

## **ANEXO I**

### **RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO**

## **1. DENOMINACIÓN DEL MEDICAMENTO VETERINARIO**

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

## **2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA**

Cada comprimido recubierto con película contiene:

### **Sustancia activa:**

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

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

### **Excipientes:**

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

## **3. FORMA FARMACÉUTICA**

Comprimido recubierto con película.

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

## **4. DATOS CLÍNICOS**

### **4.1 Especies de destino**

Perros.

### **4.2 Indicaciones de uso, especificando las especies destinatote destino**

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

### **4.3 Contraindicaciones**

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

## 4.5 Precauciones especiales de uso

### Precauciones especiales para su uso en animales

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

#### Control de la función renal

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

En caso de que los resultados de la prueba semicuantitativa de tira reactiva sean positivos (proteínas  $\geq 30$  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  $> 1,5 \times$  límite superior de la normalidad (LSN), el valor de albúmina es  $< 0,75 \times$  límite inferior de la normalidad (LIN) o el valor de nitrógeno ureico es  $> 1,5 \times$  LSN, debe suspenderse el tratamiento.

#### Control del síndrome de pérdida de proteínas

Debe realizarse una prueba de tira reactiva en orina una vez al mes. En caso de que los resultados de la prueba semicuantitativa de tira reactiva sean positivos (proteínas  $\geq 30$  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  $< 0,75 \times$  el límite inferior del intervalo de normalidad (LIN), deberá interrumpirse el tratamiento hasta que los valores de albúmina y UPC se encuentren de nuevo dentro de los límites normales (relación UPC  $< 2$  y albúmina  $> 0,75 \times$  LIN), tras lo cual podrá continuarse el tratamiento con la misma dosis.
- Si se produce una segunda vez uno de estos episodios (relación UPC  $> 2$  o albúmina  $< 0,75 \times$  LIN), debe suspenderse permanentemente el tratamiento.

#### Anemia y/o hemólisis

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

Debe suspenderse el tratamiento en caso de:

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

#### Hepatotoxicidad (elevación de ALT o AST), neutropenia

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

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

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

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

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

#### Otras precauciones

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

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

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

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

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

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

La sustancia activa de Masivet puede causar sensibilización cutánea.

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

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

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

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

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

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

#### **4.6 Reacciones adversas (frecuencia y gravedad)**

##### Muy frecuentes

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

##### Frecuentes

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

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

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

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

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

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

#### **4.7 Uso durante la gestación, la lactancia o la puesta**

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

#### **4.8 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción**

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

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

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

#### 4.9 Posología y vía de administración

Vía oral.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

#### **4.11 Tiempo(s) de espera**

No se aplica.

### **5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS**

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

#### **5.1 Propiedades farmacodinámicas**

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

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

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

#### **5.2 Datos farmacocinéticos**

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

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

### **6. DATOS FARMACÉUTICOS**

#### **6.1 Lista de excipientes**

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

Recubrimiento del comprimido:  
Macrogol 3350  
Alcohol polivinílico

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

## **6.2 Incompatibilidades**

No se aplica.

## **6.3 Período de validez**

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

## **6.4 Precauciones especiales de conservación**

Mantener el frasco perfectamente cerrado.

## **6.5 Naturaleza y composición del envase primario**

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

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

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

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

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

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

## **7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

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

## **8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

EU/2/08/087/001

EU/2/08/087/002

EU/2/08/087/003

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

Fecha de la primera autorización: 17/11/2008

Fecha de la última renovación:

## **10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO**

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

## **PROHIBICIÓN DE VENTA, DISPENSACIÓN Y/O USO**

No se aplica.

## **ANEXO II**

- A. FABRICANTE RESPONSABLE DE LA LIBERACIÓN DE LOS LOTES**
- B. CONDICIONES O RESTRICCIONES RESPECTO A SU DISPENSACIÓN Y USO**
- C. DECLARACIÓN DE LOS LMR**

**A. FABRICANTE RESPONSABLE DE LA LIBERACIÓN DE LOS LOTES**

Nombre y dirección del fabricante responsable de la liberación de los lotes

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

**B. CONDICIONES O RESTRICCIONES RESPECTO A SU DISPENSACIÓN Y USO**

Medicamento sujeto a prescripción veterinaria

**C. DETERMINACIÓN DE LOS LMR**

No procede

**ANEXO III**  
**ETIQUETADO Y PROSPECTO**

## **A. ETIQUETADO**

**DATOS QUE DEBEN APARECER EN EL EMBALAJE EXTERIOR**

Caja de cartón

**1. DENOMINACIÓN DEL MEDICAMENTO VETERINARIO**

MASIVET 50 mg comprimidos recubiertos con película para perros.  
Masitinib

**2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA DE LAS SUSTANCIAS ACTIVAS Y OTRAS SUSTANCIAS**

Masitinib 50 mg

**3. FORMA FARMACÉUTICA**

Comprimido recubierto con película.

**4. TAMAÑO DEL ENVASE**

30 comprimidos.

**5. ESPECIES DE DESTINO**

Perros

**6. INDICACIÓN(ES)**

**7. MODO Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN**

Lea el prospecto antes de usar

**8. TIEMPO DE ESPERA**

No se aplica.

**9. ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES) SI PROCEDE(N)**

Lea el prospecto antes de usar

**10. FECHA DE CADUCIDAD**

CAD {mes/año}

**11. PRECAUCIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN**

Mantener el envase bien cerrado.

**12. PRECAUCIONES ESPECIALES PARA LA ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO VETERINARIO NO UTILIZADO O, EN SU CASO, LOS RESIDUOS DERIVADOS DE SU USO**

Eliminación: lea el prospecto.

**13. LA MENCIÓN “USO VETERINARIO” Y LAS CONDICIONES O RESTRICCIONES DE DISPENSACIÓN Y USO, SI PROCEDE**

Uso veterinario - medicamento sujeto a prescripción veterinaria.

**14. ADVERTENCIA ESPECIAL QUE INDIQUE “MANTÉNGASE FUERA DE LA VISTA Y EL ALCANCE DE LOS NIÑOS”**

Manténgase fuera de la vista y el alcance de los niños.

**15. NOMBRE Y DOMICILIO DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

AB Science  
3 avenue George V  
FR-75008  
París  
Francia

**16. NÚMERO(S) DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

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

**17. NÚMERO DE LOTE DE FABRICACIÓN**

Lote {número}

**DATOS MÍNIMOS QUE DEBEN FIGURAR EN LOS ENVASES DE TAMAÑO PEQUEÑO**

**Etiqueta**

**1. DENOMINACIÓN DEL MEDICAMENTO VETERINARIO**

MASIVET 50 mg comprimidos recubiertos con película para perros.  
Masitinib

**2. CANTIDAD DE (LAS) SUSTANCIAS(S) ACTIVA(S)**

Masitinib 50 mg.

**3. CONTENIDO EN PESO VOLUMEN O EN NÚMERO DE DOSIS**

30 comprimidos.

**4. VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN**

Lea el prospecto antes de usar

**5. TIEMPO DE ESPERA**

No aplicable

**6. NÚMERO DE LOTE**

Lote {número}.

**7. FECHA DE CADUCIDAD**

CAD {mes/año}.

**8. LA MENCIÓN “USO VETERINARIO”**

Uso veterinario.

**DATOS QUE DEBEN APARECER EN EL EMBALAJE EXTERIOR**

Caja de cartón

**1. DENOMINACIÓN DEL MEDICAMENTO VETERINARIO**

MASIVET 150 mg comprimidos recubiertos con película para perros.  
Masitinib

**2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA DE LAS SUSTANCIAS ACTIVAS Y OTRAS SUSTANCIAS**

Masitinib 150 mg

**3. FORMA FARMACÉUTICA**

Comprimido recubierto con película.

**4. TAMAÑO DEL ENVASE**

30 comprimidos.

**5. ESPECIES DE DESTINO**

Perros

**6. INDICACIÓN(ES) DE USO**

**7. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN**

Lea el prospecto antes de usar

**8. TIEMPO DE ESPERA**

No aplicable

**9. ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES) SI PROCEDE(N)**

Lea el prospecto antes de usar

**10. FECHA DE CADUCIDAD**

CAD {mes/año}

**11. PRECAUCIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN**

Mantener el envase bien cerrado.

**12. PRECAUCIONES ESPECIALES QUE DEBAN OBSERVARSE AL ELIMINAR EL MEDICAMENTO NO UTILIZADO O, EN SU CASO, LOS RESIDUOS DERIVADOS DE SU USO**

Eliminación: lea el prospecto.

**13. LA MENCIÓN “ÚNICAMENTE PARA USO VETERINARIO” Y LAS CONDICIONES O RESTRICCIONES DE DISPENSACIÓN Y USO, si procede**

Uso veterinario - medicamento sujeto a prescripción veterinaria.

**14. ADVERTENCIA ESPECIAL QUE INDIQUE “MANTÉNGASE FUERA DE LA VISTA Y EL ALCANCE DE LOS NIÑOS”**

Manténgase fuera de la vista y el alcance de los niños.

**15. NOMBRE Y DOMICILIO DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

AB Science  
3 avenue George V  
FR-75008  
París  
Francia

**16. NÚMERO(S) DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

EU/2/08/087/002

**17. NÚMERO DE LOTE DE FABRICACIÓN**

Lote {número}

**DATOS MÍNIMOS QUE DEBEN FIGURAR EN LOS ENVASES DE TAMAÑO PEQUEÑO**

**Etiqueta del frasco**

**1. DENOMINACIÓN DEL MEDICAMENTO VETERINARIO**

MASIVET 150 mg comprimidos recubiertos con película para perros.  
Masitinib

**2. CANTIDAD DE (LAS) SUSTANCIAS ACTIVA(S)**

Masitinib 150 mg.

**3. CONTENIDO EN PESO, VOLUMEN O NÚMERO DE DOSIS**

30 comprimidos.

**4. VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN**

lea el prospecto antes de usar

**5. TIEMPO DE ESPERA**

No aplicable.

**6. NÚMERO DE LOTE**

Lote {número}.

**7. FECHA DE CADUCIDAD**

CAD {mes/año}.

**8. LA MENCIÓN “USO VETERINARIO”**

Uso veterinario.

## **B. PROSPECTO**

## PROSPECTO PARA:

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

### **1. NOMBRE O RAZÓN SOCIAL Y DOMICILIO O SEDE SOCIAL DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN Y DEL FABRICANTE RESPONSABLE DE LA LIBERACIÓN DE LOS LOTES, EN CASO DE QUE SEAN DIFERENTES**

Titular de la autorización de comercialización:

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

Fabricante responsable de la liberación del lote:

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

### **2. DENOMINACIÓN DEL MEDICAMENTO VETERINARIO**

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

### **3. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA DE LA(S) SUSTANCIA(S) ACTIVA(S) Y OTRAS SUSTANCIA(S)**

MASIVET es un comprimido recubierto con película, redondo y de color naranja claro. Cada comprimido contiene 50 mg o 150 mg de masitinib, la sustancia activa. Cada comprimido contiene también las colorantes laca de aluminio amarillo ocaso FCF (E 110) y dióxido de titanio (E171). Los comprimidos están marcados con "50" o "150" por uno de los lados y con el logotipo de la compañía por el otro.

### **4. INDICACIÓN(ES) DE USO**

Masivet está indicado para el tratamiento de mastocitomas caninos no extirpables (grado 2 ó 3) con el receptor de tipo tirosina-quinasa c-KIT mutante confirmado.

### **5. CONTRAINDICACIONES**

No debe administrarse Masivet a:

- perras gestantes o lactantes
- perros de menos de seis meses o con un peso inferior a 4 kg
- perros con disfunción hepática o renal
- perros con anemia o con bajo recuento de neutrófilos
- perros que presenten una reacción alérgica al masitinib, la sustancia activa de Masivet, o a algún excipiente

### **6. REACCIONES ADVERSAS**

### **¿Debo esperar que mi perro sufra efectos secundarios durante el tratamiento con Masivet?**

Masivet, como cualquier otro medicamento, puede causar reacciones adversas. Su veterinario podrá describirle mejor dichas reacciones adversas.

#### Efectos muy frecuentes:

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

#### Efectos frecuentes:

Su veterinario debe tomar medidas específicas en caso de que se produzcan las siguientes reacciones (ver sección 8):

- Puede producirse nefrotoxicidad severa en perros que padecen trastornos renales al iniciarse el tratamiento (tales como concentraciones altas de creatinina en sangre o proteinuria).
- Anemia (aplásica/hemolítica) moderada o severa con una duración media de aproximadamente 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.

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

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

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

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

### **¿Qué debo hacer si mi perro sufre efectos secundarios durante el tratamiento con Masivet?**

Si observa cualquier efecto de gravedad o no mencionado en este prospecto, le rogamos informe del mismo a su veterinario. En caso de reacciones adversas, su veterinario podrá decidir reducir la dosis o suspender el tratamiento.

## **7. ESPECIES DE DESTINO**

Perros.

## **8. POSOLOGÍA PARA CADA ESPECIE, MODO Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN**

Masivet debe administrarse por vía oral a perros, siguiendo las instrucciones del veterinario. Su veterinario le indicará qué cantidad es la adecuada para su perro.

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.

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

## 9. RECOMENDACIÓN PARA UNA CORRECTA ADMINISTRACIÓN

### ¿Cómo debo administrar Masivet a mi perro y durante cuánto tiempo?

El comprimido debe administrarse siempre de la misma forma, con alimento. Los comprimidos deben administrarse enteros, sin partarlos, romperlos ni triturarlos. Si el perro rechaza un comprimido roto después de masticarlo, debe desecharse el comprimido.

Si se olvida administrar una dosis, la siguiente dosis programada debe administrarla según se haya prescrito. No aumente ni duplique la dosis. Si administra un número de comprimidos superior al prescrito, póngase en contacto con su veterinario.

La duración del tratamiento dependerá de la respuesta observada. 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.

Se revisará el tratamiento al cabo de 4 a 6 semanas para valorar la respuesta inicial. El tratamiento a largo plazo debe realizarse bajo control periódico (al menos mensualmente) por parte de un veterinario.

## 10. TIEMPO DE ESPERA

No aplicable

## 11. PRECAUCIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

Manténgase fuera de la vista y el alcance de los niños.

Mantener el envase bien cerrado.

No usar después de la fecha de caducidad que figura en la etiqueta después de “CAD”.

## 12. ADVERTENCIAS ESPECIALES

### 12.1 Precauciones especiales para su uso en animales:

#### **Advertencias especiales:**

Para cualquier tumor de mastocitos tratable mediante cirugía, la cirugía debe ser la primera opción de tratamiento. El tratamiento con Masitinib sólo debe usarse en perros con tumores de mastocitos no operables que expresan el receptor de tipo tirosina-quinasa c-KIT mutante confirmado antes del tratamiento.

#### **Precauciones especiales para su uso en animales:**

#### **¿Qué precauciones especiales debo tomar con mi perro?**

El tratamiento del perro debe ser monitorizado (al menos cada mes), y podría ser preciso ajustar o suspender el tratamiento en caso necesario.

Debe suspender el tratamiento si se observa cualquiera de estos signos: anemia, neutropenia intensa, nefrotoxicidad intensa, hepatotoxicidad y/o diarrea o vómitos intensos después de reducir la dosis.

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

No use el medicamento en perras gestantes o lactantes.

#### **¿Qué precauciones especiales debe tomar la persona que administre Masivet?**

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

La sustancia activa de Masivet puede causar sensibilización cutánea.

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

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

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

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

En caso de ingestión accidental, consulte con un médico inmediatamente y muéstrele el texto de la etiqueta o el prospecto. No coma, 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.

### **¿Puedo administrar otros medicamentos a mi perro durante el tratamiento con Masivet?**

Hay ciertos medicamentos que no debe administrar a su perro durante el tratamiento debido a que, combinados, podrían causar efectos adversos graves.

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.

El uso simultáneo de sustancias metabolizadas por isoformas del sistema CYP450 puede causar concentraciones plasmáticas más altas o más bajas de masitinib o de esas sustancias.

Informe a su veterinario de todos los medicamentos, incluidos los medicamentos sin prescripción veterinaria, que tiene previsto administrar a su perro.

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.

### **Sobredosis:**

La dosis diaria recomendada de 12,5 mg/kg de peso corporal corresponde a la dosis máxima tolerada (DMT).

Los principales órganos objetivo de toxicidad en los perros son el tracto gastrointestinal, el sistema hematopoyético, los riñones y el hígado.

En caso de efectos adversos después de la sobredosis, debe interrumpirse el tratamiento hasta que éstos desaparezcan y retomarse seguidamente a la dosis terapéutica recomendada. Póngase en contacto con su veterinario.

### **13. PRECAUCIONES ESPECIALES QUE DEBEN OBSERVARSE AL ELIMINAR EL MEDICAMENTO NO UTILIZADO O, EN SU CASO, SUS RESIDUOS**

Los medicamentos no deben ser eliminados vertiéndolos en aguas residuales o mediante los vertidos domésticos. Pregunte a su veterinario cómo debe deshacerse de los medicamentos que ya no necesita. Estas medidas están destinadas a proteger el medio ambiente.

### **14. FECHA EN QUE FUE APROBADO EL PROSPECTO POR ÚLTIMA VEZ**

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

### **15. INFORMACIÓN ADICIONAL**

Uso veterinario.

Los comprimidos están disponibles en envases de 30 comprimidos.

Masivet es un medicamento sujeto a prescripción veterinaria que se utiliza para tratar mastocitomas caninos. Los mastocitomas son proliferaciones malignas de mastocitos. Se trata de una enfermedad heterogénea que puede ser relativamente inocua o agresivamente maligna. En determinadas circunstancias, los mastocitomas pueden ser potencialmente mortales para su perro. Masivet podría retardar el progreso del tumor.

### **Información especial para el veterinario**

Debe vigilarse atentamente a los perros y deberá aplicarse un criterio profesional a fin de determinar la necesidad de reducir la dosis en caso de posibles reacciones adversas significativas.

#### 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  $> 1,5 \times$  límite superior normal (LSN), el valor de albúmina es  $< 0,75 \times$  límite inferior normal (LIN) o el valor de nitrógeno ureico es  $> 1,5 \times$  LSN, debe suspenderse el tratamiento.

#### Control del síndrome de pérdida de proteínas

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

Debe realizarse una medición de albúmina en sangre una vez al mes.

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

#### Anemia y/o hemólisis

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

Debe suspenderse el tratamiento en caso de:

- Anemia hemolítica, es decir, hemoglobina  $< 10$  g/dl, y hemólisis, es decir, bilirrubina libre  $> 1,5$  LSN y haptoglobina  $< 0,1$  g/dl.
- Anemia causada por falta de regeneración, es decir, hemoglobina  $< 10$  g/dl y cifra de reticulocitos  $< 80.000/\text{mm}^3$ .

#### Hepatotoxicidad (elevación de ALT o AST), neutropenia

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

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

**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)**

<b>MONITORIZACIÓN Y CONTROL DE LA HEPATOTOXICIDAD (ALT o AST)</b>			
<b>Contraindicación</b>	<b>Interrupción del tratamiento</b>	<b>Reducción de la dosis</b>	<b>suspensión del tratamiento</b>
> 3 × LSN	> 3 × LSN (1ª vez)	> 3 × LSN (2ª/3ª vez)	> 3 × LSN (4ª vez)
<b>MONITORIZACIÓN Y CONTROL DE LA NEUTROPENIA (recuento de neutrófilos)</b>			
<b>Contraindicación</b>	<b>Interrupción del tratamiento</b>	<b>Reducción de la dosis</b>	<b>suspensión del tratamiento</b>
< 2.000/mm <sup>3</sup>	< 2.000/mm <sup>3</sup> (1ª vez)	< 2.000/mm <sup>3</sup> (2ª/3ª vez)	< 2.000/mm <sup>3</sup> (4ª vez)
<b>MONITORIZACIÓN Y CONTROL DEL SÍNDROME DE PÉRDIDA DE PROTEÍNAS (albuminemia y/o UPC)</b>			
<b>Contraindicación</b>	<b>Interrupción del tratamiento</b>	<b>Reducción de la dosis</b>	<b>suspensión del tratamiento</b>
Albúmina < 1 × LIN o UPC > 2	Albúmina < 0,75 × LIN o UPC > 2 (1ª vez)	No procede.	Albúmina < 0,75 × LIN o UPC > 2 (2ª vez)
<b>MONITORIZACIÓN Y CONTROL DE LA ANEMIA HEMOLÍTICA Y ARREGENERATIVA (hemoglobina, bilirrubina, haptoglobina, reticulocitos)</b>			
Hemoglobina < 10 g/dl	No procede.	No procede.	Hemoglobina < 10 g/dl y bilirrubina libre > 1,5 × LSN y haptoglobina < 0,1 g/dl o reticulocitos < 80.000/mm <sup>3</sup>

## Ajuste de la dosis

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 con dosis repetidas en perros beagle sanos. En caso de reacciones adversas, puede reducirse la posología a dosis una vez al día de 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 que figuran a continuación.

### 9 mg por kilogramo de peso

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

### 6 mg por kilogramo de peso

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