfr. paragrafo 4.7).

Non usare nei cani di età inferiore ai 6 mesi o di peso corporeo inferiore ai 4 kg.

Non usare nei cani con compromissione epatica, definita da AST o ALT $> 3 \times$ il limite superiore dell'intervallo di normalità (ULN).

Non usare nei cani con compromissione renale, definita da rapporto UPC (proteine/creatinina urinarie) > 2 o albumina $< 1 \times$ il limite inferiore dell'intervallo di normalità (LLN).

Non usare nei cani anemici (emoglobina < 10 g/dl).

Non usare nei cani con neutropenia (conta neutrofila assoluta < 2000 /mm³).

Non usare nei casi di ipersensibilità al principio attivo o ad uno degli eccipienti.

4.4 Avvertenze speciali

Per tutti i mastocitomi trattabili chirurgicamente, l'approccio chirurgico deve costituire la prima opzione di trattamento. Il trattamento con il masitinib deve essere usato esclusivamente nei cani con mastocitomi non resecabili e con espressione del recettore tirosin-chinasico c-KIT mutato. La presenza del recettore tirosin-chinasico c-KIT mutato va confermata prima del trattamento (cfr. anche il paragrafo 5.1).

4.5 Precauzioni speciali per l'impiego

Precauzioni speciali per l'impiego negli animali

I cani vanno attentamente monitorati; se necessario il trattamento può essere corretto o sospeso.

Monitoraggio della funzionalità renale

La funzionalità renale deve essere opportunamente monitorata mensilmente tramite test delle urine con stick reattivo.

Nel caso di risultati semiquantitativi positivi (proteine ≥ 30 mg/dl), deve essere eseguita un'analisi delle urine per stabilire il rapporto proteine/creatinina urinarie (UPC) nonché un'analisi del sangue per misurare la creatinina, l'albumina e l'azoto ureico presente nel sangue (BUN).

In caso di rapporto UPC > 2 o creatinina $> 1,5$ volte il limite superiore dell'intervallo di normalità (ULN) o albumina $< 0,75$ volte il limite inferiore dell'intervallo di normalità (LLN) o azoto ureico presente nel sangue (BUN) $> 1,5$ volte l'ULN, il trattamento deve essere sospeso.

Monitoraggio della sindrome da perdita proteica

Effettuare mensilmente un test delle urine con stick reattivo. In caso di risultati semiquantitativi positivi (proteine ≥ 30 mg/dl), effettuare un'analisi delle urine per determinare il rapporto proteine/creatinina urinarie (UPC).

Misurare mensilmente l'albuminemia.

- In caso di rapporto UPC > 2 o albumina $< 0,75$ volte il limite inferiore dell'intervallo di normalità (LLN), il trattamento deve essere interrotto fino a quando i valori di albumina e UPC non sono tornati entro i limiti (rapporto UPC < 2 e albumina $> 0,75$ volte l'LLN), dopodiché il trattamento può essere ripreso alla stessa dose.
- Qualora una di queste condizioni (rapporto UPC > 2 o albumina $< 0,75$ volte l'LLN) si ripresenti una seconda volta, il trattamento deve essere definitivamente sospeso.

Anemia e/o emolisi

I cani vanno attentamente monitorati per eventuali segni di anemia (emolitica). In caso di segni clinici di anemia o emolisi, misurare emoglobina, bilirubina libera e aptoglobina ed effettuare una conta delle cellule ematiche (compresi i reticolociti).

Il trattamento deve essere sospeso in caso di:

- Anemia emolitica (emoglobina < 10 g/dl) ed emolisi (bilirubina libera $> 1,5$ volte l'ULN e aptoglobina $< 0,1$ g/dl).
- Anemia arigenativa, ovvero emoglobina < 10 g/dl e reticolociti $< 80.000/\text{mm}^3$.

Epatotossicità (aumento di ALT o AST), neutropenia

In caso di un aumento dei valori ALT o AST > 3 volte l'ULN, diminuzione della conta neutrofila $< 2000/\text{mm}^3$ o di qualsiasi altro grave evento avverso, modificare il trattamento come segue:

alla prima insorgenza il trattamento deve essere interrotto fino alla sua risoluzione dopodiché va ripreso alla stessa dose;

alla seconda insorgenza dello stesso evento, il trattamento deve essere interrotto fino alla sua risoluzione, per poi essere ripreso alla dose ridotta di 9 mg/kg di peso corporeo/die;

alla terza insorgenza dello stesso evento, il trattamento deve essere interrotto fino alla sua risoluzione, per poi essere ripreso alla dose ulteriormente ridotta di 6 mg/kg di peso corporeo/die;

qualora anche alla dose di 6 mg/kg di peso corporeo/die continuino a manifestarsi gravi reazioni avverse, il trattamento andrà interrotto.

Altre precauzioni

Il trattamento deve essere interrotto definitivamente in caso di nefrotossicità, anemia emolitica immunomediata (IMHA) e/o anemia arigenativa oppure in caso di neutropenia grave e/o di diarrea grave e/o vomito grave persistenti anche dopo la riduzione della dose.

Durante il trattamento i cani non vanno usati per la riproduzione.

Schema delle soglie per le valutazioni di laboratorio e corrispondenti controindicazioni o modifiche del trattamento (interruzione, riduzione della dose o sospensione)

Gestione dell'epatotossicità (ALT o AST)

Controindicazione	Interruzione	Riduzione dose	Sospensione
> 3 ULN	> 3 ULN (1 ^a volta)	> 3 ULN (2 ^a /3 ^a volta)	> 3 ULN (4 ^a volta)

Gestione della neutropenia (conta dei neutrofili)

Controindicazione	Interruzione	Riduzione dose	Sospensione
< 2000 / mm ³	< 2000 / mm ³ (1 ^a volta)	< 2000 / mm ³ (2 ^a /3 ^a volta)	< 2000 / mm ³ (4 ^a volta)

Gestione della sindrome da perdita proteica (albuminemia e/o UPC)

Controindicazione	Interruzione	Riduzione dose	Sospensione
Albumina < 1 LLN o UPC > 2	Albumina < 0,75 LLN o UPC > 2 (1 ^a volta)	Non pertinente	Albumina < 0,75 LLN o UPC > 2 (2 ^a volta)

Gestione dell'anemia emolitica e arigerativa (emoglobina, bilirubina, aptoglobina, reticolociti)

Controindicazione	Interruzione	Riduzione dose	Sospensione
Emoglobina < 10g/dl	Non pertinente	Non pertinente	Emoglobina < 10 g/dl e, alternativamente, bilirubina libera > 1,5 ULN e aptoglobina < 0,1g/dl oppure reticolociti < 80.000/mm ³

Precauzioni speciali che devono essere adottate dalla persona che somministra il prodotto agli animali

Il ripetuto contatto cutaneo con il masitinib può compromettere la fertilità femminile e lo sviluppo del feto.

Il principio attivo di Masivet può causare sensibilizzazione cutanea.

- Evitare il contatto cutaneo con feci, urina e vomito dei cani trattati.
- Per eliminare vomito, urine e feci dei cani trattati indossare guanti protettivi.
- In caso di contatto cutaneo con compresse spezzate, vomito, urina o feci dei cani trattati, sciacquare immediatamente con abbondante acqua.

Il principio attivo di Masivet può causare gravi irritazioni agli occhi e gravi lesioni oculari.

- Evitare il contatto con gli occhi.
- Fare attenzione a non toccare gli occhi prima di aver tolto ed eliminato i guanti e di aver lavato accuratamente le mani.
- Qualora il prodotto venga a contatto con gli occhi, sciacquare immediatamente con abbondante acqua.

I soggetti con ipersensibilità nota al masitinib non devono maneggiare il prodotto.

In caso di ingestione accidentale, consultare immediatamente un medico e mostrargli il foglio illustrativo o l'etichetta. Evitare di mangiare, bere o fumare mentre si somministra il trattamento al cane.

Evitare il contatto tra bambini e cani trattati nonché feci o vomito dei cani trattati.

4.6 Reazioni avverse (frequenza e gravità)

Molto comuni

- Reazioni gastrointestinali da lievi a moderate (diarrea e vomito) di durata media rispettivamente di circa 21 e 9 giorni.
- Alopecia da lieve a moderata di durata media di circa 26 giorni.

Comuni

- Nei cani che hanno già disturbi renali all'inizio del trattamento (compresi livelli elevati di creatinina nel sangue o proteinuria) può insorgere nefrotossicità grave.
- Anemia (aplastica/emolitica) da moderata a grave di durata media di circa 7 giorni.
- Sindrome da perdita proteica (dovuta principalmente alla diminuzione dell'albumina sierica).
- Neutropenia da lieve a moderata di durata media di circa 24 giorni.
- Aumento delle aminotransferasi (ALT o AST) di durata media di circa 29 giorni.

Le misure specifiche da adottare in caso di comparsa delle reazioni descritte sopra sono illustrate nel paragrafo 4.5.

Le altre reazioni avverse comunemente osservate erano, nella maggior parte dei casi, di entità lieve o moderata:

- Letargia e astenia di durata media di circa 8 e 40 giorni rispettivamente.
- Diminuzione dell'appetito o anoressia di durata media di 45 e 18 giorni rispettivamente.
- Tosse (durata media di 23 giorni).
- Linfadenopatia (durata media di 47 giorni).
- Edema (durata media dell'edema di 7 giorni).
- Lipoma (durata media di 53 giorni).

La frequenza delle reazioni avverse è definita secondo la seguente convenzione:

- molto comuni (più di 1 animale su 10 manifesta reazioni avverse nel corso di un trattamento)
- comuni (più di 1 ma meno di 10 animali su 100)

4.7 Impiego durante la gravidanza, l'allattamento o l'ovodeposizione

Non usare nelle cagne gravide o che allattano. Gli studi di laboratorio condotti sul ratto hanno evidenziato una diminuzione della fertilità femminile alla dose di 100 mg/kg/die e di embriotossicità e tossicità per lo sviluppo a dosi superiori a 30 mg/kg/die. Gli studi condotti sui conigli non hanno tuttavia evidenziato embriotossicità o tossicità per lo sviluppo.

4.8 Interazione con altri medicinali veterinari ed altre forme di interazione

I test condotti *in vitro* su microsomi umani dimostrano che il contemporaneo trattamento con sostanze metabolizzate tramite isoforme del CYP450 può causare l'aumento o la diminuzione dei livelli plasmatici del masitinib o di tali sostanze. Non sono disponibili informazioni corrispondenti per i cani, pertanto si raccomanda cautela nel caso di uso contemporaneo di masitinib e altre sostanze.

L'uso contemporaneo di altre sostanze con elevato legame alle proteine può entrare in competizione con il legame del masitinib e causare effetti avversi.

L'efficacia di Masivet può risultare ridotta nei cani precedentemente sottoposti a chemioterapia e/o radioterapia. Non sono disponibili dati in merito alla possibile resistenza incrociata con altri prodotti citostatici.

4.9 Posologia e via di somministrazione

Per uso orale.

La dose raccomandata è di 12,5 mg/kg (intervallo ammesso di 11–14 mg/kg) una volta al giorno secondo quanto indicato nella tabella che segue.

Nei cani di peso corporeo inferiore ai 15 kg non è sempre possibile effettuare un dosaggio preciso. Pertanto tali cani possono essere trattati con 50, 100 o 150 mg se ciò consente di ottenere una dose di 11–14 mg/kg p.c.

Le compresse vanno somministrate intere e non divise, spezzate o polverizzate. Eventuali compresse rotte rigettate dal cane dopo averle masticate vanno eliminate.

Le compresse vanno sempre somministrate secondo le stesse modalità e con del cibo.

12,5 mg/kg p.c.		Numero di compresse al giorno			Dose in mg/kg	
Peso corporeo del cane in kg		50 mg	-	150 mg	limite di peso inferiore	limite superiore di peso
≥ 15	18	1	più	1	13,7	11,1
> 18	22	2	più	1	13,9	11,4
> 22	26			2	13,6	11,5
> 26	30	1	più	2	13,5	11,7
> 30	34	2	più	2	13,3	11,8
> 34	38			3	13,2	11,8
> 38	42	1	più	3	13,2	11,9
> 42	46	2	più	3	13,1	12,0
> 46	50			4	13,0	12,0
> 50	54	1	più	4	13,0	12,0
> 54	58	2	più	4	13,0	12,1
> 58	62			5	12,9	12,1
> 62	66	1	più	5	12,9	12,1
> 66	70	2	più	5	12,9	12,1
> 70	74			6	12,9	12,2
> 74	78	1	più	6	12,8	12,2
> 78		2	più	6	12,8	

Qualora la compressa venga rigurgitata o vomitata nei 10 minuti successivi alla somministrazione, il trattamento deve essere ripetuto. Qualora la compressa venga rigurgitata o vomitata oltre 10 minuti dopo la somministrazione, il trattamento non deve essere ripetuto.

Il trattamento deve essere riconsiderato dopo 4-6 settimane onde valutare la risposta iniziale. La durata del trattamento dipende dalla risposta al trattamento. Il trattamento deve essere mantenuto in caso di malattia stabile, ovvero di risposta statica, parziale o completa del tumore, a condizione che il prodotto sia sufficientemente ben tollerato. In caso di progressione del tumore è improbabile che il trattamento possa avere successo e pertanto deve essere riconsiderato.

Riduzione della dose, interruzione del trattamento e sospensione del trattamento

I cani vanno attentamente monitorati e, nel caso di eventuali reazioni avverse significative, il veterinario deve valutare se è necessario ridurre la dose (cfr. il paragrafo 4.5). Le dosi possono essere ridotte fino a 9 mg/kg di peso corporeo (range 7,5–10,5 mg/kg) o a 6 mg/kg p.c. (range 4,5–7,5 mg/kg) in base alle tabelle riportate di seguito.

Nel corso degli studi clinici è stato necessario ridurre la dose giornaliera a causa di eventi avversi nel 16% circa dei cani trattati, principalmente a causa di un aumento delle transaminasi.

9 mg per kg di peso corporeo una volta al giorno, secondo quanto indicato nella tabella seguente.

Peso corporeo del cane in kg		Numero di compresse al giorno			Dose in mg/kg	
		50 mg		150 mg	limite inferiore di peso	limite superiore e di peso
≥ 15,0	19,4			1	10,0	7,7
> 19,4	25,0	1	più	1	10,3	8,0
> 25,0	30,6	2	più	1	10,0	8,2
> 30,6	36,1			2	9,8	8,3
> 36,1	41,7	1	più	2	9,7	8,4
> 41,7	47,2	2	più	2	9,6	8,5
> 47,2	52,8			3	9,5	8,5
> 52,8	58,3	1	più	3	9,5	8,6
> 58,3	63,9	2	più	3	9,4	8,6
> 63,9	69,4			4	9,4	8,6
> 69,4	75,0	1	più	4	9,4	8,7
> 75,0	80,6	2	più	4	9,3	8,7

6 mg per kg di peso corporeo una volta al giorno, secondo quanto indicato nella tabella seguente.

Peso corporeo del cane in kg		Numero di compresse al giorno			Dose in mg/kg	
		50 mg	-	150 mg	limite inferiore di peso	limite superiore di peso
≥ 15,0	20,8	2	-		6,6	4,8
> 20,8	29,2	-	-	1	7,2	5,1
> 29,2	37,5	1	più	1	6,9	5,3
> 37,5	45,8	2	più	1	6,7	5,5
> 45,8	54,2	-	-	2	6,5	5,5
> 54,2	62,5	1	più	2	6,5	5,6
> 62,5	70,8	2	più	2	6,4	5,6
> 70,8	79,2	-	-	3	6,4	5,7
> 79,2	-	1	più	3	6,3	-

4.10 Sovradosaggio (sintomi, procedure d'emergenza, antidoti) se necessario

La dose giornaliera raccomandata di 12,5 mg/kg di peso corporeo corrisponde alla massima dose tollerata (MTD) ottenuta negli studi sulla tossicità a dosi ripetute condotti su cani Beagle sani.

Segni di sovradosaggio sono stati osservati negli studi di tossicità condotti su cani sani trattati per 39 settimane a dosi pari a circa il doppio della dose raccomandata (25 mg di masitinib), per 13 settimane e 4 settimane a dosi pari a circa il triplo della dose raccomandata (41,7 mg di masitinib) e per 4 settimane a dosi pari a circa il decuplo della dose raccomandata (125 mg di masitinib). I principali organi bersaglio della tossicità nel cane erano il tratto gastrointestinale, il sistema ematopoietico, i reni e il fegato.

In caso di eventi avversi a seguito di sovradosaggio sospendere il trattamento fino alla risoluzione del problema, quindi riprenderlo alla dose terapeutica raccomandata.

4.11 Tempo di attesa

Non pertinente.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

Categoria farmacoterapeutica: inibitore della proteina tirosina-chinasi
Codice ATCvet: QL01XE90.

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Il masitinib è un inibitore della proteina tirosina-chinasi che, *in vitro*, inibisce in modo potente e selettivo la forma mutata, nella regione juxtamembrana (JM), del recettore c-Kit. Esso inibisce inoltre il recettore del fattore di crescita derivato dalle piastrine (PDGF) e il recettore del fattore di crescita dei fibroblasti (FGFR3).

Nello studio clinico cardine condotto sul campo sono stati trattati cani di varie razze e di età variabile da 2 a 17 anni con Masivet alla dose di 12,5 mg/kg o con placebo, secondo un criterio randomizzato. Nei cani con mastocitomi non resecabili di grado 2 o 3 in cui risultava espresso il recettore c-KIT tirosin-chinasico mutato, il trattamento con Masivet ha indicato un tempo alla progressione del tumore (TTP) significativamente più lungo (mediana di 241 giorni) rispetto al placebo (83 giorni). La risposta al trattamento con masitinib si è espressa con una stabilizzazione della malattia, ovvero come una risposta statica, parziale o completa.

Il trattamento con il masitinib deve essere usato esclusivamente nei cani con mastocitomi non resecabili e con espressione del recettore c-KIT tirosin-chinasico mutato. La presenza del recettore mutato va confermata prima del trattamento.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

A seguito di somministrazione orale nei cani di una dose di 11,2 mg ($\pm 0,5$ mg) per kg di peso corporeo, il masitinib viene assorbito rapidamente e il tempo richiesto per raggiungere la concentrazione massima (T_{max}) è di circa 2 ore. L'emivita di eliminazione ($t_{1/2}$) è di circa 3-6 ore. Il masitinib si lega per circa il 93% alle proteine del plasma.

Il masitinib viene metabolizzato prevalentemente tramite N-dealchilazione. L'escrezione avviene nella bile.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Cellulosa microcristallina
Povidone K30
Polvere di fegato suino
Cros повідone
Magnesio stearato

Rivestimento della compressa:

Macrogol 3350
Alcol polivinilico
Talco
Biossido di titanio (E171)
Lacca di alluminio giallo tramonto (E110)

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

Periodo di validità del medicinale veterinario confezionato per la vendita: 3 anni

6.4. Speciali precauzioni per la conservazione

Tenere il flacone ben chiuso.

6.5 Natura e composizione del confezionamento primario

Flacone bianco in HDPE termosigillato con pellicola e chiuso da un tappo a prova di bambino.

Flacone da 30 ml contenente 30 compresse rivestite con film di Masivet 50 mg.

Flacone da 40 ml contenente 30 compresse rivestite con film di Masivet 50 mg.

Flacone da 60 ml contenente 30 compresse rivestite con film di Masivet 150 mg.

6.6 Precauzioni particolari da prendere per lo smaltimento del medicinale veterinario non utilizzato e dei rifiuti derivanti dal suo utilizzo

Tutti i medicinali veterinari non utilizzati o i rifiuti derivati da tali medicinali devono essere smaltiti in conformità alle disposizioni di legge locali.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/2/08/087/001

EU/2/08/087/002

EU/2/08/087/003

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/ RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 17/11/2008

Data dell'ultimo rinnovo:

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Tutte le informazioni su questo prodotto veterinario si trovano sul sito Web dell'Agenzia europea per i medicinali <http://www.ema.europa.eu/>

DIVIETO DI VENDITA, FORNITURA E/O IMPIEGO

Non pertinente.

ALLEGATO II

- A. PRODUTTORE RESPONSABILE DEL RILASCIO DEI LOTTI**
- B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI RIGUARDO A FORNITURA E
UTILIZZAZIONE**
- C. INDICAZIONE DEGLI MRL**

A. PRODUTTORE RESPONSABILE DEL RILASCIO DEI LOTTI

Nome e indirizzo del produttore responsabile del rilascio dei lotti

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

B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI RIGUARDO A FORNITURA E UTILIZZAZIONE

Medicinale veterinario soggetto a prescrizione.

C. INDICAZIONE DEGLI MRL

Non pertinente.

ALLEGATO III
ETICHETTATURA E FOGLIETTO ILLUSTRATIVO

A. ETICHETTATURA

INFORMAZIONI DA APPORRE SULL'IMBALLAGGIO ESTERNO

Scatola di cartone

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE VETERINARIO

MASIVET 50 mg compresse rivestite con film per cani.
Masitinib

2. INDICAZIONE DEI PRINCIPI ATTIVI E DI ALTRE SOSTANZE

Masitinib 50 mg

3. FORMA FARMACEUTICA

Compressa rivestita con film

4. CONFEZIONI

30 compresse

5. SPECIE DI DESTINAZIONE

Cani

6. INDICAZIONE(I)**7. MODALITÀ E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE**

Prima dell'uso leggere il foglio illustrativo.

8. TEMPO DI ATTESA

Non pertinente

9. SE NECESSARIO, AVVERTENZA(E) SPECIALE(I)

Prima dell'uso leggere il foglio illustrativo.

10. DATA DI SCADENZA

SCAD {mese/anno}

11. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Tenere il flacone ben chiuso.

12. OVE NECESSARIO, PRECAUZIONI PARTICOLARI DA PRENDERE PER LO SMALTIMENTO DEI MEDICINALI NON UTILIZZATI O DEI RIFIUTI

Smaltimento: leggere il foglio illustrativo.

13. LA SCRITTA “SOLO PER USO VETERINARIO” E CONDIZIONI O LIMITAZIONI RELATIVE A FORNITURA ED IMPIEGO, se pertinente

Solo per uso veterinario - da vendersi soltanto dietro prescrizione medico veterinaria

14. LA SCRITTA “TENERE FUORI DALLA PORTATA E DALLA VISTA DEI BAMBINI”

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

15. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL’AUTORIZZAZIONE ALL’IMMISSIONE IN COMMERCIO

AB Science
3 avenue George V
FR-75008
Paris
Francia

16. NUMERO(I) DELL’AUTORIZZAZIONE ALL’IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

17. NUMERO DEL LOTTO DI FABBRICAZIONE

Lotto {numero}

INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SUI CONFEZIONAMENTI PRIMARI DI PICCOLE DIMENSIONI

Etichetta del flacone

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE VETERINARIO

MASIVET 50 mg compresse rivestite con film per cani.
Masitinib

2. QUANTITÀ DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

Masitinib 50 mg

3. CONTENUTO

30 compresse

4. VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.

5. TEMPO DI ATTESA

Non pertinente

6. NUMERO DI LOTTO

Lotto {numero}

7. DATA DI SCADENZA

SCAD {mese/anno}

8. LA SCRITTA "SOLO PER USO VETERINARIO"

Solo per uso veterinario.

INFORMAZIONI DA APPORRE SULL'IMBALLAGGIO ESTERNO

Scatola di cartone

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE VETERINARIO

MASIVET 150 mg compresse rivestite con film per cani.
Masitinib

2. INDICAZIONE DEI PRINCIPI ATTIVI E DI ALTRE SOSTANZE

Masitinib 150 mg

3. FORMA FARMACEUTICA

Compressa rivestita con film

4. CONFEZIONI

30 compresse

5. SPECIE DI DESTINAZIONE

Cani

6. INDICAZIONE(I)**7. MODALITÀ E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE**

Prima dell'uso leggere il foglio illustrativo.

8. TEMPO DI ATTESA

Non pertinente

9. SE NECESSARIO, AVVERTENZA(E) SPECIALE(I)

Prima dell'uso leggere il foglio illustrativo.

10. DATA DI SCADENZA

SCAD {mese/anno}:

11. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Tenere il flacone ben chiuso.

12. OVE NECESSARIO, PRECAUZIONI PARTICOLARI DA PRENDERE PER LO SMALTIMENTO DEI MEDICINALI NON UTILIZZATI O DEI RIFIUTI

Smaltimento: leggere il foglio illustrativo.

13. LA SCRITTA “SOLAMENTE PER USO VETERINARIO” E CONDIZIONI O LIMITAZIONI RELATIVE A FORNITURA ED IMPIEGO, se pertinente

Solo per uso veterinario - da vendersi soltanto dietro prescrizione medico veterinaria

14. LA SCRITTA “TENERE FUORI DALLA PORTATA E DALLA VISTA DEI BAMBINI”

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

15. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL’AUTORIZZAZIONE ALL’IMMISSIONE IN COMMERCIO

AB Science
3 avenue George V
FR-75008
Paris
Francia

16. NUMERO(I) DELL’AUTORIZZAZIONE ALL’IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/2/08/087/002

17. NUMERO DEL LOTTO DI FABBRICAZIONE

Lotto {numero}

INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SUI CONFEZIONAMENTI PRIMARI DI PICCOLE DIMENSIONI

Etichetta del flacone

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE VETERINARIO

MASIVET 150 mg compresse rivestite con film per cani.
Masitinib

2. QUANTITÀ DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

Masitinib 150 mg

3. CONTENUTO

30 compresse

4. VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.

5. TEMPO DI ATTESA

Non pertinente

6. NUMERO DI LOTTO

Lotto {numero}

7. DATA DI SCADENZA

SCAD {mese/anno}

8. LA SCRITTA "SOLO PER USO VETERINARIO"

Solo per uso veterinario.

B. FOGLIETTO ILLUSTRATIVO

FOGLIO ILLUSTRATIVO

MASIVET 50 mg compresse rivestite con film per cani **MASIVET 150 mg compresse rivestite con film per cani**

1. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO E DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALLA PRODUZIONE RESPONSABILE DEL RILASCIO DEI LOTTI DI FABBRICAZIONE, SE DIVERSI

Titolare della autorizzazione all'immissione in commercio:

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

Produttore responsabile del rilascio dei lotti:

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

Il foglietto illustrativo stampato del medicinale veterinario deve riportare il nome e l'indirizzo del produttore responsabile del rilascio del lotto in questione.

2. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE VETERINARIO

MASIVET 50 mg compresse rivestite con film per cani
MASIVET 150 mg compresse rivestite con film per cani

3. INDICAZIONE DEL(I) PRINCIPIO(I) ATTIVO(I) E DEGLI ALTRI INGREDIENTI

MASIVET è una compressa rivestita con film, rotonda, di colore arancione chiaro. Una compressa contiene 50 mg o 150 mg di masitinib, che è il principio attivo. Una compressa contiene inoltre lacca di alluminio giallo tramonto FCF (E 110) e biossido di titanio (E171) come coloranti.

Le compresse sono contrassegnate con "50" o "150" su un lato e con il logotipo dell'azienda sull'altro.

4. INDICAZIONE(I)

Tattamento dei mastocitomi canini non resecabili (grado 2 o 3) con confermata presenza del recettore c-KIT tirosin-chinasico mutato.

5. CONTROINDICAZIONI

Il cane non deve essere trattato con Masivet se:

- è gravido o allatta i cuccioli,
- ha meno di 6 mesi o pesa meno di 4 kg,
- soffre di insufficienza epatica o renale,
- è anemico o ha una bassa conta di neutrofili,
- mostra una reazione allergica al masitinib, il principio attivo di Masivet, o ad uno degli eccipienti presenti nel medicinale.

6. REAZIONI AVVERSE

Sono da attendersi effetti collaterali nel cane durante la terapia con Masivet?

Come tutti i medicinali Masivet può causare reazioni avverse, che potranno essere descritte meglio dal veterinario.

Effetti molto comuni:

- Reazioni gastrointestinali da lievi a moderate (diarrea e vomito) di durata media rispettivamente di circa 21 e 9 giorni.
- Perdita del pelo da lieve a moderata di durata media di circa 26 giorni.

Effetti comuni:

Il veterinario dovrà adottare misure specifiche nel caso in cui si manifestino le seguenti reazioni (cfr. il paragrafo 8):

- Nei cani che hanno già disturbi renali all'inizio del trattamento (compresi livelli elevati di creatinina nel sangue o proteinuria) può insorgere nefrotossicità grave.
- Anemia (aplastica/emolitica) da moderata a grave di durata media di circa 7 giorni.
- Sindrome da perdita proteica (dovuta principalmente alla diminuzione dell'albumina sierica).
- Neutropenia da lieve a moderata di durata media di circa 24 giorni.
- Aumento dell'aminotransferasi (ALT o AST) di durata media di circa 29 giorni.

Le altre reazioni avverse comunemente osservate erano, nella maggior parte dei casi, di entità lieve o moderata:

- Letargia e astenia di durata media di circa 8 e 40 giorni rispettivamente.
- Diminuzione dell'appetito o anoressia di durata media di 45 e 18 giorni rispettivamente.
- Tosse (durata media di 23 giorni).
- Linfadenopatia (durata media di 47 giorni).
- Edema (durata media dell'edema di 7 giorni).
- Lipoma (durata media di 53 giorni).

Che cosa fare se nel cane compaiono effetti collaterali durante il trattamento con Masivet

Se dovessero manifestarsi reazioni avverse gravi o altre reazioni non menzionate in questo foglietto illustrativo, si prega di informare il veterinario. Nel caso di reazioni avverse il veterinario potrà decidere di ridurre la dose o di interrompere il trattamento.

7. SPECIE DI DESTINAZIONE

Cani.

8. POSOLOGIA PER CIASCUNA SPECIE, VIA(E) E MODALITÀ DI SOMMINISTRAZIONE

Masivet è destinato alla somministrazione orale nei cani, da effettuarsi in base alle istruzioni del veterinario. Il veterinario indicherà la quantità idonea per il cane.

La dose raccomandata è di 12,5 mg/kg (nell'intervallo di 11–14 mg/kg) una volta al giorno in base alla tabella che segue. Nei cani di peso corporeo inferiore ai 15 kg non è sempre possibile effettuare un dosaggio preciso. Pertanto tali cani possono essere trattati con 50, 100 o 150 mg, se ciò consente di ottenere una dose di 11–14 mg/kg p.c.

12,5 mg/kg p.c.		Numero di compresse al giorno			Dose in mg/kg	
Peso corporeo del cane in kg		50 mg		150 mg	limite inferiore di peso	limite superiore di peso
≥ 15	18	1	più	1	13,7	11,1
> 18	22	2	più	1	13,9	11,4
> 22	26	-	-	2	13,6	11,5
> 26	30	1	più	2	13,5	11,7
> 30	34	2	più	2	13,3	11,8
> 34	38	-	-	3	13,2	11,8
> 38	42	1	più	3	13,2	11,9
> 42	46	2	più	3	13,1	12,0
> 46	50	-	-	4	13,0	12,0
> 50	54	1	più	4	13,0	12,0
> 54	58	2	più	4	13,0	12,1
> 58	62	-	-	5	12,9	12,1
> 62	66	1	più	5	12,9	12,1
> 66	70	2	più	5	12,9	12,1
> 70	74	-	-	6	12,9	12,2
> 74	78	1	più	6	12,8	12,2
> 78	-	2	più	6	12,8	-

Qualora la compressa venga rigurgitata o vomitata nei 10 minuti successivi alla somministrazione, il trattamento deve essere ripetuto. Qualora la compressa venga rigurgitata o vomitata oltre 10 minuti dopo la somministrazione, il trattamento non deve essere ripetuto.

9. AVVERTENZE PER UNA CORRETTA SOMMINISTRAZIONE

Come e per quanto tempo deve essere somministrato Masivet al cane?

Le compresse vanno sempre somministrate secondo le stesse modalità e con del cibo. Le compresse vanno somministrate intere e non divise, spezzate o polverizzate. Eventuali compresse rotte rigettate dal cane dopo averle masticate vanno eliminate.

Se si salta una dose, somministrare la dose successiva come da programma. Non aumentare o raddoppiare la dose. In caso di somministrazione di un numero di compresse superiore a quanto prescritto, rivolgersi al veterinario.

La durata del trattamento dipende dalla risposta osservata. Il trattamento deve essere mantenuto in caso di malattia stabile, ovvero di risposta statica, parziale o completa del tumore, a condizione che il prodotto sia sufficientemente ben tollerato. In caso di progressione del tumore probabilmente il trattamento non è efficace e pertanto deve essere riconsiderato.

Il trattamento deve essere riconsiderato dopo 4-6 settimane onde valutare la risposta iniziale. I trattamenti prolungati vanno effettuati sotto controllo veterinario regolare (almeno mensile).

10. TEMPO DI ATTESA

Non pertinente

11. PARTICOLARI PRECAUZIONI PER LA CONSERVAZIONE

Tenere fuori dalla portata e dalla vista dei bambini.

Richiudere bene il flacone dopo l'uso.

Non usare dopo la data di scadenza riportata sull'etichetta dopo "SCAD".

12. AVVERTENZA(E) SPECIALE(I)

12.1 Precauzioni particolari per l'impiego:

Avvertenze speciali:

Per tutti i mastocitomi trattabili chirurgicamente, l'approccio chirurgico deve costituire la prima opzione di trattamento. Il trattamento con il masitinib deve essere usato esclusivamente nei cani con mastocitomi non resecabili e con espressione del recettore tirosin-chinasico c-KIT mutato. La presenza del recettore tirosin-chinasico c-KIT mutato va confermata prima del trattamento.

Precauzioni speciali per l'impiego negli animali:

Quali sono le precauzioni particolari da osservare per il cane?

I cani vanno attentamente monitorati dal veterinario (almeno una volta al mese); se necessario il trattamento può essere corretto o interrotto.

Il trattamento deve essere interrotto se si osservano i seguenti segni: anemia, grave neutropenia, grave tossicità renale, tossicità epatica e/o diarrea grave o vomito grave che persistono anche dopo la riduzione della dose.

Durante il trattamento i cani non vanno usati per la riproduzione.

Non usare nelle cagne gravide o che allattano.

Quali sono le precauzioni particolari che deve adottare chi somministra Masivet?

Il ripetuto contatto cutaneo con il masitinib può compromettere la fertilità femminile e lo sviluppo del feto.

Il principio attivo di Masivet può causare sensibilizzazione cutanea.

- Evitare il contatto cutaneo con feci, urina e vomito dei cani trattati.
- Per eliminare vomito, urine e feci dei cani trattati indossare guanti protettivi.
- In caso di contatto cutaneo con compresse spezzate, vomito, urina o feci dei cani trattati, sciacquare immediatamente con abbondante acqua.

Il principio attivo di Masivet può causare gravi irritazioni agli occhi e gravi lesioni oculari.

- Evitare il contatto con gli occhi.
- Fare attenzione a non toccare gli occhi prima di aver tolto ed eliminato i guanti e di aver lavato accuratamente le mani.
- Qualora il prodotto venga a contatto con gli occhi, sciacquare immediatamente con abbondante acqua.

I soggetti con ipersensibilità nota al masitinib non devono maneggiare il prodotto.

In caso di ingestione accidentale, consultare immediatamente un medico e mostrargli il foglio illustrativo o l'etichetta. Evitare di mangiare, bere o fumare mentre si somministra il trattamento al cane.

Evitare il contatto tra bambini e cani trattati nonché feci o vomito dei cani trattati.

Il cane può assumere altri medicinali durante il trattamento con Masivet?

Vi sono alcuni medicinali che non vanno somministrati al cane durante il trattamento in quanto l'interazione tra i due potrebbe causare gravi eventi avversi.

L'uso contemporaneo di altre sostanze con elevata capacità legante le proteine può entrare in competizione con la capacità legante del masitinib e causare gravi eventi avversi.

Il contemporaneo trattamento con sostanze metabolizzate tramite isoforme del CYP450 può causare l'aumento o la diminuzione dei livelli plasmatici del masitinib o di tali sostanze

Indichi al veterinario tutti i medicinali, compresi i prodotti senza obbligo di ricetta ("da banco"), che intende somministrare al cane.

L'efficacia di Masivet può risultare ridotta nei cani precedentemente sottoposti a chemioterapia e/o radioterapia. Non sono disponibili dati in merito alla possibile resistenza crociata con altri prodotti citostatici.

Sovradosaggio:

La dose giornaliera raccomandata di 12,5 mg/kg di peso corporeo corrisponde alla massima dose tollerata (MTD).

I principali organi bersaglio della tossicità nel cane sono il tratto gastrointestinale, il sistema ematopoietico, i reni e il fegato.

In caso di eventi avversi a seguito di sovradosaggio sospendere il trattamento fino alla risoluzione del problema, quindi riprenderlo alla dose terapeutica raccomandata. Contattare il veterinario.

13. PRECAUZIONI PARTICOLARI DA PRENDERE PER LO SMALTIMENTO DEL PRODOTTO NON UTILIZZATO O DEGLI EVENTUALI MATERIALI DI SCARTO

I medicinali non devono essere smaltiti nelle acque di scarico o nei rifiuti domestici. Chiedere al veterinario come fare per smaltire i medicinali di cui non si ha più bisogno. Queste misure servono a proteggere l'ambiente.

14. DATA DELL'ULTIMA REVISIONE DEL FOGLIO ILLUSTRATIVO

Tutte le informazioni su questo prodotto si trovano sul sito Web dell'Agenzia europea per i medicinali (<http://www.ema.europa.eu/>)

15. ALTRE INFORMAZIONI

Solamente per uso veterinario.

Il medicinale è disponibile in confezioni da 30 compresse.

Masivet è un medicinale soggetto a prescrizione medica usato per trattare i mastocitomi del cane. I mastocitomi sono proliferazioni cancerose di mastociti. Si tratta di una malattia eterogenea che può essere relativamente benigna o maligna e aggressiva. In determinate circostanze i mastocitomi possono mettere a rischio la vita del cane. Masivet può allungare i tempi di progressione del tumore.

Informazioni particolari per il veterinario

I cani vanno attentamente monitorati e, nel caso di eventuali reazioni avverse significative, il veterinario deve valutare se è necessario ridurre la dose.

Monitoraggio della funzionalità renale

La funzionalità renale deve essere opportunamente monitorata mensilmente tramite test delle urine con stick reattivo.

Nel caso di risultati semiquantitativi positivi (proteine ≥ 30 mg/dl), deve essere eseguita un'analisi delle urine per stabilire il rapporto proteine/creatinina urinarie (UPC) nonché un'analisi del sangue per misurare la creatinina, l'albumina e BUN.

In caso di rapporto UPC > 2 o di creatinina $> 1,5$ volte il limite superiore dell'intervallo di normalità (ULN) o di albumina $< 0,75$ volte il limite inferiore dell'intervallo di normalità (LLN) o di azoto ureico presente nel sangue (BUN) $> 1,5$ volte l'ULN, il trattamento va sospeso.

Monitoraggio della sindrome da perdita proteica

Effettuare mensilmente un test delle urine con stick reattivo. In caso di risultati semiquantitativi positivi (proteine ≥ 30 mg/dl), effettuare un'analisi delle urine per determinare il rapporto proteine/creatinina urinarie (UPC).

Misurare mensilmente l'albuminemia.

- In caso di rapporto UPC > 2 o di albumina $< 0,75$ volte il limite inferiore dell'intervallo di normalità (LLN), il trattamento deve essere interrotto fino a quando i valori di albumina e UPC non sono tornati entro i limiti (rapporto UPC < 2 e albumina $> 0,75$ volte l'LLN), dopodiché il trattamento può essere ripreso alla stessa dose.
- Qualora una di queste condizioni (rapporto UPC > 2 o albumina $< 0,75$ volte l'LLN) si ripresenti una seconda volta, il trattamento andrà definitivamente sospeso.

Anemia e/o emolisi

I cani vanno attentamente monitorati per eventuali segni di anemia (emolitica). In caso di segni clinici di anemia o emolisi, misurare emoglobina, bilirubina libera e aptoglobina ed effettuare una conta delle cellule ematiche (compresi i reticolociti).

Il trattamento deve essere sospeso in caso di:

- Anemia emolitica (emoglobina < 10 g/dl) ed emolisi (bilirubina libera $> 1,5$ volte l'ULN) e aptoglobina $< 0,1$ g/dl.
- Anemia arigenativa, ovvero emoglobina < 10 g/dl e reticolociti $< 80\ 000/\text{mm}^3$.

Epatotossicità (aumento di ALT o AST), neutropenia

In caso di un aumento dei valori ALT o AST > 3 volte l'ULN, diminuzione della conta neutrofila $< 2000/\text{mm}^3$ o di qualsiasi altro grave evento avverso, modificare il trattamento come segue:

alla prima insorgenza il trattamento deve essere interrotto fino alla sua risoluzione dopodiché deve essere ripreso alla stessa dose;

alla seconda insorgenza dello stesso evento, il trattamento deve essere interrotto fino alla sua risoluzione, per poi essere ripreso alla dose ridotta di 9 mg/kg di peso corporeo/die;

alla terza insorgenza dello stesso evento, il trattamento deve essere interrotto fino alla sua risoluzione, per poi essere ripreso alla dose ulteriormente ridotta di 6 mg/kg di peso corporeo/die;

qualora anche alla dose di 6 mg/kg di peso corporeo/die continuino a manifestarsi gravi reazioni avverse, il trattamento andrà sospeso.

Schema delle soglie per le valutazioni di laboratorio e corrispondenti controindicazioni o modifiche del trattamento (interruzione, riduzione della dose o sospensione)

Gestione dell'epatotossicità (ALT o AST)			
Controindicazione	Interruzione del trattamento	Riduzione dose	Sospensione del trattamento
> 3 ULN	> 3 ULN (1 ^a volta)	> 3 ULN (2 ^a /3 ^a volta)	> 3 ULN (4 ^a volta)
Gestione della neutropenia (conta dei neutrofil)			
Controindicazione	Interruzione del trattamento	Riduzione dose	Sospensione del trattamento
< 2000 /mm ³	< 2000 /mm ³ (1 ^a volta)	< 2000 /mm ³ (2 ^a /3 ^a volta)	< 2000 /mm ³ (4 ^a volta)
Gestione della sindrome da perdita proteica (albuminemia e/o UPC)			
Controindicazione	Interruzione del trattamento	Riduzione dose	Sospensione del trattamento
Albumina < 1 LLN o UPC > 2	Albumina < 0,75 LLN o UPC > 2 (1 ^a volta)	Non pertinente	Albumina < 0,75 LLN o UPC > 2 (2 ^a volta)
Gestione dell'anemia emolitica e arigenerativa (emoglobina, bilirubina, aptoglobina, reticolociti)			
Controindicazione	Interruzione del trattamento	Riduzione dose	Sospensione del trattamento
Emoglobina < 10 g/dl	Non pertinente	Non pertinente	Emoglobina < 10 g/dl e, alternativamente, bilirubina libera > 1,5 ULN e aptoglobina < 0,1g/dl oppure reticolociti < 80 000/mm ³

Adattamento della dose

La dose giornaliera raccomandata di 12,5 mg/kg di peso corporeo corrisponde alla massima dose tollerata (MTD) ottenuta negli studi sulla tossicità a dosi ripetute condotti su cani Beagle sani. In caso di reazioni avverse le dosi possono essere ridotte fino a 9 mg/kg di peso corporeo (range 7,5–10,5 mg/kg) o a 6 mg/kg p.c. (range 4,5–7,5 mg/kg) una volta al giorno, in base alle tabelle riportate di seguito.

9 mg per kg di peso corporeo

Peso corporeo del cane in kg		Numero di compresse al giorno			Dose in mg/kg	
		50 mg	-	150 mg	limite inferiore di peso	limite superiore di peso
≥ 15,0	19,4	-	-	1	10,0	7,7
> 19,4	25,0	1	più	1	10,3	8,0
> 25,0	30,6	2	più	1	10,0	8,2
> 30,6	36,1	-	-	2	9,8	8,3
> 36,1	41,7	1	più	2	9,7	8,4
> 41,7	47,2	2	più	2	9,6	8,5
> 47,2	52,8	-	-	3	9,5	8,5
> 52,8	58,3	1	più	3	9,5	8,6
> 58,3	63,9	2	più	3	9,4	8,6
> 63,9	69,4	-	-	4	9,4	8,6
> 69,4	75,0	1	più	4	9,4	8,7
> 75,0	80,6	2	più	4	9,3	8,7

6 mg per kg di peso corporeo

Peso corporeo del cane in kg		Numero di compresse al giorno			Dose in mg/kg	
		50 mg	-	150 mg	limite inferiore di peso	limite superiore di peso
≥ 15,0	20,8	2	-		6,6	4,8
> 20,8	29,2	-	-	1	7,2	5,1
> 29,2	37,5	1	più	1	6,9	5,3
> 37,5	45,8	2	più	1	6,7	5,5
> 45,8	54,2	-	-	2	6,5	5,5
> 54,2	62,5	1	più	2	6,5	5,6
> 62,5	70,8	2	più	2	6,4	5,6
> 70,8	79,2	-	-	3	6,4	5,7
> 79,2	-	1	più	3	6,3	-