

Masivet[®]

Masivet[®]

Primer antitumoral
en medicina veterinaria



Masivet® es una gran innovación en medicina veterinaria desarrollada por AB Science, empresa biofarmacéutica especializada en la investigación de moléculas inhibidoras de la tirosin quinasa.

Masivet® se comercializa en España, en colaboración con Urano Vet, compañía comprometida en poner a disposición del profesional veterinario productos innovadores, seguros y eficaces.



El mastocitoma:

Es el tumor cutáneo maligno más frecuente en perros, representando entre el 16-21% de los tumores de piel.

Su comportamiento y progresión es bastante heterogéneo variando desde tumores bien diferenciados de crecimiento lento con bajo potencial de metástasis hasta tumores muy indiferenciados y agresivos con gran capacidad de metástasis.

Los mastocitomas

Síntomatología del mastocitoma	Grados:	Los mastocitos y los receptores c-kit:
<p>El aspecto de los mastocitomas varía desde un nódulo en forma de verruga a una masa blanda subcutánea (similar a la palpación a un lipoma benigno) o una masa ulcerada.</p>	<p>Se requiere una biopsia para determinar el grado del tumor que puede variar de grado I (con bajo potencial de metástasis) hasta grado III (alto potencial metastático).</p>	<p>Los mastocitomas se producen por proliferación incontrolada de mastocitos neoplásicos. La proliferación de los mastocitos están controlados por el receptor c-kit, que es un receptor de la tirosin quinasa que controla la actividad fisiológica del mastocito.</p>
	<p>La gradación depende del grado de diferenciación de los mastocitos, de la actividad mitótica, del grado de invasividad y de la presencia de inflamación y necrosis.</p>	<p>Los receptores c-kit tienen un papel esencial no solo en el crecimiento tumoral y la aparición de metástasis sino también en ciertas enfermedades inflamatorias como la dermatitis atópica y el asma.</p>
<p>La manipulación del tumor puede causar enrojecimiento y tumefacción debido a la liberación de gránulos del mastocito (lo que se conoce por signos de Darier), así como hemorragia local prolongada.</p>		
<p>En casos de tumores altamente malignos la sintomatología puede incluir pérdida de apetito, vómitos, diarrea y anemia. La presencia de estos síntomas indica normalmente la extensión de los mastocitos por todo el organismo.</p>		
<p>Si se libera una gran cantidad de histamina de una sola vez puede producirse ulceración del estómago y duodeno (hasta en un 25 % de los casos) o coagulación intravascular diseminada.</p>		
<p>Cuando se produce metástasis lo hace generalmente en hígado, bazo, nódulos linfáticos y médula ósea.</p>		

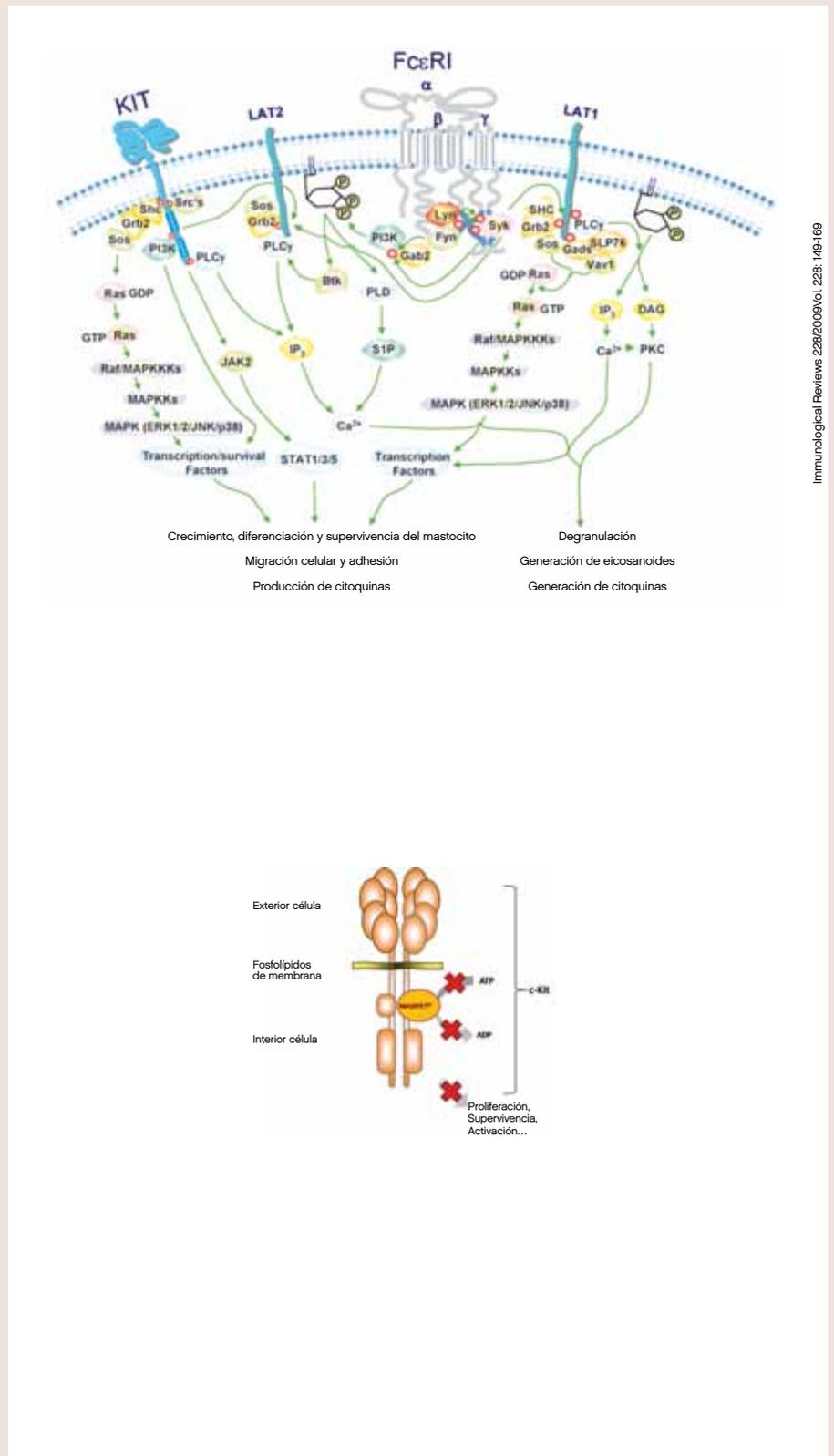
Masivet® es un inhibidor de la tirosin quinasa:

Corte celular y receptores c-kit

El Masitinib, principio activo de Masivet®, es un inhibidor de la tirosina-quinasa que inhibe de forma potente y selectiva el receptor c-kit.

También inhibe el receptor del factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGF), la proteína Lyn y FAK, abriendo nuevas perspectivas para el tratamiento de otros tumores y para prevenir metástasis, como agente individual o combinado con otros anticancerígenos.

Además, el mecanismo de acción de Masivet® como controlador de la proliferación, diferenciación y degranulación de los mastocitos sugieren múltiples beneficios potenciales para otros procesos que cursan con disfunciones de éstos.



Resultados de Masivet® en mastocitomas de grado II y grado III

Estudio de eficacia de Masivet®

Para demostrar la eficacia de Masivet® en el tratamiento de mastocitomas se realizó un estudio multicéntrico, multinacional, aleatorio, doble ciego, de dos años de duración.

La población estudiada estuvo formada por 202 perros que padecían mastocitomas cutáneos de grado II o grado III no resecables, o recidivantes después de ser tratados quirúrgicamente, sin metástasis nodular o visceral.

Fueron evaluados 3 criterios: respuesta del mastocitoma, tiempo de progresión y supervivencia.

Masivet® induce una positiva respuesta tumoral

En el 50 % de la población total tratada con Masivet®, el tamaño del tumor decreció a la mitad durante los primeros 6 meses.

Tasa de respuesta muy positiva a los 6 meses

Masivet® (n = 161)	Placebo (n = 41)	Test chi cuadrado
80 (= 50 %)	12 (= 29 %)	P = 0,020

Se consideran fracasos de tratamiento cuando los datos de respuesta no están disponibles.

Masivet® tiene efecto potencial anti-metástasis

Masivet® mejora la supervivencia previniendo metástasis. En los estudios realizados, **la incidencia de metástasis visceral y nodular fue mucho menor en los perros tratados con Masivet®** (p=0,006). Este efecto puede explicarse por la acción inhibitoria combinada frente, proteína Lyn, FAK, PDGFR y activación de los mastocitos. Esto conduce a **una menor angiogénesis, menor capacidad invasiva y, por tanto, menor metástasis.**

Masivet® mejora la supervivencia a largo plazo y produce curación total en un porcentaje significativo de la población estudiada

Tasa de supervivencia a los 12 y 24 meses en perros con tumores no resecables:

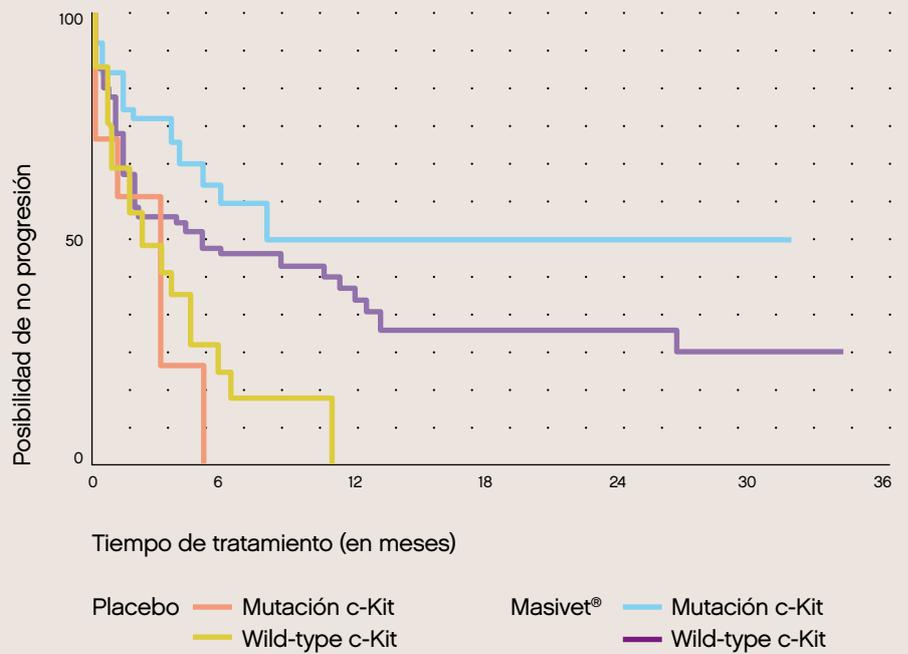
	12 meses		24 meses	
	Masivet® (n = 95)	Placebo (n = 25)	Masivet® (n = 83)	Placebo (n = 20)
% Supervivencia	59 (62,1 %)	9 (36 %)	33 (39,8 %)	3 (15 %)
Valor p-Fisher	0,024		0,040	

Una **respuesta completa de más de 2 años de duración debe considerarse como cura.** Hay que destacar una respuesta completa a los 24 meses en un 15,8 % de los perros con tumores causados por receptores c-kit mutados y un 5,2 % de los perros con tumores por receptores c-kit salvajes.

Masivet® retrasa significativamente el tiempo de progresión del tumor:

Cuando los tumores no son resectables, Masivet® ha probado ser eficaz en retrasar la progresión tumoral (173 versus 75 días; $p = 0,001$).

El tiempo de progresión se retrasó significativamente tanto en la forma mutada del receptor c-kit (241 días versus 83 días; $p = 0,002$), como en la forma salvaje (140 días versus 75 días; $p = 0.027$) en los perros tratados con Masivet®.



Inhibidores de la tirosin quinasa: un nuevo paradigma en oncología veterinaria

Áreas terapéuticas de desarrollo potencial de Masivet®

Con la introducción de los inhibidores de la tirosin quinasa en el tratamiento de cáncer humano se ha introducido un cambio importante en la estrategia a seguir en el tratamiento antitumoral.

A diferencia de la quimioterapia, donde el objetivo es conseguir la eliminación del tumor (si no se consigue el tiempo de supervivencia empeora), Masivet® detiene el crecimiento tumoral, alargando significativamente la vida del paciente, logrando el control del crecimiento cancerígeno aún cuando el tumor esté aún presente.

El mecanismo de acción de Masivet® abre las puertas a numerosas posibilidades terapéuticas que se encuentran en la actualidad en fase de estudio.

La acción beneficiosa de Masivet® en oncología se debe a:

- Bloqueo en la proliferación de líneas celulares tumorales.
- Ralentización de la progresión del tumor y de las metástasis.
- Potenciación del efecto de ciertas moléculas empleadas en quimioterapia para el tratamiento de ciertos tipos de cáncer (melanoma, hemangiosarcoma, histiosarcoma) en terapias combinadas. Los mastocitos están involucrados en reacciones inmunes y enfermedades inflamatorias crónicas, como es el caso de la dermatitis atópica y el asma.

Gracias a la inhibición combinada del receptor c-kit y Lyn, Masivet® es particularmente eficaz en el control de la proliferación, diferenciación y degranulación de los mastocitos, lo que abre nuevos caminos para el tratamiento y control de las enfermedades que cursan disfunciones de los mastocitos.

Programa de desarrollo clínico:

Oncología:

Estudio en fase 2 en melanoma canino (como terapia única y combinada con doxorubicina)

Estudio en fase 2 en linfoma de células T canino (como terapia única y combinada con doxorubicina)

Estudio en fase 2 en hemangiosarcoma canino (como terapia única y combinada con doxorubicina)

Estudio en fase 2 en histiocitoma canino (en combinación con vinblastina)

Estudio en fase 2 en osteosarcoma canino (en combinación con carboplatin y gemcitabina)

Enfermedades inflamatorias: (Masivet® como agente único)

Estudio en fase 3 en dermatitis atópica canina

Estudio en fase 2 en artritis canina

Estudio en fase 2 en enfermedad inflamatoria intestinal canina

Estudio en fase 2 en asma felina

¿Cómo usar Masivet®?



Presentación

Comprimidos naranjas, redondeados, recubiertos.

2 presentaciones: 50 mg y 150 mg, en frascos de 30 comprimidos.

Administración

Via oral.

No se necesitan guantes.

Los comprimidos deben administrarse enteros. No se pueden dividir, romper o pulverizar.

A diferencia de la quimioterapia, Masivet® es normalmente bien tolerado.

Las reacciones adversas más frecuentes son:

- Diarrea y vómitos. Normalmente están relacionados con la presencia del tumor más que con el tratamiento con Masivet® y se controlan bien

administrando antihistamínicos anti H2.

- Pérdida de apetito, astenia, edema periférico y alopecia (entre 3-10 % de los perros tratados)

- Anemia moderada, anemia hemolítica e incremento de la ALT (2-3 % de los perros tratados)

- Síndrome de pérdida de proteínas (causado principalmente por una disminución de la albúmina sérica).

Durante los primeros 2-3 meses la albuminemia debe ser controlada cada 15 días. El tratamiento debe suspenderse si los niveles de albúmina descienden por debajo de 20 g/l.

Los perros deben ser monitorizados para determinar la necesidad de reducir la dosis de Masivet® en caso de que aparezcan efectos secundarios.

Sumario de características

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

Principio activo:

Cada comprimido recubierto con película contiene:

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" o "150" en una cara y con el logotipo de la compañía en la otra.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Especies a las que va destinado el medicamento

Perros.

4.2 Indicaciones de uso, especificando las especies a las que va destinado

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

4.3 Contraindicaciones

No usar en perras gestantes o en lactancia (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 x 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 x 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/mm³.

No usar en caso de hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes.

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 resecables 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 que deben adoptarse durante su empleo

Precauciones especiales para su uso en animales

Debe vigilarse atentamente a los perros, y podrá 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 \geq 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 x límite superior de la normalidad (LSN), el valor de albúmina es < 0,75 x límite inferior de la normalidad (LIN) o el valor de nitrógeno ureico es > 1,5 x 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 \geq 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 x 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 x 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 x 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 x LSN y haptoglobina < 0,1 g/dl.

• Anemia no regenerativa, o sea, hemoglobina < 10 g/dl y reticulocitos < 80.000/mm³.

Hepatotoxicidad (elevación de ALT o AST), neutropenia

En caso de elevación del valor de ALT o AST > 3 x LSN, disminución del número de neutrófilos < 2.000/mm³ 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 reanuda 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 reanuda 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 reanuda 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)

TRATAMIENTO DE LA HEPATOTOXICIDAD (ALT o AST)

Contraindicación	Interrupción	Reducción de la dosis	Suspensión permanente
> 3 x LSN	> 3 x LSN (1ª vez)	> 3 x LSN (2ª/3ª vez)	> 3 x LSN (4ª vez)

TRATAMIENTO DE LA NEUTROPENIA (recuento de neutrófilos)

Contraindicación	Interrupción	Reducción de la dosis	Suspensión permanente
< 2.000/mm ³	< 2.000/mm ³ (1ª vez)	< 2.000/mm ³ (2ª/3ª vez)	< 2.000/mm ³ (4ª vez)

TRATAMIENTO DEL SÍNDROME DE PÉRDIDA DE PROTEÍNAS (albuminemia y/o UPC)

Contraindicación	Interrupción	Reducción de la dosis	Suspensión permanente
Albúmina < 1 x LIN o UPC > 2	Albúmina < 0,75 x LIN o UPC > 2 (1ª vez)	No procede	o UPC > 2 (2ª vez)

TRATAMIENTO DE LA ANEMIA HEMOLÍTICA Y ARREGENERATIVA (hemoglobina, bilirrubina, haptoglobina, reticulocitos)

Contraindicación	Interrupción	Reducción de la dosis	Suspensión permanente
Hemoglobina < 10 g/dl	No procede	No procede	Hemoglobina < 10 g/dl bilirrubina libre > 1,5 x LSN y haptoglobina < 0,1 g/dl o bien, reticulocitos < 80.000/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.

El principio activo 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.

El principio activo 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 del envase 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 o 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 intensa en perros que padecen trastornos renales al iniciarse el tratamiento (incluyendo concentraciones altas de creatinina en sangre o proteinuria).

• Anemia (aplásica/hemolítica) moderada o intensa 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).

4.7 Uso durante la gestación, la lactancia o la incubación

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 diarios. 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 isoenzimas 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 forma 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 partíroslos, 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)	
	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			13,6	11,5
> 26-30	1	más 2	13,5	11,7
> 30-34	2	más 2	13,3	11,8
> 34-38			13,2	11,8
> 38-42	1	más 3	13,2	11,9
> 42-46	2	más 3	13,1	12,0
> 46-50			13,0	12,0
> 50-54	1	más 4	13,0	12,0
> 54-58	2	más 4	13,0	12,1
> 58-62			12,9	12,1
> 62-66	1	más 5	12,9	12,1
> 66-70	2	más 5	12,9	12,1
> 70-74			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 50 mg perro (kg)	150 mg	Número de comprimidos al día		Dosis (mg/kg)	
		peso	peso menor	mayo	
> 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		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		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		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 50 mg perro (kg)	150 mg	Número de comprimidos al día		Dosis (mg/kg)	
		peso	peso menor	mayor	
> 15,0	20,8	2	6,6	4,8	
> 20,8	29,2		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		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		6,4	5,7	
> 79,2		1 más 3	6,3		

4.10 Sobredosisificación (síntomas, procedimientos de emergencia, antídotos), si procede

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 sobredosisificación 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

El 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 resecables 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 resecables 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 mg/kg de peso, el masitinib se absorbe rápidamente, con un tiempo hasta la concentración máxima (T_{max}) 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
Crospovidona
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: 18 meses

6.4 Precauciones especiales de conservación

No almacenar por encima de 25° C.

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

6.6 Precauciones especiales que deben observarse al eliminar el medicamento veterinario no utilizado o, en su caso, sus residuos

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 SA
3 avenue George V
75008 Paris
Francia
+33 (0)1 47 20 00 14
+33 (0)1 47 20 24 11
MASIVET@ab-science.com

Nombre o razón social de los fabricantes responsables de la liberación de los lotes

CRID PHARMA
17 parc des Vautes
34980 Saint Gély du Fesc
Francia

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

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

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

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

17 noviembre de 2008

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

08/2009

11. PROHIBICIÓN DE VENTA, DISPENSACIÓN Y/O USO

No se aplica.

12. CONDICIONES DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN, INCLUIDAS RESTRICCIONES DE DISPENSACIÓN Y USO

Se administrará únicamente bajo prescripción veterinaria.

www.uranovet.com/masivet

Información ampliada para el veterinario
y el propietario de la mascota en:
www.uranovet.com/masivet

Solicitud de dossier técnico en:
info@uranovet.com

Urano Vet SL
Parque Empresarial Mas Blau II
Avenida Les Garrigues 46
08820 El Prat de Llobregat I Barcelona

T +34 93 193 52 55
F +34 93 519 80 95
E info@uranovet.com
W www.uranovet.com

Número autorización
de comercialización:
EU/2/08/087/001
EU/2/08/087/002

Titular autorización
comercialización:
AB Science
3 avenue George V
75008 Paris



Siempre soñaste con ser veterinario.
Has conseguido hacer de tu pasión
también tu profesión. Muchos piensan
que eres un privilegiado. Tú sabes que
tu privilegio es el fruto de tu esfuerzo.

Nosotros existimos por ti, nos inspiras,
nos das nuevas ideas. Valoramos tu
esfuerzo por saber más, por ir siempre
más allá. Y tu afán de mejora nos obliga
a ser más competitivos, más honestos,

a trabajar más para ofrecerte solo
lo mejor. Disfrutamos con ello, y nos
sentimos orgullosos si nuestro trabajo
ayuda a hacer un poco mejor tu sueño...
¿o era tu profesión?

Urano, siempre con el veterinario.

