

ANNEXE I

RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT VÉTÉRINAIRE

MASIVET 50 mg, comprimés pelliculés pour chiens.
MASIVET 150 mg, comprimés pelliculés pour chiens.

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque comprimé pelliculé contient :

Substances actives :

Masitinib 50 mg (équivalent à 59,6 mg de masitinib mésylate).
Masitinib 150 mg (équivalent à 178,9 mg de masitinib mésylate).

Excipients :

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimé pelliculé
Comprimé pelliculé rond, orange clair, portant la mention « 50 » ou « 150 » gravée sur un côté et le logo du laboratoire de l'autre côté.

4. INFORMATIONS CLINIQUES

4.1 Espèces cibles

Chiens.

4.2 Indications d'utilisation, spécifiant les espèces cibles

Traitement des tumeurs à mastocytes non résécables chez le chien (grade 2 ou 3) avec confirmation du récepteur tyrosine kinase c-kit muté.

4.3 Contre-indications

Ne pas utiliser chez les chiennes gravides ou allaitantes (voir rubrique 4.7).

Ne pas utiliser chez les chiens de moins de 6 mois ou de moins de 4 kg.

Ne pas utiliser chez les chiens souffrant de troubles hépatiques, c'est-à-dire présentant des ASAT ou des ALAT de plus de trois fois la limite supérieure de la normale (LSN).

Ne pas utiliser chez les chiens souffrant de troubles de la fonction rénale, c'est-à-dire présentant un rapport créatinine/protéines urinaires (CPU) supérieur à 2 ou un taux d'albumine inférieur à la limite inférieure de la normale (LIN).

Ne pas utiliser chez les chiens souffrant d'anémie (hémoglobine < 10 g/dl).

Ne pas utiliser chez les chiens présentant une neutropénie, définie comme un nombre de neutrophiles < 2000/mm³ en valeur absolue.

Ne pas utiliser en cas d'hypersensibilité au principe actif ou à l'un des excipients.

4.4 Mises en garde particulières

Pour les tumeurs à mastocytes pouvant être traitées chirurgicalement, cette option doit être le traitement de première intention. Le traitement par masitinib ne doit être utilisé que chez les chiens présentant une tumeur à mastocytes non résecable et exprimant le récepteur tyrosine kinase c-kit muté. La présence d'un récepteur tyrosine kinase c-kit muté doit être confirmée avant le traitement (voir également rubrique 5.1).

4.5 Précautions particulières d'emploi

Précautions particulières d'emploi chez l'animal

Les chiens doivent faire l'objet d'un suivi attentif et, si nécessaire, le traitement doit être ajusté ou arrêté.

Surveillance de la fonction rénale

La fonction rénale doit être contrôlée de manière adéquate chaque mois au moyen d'un test urinaire sur bandelette.

En cas de résultats semi-quantitatifs positifs sur la bandelette (protéines \geq 30 mg/dl), une analyse d'urine visant à déterminer le rapport créatinine/protéines urinaires, ainsi qu'une analyse de sang permettant de doser la créatinine, l'albumine et l'urée doivent être réalisées.

Si le rapport créatinine/protéines urinaires est supérieur à 2, ou si la créatinine est supérieure à 1,5 fois la limite supérieure de la normale (LSN), ou si l'albumine est inférieure à 0,75 fois la limite inférieure de la normale (LIN), ou si le taux d'azote uréique sanguin est supérieur à 1,5 fois la LSN, il convient d'arrêter le traitement.

Dépistage du syndrome néphrotique

Réaliser chaque mois un test sur bandelette urinaire. En cas de résultats semi-quantitatifs positifs sur la bandelette (protéines \geq 30 mg/dl), une analyse d'urine doit être réalisée afin de déterminer le rapport créatinine/protéines urinaires.

Réaliser chaque mois un dosage de l'albumine sanguine.

- Si le rapport créatinine/protéines urinaires est supérieur à 2 ou si l'albumine est inférieure à 0,75 fois la limite inférieure de la normale (LIN), le traitement doit être interrompu jusqu'à ce que l'albumine et le rapport créatinine/protéines urinaires soient revenus dans les limites acceptables (rapport créatinine/protéines urinaires inférieur à 2 et albumine supérieure à 0,75 fois la LIN), après quoi le traitement peut reprendre avec la même posologie.
- Si l'un de ces événements (rapport créatinine/protéines urinaires supérieur à 2 ou albumine inférieure à 0,75 fois la LIN) survient une seconde fois, le traitement doit être définitivement arrêté.

Anémie et/ou hémolyse

Les chiens doivent faire l'objet d'un suivi attentif pour détecter tout signe d'anémie (hémolytique). En présence de signes cliniques indiquant une anémie ou une hémolyse, procéder à un dosage de l'hémoglobine, de la bilirubine libre et de l'haptoglobine, ainsi qu'à une numération sanguine (incluant les réticulocytes).

Le traitement doit être arrêté dans les cas suivants :

- Anémie hémolytique, c'est-à-dire hémoglobine $<$ 10 g/dl et hémolyse, c'est-à-dire bilirubine libre $>$ 1,5 LSN et haptoglobine $<$ 0,1 g/dl
- Anémie due à un défaut de régénération, c'est-à-dire hémoglobine $<$ 10 g/dl et réticulocytes $<$ 80 000/mm³.

Toxicité hépatique (augmentation des ALAT ou ASAT), neutropénie

En cas d'augmentation des ALAT ou des ASAT à plus de trois fois la limite supérieure de la normale, de diminution du nombre de neutrophiles à moins de 2 000/mm³ ou de tout autre événement indésirable sévère, le traitement doit être modifié comme suit :

À la première occurrence, le traitement doit être interrompu jusqu'à la résolution du problème, puis repris avec la même posologie ;

À la deuxième occurrence du même événement, le traitement doit être interrompu jusqu'à la résolution du problème, puis repris à une dose réduite de 9 mg/kg poids corporel/jour ;
 À la troisième occurrence du même événement, le traitement doit être interrompu jusqu'à la résolution du problème, puis repris à une dose encore réduite, de 6 mg/kg poids corporel/jour ;
 En cas d'effets indésirables sévères toujours présents à 6 mg/kg/jour, le traitement doit être arrêté.

Autres précautions

Le traitement doit être définitivement arrêté en cas de toxicité rénale, d'anémie hémolytique auto-immune (AHAI) et/ou d'anémie due à un défaut de régénération, ou encore, si une neutropénie sévère et/ou des diarrhées sévères et/ou des vomissements sévères persistent après diminution de la dose.

Les chiens sous traitement ne doivent pas être utilisés pour la reproduction.

Résumé des seuils pour les examens de laboratoire entraînant une contre-indication ou une modification du traitement (interruption, diminution de la dose ou arrêt)

GESTION DE LA TOXICITE HEPATIQUE (ALAT ou ASAT)			
Contre-indication	Interruption	Diminution de la dose	Arrêt
> 3 LSN	> 3 LSN (1 ^{re} fois)	> 3 LSN (2 ^e /3 ^e fois)	> 3 LSN (4 ^e fois)
GESTION DE LA NEUTROPENIE (nombre de neutrophiles)			
Contre-indication	Interruption	Diminution de la dose	Arrêt
< 2 000/mm ³	< 2 000/mm ³ (1 ^{re} fois)	< 2 000/mm ³ (2 ^e /3 ^e fois)	< 2000/mm ³ (4 ^e fois)
GESTION DU SYNDROME NEPHROTIQUE (albuminémie et/ou CPU)			
Contre-indication	Interruption	Diminution de la dose	Arrêt
Albumine < 1 LIN ou CPU > 2	Albumine < 0,75 LIN ou CPU > 2 (1 ^{re} fois)	Sans objet	Albumine < 0,75 LIN ou CPU > 2 (2 ^e fois)
GESTION DE L'ANEMIE HEMOLYTIQUE ET AREGENERATIVE (hémoglobine, bilirubine, haptoglobine, réticulocytes)			
Contre-indication	Interruption	Diminution de la dose	Arrêt
Hémoglobine < 10 g/dl	Sans objet	Sans objet	Hémoglobine < 10 g/dl et l'un des deux phénomènes suivants : bilirubine libre > 1,5 LSN et haptoglobine < 0,1 g/dl ou réticulocytes < 80 000/mm ³

Précautions particulières à prendre par la personne qui administre le médicament vétérinaire aux animaux

Un contact cutané répété avec le masitinib peut provoquer des troubles de la fertilité féminine et nuire au développement fœtal.

Le principe actif de Masivet peut provoquer une sensibilisation cutanée.

- Éviter tout contact cutané avec les selles, l'urine et le vomi des chiens traités.
- Porter des gants de protection lors de l'élimination du vomi, de l'urine ou des selles des chiens traités.
- En cas de contact cutané avec des brisures de comprimé, du vomi, de l'urine ou des selles de chiens traités, rincer immédiatement et abondamment à l'eau.

Le principe actif de Masivet peut provoquer une irritation oculaire sévère et entraîner de graves lésions de l'œil.

- Éviter tout contact avec les yeux.
- Veiller à ne pas toucher les yeux avant d'avoir retiré et jeté les gants, et avant d'avoir procédé à un lavage soigneux des mains.
- Si le produit entre en contact avec les yeux, rincer immédiatement et abondamment à l'eau.

Les personnes présentant une hypersensibilité avérée au masitinib ne doivent pas manipuler ce produit. En cas d'ingestion accidentelle, demander immédiatement conseil à un médecin et lui montrer la notice ou l'étiquette. Ne pas boire, manger ou fumer lors de l'administration du médicament aux chiens.

Les enfants ne doivent pas avoir de contact rapproché avec les chiens traités, leurs selles ou leur vomi.

4.6 Effets indésirables (fréquence et gravité)

Très fréquent

- Réactions gastro-intestinales légères à modérées (diarrhées et vomissements) d'une durée moyenne d'environ 21 et 9 jours, respectivement.
- Alopécie légère à modérée d'une durée moyenne d'environ 26 jours.

Fréquent

- Une toxicité rénale sévère peut survenir chez les chiens souffrant de troubles rénaux avant le début du traitement (notamment une créatinine sanguine élevée ou une protéinurie).
- Anémie modérée à sévère (aplasique/hémolytique) d'une durée moyenne d'environ 7 jours.
- Syndrome néphrotique (principalement en raison d'une diminution de l'albumine sérique).
- Neutropénie légère à modérée d'une durée moyenne d'environ 24 jours.
- Augmentation des aminotransférases (ALAT ou ASAT) d'une durée moyenne d'environ 29 jours.

Les mesures spécifiques devant être mises en œuvre en présence des réactions décrites ci-dessus sont répertoriées à la rubrique 4.5.

Les autres effets indésirables fréquemment observés étaient dans la plupart des cas légers ou modérés :

- Léthargie et asthénie d'une durée moyenne d'environ 8 et 40 jours, respectivement.
- Perte d'appétit ou anorexie d'une durée moyenne d'environ 45 et 18 jours, respectivement.
- Toux d'une durée moyenne de 23 jours.
- Lymphadénopathie d'une durée moyenne de 47 jours.
- Œdème d'une durée moyenne de 7 jours.
- Lipome d'une durée moyenne de 53 jours.

La fréquence des effets indésirables est définie en observant les conventions suivantes :

- très fréquent (plus de 1 animal sur 10 affichant un ou plusieurs effets indésirables au cours d'un même traitement)
- fréquent (plus de 1 mais moins de 10 animaux sur 100)

4.7 Utilisation en cas de grossesse, de lactation ou de ponte

Ne pas utiliser chez les chiennes gravides ou allaitantes (voir rubrique 4.3). Les études menées en laboratoire chez le rat ont mis en évidence une altération de la fertilité chez les femelles à une dose de 100 mg/kg/jour, une embryotoxicité et une toxicité développementale aux doses dépassant

30 mg/kg/jour. Cependant, les études menées chez le lapin n'ont pas révélé d'embryotoxicité ou de toxicité développementale.

4.8 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interaction

Les tests *in vitro* sur des microsomes humains prouvent que le traitement concomitant avec des substances métabolisées par des isoformes du CYP450 peut entraîner une augmentation ou une diminution des taux plasmatiques de masitinib ou desdites substances. Aucune donnée correspondante n'est disponible chez le chien. Par conséquent, il est recommandé de prendre certaines précautions lors de l'utilisation concomitante de masitinib et d'autres substances.

L'utilisation concomitante d'autres substances présentant un degré élevé de liaison protéique peut entraîner une compétition au niveau de la liaison du masitinib et provoquer dès lors des effets indésirables.

L'efficacité de Masivet peut être diminuée chez les chiens précédemment traités par chimiothérapie et/ou radiothérapie. Aucune information concernant une éventuelle résistance croisée avec d'autres produits cytostatiques n'est disponible.

4.9 Posologie et voie d'administration

Voie orale.

La dose recommandée est de 12,5 mg/kg (avec une plage de doses allant de 11 à 14 mg/kg) une fois par jour, comme résumé dans le tableau ci-après.

Pour les chiens de moins de 15 kg de poids corporel, un dosage précis n'est pas toujours possible. Ces chiens peuvent être traités par 50, 100 ou 150 mg, sous réserve que cela permette d'atteindre une dose cible de 11 à 14 mg/kg de poids corporel.

Les comprimés doivent être administrés entiers, sans être coupés, cassés ou broyés. Si un morceau de comprimé est rejeté par le chien après avoir été mastiqué, il doit être éliminé.

Les comprimés doivent toujours être administrés de la même manière, avec la nourriture.

12,5 mg/kg pc		Nombre de comprimés par jour		Dose mg/kg	
		50 mg	150 mg	poids le plus bas	poids le plus haut
≥ 15	18	1 plus	1	13,7	11,1
> 18	22	2 plus	1	13,9	11,4
> 22	26	- -	2	13,6	11,5
> 26	30	1 plus	2	13,5	11,7
> 30	34	2 plus	2	13,3	11,8
> 34	38	- -	3	13,2	11,8
> 38	42	1 plus	3	13,2	11,9
> 42	46	2 plus	3	13,1	12,0
> 46	50	- -	4	13,0	12,0
> 50	54	1 plus	4	13,0	12,0
> 54	58	2 plus	4	13,0	12,1
> 58	62	- -	5	12,9	12,1
> 62	66	1 plus	5	12,9	12,1
> 66	70	2 plus	5	12,9	12,1
> 70	74	- -	6	12,9	12,2
> 74	78	1 plus	6	12,8	12,2
> 78	-	2 plus	6	12,8	-

Si le comprimé est régurgité ou vomi dans les 10 minutes suivant son administration, le traitement doit être répété. Si le comprimé est régurgité ou vomi plus de 10 minutes après l'administration, le traitement ne doit pas être répété.

Le traitement doit être réévalué après 4 à 6 semaines afin d'évaluer la réponse initiale. La durée du traitement dépend de la réponse à celui-ci. Le traitement doit être maintenu dans le cas d'une maladie stable, c'est-à-dire lorsque la réponse tumorale est statique, partielle ou complète, sous réserve que le produit soit suffisamment bien toléré. En cas de progression tumorale, le traitement est vraisemblablement insuffisant et il doit être réévalué.

Diminution de la dose, interruption et arrêt du traitement :

Les chiens doivent faire l'objet d'un suivi attentif et il convient de s'appuyer sur les compétences professionnelles du vétérinaire pour juger de la nécessité d'une diminution de la dose en présence d'une éventuelle réaction indésirable significative (voir rubrique 4.5). Les doses peuvent être réduites à 9 mg/kg de poids corporel (entre 7,5 et 10,5 mg/kg) ou à 6 mg/kg de poids corporel (entre 4,5 et 7,5 mg/kg), conformément aux tableaux ci-après.

Lors des études cliniques, la dose quotidienne a été diminuée en raison d'effets indésirables chez environ 16 % des chiens traités, et ce essentiellement en raison d'une augmentation des transaminases.

9 mg par kg de poids corporel une fois par jour, comme indiqué dans le tableau ci-dessous.

Poids corporel du chien en kg		Nombre de comprimés par jour			Dose mg/kg	
		50 mg	-	150 mg	poids le plus bas	poids le plus haut
≥ 15,0	19,4	-	-	1	10,0	7,7
> 19,4	25,0	1	plus	1	10,3	8,0
> 25,0	30,6	2	plus	1	10,0	8,2
> 30,6	36,1	-	-	2	9,8	8,3
> 36,1	41,7	1	plus	2	9,7	8,4
> 41,7	47,2	2	plus	2	9,6	8,5
> 47,2	52,8	-	-	3	9,5	8,5
> 52,8	58,3	1	plus	3	9,5	8,6
> 58,3	63,9	2	plus	3	9,4	8,6
> 63,9	69,4	-	-	4	9,4	8,6
> 69,4	75,0	1	plus	4	9,4	8,7
> 75,0	80,6	2	plus	4	9,3	8,7

6 mg par kg de poids corporel une fois par jour, comme indiqué dans le tableau ci-dessous.

Poids corporel du chien en kg		Nombre de comprimés par jour			Dose mg/kg	
		50 mg	-	150 mg	poids le plus bas	poids le plus haut
≥ 15,0	20,8	2	-	-	6,6	4,8
> 20,8	29,2	-	-	1	7,2	5,1
> 29,2	37,5	1	plus	1	6,9	5,3
> 37,5	45,8	2	plus	1	6,7	5,5
> 45,8	54,2	-	-	2	6,5	5,5
> 54,2	62,5	1	plus	2	6,5	5,6
> 62,5	70,8	2	plus	2	6,4	5,6
> 70,8	79,2	-	-	3	6,4	5,7
> 79,2	-	1	plus	3	6,3	-

4.10 Surdosage (symptômes, conduite d'urgence, antidotes), si nécessaire

La dose quotidienne recommandée de 12,5 mg/kg de poids corporel correspond à la dose maximale tolérée (DMT), dérivée des études de toxicité à dose répétée menées chez des beagles sains.

Des signes de surdosage ont été observés lors des études de toxicité menées sur des chiens sains, traités pendant 39 semaines avec environ 2 fois la dose recommandée (25 mg de masitinib), pendant 13 semaines et 4 semaines avec environ 3 fois la dose recommandée (41,7 mg de masitinib) et pendant 4 semaines avec environ 10 fois la dose recommandée (125 mg de masitinib). Les principaux organes cibles de la toxicité chez le chien sont l'appareil digestif, le système hématopoïétique, le rein et le foie.

En cas d'événements indésirables faisant suite à une surdose, le traitement doit être interrompu jusqu'à la résolution du problème, puis repris avec la posologie recommandée.

4.11 Temps d'attente

Sans objet.

5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

Classe pharmacothérapeutique : Inhibiteur de la protéine tyrosine kinase.
Code ATCvet : QL01XE90.

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Le masitinib est un inhibiteur de la protéine tyrosine kinase qui, *in vitro*, inhibe puissamment et de manière sélective la forme mutée, dans la région juxtamembranaire, du récepteur c-kit. Il inhibe également le récepteur du facteur de croissance dérivé des plaquettes (PDGF) et le récepteur du facteur de croissance des fibroblastes (FGFR3).

Dans l'étude clinique pivot réalisée sur le terrain, des chiens de diverses races, âgés de 2 à 17 ans, ont été randomisés et traités par Masivet à 12,5 mg/kg ou ont reçu un placebo. Chez les chiens présentant des tumeurs à mastocytes non résécables, de stade 2 ou 3 et exprimant un récepteur tyrosine kinase c-kit muté, le traitement par Masivet a montré un délai avant progression de la tumeur significativement plus long, avec une médiane de 241 jours, contre 83 jours pour les chiens sous placebo. La réponse au traitement par masitinib était exprimée comme une maladie stable, c'est-à-dire une réponse statique, partielle ou complète.

Le traitement par masitinib ne doit être administré qu'aux chiens présentant une tumeur à mastocytes non résécable, exprimant le récepteur tyrosine kinase c-kit muté. La présence d'un récepteur tyrosine kinase c-kit muté doit être confirmée avant le traitement.

5.2 Caractéristiques pharmacocinétiques

Après administration par voie orale chez le chien à une dose de 11,2 mg ($\pm 0,5$ mg) par kg de poids corporel, le masitinib est rapidement absorbé et le temps nécessaire pour atteindre la concentration maximale (T_{max}) est d'environ 2 heures. La demi-vie d'élimination ($t_{1/2}$) est d'environ 3 à 6 heures. Le masitinib se lie à environ 93 % aux protéines plasmatiques.

Le masitinib est principalement métabolisé par N-désalkylation. L'excrétion se fait dans la bile.

6. INFORMATIONS PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Cellulose microcristalline
Povidone K30
Poudre de foie de porc
Crospovidone
Stéarate de magnésium

Pelliculage :
Macrogol 3350
Poly (alcool vinylique)
Talc
Dioxyde de titane (E171)
Jaune orangé S (E110).

6.2 Incompatibilités

Sans objet.

6.3 Durée de conservation

Durée de conservation du médicament vétérinaire tel que conditionné pour la vente : 3ans.

6.4 Précautions particulières de conservation

Conserver le flacon soigneusement fermé.

6.5 Nature et composition du conditionnement primaire

Flacon HDPE blanc fermé par un film thermocollé et recouvert d'un bouchon avec sécurité enfant.
Un flacon de 30 ml contient 30 comprimés pelliculés de Masivet 50 mg.
Un flacon de 40 ml contient 30 comprimés pelliculés de Masivet 50 mg.
Un flacon de 60 ml contient 30 comprimés pelliculés de Masivet 150 mg.

6.6 Précautions particulières à prendre lors de l'élimination de médicaments vétérinaires non utilisés ou des déchets dérivés de l'utilisation de ces médicaments

Tous médicaments vétérinaires non utilisés ou déchets dérivés de ces médicaments doivent être éliminés conformément aux exigences locales.

7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

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

8. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/2/08/087/001

EU/2/08/087/002

EU/2/08/087/003

9. DATE DE PREMIÈRE AUTORISATION/ RENOUELEMENT DE L'AUTORISATION

Date de la première autorisation : 17/11/2008

Date du dernier renouvellement :

10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne du médicament <http://www.ema.europa.eu>.

INTERDICTION DE VENTE, DE DÉLIVRANCE ET/OU D'UTILISATION

Sans objet.