

ANEXO I

FICHA TÉCNICA O RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO

1. DENOMINACIÓN DEL MEDICAMENTO VETERINARIO

Palladia 10 mg comprimidos recubiertos para perros
Palladia 15 mg comprimidos recubiertos para perros
Palladia 50 mg comprimidos recubiertos para perros

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Sustancia activa:

Cada comprimido recubierto contiene toceranib fosfato equivalente a 10 mg, 15 mg o 50 mg de toceranib.

Excipientes:

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

3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimidos recubiertos.

Palladia 10 mg: Comprimidos redondos de color azul
Palladia 15 mg: Comprimidos redondos de color naranja
Palladia 50 mg: Comprimidos redondos de color rojo

Cada comprimido está grabado con la concentración (10, 15 o 50) en una cara, la otra cara lisa.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Especies de destino

Perros

4.2 Indicaciones de uso, especificando las especies de destino

Tratamiento de mastocitomas cutáneos caninos no extirpables recurrentes Patnaik grado II (grado intermedio) o III (grado elevado).

4.3 Contraindicaciones

No usar en perras gestantes o lactantes o en perros destinados a la reproducción.
No usar en caso de hipersensibilidad a la sustancia activa o a algún excipiente.
No usar en perros menores de 2 años o con peso inferior a 3 kg de peso corporal.
No usar en perros con hemorragia gastrointestinal.

4.4 Advertencias especiales para cada especie de destino

La cirugía debería ser el tratamiento de elección para cualquier mastocitoma tratable mediante cirugía.

4.5 Precauciones especiales de uso

Precauciones especiales para su uso en animales

Los perros deben examinarse cuidadosamente. Puede ser necesario reducir o suprimir la dosis para controlar los efectos adversos. El tratamiento debe revisarse semanalmente durante las primeras seis

semanas y posteriormente cada 6 semanas o a los intervalos que el veterinario considere apropiados. Las evaluaciones deben incluir valoraciones de signos clínicos citados por el dueño del animal.

Para utilizar adecuadamente la tabla de ajuste de dosis es aconsejable hacer un recuento completo de células sanguíneas, análisis químico del suero y análisis de orina, antes de iniciar el tratamiento y aproximadamente un mes después de iniciar el tratamiento y posteriormente a intervalos de aproximadamente 6 semanas o según determine el veterinario. El control periódico de las variables de laboratorio debe completarse en el contexto de los signos clínicos y de la condición del animal y de los resultados de las variables de laboratorio de visitas anteriores.

La seguridad de Palladia se evaluó en perros con mastocitomas conforme a lo siguiente:

- Recuento total de neutrófilos >1500/microlitro
- Hematocrito >25%
- Recuento de plaquetas >75.000/microlitro
- ALT o AST <3 X el límite superior normal
- Bilirrubina <1,25 X el límite superior normal
- Creatinina <2,5 mg/dl
- Nitrógeno ureico en sangre <1,5 veces el límite superior normal

Palladia puede producir disfunción vascular que puede conducir a edema y tromboembolismo, incluyendo tromboembolismo pulmonar. Interrumpir el tratamiento hasta que los signos clínicos y la patología clínica se hayan normalizado. Antes de realizar la cirugía, interrumpir el tratamiento durante al menos 3 días para asegurar la homeostasis vascular.

Si existe una mastocitosis sistémica, deben establecerse cuidados preventivos estándar (p. ej., bloqueantes H-1 y H-2) antes de iniciar el tratamiento con Palladia, con el fin de evitar o minimizar una degranulación de mastocitos clínicamente significativa y los consiguientes efectos secundarios sistémicos potencialmente graves.

Se ha asociado el uso de Palladia con diarrea o hemorragia gastrointestinal que puede ser grave y requerir un tratamiento inmediato. Pueden ser necesarias suspensiones de la dosis y reducciones de la dosis dependiendo de la severidad de las manifestaciones clínicas.

En raras ocasiones, se han producido complicaciones gastrointestinales graves y a veces mortales, incluyendo perforación gastrointestinal, en perros tratados con Palladia (ver sección 4.6). Si se sospecha una ulceración gastrointestinal, debida o no a Palladia o a una degranulación de mastocitos tumorales, detener la administración de Palladia y tratar adecuadamente.

Toceranib se metaboliza en el hígado, y a falta de estudios de los efectos sobre la alteración renal o hepática, deberá utilizarse con precaución en perros que padezcan enfermedad hepática.

El tratamiento debe interrumpirse permanentemente si se repiten o persisten los efectos adversos graves, a pesar de los cuidados de apoyo adecuados y la reducción de la dosis que se describe en la siguiente tabla.

Ajuste de Dosis Basado en Signos Clínicos / Patología	
Signos clínicos / Patología	Ajuste de Dosis*
Anorexia	
<50% consumo de pienso ≥ 2 días	Interrumpir el tratamiento y establecer modificación de la dieta \pm cuidados de apoyo hasta que el consumo de pienso mejore, entonces disminuir la dosis 0,5 mg/kg.
Diarrea	
<4 deposiciones acuosas/día durante < 2 días o heces blandas	Mantener el nivel de dosis y establecer cuidados de apoyo
>4 deposiciones acuosas/día o ≥ 2 días	Interrumpir el tratamiento hasta que la deposición sea consistente e instaurar cuidados de apoyo, entonces disminuir la dosis 0,5mg/kg
Hemorragia gastrointestinal (GI)	
Sangre fresca en las deposiciones o heces negras durante >2 días o hemorragia evidente o coágulos de sangre en las heces	Interrumpir el tratamiento y establecer cuidados de apoyo hasta la resolución de todos los signos clínicos de sangre en heces, entonces disminuir la dosis 0,5 mg/kg.
Hipoalbuminemia (albúmina)	
Albúmina <1,5 g/dl	Interrumpir el tratamiento hasta >1,5 g/dl y signos clínicos normales, entonces disminuir la dosis 0,5 mg/kg.
Neutropenia (recuento de neutrófilos)	
>1000/ μ l	Mantener el nivel de dosis
$\leq 1000/\mu$ l o fiebre neutropénica o infección	Interrumpir el tratamiento hasta >1000/ μ l y signos clínicos normales, entonces disminuir la dosis 0,5 mg/kg.
Anemia (hematocrito)	
>26%	Mantener el nivel de dosis
$\leq 26\%$	Interrumpir el tratamiento hasta >26%, entonces disminuir la dosis 0,5 mg/kg.
Toxicidad hepática (ALT, AST)	
>1X – 3X el límite superior normal	Mantener el nivel de dosis; retirar medicamentos hepatotóxicos si se emplean.
>3X el límite superior normal	Interrumpir el tratamiento hasta $\leq 3X$ el límite superior normal; retirar medicamentos hepatotóxicos si se emplean, entonces disminuir la dosis 0,5 mg/kg.
Toxicidad renal (creatinina)	
<1,25 X el límite superior normal	Mantener el nivel de dosis
$\geq 1,25 X$ el límite superior normal	Interrumpir el tratamiento hasta <1,25 X el límite superior normal, entonces disminuir la dosis 0,5 mg/kg.
Anemia, azotemia, hipoalbuminemia e hiperfosfatemia concomitantes	
Interrumpir el tratamiento durante 1 o 2 semanas hasta que hayan mejorado los valores y la albúmina >2,5 g/dl, entonces disminuir la dosis 0,5 mg/kg.	

* Una disminución de la dosis de 0,5 mg/kg es un descenso desde 3,25 mg/kg a 2,75 mg/kg o desde 2,75 mg/kg a 2,25 mg/kg. La dosis no debe ser <2,2 mg/kg.

Precauciones específicas que debe tomar la persona que administre el medicamento veterinario a los animales

Palladia puede afectar la fertilidad en machos y hembras y el desarrollo embrionario. Evite el contacto de la piel con comprimidos, heces, orina y vómito de perros tratados. Los comprimidos se administrarán enteros y no se deben romper o moler. Si el perro rechaza un comprimido partido

después de haberlo masticado, debe eliminarse. Lávese las manos cuidadosamente con agua y jabón tras manipular el producto o desechos de vómitos, orina o heces de perros tratados.

Las mujeres embarazadas no deben administrar Palladia rutinariamente, deben evitar el contacto con heces, orina y vómito de animales tratados y comprimidos de Palladia rotos o humedecidos.

La ingestión de Palladia puede ser perjudicial para los niños. Los niños no deben tener contacto con el producto. Mantener a los niños apartados de heces, orina o vómitos de perros tratados.

Si se ingiere accidentalmente, este medicamento veterinario puede producir malestar gastrointestinal como vómitos o diarrea. En caso de ingestión accidental consulte con un médico inmediatamente y muéstrela el prospecto o la etiqueta.

4.6 Reacciones adversas (frecuencia y gravedad)

Los resultados de un ensayo clínico de campo que incluyó 151 perros con tratamiento y con placebo mostraron que los signos clínicos de la enfermedad (mastocitoma) y el tratamiento de sus reacciones adversas son muy similares.

Muy frecuentemente (más de 1 animal por cada 10 animales tratados presenta reacciones adversas)

Leves a moderadas:

- Diarrea, neutropenia, pérdida de peso, sangre en las heces/ diarrea hemorrágica/hemorragia gastrointestinal, anorexia, letargia, vómitos, cojera/trastorno músculo-esquelético, deshidratación, dermatitis, prurito, incremento de alanina-aminotransferasa, trombocitopenia, disminución de albúmina, disminución del hematocrito.

Frecuentemente (más de 1 pero menos de 10 animales por cada 100 animales tratados)

Graves:

- Vómitos, diarrea, anorexia, letargia, deshidratación, pirexia, sangre en heces/diarrea hemorrágica/hemorragia gastrointestinal, úlcera duodenal, náuseas, septicemia, necrosis de la piel, pérdida de peso, incremento de alanina-aminotransferasa, disminución del hematocrito.

Leves a moderadas:

- Dolor localizado o generalizado, náuseas, taquipnea, polidipsia, flatulencia, pirexia, despigmentación nasal, cambios en el color del pelaje, alopecia, infección del tracto urinario, incremento de bilirrubina, incremento de creatinina.

Infrecuentemente (más de 1 pero menos de 10 animales por cada 1000 animales tratados):

- Cojera/trastorno músculo-esquelético graves.
- Shock circulatorio grave.
- Hubo dos muertes que posiblemente estuvieron relacionadas con el tratamiento. En un perro, los hallazgos patológicos revelaron trombosis vascular con coagulopatía intravascular diseminada (CID) y pancreatitis. El otro perro murió por una perforación gástrica.
- Hubo dos muertes más; sin embargo, no se pudo establecer relación con el tratamiento.
- Dos perros desarrollaron epistaxis no asociada con trombocitopenia. Otro perro desarrolló epistaxis con coagulopatía intravascular diseminada concurrente.
- Tres perros presentaron como un ataque epiléptico; sin embargo, no se pudo establecer relación con el tratamiento.

4.7 Uso durante la gestación, la lactancia o la puesta

No usar en perras gestantes o lactantes o en perros destinados a la reproducción (ver sección 4.3). Se sabe que otros compuestos de la clase antiangiogénica de agentes antineoplásicos incrementan la letalidad embrionaria y las anomalías fetales. Dado que la angiogénesis es un componente crítico del desarrollo embrionario y fetal, es esperable que la inhibición de la angiogénesis después de la administración de Palladia dé lugar a efectos adversos en la gestación de las perras.

4.8 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

No se han realizado estudios de interacción con toceranib. No se dispone de información sobre la potencial resistencia cruzada con otros productos citostáticos.

Dado que toceranib se elimina en su mayor parte mediante metabolismo hepático, debe usarse con precaución en combinación con otras sustancias capaces de inducir o inhibir las enzimas hepáticas.

No se conoce en qué medida toceranib puede afectar la eliminación de otros fármacos.

Los antiinflamatorios no esteroideos se deben usar con precaución junto con Palladia debido a un incremento del riesgo de perforación o ulceración gastrointestinal.

4.9 Posología y vía de administración

Vía oral.

Los comprimidos pueden administrarse con o sin comida.

La dosis inicial recomendada es de 3,25 mg/kg de peso corporal, administrada cada dos días (para mayor información, véase la tabla de dosificación).

La dosis dada debería basarse en valoraciones veterinarias realizadas semanalmente durante las primeras seis semanas y después, cada seis semanas. La duración del tratamiento depende de la respuesta al mismo. El tratamiento deberá continuar en caso de enfermedad estable, o respuesta parcial o completa, siempre que el producto se tolere suficientemente bien. En caso de progresión del tumor, es poco probable que el tratamiento tenga éxito y debe ser revisado.

TABLA DE DOSIFICACIÓN: COMPRIMIDOS DE PALLADIA A 3,25 mg/kg DE PESO CORPORAL

Peso corporal del perro (kg)	Número de comprimidos				
	10 mg (azul)		15 mg (naranja)		50 mg (rojo)
5,0* – 5,3			1		
5,4 – 6,9	2				
7,0 – 8,4	1	más	1		
8,5 – 10,0			2		
10,1 – 11,5	2	más	1		
11,6 – 13,0	1	más	2		
13,1 – 14,6			3		
14,7 – 16,1					1
16,2 – 17,6	1	más	3		
17,7 – 19,2	1			más	1
19,3 – 20,7			1	más	1
20,8 – 23,0	2			más	1
23,1 – 26,9			2	más	1
27,0 – 29,9			3	más	1
30,0 – 32,3					2
32,4 – 34,6	1			más	2
34,7 – 36,1			1	más	2
36,2 – 38,4	2			más	2
38,5 – 43,0			2	más	2
43,1 – 47,6					3
47,7 – 49,9	1			más	3
50,0 – 51,5			1	más	3
51,6 – 53,8	2			más	3
53,9 – 58,4			2	más	3
58,5 – 63,0*					4

* El número de comprimidos requerido para perros de menos de 5,0 kg o más de 63 kg de peso corporal, debe calcularse partiendo del régimen de dosificación de 3,25 mg/kg.

Ajuste/reducción de la dosis:

Para gestionar las reacciones adversas, la dosis puede reducirse a 2,75 mg/kg de peso corporal o hasta 2,25 mg/kg de peso corporal administrada cada dos días, o puede interrumpirse el tratamiento durante un máximo de dos semanas (ver la tabla de ajuste de dosis en la sección 4.5).

4.10 Sobredosificación (síntomas, medidas de urgencia, antídotos), en caso necesario

Se observaron síntomas de sobredosificación en un estudio de toxicidad realizado en perros adultos Beagle sanos tratados con 2 mg/kg, 4 mg/kg o 6 mg de toceranib/kg de peso corporal, una vez cada dos días durante 13 semanas consecutivas sin interrupción de dosis. Toceranib se toleró bien a una dosis de 2 mg/kg, mientras que se observaron reacciones adversas en algunos perros tratados con 4 mg/kg de modo que no pudo establecerse un NOAEL.

Los perros del grupo de 6 mg/kg cada dos días mostraron la mayor parte de los efectos adversos, que incluían reducción del consumo de alimento y pérdida de peso. Efectos esporádicos relacionados con la dosis como cojera, rigidez, debilidad y dolor en las extremidades se resolvieron sin tratamiento. La anemia y la neutropenia y eosinopenia se asociaron con la dosis. Se sacrificaron dos perros (6 mg/kg) a las 3 semanas, aproximadamente, por toxicidad clínica relacionada con el tratamiento que comenzó por una menor ingesta de alimento y melenas que culminaron en anorexia, pérdida de peso y hematoquecia.

Los principales órganos diana de la toxicidad incluyen el tracto gastrointestinal, la médula ósea, las gónadas y el sistema músculo-esquelético.

En caso de efectos adversos tras una sobredosis, debe interrumpirse el tratamiento hasta su resolución, y reanudarse posteriormente al nivel de la dosis terapéutica recomendada. Para las directrices sobre el ajuste de dosis, véanse las secciones 4.4, 4.5 y 4.9.

4.11 Tiempo(s) de espera

No procede.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

Grupo farmacoterapéutico: Agentes antineoplásicos – inhibidores de proteín-cinasas.
Código ATCvet: QL01XE91

5.1 Propiedades farmacodinámicas

Toceranib es una molécula pequeña, un inhibidor multikinasa, que posee actividad antitumoral y antiangiogénica directas. Toceranib inhibe selectivamente la actividad de la tirosina cinasa de varios miembros del grupo de los receptores tirosina cinasa (RTK), estando algunos de ellos implicados en el crecimiento tumoral, la angiogénesis patológica, y la progresión metastásica del cáncer. Toceranib inhibió la actividad de la tirosina cinasa Flk-1/KDR (receptor del factor de crecimiento vascular endotelial VEGFR2), del receptor del factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGFR) y del receptor del factor de células madre (c-Kit) tanto en ensayos bioquímicos como celulares. Toceranib muestra un efecto antiproliferativo sobre las células endoteliales *in vitro*. Toceranib induce la parada del ciclo celular y posterior apoptosis en líneas celulares tumorales que expresan mutaciones activadoras en la cinasa dividida RTK, c-Kit. Con frecuencia, el crecimiento del mastocitoma canino viene dado por una mutación activadora en c-Kit.

La eficacia y la seguridad de los comprimidos orales de Palladia para el tratamiento de mastocitomas se evaluaron en un estudio clínico de campo multicéntrico, aleatorizado, controlado con placebo, con enmascaramiento doble incluyendo 151 perros con mastocitomas cutáneos recurrentes Patnaik grado II o III con o sin afectación local de ganglios linfáticos. El estudio comprendió una fase controlada de doble ciego durante 6 semanas seguida por una fase no ciega en la que los perros recibieron Palladia durante una duración media de 144 días.

Los perros tratados con Palladia presentaron una tasa de respuesta objetiva significativamente mayor (37,2%) en comparación con los perros tratados con placebo (7,9%). Tras 6 semanas de tratamiento, se observó una respuesta completa en el 8,1% y parcial en el 29,1% de los perros tratados con Palladia. Hubo también una ventaja significativa de Palladia sobre el placebo en el criterio de valoración secundario de eficacia, el tiempo hasta la progresión del tumor. La media TTP para los perros tratados con Palladia fue de 9 a 10 semanas y para los perros tratados con placebo fue de 3 semanas.

Los perros portadores de c-kit tipo salvaje y los que portaban c-kit mutada respondieron significativamente mejor al tratamiento que con placebo.

5.2 Datos farmacocinéticos

Tras la administración oral de comprimidos a una dosis de 3,25 mg/kg peso corporal cada dos días durante 2 semanas (7 dosis) se encontraron los siguientes parámetros farmacocinéticos de toceranib en plasma de perros Beagle sanos: semivida de eliminación ($t_{1/2}$) $17,2 \pm 3,9$ horas, tiempo hasta la concentración plasmática máxima, (T_{max}) aproximadamente $6,2 \pm 2,6$ horas, concentración plasmática máxima, (C_{max}) aproximadamente 108 ± 41 ng/ml, concentración plasmática mínima, (C_{min}) $18,7 \pm 8,3$ ng/ml y el área bajo la curva de concentración plasmática - tiempo, (AUC_{0-48}) 2640 ± 940 ng·h/ml.

Toceranib se une fuertemente a proteínas, con valores entre el 91 y 93%. La biodisponibilidad absoluta de toceranib cuando se administra oralmente a una dosis de 3,25 mg/kg resultó ser del 86%.

Se observó una farmacocinética lineal independientemente de la vía de administración a dosis de hasta 5 mg/kg administradas dos veces al día. En un estudio *in vitro*, el metabolismo de toceranib se orientó principalmente al derivado N-óxido en perros y gatos. No hay datos *in vivo* sobre el metabolismo hepático en perros. No se observaron diferencias entre sexos en la farmacocinética *in vivo*. Tras la administración oral de toceranib fosfato, aproximadamente el 92% del fármaco administrado se excreta por heces y otro 7% por orina.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

Núcleo del comprimido:

Lactosa monohidrato
Celulosa microcristalina
Estearato de magnesio
Sílica coloidal anhidra
Crospovidona

Recubrimiento del comprimido:

Comprimidos de Palladia 10 mg

Macrogol, Dióxido de titanio (E171), Lactosa monohidrato, Triacetina, Hipromelosa, Carmin de índigo (E132)

Comprimidos de Palladia 15 mg:

Macrogol, Dióxido de titanio (E171), Lactosa monohidrato, Triacetina, Hipromelosa, Amarillo Sunset (E110), Óxido de hierro rojo (E172)

Comprimidos de Palladia 50 mg:

Macrogol, Dióxido de titanio (E171), Lactosa monohidrato, Triacetina, Hipromelosa, Talco, Óxido de hierro rojo (E172)

6.2 Incompatibilidades principales

No procede.

6.3 Período de validez

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

6.4 Precauciones especiales de conservación

Este medicamento veterinario no requiere condiciones especiales de conservación.

6.5 Naturaleza y composición del envase primario

Caja de cartón que contiene cuatro blíster de aluminio-PVC a prueba de niños. Cada blíster contiene 5 comprimidos recubiertos.

Palladia comprimidos recubiertos se encuentra disponible en concentraciones de 10 mg, 15 mg y 50 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

Zoetis Belgium SA
Rue Laid Burniat 1
1348 Louvain-la-Neuve
BÉLGICA

8. NÚMERO(S) DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

UE/2/09/100/001 (comprimidos de 10 mg)
UE/2/09/100/002 (comprimidos de 15 mg)
UE/2/09/100/003 (comprimidos de 50 mg)

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

Fecha de la primera autorización: 23/09/2009

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 procede.

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

Pfizer Italia s.r.l.
Località Marino del Tronto
63100 Ascoli Piceno (AP)
ITALIA

B. CONDICIONES O RESTRICCIONES RESPECTO A SU DISPENSACIÓN Y USO

Medicamento sujeto a prescripción veterinaria.

C. DECLARACIÓN DE LOS LMR

No procede

ANEXO III
ETIQUETADO Y PROSPECTO

A. ETIQUETADO

DATOS QUE DEBEN APARECER EN EL EMBALAJE EXTERIOR

Caja de cartón/comprimidos

1. DENOMINACIÓN DEL MEDICAMENTO VETERINARIO

Palladia 10 mg comprimidos recubiertos para perros.
Palladia 15 mg comprimidos recubiertos para perros.
Palladia 50 mg comprimidos recubiertos para perros.
toceranib

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA DE LA(S) SUSTANCIA(S) ACTIVA(S)

Cada comprimido contiene 10 mg de toceranib (como toceranib fosfato).
Cada comprimido contiene 15 mg de toceranib (como toceranib fosfato).
Cada comprimido contiene 50 mg de toceranib (como toceranib fosfato).

3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimidos recubiertos.

4. TAMAÑO DEL ENVASE

20 comprimidos.

5. ESPECIES DE DESTINO

Perros

6. INDICACIÓN(ES) DE USO

7. MODO Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Vía oral.
Lea el prospecto antes de usar.

8. TIEMPO(S) DE ESPERA

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

Lea el prospecto antes de usar.

10. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

11. PRECAUCIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

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 “MANTENER FUERA DE LA VISTA Y EL ALCANCE DE LOS NIÑOS”

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

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

Zoetis Belgium SA
Rue Laid Burniat 1
1348 Louvain-la-Neuve
BÉLGICA

16. NÚMERO(S) DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

UE/2/09/100/001
EU/2/09/100/002
EU/2/09/100/003

17. NÚMERO DE LOTE DE FABRICACIÓN

Lote

DATOS MÍNIMOS QUE DEBERÁN FIGURAR EN BLISTERS O TIRAS

{Blísters de aluminio - PVC}

1. DENOMINACIÓN DEL MEDICAMENTO VETERINARIO

Palladia 10 mg comprimidos para perros.

Palladia 15 mg comprimidos para perros.

Palladia 50 mg comprimidos para perros.

toceranib



2. NOMBRE DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Zoetis

3. FECHA DE CADUCIDAD

EXP

4. NÚMERO DE LOTE

Lot

5. LA MENCIÓN “USO VETERINARIO”

Uso veterinario.

B. PROSPECTO

PROSPECTO :

Palladia 10 mg comprimidos recubiertos para perros

Palladia 15 mg comprimidos recubiertos para perros

Palladia 50 mg comprimidos recubiertos 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:

Zoetis Belgium SA
Rue Laid Burniat 1
1348 Louvain-la-Neuve
BÉLGICA

Fabricante responsable de la liberación del lote:

Pfizer Italia s.r.l.
Località Marino del Tronto
63100 Ascoli Piceno (AP)
ITALIA

2. DENOMINACIÓN DEL MEDICAMENTO VETERINARIO

Palladia 10 mg comprimidos recubiertos para perros

Palladia 15 mg comprimidos recubiertos para perros

Palladia 50 mg comprimidos recubiertos para perros

toceranib.

3. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA DE LA(S) SUSTANCIA(S) ACTIVA(S) Y OTRA(S) SUSTANCIA(S)

Cada comprimido recubierto contiene toceranib fosfato, equivalente a 10 mg, 15 mg o 50 mg de toceranib como sustancia activa.

Cada comprimido también contiene lactosa monohidrato, celulosa microcristalina, estearato magnésico, sílica coloidal anhidra y crospovidona.

Palladia son comprimidos redondos recubiertos con una película coloreada para minimizar el riesgo de exposición y ayudar a identificar correctamente la concentración:

Palladia 10 mg: azul
Palladia 15 mg: naranja
Palladia 50 mg: rojo

4. INDICACIÓN(ES) DE USO

Tratamiento de mastocitomas cutáneos caninos no extirpables recurrentes Patnaik grado II (grado intermedio) o III (grado elevado).

5. CONTRAINDICACIONES

No usar en perras gestantes o lactantes o en perros destinados a la reproducción.

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

No usar en perros menores de 2 años o con peso inferior a 3 kg de peso corporal.

No usar en perros con hemorragia estomacal. Su veterinario le advertirá si este es el caso de su perro.

6. REACCIONES ADVERSAS

Los resultados de un ensayo clínico de campo que incluyó 151 perros con tratamiento y con placebo mostraron que los signos clínicos de la enfermedad (mastocitomas) y el tratamiento de sus reacciones adversas son muy similares.

Algunas reacciones adversas muy frecuentes (más de 1 animal por cada 10 animales tratados presenta reacciones adversas) asociadas con los comprimidos de Palladia son pérdida de peso, diarrea, neutropenia (bajo número de células blancas de la sangre), sangre en las heces/diarrea hemorrágica/hemorragia gastrointestinal, anorexia, letargia, vómitos, cojeras/trastornos músculo-esqueléticos, deshidratación, dermatitis, prurito (irritación de la piel/rascado), incremento de alanina-aminotransferasa, trombocitopenia, disminución de albúmina, disminución del hematocrito.

Hubo también otros efectos adversos que fueron observados frecuentemente (más de 1 pero menos de 10 animales por cada 100 animales tratados) que fueron efectos graves como vómitos, diarrea, anorexia, letargia, deshidratación, necrosis de piel, fiebre, sangre en heces/diarrea hemorrágica/hemorragia y ulceración gastrointestinal, náuseas, septicemia, pérdida de peso, incremento de alanina-aminotransferasa y disminución del hematocrito.

También se observaron frecuentemente pero con efectos menos graves, dolor localizado o generalizado, náuseas, flatulencia, taquipnea, polidipsia, fiebre, infecciones del tracto urinario, incremento de bilirrubina, incremento de creatinina. Algunos perros también mostraron pérdida de color alrededor de su nariz, algunos perros pudieron mostrar un cambio en el color del pelaje que aparecía más claro y algunos perros pueden perder pelo.

Las siguientes reacciones adversas fueron poco frecuentes (más de 1 pero menos de 10 animales por cada 1000 animales tratados)

- Cojeras/trastornos músculo-esqueléticos graves.
- Shock circulatorio grave
- Hubo dos muertes que posiblemente estuvieron relacionadas con el tratamiento. En un perro, los hallazgos patológicos revelaron trombosis vascular con coagulopatía intravascular diseminada (CID) y pancreatitis. El otro perro murió por una perforación gástrica.
- Hubo dos muertes más; sin embargo, no se pudo establecer relación con el tratamiento.
- Dos perros desarrollaron epistaxis no asociada con trombocitopenia. Otro perro desarrolló epistaxis con coagulopatía intravascular diseminada concurrente.
- Tres perros presentaron como un ataque epiléptico; sin embargo, no se pudo establecer relación con el tratamiento.

Si observa algún efecto adverso, incluso aquellos no mencionados en este prospecto, o piensa que el medicamento no ha sido eficaz, le rogamos informe del mismo a su veterinario.

7. ESPECIES DE DESTINO

Perros

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

Vía oral.

La dosis inicial es aproximadamente de 3,25 mg de toceranib/kg de peso corporal, administrada cada dos días (para mayor información, véase la tabla de dosificación).

El número de comprimidos administrado a su perro puede ser ajustado por su veterinario para controlar reacciones adversas. Por lo tanto, la dosis administrada debe ser la prescrita por su veterinario, aunque sea diferente de la tabla de dosificación.

La dosis dada debería basarse en valoraciones veterinarias realizadas semanalmente durante las primeras seis semanas y después, cada seis semanas.

La duración del tratamiento depende de la respuesta al mismo. El tratamiento deberá continuar en caso de enfermedad estable, o respuesta parcial o completa, siempre que el producto se tolere suficientemente bien. En caso de progresión del tumor, es poco probable que el tratamiento tenga éxito y debe ser revisado.

TABLA DE DOSIFICACIÓN: COMPRIMIDOS DE PALLADIA A 3,25 mg/kg DE PESO CORPORAL

Peso corporal del perro (kg)	Número de comprimidos				
	10 mg (azul)		15 mg (naranja)		50 mg (rojo)
5,0* – 5,3			1		
5,4 – 6,9	2				
7,0 – 8,4	1	más	1		
8,5 – 10,0			2		
10,1 – 11,5	2	más	1		
11,6 – 13,0	1	más	2		
13,1 – 14,6			3		
14,7 – 16,1					1
16,2 – 17,6	1	más	3		
17,7 – 19,2	1			más	1
19,3 – 20,7			1	más	1
20,8 – 23,0	2			más	1
23,1 – 26,9			2	más	1
27,0 – 29,9			3	más	1
30,0 – 32,3					2
32,4 – 34,6	1			más	2
34,7 – 36,1			1	más	2
36,2 – 38,4	2			más	2
38,5 – 43,0			2	más	2
43,1 – 47,6					3
47,7 – 49,9	1			más	3
50,0 – 51,5			1	más	3
51,6 – 53,8	2			más	3
53,9 – 58,4			2	más	3
58,5 – 63,0*					4

* El número de comprimidos requerido para perros por debajo de 5,0 kg o por encima de 63 kg de peso corporal, debe calcularse partiendo del régimen de dosificación de 3,25 mg/kg.

9. INSTRUCCIONES PARA UNA CORRECTA ADMINISTRACIÓN

Los comprimidos pueden administrarse con o sin comida

Los comprimidos se administrarán enteros y no se deben dar divididos, rotos o molidos. Si el perro rechaza un comprimido partido después de haberlo masticado, debe eliminarse. Para conseguir una correcta dosificación puede ser necesario combinar comprimidos de diferentes presentaciones (colores), tal y como se describe en la tabla.

Si se olvida una dosis, la siguiente debe administrarse según se ha prescrito. No incrementar o doblar la dosis. Si se administran más comprimidos de los prescritos, contacte con su veterinario.

Debe observarse cuidadosamente a los perros después de cada administración para asegurar la deglución de cada comprimido.

Hay algunos medicamentos que no deberían darse a su perro durante el tratamiento porque juntos pueden producir efectos adversos graves. Pregunte a su veterinario sobre los medicamentos, incluyendo productos sin receta, que pretende administrar a su perro.

No se dispone de información sobre la potencial resistencia cruzada con otros productos citostáticos.

10. TIEMPO(S) DE ESPERA

No procede

11. PRECAUCIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

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

No usar este medicamento veterinario después de la fecha de caducidad que figura en la caja después de “CAD”.

Este medicamento veterinario no requiere condiciones especiales de conservación.

12. ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES)

Advertencias especiales para cada especie de destino:

La cirugía debe ser el tratamiento de elección para todo mastocitoma tratable mediante ésta.

Precauciones especiales para su uso en animales:

Los perros deben examinarse cuidadosamente. Puede ser necesario reducir o suprimir la dosis para controlar los efectos adversos. El tratamiento debe revisarse semanalmente durante las primeras seis semanas y posteriormente cada 6 semanas o a los intervalos que el veterinario considere apropiados. Su veterinario puede necesitar tomar muestras de sangre y orina de su perro para realizar estos controles.

- Si observa cualquiera de los siguientes cambios en su perro, cese inmediatamente Palladia y contacte con su veterinario:
 - ✓ Rechazo a la comida
 - ✓ Vómitos o heces acuosas (diarrea), especialmente si son más frecuentes de dos en 24 horas
 - ✓ Heces negras alquitranadas
 - ✓ Sangre roja brillante en heces o vómito
 - ✓ Hemorragia o moratones sin explicación
 - ✓ O si su perro presenta otros cambios que le preocupen

El tratamiento debe interrumpirse permanentemente si se repiten o persisten efectos adversos graves, a pesar de los cuidados de apoyo adecuados y la reducción de la dosis.

Precauciones específicas que debe tomar la persona que administre el medicamento veterinario a los animales:

- Los niños no deben tener contacto con Palladia. Mantenga a los niños apartados de heces, orina o vómito de perros tratados.
- Si usted está embarazada no debería administrar Palladia rutinariamente; sin embargo, si ha elegido dar esos comprimidos a su perro, debería ser especialmente cuidadosa y seguir los procedimientos de manipulación que se describen más abajo.
- Si usted o algún miembro de su familia ingiere accidentalmente Palladia (comido o deglutido) consulte con un médico inmediatamente. Es importante que le muestre al doctor este prospecto. Si se ingiere accidentalmente este fármaco, puede aparecer malestar gastrointestinal incluyendo vómitos o diarrea.

Los siguientes procedimientos para su manipulación ayudarán a reducir la exposición al ingrediente activo de Palladia para usted o cualquier otro miembro de su casa:

- Todo el mundo en su casa que administre Palladia a su perro debe lavarse siempre las manos después de manipular los comprimidos.
- Cuando manipule los comprimidos:
 - ✓ No rompa o mueva los comprimidos.
 - ✓ Los comprimidos de Palladia deben administrarse a su perro inmediatamente después de extraerlos del blíster y no deben dejarse en zonas donde los niños puedan manipularlos/tragarlos.
 - ✓ El blíster debe introducirse de nuevo en la caja de cartón una vez que el o los comprimidos hayan sido extraídos.
 - ✓ Si el comprimido de Palladia se oculta en la comida, debe asegurarse de que su perro ha ingerido la dosis entera. Esto reducirá el riesgo para los niños u otros miembros de su casa de entrar accidentalmente en contacto con Palladia.

Gestación, lactancia y fertilidad:

No usar en perras gestantes o lactantes o en perros destinados a la reproducción (ver sección 5).

Se sabe que otros compuestos de la clase antiangiogénica de agentes antineoplásicos incrementan la letalidad embrionaria y las anomalías fetales. Dado que la angiogénesis es un componente crítico del desarrollo embrionario y fetal, es esperable que la inhibición de la angiogénesis después de la administración de Palladia de lugar a efectos adversos en la gestación de las perras.

Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción:

No se han realizado estudios de interacción con toceranib. No se dispone de información sobre la potencial resistencia cruzada con otros productos citostáticos.

Dado que toceranib se elimina en su mayor parte mediante metabolismo hepático, debe usarse con precaución en combinación con otras sustancias capaces de inducir o inhibir las enzimas hepáticas.

No se conoce en qué medida toceranib puede afectar la eliminación de otros fármacos.

Los antiinflamatorios no esteroideos se deben usar con precaución junto con Palladia debido a un incremento del riesgo de perforación o ulceración gastrointestinal.

Sobredosificación (síntomas, medidas de urgencia, antídotos):

Se observaron síntomas de sobredosificación en un estudio de toxicidad realizado en perros Beagle adultos sanos tratados con 2 mg/kg, 4 mg/kg ó 6 mg de toceranib/kg de peso corporal, una vez cada dos días durante 13 semanas consecutivas sin interrupción de dosis. Toceranib se toleró bien a una dosis de 2 mg/kg, mientras que se observaron reacciones adversas en algunos perros tratados con 4 mg/kg de modo que no pudo establecerse un NOAEL.

Los perros del grupo de 6 mg/kg cada dos días mostraron la mayor parte de los efectos adversos, que incluían reducción del consumo de alimento y pérdida de peso. Efectos esporádicos relacionados con la dosis como cojera, rigidez, debilidad y dolor en las extremidades se resolvieron sin tratamiento. La anemia y la neutropenia y eosinopenia se asociaron con la dosis. Se sacrificaron dos perros (6 mg/kg) a las 3 semanas, aproximadamente, por toxicidad clínica relacionada con el tratamiento que comenzó por una menor ingesta de alimento y melenas que culminaron en anorexia, pérdida de peso y hematoquecia.

Los principales órganos diana de la toxicidad incluyen el tracto gastrointestinal, la médula ósea, las gónadas y el sistema músculo-esquelético.

En caso de efectos adversos tras una sobredosis, debe interrumpirse el tratamiento hasta su resolución, y reanudarse posteriormente a nivel de la dosis terapéutica recomendada.

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

Pregunte a su veterinario cómo debe eliminar 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 veterinario en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos (<http://www.emea.europa.eu/>).

15. INFORMACIÓN ADICIONAL

Caja de cartón que contiene cuatro blísters de Aluminio – PVC a prueba de niños.
Cada blíster contiene 5 comprimidos.

Los comprimidos están disponibles en tres formatos diferentes.

Es posible que no se comercialicen todos los formatos.

Información especial para el veterinario

Los perros deben examinarse cuidadosamente. Puede ser necesario reducir o suprimir la dosis para controlar los efectos adversos. El tratamiento debe revisarse semanalmente durante las primeras seis semanas y posteriormente cada 6 semanas o a los intervalos que el veterinario considere apropiados. Las evaluaciones deben incluir valoraciones de signos clínicos citados por el dueño del animal.

Para utilizar adecuadamente la tabla de ajuste de la dosis es aconsejable hacer un recuento completo de células sanguíneas, análisis químico del suero y análisis de orina, antes de iniciar el tratamiento y aproximadamente un mes después de iniciar el tratamiento y posteriormente a intervalos de aproximadamente 6 semanas o según determine el veterinario. El control periódico de las variables de laboratorio debe completarse en el contexto de los signos clínicos y de la condición del animal y de los resultados de las variables de laboratorio de visitas anteriores.

La seguridad de Palladia se evaluó en perros con mastocitomas conforme a lo siguiente:

- Recuento total de neutrófilos >1500/microlitro
- Hematocrito >25%

- Recuento de plaquetas >75.000/microlitro
- ALT o AST <3 X el límite superior normal
- Bilirrubina <1,25 X el límite superior normal
- Creatinina <2,5 mg/dl
- Nitrógeno ureico en sangre <1,5 veces el límite superior normal

Palladia puede producir disfunción vascular que puede conducir a edema y tromboembolismo, incluyendo tromboembolismo pulmonar. Interrumpir el tratamiento hasta que los signos clínicos y la patología clínica se hayan normalizado. Antes de realizar la cirugía, interrumpir el tratamiento durante al menos 3 días para asegurar la homeostasis vascular.

Si existe una mastocitosis sistémica, deben establecerse cuidados preventivos estándar (p. ej., bloqueantes H-1 y H-2) antes de iniciar el tratamiento con Palladia, con el fin de evitar o minimizar una degranulación de mastocitos clínicamente significativa y los consiguientes efectos secundarios sistémicos potencialmente graves. Se ha asociado el uso de Palladia con diarrea o hemorragia gastrointestinal que puede ser grave y requerir un tratamiento inmediato. Pueden ser necesarias suspensiones de la dosis y reducciones de la dosis dependiendo de la severidad de las manifestaciones clínicas.

En raras ocasiones se han producido complicaciones gastrointestinales graves y a veces mortales, incluyendo perforación gastrointestinal, en perros tratados con Palladia. Si se sospecha de una ulceración gastrointestinal, debida o no a Palladia o a una degranulación de mastocitos tumorales, detener la administración de Palladia y tratar adecuadamente.

Toceranib se metaboliza en el hígado, y a falta de estudios de los efectos sobre la alteración renal o hepática, deberá utilizarse con precaución en perros que padezcan enfermedad hepática.

El tratamiento debe interrumpirse permanentemente si se repiten o persisten los efectos adversos graves, a pesar de los cuidados de apoyo adecuados y la reducción de la dosis que se describe en la siguiente tabla.

Ajuste de Dosis Basado en Signos Clínicos / Patología	
Signos clínicos / Patología	Ajuste de Dosis*
Anorexia	
<50% consumo de pienso ≥ 2 días	Interrumpir el tratamiento y establecer modificación de la dieta \pm cuidados de apoyo hasta que el consumo de pienso mejore, entonces disminuir la dosis 0,5 mg/kg.
Diarrea	
<4 deposiciones acuosas/día durante < 2 días o heces blandas	Mantener el nivel de dosis y establecer cuidados de apoyo
>4 deposiciones acuosas/día o ≥ 2 días	Interrumpir el tratamiento hasta que la deposición sea consistente e instaurar cuidados de apoyo, entonces disminuir la dosis 0,5 mg/kg
Hemorragia gastrointestinal (GI)	
Sangre fresca en las deposiciones o heces negras alquitranadas durante >2 días o hemorragia evidente o coágulos de sangre en las heces	Interrumpir el tratamiento y establecer cuidados de apoyo hasta la resolución de todos signos clínicos de sangre en heces, entonces disminuir la dosis 0,5 mg/kg.
Hipoalbuminemia (albúmina)	
Albúmina <1,5 g/dl	Interrumpir el tratamiento hasta >1,5 g/dl y signos clínicos normales, entonces disminuir la dosis 0,5 mg/kg.
Neutropenia (recuento de neutrófilos)	
>1000/ μ l	Mantener el nivel de dosis
$\leq 1000/ \mu$ l o fiebre neutropénica o infección	Interrumpir el tratamiento hasta >1000/ μ l y signos clínicos normales, entonces disminuir la dosis 0,5 mg/kg.
Anemia (hematocrito)	
>26%	Mantener el nivel de dosis
$\leq 26\%$	Interrumpir el tratamiento hasta >26%, entonces disminuir la dosis 0,5 mg/kg.
Toxicidad hepática (ALT, AST)	
>1X – 3X el límite superior normal	Mantener el nivel de dosis; retirar medicamentos hepatotóxicos si se emplean.
>3X el límite superior normal	Interrumpir el tratamiento hasta $\leq 3X$ el límite superior normal retirar medicamentos hepatotóxicos si se emplean, entonces disminuir la dosis 0,5 mg/kg.
Toxicidad renal (creatinina)	
<1,25 X el límite superior normal	Mantener el nivel de dosis
$\geq 1,25 X$ el límite superior normal	Interrumpir el tratamiento hasta <1,25 X el límite superior normal, entonces disminuir la dosis 0,5 mg/kg.
Anemia, azotemia, hipoalbuminemia e hiperfosfatemia concomitantes	
Interrumpir el tratamiento durante 1 ó 2 semanas hasta que hayan mejorado los valores y la albúmina >2,5 g/dl, entonces disminuir la dosis 0,5 mg/kg.	

* Una disminución de la dosis de 0,5 mg/kg es un descenso desde 3,25 mg/kg a 2,75 mg/kg o desde 2,75 mg/kg a 2,25 mg/kg. La dosis no debe ser <2,2 mg/kg.