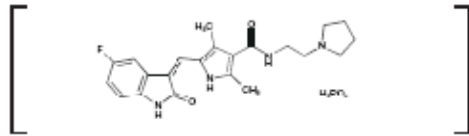


## Antineoplásico

Solo para uso oral en perros

**Precaución:** La ley federal de EE. UU. restringe el uso de este medicamento a un veterinario con licencia o por indicación de un veterinario con licencia.

**Descripción:** PALLADIA, un inhibidor multikinasa que actúa sobre varios receptores de las cinasas de tirosina (RTK), es la sal fosfato de toceranib. Su fórmula empírica es  $C_{22}H_{25}FN_4O_2H_3O_4P$  y su peso molecular es 494.46. Su nombre químico es (Z)-5-[(5-Fluoro-2-oxo-1,2-dihidro-3H-indol-3-ildeno)metil]-2,4-dimetil-N-(2-pirrolidin-1-ilet)-1H-pirrol-3-carboxamida fosfato. El fosfato de toceranib es una molécula pequeña y tiene una estructura química de indolinona. La estructura química del fosfato de toceranib es



**Indicaciones:** Los comprimidos de PALLADIA se indican para el tratamiento en perros de mastocitos tumorales cutáneos grado II ó III de Patnaik, recurrentes con o sin compromiso de ganglios linfáticos.

**Dosis y administración:** Siempre entregue la Hoja de información del cliente con la receta. Administre una dosis inicial de 3.25 mg/kg (1.48 mg/lb) de peso corporal, por vía oral cada dos días (ver **Tabla 1**). Se pueden utilizar reducciones de la dosis de 0.5 mg/kg (hasta una dosis mínima de 2.2 mg/kg (1.0 mg/lb) cada dos días) e interrupciones de la dosis (interrupción en el uso de PALLADIA de hasta dos semanas), si fuera necesario, para manejar las reacciones adversas (ver **Tabla 2** y **Advertencias y Precauciones**). Ajuste la dosis a partir de evaluaciones veterinarias aproximadamente semanales durante las primeras 6 semanas y aproximadamente cada 6 semanas a partir del final de dicho plazo. Se puede administrar PALLADIA con o sin alimentos. No parta los comprimidos.

Tabla 1. 3.25 mg/kg Diagrama de dosis

Peso corporal del perro		# de comprimidos			
Libras	Kilogramos	Dosis	10 mg	15 mg	50 mg
11.0 – 11.8	5.0 - 5.3	15 mg		1	
11.9 – 15.2	5.4 - 6.9	20 mg	2		
15.3 – 18.5	7.0 - 8.4	25 mg	1	1	
18.6 – 22.0	8.5 - 10.0	30 mg		2	
22.1 – 25.4	10.1 - 11.5	35 mg	2	1	
25.5 – 28.7	11.6 - 13.0	40 mg	1	2	
28.8 – 32.2	13.1 - 14.6	45 mg		3	
32.3 – 35.5	14.7 - 16.1	50 mg			1
35.6 – 38.8	16.2 - 17.6	55 mg	1	3	
38.9 – 42.3	17.7 - 19.2	60 mg	1		1
42.4 – 45.6	19.3 - 20.7	65 mg	1	1	
45.7 – 50.7	20.8 - 23.0	70 mg	2		1
50.8 – 59.3	23.1 - 26.9	80 mg	2	1	1
59.4 – 65.9	27.0 - 29.9	95 mg		3	1
66.0 – 71.2	30.0 - 32.3	100 mg			2
71.3 – 76.3	32.4 - 34.6	110 mg	1		2
76.4 – 79.6	34.7 - 36.1	115 mg		1	2
79.7 – 84.7	36.2 - 38.4	120 mg	2		2
84.8 – 94.8	38.5 - 43.0	130 mg		2	2
94.9 – 105.0	43.1 - 47.6	150 mg			3
105.1 – 110.0	47.7 - 49.9	160 mg	1		3
110.1 – 113.5	50.0 - 51.5	165 mg		1	3
113.6 – 118.6	51.6 - 53.8	170 mg	2		3
118.7 – 128.8	53.9 - 58.4	180 mg		2	3
128.9 – 138.9	58.5 - 63.0	200 mg			4
139.0 – 144.0	63.1 - 65.3	210 mg	1		4
144.1 – 157.6	65.4 - 71.5	215 mg		1	4
157.7 – 173.1	71.6 - 78.5	250 mg			5
173.2 – 177.9	78.6 - 80.7	260 mg	1		5
178.0 – 191.6	80.8 - 86.9	265 mg		1	5
191.7 – 220.5	87.0 - 100.0	300 mg			6

Tabla 2: Modificación de la dosis basada en la toxicidad observada

Toxicidad	Ajuste de la dosis
<b>Neutropenia</b>	
>1000/ $\mu$ L	Mantener nivel de la dosis
<1000/ $\mu$ L o fiebre neutropénica o infección	Suspenda el medicamento hasta > 1000/ $\mu$ L y síntomas clínicos sean normales; luego reduzca la dosis en 0.5 mg/kg
<b>Toxicidades renales (Creatinina)</b>	
<2.0 mg/dL	Mantener nivel de la dosis
≥2.0 mg/dL	Suspenda el medicamento hasta <2.0 mg/dL luego reduzca la dosis en 0.5 mg/kg
<b>Albúmina</b>	
<1.5 g/dL	Suspenda el medicamento hasta >2.5 g/dL luego reduzca la dosis en 0.5 mg/kg
<b>Hematocrito</b>	
<26%	Suspenda el medicamento hasta >30%/dL luego reduzca la dosis en 0.5 mg/kg
<b>Diarrea</b>	
<4 heces aguadas/día por menos de 2 días	Mantener el nivel de la dosis e introducir cuidados paliativos
≥4 heces aguadas/día o ≥ 2 días	Suspenda el medicamento hasta que las heces sean más sólidas e introducir cuidados paliativos. Cuando se reanude la dosis, disminuya la dosis en 0.5 mg/kg
<b>Sangrado gastrointestinal</b>	
Sangre fresca y melena por > 2 días o hemorragia patente o coágulos en las heces.	Suspenda el medicamento e introduzca cuidados paliativos hasta que se resuelvan todos los síntomas clínicos de sangre en las heces, luego reduzca la dosis en 0.5 mg/kg.

## Contraindicaciones:

No se debe utilizar en perros de cría ni en perras preñadas o que estén amamantando (ver **Farmacología clínica**).

## Advertencias:

PALLADIA podría provocar disfunción vascular, que puede conducir a edema y tromboembolismo, incluido tromboembolismo pulmonar. Suspenda el medicamento hasta que se hayan normalizado los signos clínicos y las patologías clínicas. Para garantizar la homeostasis de la vasculatura, espere al menos 3 días después de suspender el medicamento antes de realizar una cirugía (ver **Reacciones adversas**).

En raras ocasiones han ocurrido complicaciones gastrointestinales graves, y a veces fatales, incluidas perforaciones gastrointestinales, en perros tratados con PALLADIA (ver **Reacciones adversas**). Si se sospechan úlceras gastrointestinales, suspenda el medicamento y aplique el tratamiento adecuado.

## Advertencias para los humanos:

NO APTO PARA USO EN SERES HUMANOS. MANTENGA ESTE Y TODOS LOS MEDICAMENTOS FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS. Los niños no deben tener contacto alguno con PALLADIA. Mantenga a los niños lejos de las heces, la orina o el vómito de perros tratados con PALLADIA. Para evitar la exposición al medicamento, lávese las manos con agua y jabón después de administrar PALLADIA, y use guantes protectores para evitar el contacto directo con las heces, la orina, el vómito y los comprimidos de PALLADIA que estén rotos o húmedos. Ponga todos los materiales de desecho en una bolsa plástica y ciérrela muy bien antes de colocarla entre los desperdicios del hogar. Si ocurre contacto accidental del medicamento con los ojos, enjuáguelos inmediatamente con agua. En caso de ingestión accidental por parte de una persona, consulte inmediatamente a un médico y muéstrele las instrucciones de uso o la etiqueta. Si se ingiere accidentalmente este medicamento, podrían presentarse malestares gastrointestinales, como vómito o diarrea. Las mujeres embarazadas, las que puedan quedar embarazadas o las que estén amamantando deben prestar atención especial a estas instrucciones de manipulación. (Ver arriba las instrucciones de manipulación). Como otros medicamentos de su tipo, PALLADIA impide la formación de nuevos vasos sanguíneos en los tumores. Del mismo modo, PALLADIA podría afectar la formación de vasos sanguíneos en el feto en desarrollo y podría perjudicar a un bebé no nacido (es decir, podría causar defectos congénitos). En el caso de las mujeres embarazadas, la ingestión accidental de PALLADIA podría provocar efectos adversos sobre el embarazo.

## Precauciones:

Suspenda temporalmente el uso de PALLADIA si se presentan simultáneamente anemia, uremia, hipoalbuminemia e hiperfosfatemia. Reanude el tratamiento en dosis de reducción de 0.5 mg/kg 1 ó 2 semanas después de que hayan mejorado los valores y la albúmina esté en >2.5 g/dL. Es posible que haya que suspender temporalmente el tratamiento si se presenta alguna de las siguientes situaciones por separado: hematocrito <26%, creatinina ≥2.0 mg/dL o albúmina <1.5 g/dL. Reanude entonces el tratamiento en dosis de reducción de 0.5 mg/kg en cuanto el hematocrito sea de >30%, la creatinina de <2.0 mg/dL y la albúmina de >2.5 g/dL. Suspenda temporalmente el uso de PALLADIA si el conteo de neutrófilos es de ≤1000/ $\mu$ L. Reanude el tratamiento después de 1 ó 2 semanas en dosis de reducción de 0.5 mg/kg, cuando el conteo de neutrófilos sea de >1000/ $\mu$ L. Es posible que haya que recurrir a otras reducciones de la dosis si se vuelve a presentar neutropenia grave. La presencia de mastocitos tumorales sistémicos previa al tratamiento puede predisponer a un perro a sufrir desgranulación de mastocitos clínicamente significativa, con posibles reacciones adversas sistémicas graves cuando se trata con PALLADIA. Debe intentarse descartar mastocitosis sistémica antes de iniciar el tratamiento con PALLADIA. PALLADIA se ha relacionado con diarrea o sangrado gastrointestinal graves que exigen tratamiento inmediato. Dependiendo de la gravedad de los signos clínicos podrían necesitarse suspensiones y reducciones de la dosis. (Ver **Tabla 2** en **Dosis y administración**). Utilice los medicamentos antiinflamatorios no esteroideos con precaución si está usando PALLADIA pues aumentan el riesgo de úlceras o perforación gastrointestinales. PALLADIA se metaboliza en el hígado. La administración concomitante de PALLADIA y de potentes inhibidores de la familia CYP3A4 podría incrementar las concentraciones de PALLADIA. No se ha evaluado el efecto de los medicamentos concomitantes que podrían inhibir el metabolismo de PALLADIA. Debe supervisarse la compatibilidad del medicamento en pacientes que necesiten medicamentos concomitantes. No se ha evaluado el uso seguro de PALLADIA en perros menores de 24 meses de edad o que pesen menos de 5 kg.

## Reacciones adversas:

Un estudio clínico de campo realizado en EE. UU. que consistió de una fase de enmascaramiento de 6 semanas, seguida de una fase de etiqueta abierta, evaluó la seguridad y eficacia de PALLADIA en 151 perros con amo conocido que sufrían de mastocitos tumorales grado II ó III de Patnaik, recurrentes con o sin compromiso de ganglios linfáticos. Las reacciones adversas más comunes reportadas durante la fase de enmascaramiento se resumen en la **Tabla 3**, en tanto que las que se reportaron en el estudio completo (la fase de enmascaramiento combinada con la fase de etiqueta abierta) se resumen en

la **Tabla 4**.

Tabla 3. Resumen de las reacciones adversas más comunes durante la fase enmascarada<sup>a</sup>

Reacción adversa	Placebo (n = 64)		PALLADIA (n = 87)	
	Cualquier grado <sup>b</sup>	Grado 3 ó 4 <sup>b</sup>	Cualquier grado <sup>b</sup>	Grado 3 ó 4 <sup>b</sup>
Diarrea	26.6%	3.1%	46.0%	6.9%
Anorexia	31.3%	6.3%	39.1%	6.9%
Letargo	29.7%	3.1%	35.6%	4.6%
Vómitos	32.8%	6.3%	32.2%	9.2%
Cojera	9.4%	0.0%	17.2%	0.0%
Pérdida de peso	3.1%	0.0%	14.9%	1.1%
Sangre en las heces/ Sangrado GI/ diarrea hemorrágica	3.1%	0.0%	12.6%	2.3%
Alteración músculo-esquelética	6.3%	0.0%	11.5%	1.1%
Deshidratación	4.7%	0.0%	9.2%	2.3%
Dermatitis	9.4%	1.6%	9.2%	0.0%
Prurito	4.7%	0.0%	9.2%	0.0%
Taquipnea	4.7%	0.0%	8.0%	1.1%
Dolor localizado	4.7%	0.0%	8.0%	0.0%
Náuseas	3.1%	0.0%	8.0%	1.1%
Dolor generalizado	4.7%	1.6%	6.9%	0.0%
Polidipsia	7.8%	0.0%	6.9%	0.0%
Pirexia	3.1%	0.0%	5.7%	2.3%
Flatulencia	3.1%	0.0%	5.7%	0.0%
Alteración de la pigmentación	1.6%	0.0%	5.7%	0.0%
<b>Anomalía en el</b>	Cualquier	<b>Grado 3 ó 4<sup>c</sup></b>	Cualquier grado <sup>b</sup>	<b>Grado 3 ó 4<sup>c</sup></b>
Neutropenia	6.3%	0.0%	46.0%	0.0%
Trombocitopenia	20.3%	0.0%	24.1%	0.0%
Aumento de la alanina	21.9%	4.7%	24.1%	1.1%
Hipoalbuminemia	7.8%	0.0%	12.6%	0.0%
Disminución del hematocrito	7.8%	0.0%	5.7%	3.4%
Hiperbilirrubinemia	1.6%	1.6%	5.7%	0.0%
Aumento de la	4.7%	0.0%	5.7%	0.0%
Infección de las vías	1.6%	0.0%	5.7%	0.0%

<sup>a</sup> El periodo promedio en el estudio durante la fase de enmascaramiento fue de 37.0 días para los perros tratados con PALLADIA (mediana, 42.0 días) y de 27.6 días para los perros tratados con placebo (mediana, 21.0 días); no se realizaron ajustes en las comparaciones estadísticas para dar cuenta de esta diferencia.

<sup>b</sup> Los investigadores asignaron grados de severidad de 1, 2, 3 ó 4 (1 - el menos grave; 4 - el más grave).

<sup>c</sup> La graduación de las anomalías de laboratorio se basó en las pautas de los Criterios comunes de toxicidad del Instituto Nacional del Cáncer de EE. UU. adaptadas para caninos (1 - el menos grave; 4 - el más grave).

Tabla 4. Resumen de las reacciones adversas más comunes durante el estudio (la fase de enmascaramiento combinada con la fase de etiqueta abierta)<sup>a</sup>

Reacciones adversas	PALLADIA (n = 145) <sup>a</sup>	
	Cualquier grado <sup>b</sup>	Grado 3 ó 4 <sup>b</sup>
Diarrea	58.6%	8.3%
Anorexia	49.7%	8.3%
Vómitos	47.6%	9.7%
Letargo	39.3%	4.1%
Cojera	22.8%	0.0%
Pérdida de peso	21.4%	2.8%
Sangre en las heces/ Sangrado GI/ diarrea	18.6%	2.8%
Deshidratación	15.2%	2.1%
Prurito	12.4%	0.0%
Alteración de la pigmentación	11.7%	0.0%
Dermatitis	11.0%	0.0%
Alteración músculo-esquelética	11.0%	0.0%
Dolor generalizado	8.3%	0.0%
Otitis externa	8.3%	0.0%
Taquipnea	8.3%	0.0%
Náuseas	7.6%	1.4%
Polidipsia	7.6%	0.0%
Pirexia	6.9%	2.8%
Artritis	6.2%	0.0%
Edema localizado	6.2%	0.0%
Infección bacteriana cutánea	5.5%	0.0%
Conjuntivitis	5.5%	0.0%
<b>Anomalía en el laboratorio</b>	Cualquier grado <sup>b</sup>	<b>Grado 3 ó 4<sup>c</sup></b>
Neutropenia	44.8%	1.4%
Hipoalbuminemia	28.3%	1.4%
Trombocitopenia	28.3%	2.1%
Aumento de la alanina aminotransferasa	27.6%	4.1%
Disminución del hematocrito	11.0%	2.8%
Aumento de la creatinina	13.8%	1.4%
Hiperbilirrubinemia	6.9%	0.0%
Infección de las vías urinarias	7.6%	0.0%

<sup>a</sup> La duración del tratamiento con PALLADIA osciló entre 2 y 812 días (media, 144 días; mediana, 68 días). Todos los perros recibieron al menos 1 dosis de PALLADIA.

<sup>b</sup> Los investigadores asignaron grados de severidad de 1, 2, 3 ó 4 (1 - el menos grave; 4 - el más grave).

<sup>c</sup> La graduación de las anomalías de laboratorio se basó en las pautas de los Criterios comunes de toxicidad del Instituto Nacional del Cáncer de EE. UU. adaptadas para caninos (1 - el menos grave; 4 - el más grave). Se reportaron otros efectos adversos, pero se presentaron en < 5% de los perros. Cualquier perro en particular pudo haber presentado varios eventos adversos.

Hubo 5 muertes durante el estudio que pudieron haber estado relacionadas con el medicamento. Los resultados de patología revelaron, generalmente, evidencia de trastorno vascular, incluido tromboembolismo pulmonar (postoperatorio), insuficiencia de distintos órganos relacionada con vasculitis y trombosis, trombosis vascular con coagulopatía intravascular diseminada (CID) y pancreatitis, así como vasculitis con CID. Un perro murió tras sufrir una perforación gástrica. El tratamiento con PALLADIA había durado 221 días y no se encontró evidencia de mastocitos tumorales en la necropsia. Estas muertes ocurrieron en presencia o ausencia de enfermedad patente, y las etapas de tratamiento fluctuaron entre 18 y 221 días. Se desconoce la relación de las siguientes muertes con el medicamento.

Un perro, que fue tratado primero durante 3 semanas con placebo, murió por causas desconocidas 7 días después de iniciarse el tratamiento con PALLADIA. Otro perro murió por causas desconocidas 92 días después de iniciarse el tratamiento con PALLADIA. No se realizó necropsia en ninguno de los dos casos.

Un total de 27 perros desarrollaron algún tipo de sangrado gastrointestinal, y 2.8% de esos perros sufrió de sangrado grave. Un perro presentó una úlcera gástrica que posiblemente guardaba relación con el medicamento. Tres perros murieron de perforaciones gástricas (1 perro) o duodenales (2 perros) durante el estudio. Un perro con una perforación duodenal recibió solo 1 dosis del medicamento del estudio y, por lo tanto, su afección no se consideró como relacionada con el medicamento.

Siete perros sufrieron despigmentación nasal en las primeras semanas del tratamiento. Once perros presentaron cambios en el color del pelaje o cambios en la piel durante el estudio. Dos de esos perros presentaron cambios totales en el color del pelo, de amarillo-marrón a blanco y de rojo intenso a rubio. Siete perros presentaron alopecia.

Hay un efecto sobre el peso corporal relacionado con el medicamento: 20.0% de los perros presentó pérdida de peso atribuible al medicamento del orden de >13% en las fases de enmascaramiento y de etiqueta abierta del estudio. De estos, 5 perros presentaron pérdida de peso del orden de >25%. Tres perros presentaron actividad similar a las convulsiones mientras estaban en tratamiento con el fármaco en estudio. No es posible determinar si estos efectos guardan relación con el medicamento.

Dos perros presentaron epistaxis no relacionada con trombocitopenia. Otro perro presentó epistaxis con coagulopatía intravascular diseminada concurrente.

Para obtener una copia de la Hoja de datos sobre seguridad de los materiales (MSDS, por sus siglas en inglés) o para reportar eventos adversos, llame a Pfizer Animal Health al 1-800-366-5288.

#### Información para los dueños de los perros:

Siempre proporcione la Hoja de información del cliente con la receta y revísela con el dueño. Debe informarse a los dueños sobre las posibles reacciones adversas y cuándo suspender el medicamento y llamar al veterinario. Debe informarse a los dueños sobre las instrucciones de manipulación.

#### Farmacología clínica:

Mecanismo de acción: El fosfato de toceranib es una molécula pequeña que tiene a la vez acción antitumoral y antiangiogénica. En estudios farmacológicos no clínicos, toceranib inhibió selectivamente la actividad de la quinasa de tirosina de varios miembros de la familia de receptores de tirosina quinasa (RTK, por sus siglas en inglés), algunos de los cuales están involucrados en el crecimiento de tumores, la angiogénesis patológica y el avance metastásico del cáncer. Toceranib inhibió la acción de la tirosina quinasa Flk-1/KDR (receptor del factor de crecimiento del endotelio vascular, VEGFR2), receptor del valor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGFR, por sus siglas en inglés), y receptor del factor de células madre (Kit) tanto en ensayos biomédicos como en ensayos celulares. Toceranib ha demostrado tener efecto antiproliferativo sobre las células endoteliales *in vitro*. El tratamiento con toceranib puede inducir a que se detenga el ciclo celular y a la subsiguiente apoptosis en líneas de células de tumores que expresen mutaciones activadoras en el RTK de cinasa dividida, el kit c. El crecimiento de mastocitos tumorales caninos suele ser producido por mutaciones activadoras en el kit c.<sup>1,2</sup>

Se sabe que otros compuestos de la clase antiangiogénesis de agentes antineoplásicos aumentan la embrioletalidad y las anomalías fetales. Dado que la angiogénesis es un componente crucial del desarrollo embrionario y fetal, debe esperarse que la inhibición de la angiogénesis que sigue a la administración de PALLADIA produzca efectos adversos en la preñez de las perras.

#### Farmacocinética

Después de la administración intravenosa, la farmacocinética de toceranib se caracteriza por un gran volumen de distribución (>20 L/kg, lo que indica fraccionamiento en tejidos), una vida media de eliminación terminal de aproximadamente 16 horas, y una compensación de >1 L/hr/kg. En la tabla que aparece abajo se pueden apreciar los parámetros de farmacocinética de toceranib en plasma en perros Beagle sanos (entre 7.2 – 12.5 kg) con un régimen de 3.25 mg de base libre equivalente a (fbe)/kg dosis de toceranib administrada en comprimidos por vía oral cada dos días durante 2 semanas (7 dosis).

Tabla 5: Parámetros de farmacocinética

Parámetros de farmacocinética (Media ± 1SD)	Total (n=11; 6M, 5F) Dosis 1	Total (n=10; 5M, 5F) Dosis 7
Vida media de eliminación, t <sub>1/2</sub> (h)	16.4 ± 3.6	17.2 ± 3.9
Tiempo hasta máxima concentración en plasma, T <sub>max</sub> (h)	5.3 ± 1.6	6.2 ± 2.6
Máxima concentración en plasma, C <sub>max</sub> (ng/mL)	86 ± 22	109 ± 41
C <sub>min</sub> (ng/mL) <sup>a,b</sup>	12.7 ± 6.0	18.7 ± 8.3
Zona bajo la concentración en plasma curva de tiempo, AUC <sub>0-48</sub> (ng·h/mL) <sup>a</sup>	1833 ± 508	2635 ± 939

<sup>a</sup> Valor de dosis normalizada (ajustado a dosis de 3.25 mg/kg)

<sup>b</sup> C<sub>min</sub> es la concentración a las 48 h postdosis, que corresponde al intervalo de la dosis.

La biodisponibilidad oral de toceranib es de 77%. PALLADIA está fuertemente ligada a proteínas en 91% a 93%.

Debe advertirse que a pesar de la homogeneidad de los sujetos incluidos en el estudio, se observó una amplia variabilidad entre los sujetos. Independientemente de la vía de administración, se ha observado farmacocinética lineal en dosis de hasta 5 mg/kg dos veces al día. Al usar un hepatocito *in vitro* y sistema de pruebas de microsomas hepáticos, se descubrió que el isómero Z se metabolizaba al derivado de N-óxido de toceranib en perros, humanos, gatos y ratas. Aunque se observó una ligera diferencia de

género en el estudio *in vitro* (81% de conversión en perros y 56% de conversión en perras), no se observaron diferencias en la farmacocinética de toceranib *in vivo*. No se han investigado los efectos de la farmacocinética de toceranib en la insuficiencia renal, la insuficiencia hepática ni los efectos en el cruzamiento.

#### Eficacia:

La eficacia y seguridad de los comprimidos orales de PALLADIA para el tratamiento de los mastocitos tumorales se evaluó en un estudio clínico de campo, multicéntrico, aleatorizado, de doble máscara controlado por placebo. El propósito del estudio era evaluar la eficacia y seguridad de PALLADIA en el tratamiento de los mastocitos tumorales en perros que sufrían una enfermedad recurrente y medible después de cirugía, y evaluar la respuesta objetiva (respuesta completa o parcial). Se comparó el tratamiento con PALLADIA al tratamiento con placebo mediante tasas de respuesta al final de la fase de enmascaramiento de 6 semanas. Se determinaron las tasas de respuesta usando las pautas de Criterios de evaluación de respuestas de tumores sólidos del Instituto Nacional del Cáncer de EE. UU., modificado específicamente para evaluar mastocitos tumorales caninos.

Se asignaron ciento cincuenta y tres perros al azar al tratamiento con 3.25 mg/kg de PALLADIA (n = 88) o de placebo (n = 65) por vía oral cada dos días durante 6 semanas, o hasta que se produjera un avance de la enfermedad o se abandonara el estudio por cualquier otra causa. Se desenmascaró el tratamiento en el momento en que se constataba un avance de la enfermedad: a los perros que tomaban placebo se les ofreció pasar a PALLADIA de etiqueta abierta; a los perros que tomaban PALLADIA se los retiró del estudio. Se exigía que los perros presentaran mastocitos tumorales cutáneos grado II o III de Patnaik, recurrentes con o sin compromiso de ganglios linfáticos regionales. Por lo menos un tumor debía tener un mínimo de 20 mm de diámetro. Los perros tenían un límite de 1 protocolo de radiación terminado y un límite de 1 régimen previo de quimioterapia sistémica. Se excluyó a los perros con evidencias de mastocitos tumorales sistémicos. No se permitió tratamiento con corticosteroides sistémicos durante el estudio o en el lapso de 14 días previos al inicio del estudio. Si se los necesitaba para manejar las reacciones adversas, se indicaron interrupciones de la dosis (suspensión de PALLADIA por hasta 2 semanas) o se redujo la dosis hasta a 2.2 mg/kg.

El análisis de eficacia mostró una ventaja significativamente estadística de PALLADIA sobre el placebo en el criterio de valoración de la eficacia de respuesta objetiva al final de la fase de enmascaramiento de seis semanas. La respuesta objetiva es la respuesta total + la respuesta parcial. La respuesta parcial es una disminución de ≥ 30% en la suma del mayor diámetro de lesiones objetivo, tomando como referencia la suma del valor inicial, el avance cero de las lesiones no objetivo y el aspecto de las nuevas lesiones.

#### Mastocitos tumorales – Resultados del criterio de valoración de la eficacia primaria

Parámetro de eficacia	Placebo (n = 63)	PALLADIA (n = 86)	Valor P
Respuesta objetiva Tasa*	7.9%	37.2%	< 0.001

\* La diferencia de la tasa de respuesta objetiva entre grupos no se relacionó significativamente con la carga del tumor (presencia vs. ausencia de afección de nodos linfáticos) o grado de tumor (P > 0.05).

Durante el estudio se administró PALLADIA concomitantemente con otros medicamentos, como antimicrobianos, bloqueadores de receptor H-2, antihistamínicos, antieméticos, drogas antiinflamatorias no esteroideas, medicamentos antiúlcera de acción local, opiáceos modificadores de la motilidad gastrointestinal, opioides, vacunas, antihelmínticos, antiparasitarios y preparaciones corticosteroides tópicos/oférmicas/óticas. Solo durante la fase de etiqueta abierta, 5 perros recibieron un breve tratamiento con corticosteroides de acción breve.

#### Seguridad animal:

En el estudio objetivo de seguridad animal que se presenta más abajo, PALLADIA demostró tener un estrecho margen de seguridad: se debe supervisar a los perros tratados con PALLADIA en busca de reacciones adversas que podrían indicar que se debe ajustar la dosis. Dos perros en el grupo de 6 mg/kg fueron sacrificados por toxicidad clínica en los días 23 y 27 del estudio, respectivamente.

Se administró toceranib por vía oral a 20 machos y 20 hembras adultas de la raza Beagle (aproximadamente 2 años de edad) en dosis de 0 mg/kg (placebo, 12 perros), 2 mg/kg (0.5X, 8 perros), 4 mg/kg (1X, 12 perros) o 6 mg/kg (1.5X, 8 perros) una vez cada dos días durante 13 semanas consecutivas sin interrupción de la dosis. Toceranib causó pérdida de peso, disminución en el consumo de alimentos y cambios pancreáticos, gonadales, adrenales, musculares y hematopoyéticos.

El consumo de alimentos disminuyó en el grupo de 6 mg/kg comparado con el grupo de placebo, y la mayor diferencia en las medias se presentó el día 35. Se registró disminución del peso corporal en el grupo de 4 mg/kg el día 31 y en el grupo de 6 mg/kg el día 15 comparado con placebo, y dicha disminución continuó a lo largo del estudio. La cojera relacionada con la dosis, que se observó casi exclusivamente en las extremidades traseras, y el dolor de las extremidades fueron mayores en todos los grupos de tratamiento comparados con el grupo de placebo, y el grupo de 6 mg/kg demostró la mayor incidencia. Se apreciaron rigidez y debilidad casi exclusivamente en el grupo de 6 mg/kg. Se observó enrojecimiento de la mucosa oral en todos los grupos de tratamiento. Un perro del grupo de 4 mg/kg presentó úlceras orales, y un perro del grupo de 6 mg/kg presentó úlceras en la piel, en ambos casos con infecciones bacterianas. También se observó la presencia de diarrea y heces blandas en los cuatro grupos.

Los análisis de hematología mostraron disminución en los recuentos de hematocrito, hemoglobina y eritrocitos y disminución en el recuento de reticulocitos en los grupos de

4 y 6 mg/kg, que tendieron a recuperarse lo suficiente para limitar la ulterior disminución en el recuento de eritrocitos. El recuento de glóbulos blancos fue considerablemente inferior en todo el estudio, en todos los grupos tratados, comparado con el correspondiente al placebo, primordialmente debido a una disminución de neutrófilos. Los linfocitos disminuyeron en menor medida, especialmente a baja dosis. Los eosinófilos y los basófilos mostraron disminuciones persistentes y significativas. Los monocitos no se vieron afectados.

Los recuentos de plaquetas aumentaron ligeramente en los grupos de 4 y 6 mg/kg. Se observaron aumentos en el fibrinógeno en los grupos de 4 y 6 mg/kg.

Se registraron aumentos en las concentraciones de aspartato aminotransferasa, creatinquinasa y fósforo sérico en los grupos de 4 y 6 mg/kg. Se apreciaron aumentos en las fosfatasa alcalina en el grupo de 6 mg/kg. También se observó un aumento de la amilasa en un perro en cada uno de los grupos de tratamiento. Se observó un aumento del potasio sérico en un perro del grupo de 6 mg/kg. Se observaron aumentos en la deshidrogenasa láctica y las globulinas en el grupo de 6 mg/kg.

Hubo cambios microscópicos relacionados con el tratamiento que incluyeron una reducción leve a pronunciada en la celularidad de la médula ósea del esternón y el fémur. Se presentó leve hematopoyesis extramedular, particularmente eritropoyesis, en el bazo. En el páncreas se pudo apreciar desgranulación de las células acinares leve a moderada relacionada con la dosis, caracterizada por pérdida difusa de gránulos de zimógeno. En las glándulas suprarrenales se observó congestión o hemorragia cortical mínima en todas las dosis, sugestiva de una probable relación con la dosis. Se observó vacuolación suprarrenal cortical con escasa frecuencia en todos los grupos. También se apreciaron cambios relacionados con la dosis en los órganos reproductivos de ambos sexos. Los machos mostraban drástica disminución de las células germinales, vacuolación tubular y reducciones en el número de espermatozoides maduros. En las hembras, los ovarios mostraban una reducida incidencia de cuerpos lúteos maduros o en regresión y un aumento en la incidencia de folículos pequeños.

Dos perros en el grupo de 6 mg/kg fueron sacrificados por toxicidad clínica en los días 23 y 27 del estudio, respectivamente. Al inicio del síndrome terminal se observó como una significativa reducción en la ingestión de alimentos y la presencia de melena. En los siguientes 9 días avanzó la reducción en la ingestión de alimentos hasta alcanzar niveles de anorexia casi total y se presentó hematoquecia. También se observó pérdida de peso, letargo, cojera de las extremidades traseras y debilidad. Los siguientes resultados de patología clínica coinciden con los cambios observados en otros perros en el grupo de 6 mg/kg, así como con cambios debidos a las condiciones de debilidad de los perros inmediatamente antes de sacrificarlos. Ambos perros registraron aumentos en las proteínas totales, las globulinas, el fósforo, el colesterol, los triglicéridos y el fibrinógeno. Un perro presentó pancitopenia, disminución del hematocrito, la hemoglobina, los reticulocitos, la albúmina y el PT y un aumento de las bandas. También se presentó hematuria. El otro perro también sufrió una disminución de los linfocitos, los eosinófilos, el cloro y el sodio y un aumento del recuento de glóbulos rojos, el hematocrito, la hemoglobina, las plaquetas, la fosfatasa alcalina, la amilasa, la creatinina, el BUN, el magnesio, el potasio y la bilirrubina total. El perfil de coagulación mostró una disminución de PT y un aumento de PTT en ambos perros. Estos perros mostraron depleción linfocítica en ganglios linfáticos, el timo y los tejidos linfáticos relacionados con el tracto gastrointestinal, y lesiones gastrointestinales leves a pronunciadas además de los resultados microscópicos descritos en animales sobrevivientes al final del estudio. Ambos perros presentaron lesiones en el tracto gastrointestinal, en los riñones, el páncreas, la glándula pituitaria y las glándulas suprarrenales.

**Condiciones de almacenamiento:** Guardar a temperatura ambiente controlada de 20 a 25° C (68° a 77° F).

**Forma de presentación:** Los comprimidos de PALLADIA contienen 10 mg, 15 mg o 50 mg de toceranib en forma de fosfato de toceranib, por comprimido. Los comprimidos se envasan en frascos de 30 unidades. Cada comprimido viene marcado con su potencia correspondiente por un lado y con el logo de Pfizer por el otro.

#### Referencias:

- London CA, Hannah AL, Zadovskaya R, et al. Phase I Dose-Escalating Study of SU11654, a Small Molecule Receptor Tyrosine Kinase Inhibitor, in Dogs with Spontaneous Malignancies. *Clinical Cancer Research* 9(7):2755-2768; 2003
- Pryer NK, Lee LB, Zadovskaya R, et al. Proof of Target for SU11654: Inhibition of KIT phosphorylation in Canine Mast Cell Tumors. *Clinical Cancer Research* 9(15):5729-5734; 2003
- <http://ctep.cancer.gov/protocolDevelopment/>

NADA#141-295, Aprobado por la FDA



Hecho en Italia

#### Distribuye

Pharmacia & Upjohn Company  
División de Pfizer, Inc  
New York, NY 10017

Publicado el 31 de marzo de 2009

Este resumen ofrece información importante acerca de PALLADIA. Debe leer esta información antes de empezar a darle PALLADIA a su perro y revisarlo cada vez que se vuelva a surtir del medicamento, pues podría haber información nueva. Esta hoja se ofrece solo como un resumen y no sustituye las instrucciones de su veterinario. Consulte a su veterinario si no comprende alguna parte de esta información o si desea saber más sobre PALLADIA.

#### ¿Qué es PALLADIA?

- ⊙ PALLADIA, un inhibidor de la tirosina quinasa, es un medicamento que se usa para tratar los mastocitos tumorales, una forma común de cáncer que afecta a los perros.
- ⊙ PALLADIA funciona de dos modos distintos:
  - Mata las células de los tumores.
  - Suspende el suministro de sangre a los tumores.
- ⊙ Su veterinario ha decidido que PALLADIA debe formar parte del plan de tratamiento de los mastocitos tumorales de su perro. Otros tipos de tratamiento, como la cirugía, los tratamientos con medicamentos o la radiación pueden también incluirse en este plan. Asegúrese de consultar a su veterinario sobre todos los aspectos del plan de tratamiento de su perro.

#### ¿Qué debo informarle a mi veterinario sobre mi perro antes de administrarle PALLADIA?

- ⊙ Infórmele a su veterinario sobre todos los otros medicamentos que su mascota esté tomando, incluidos: los medicamentos de venta con receta y de venta libre, los medicamentos para el gusano del corazón (dirofilaria), las pulgas y garrapatas, las vitaminas y suplementos, incluidos los medicamentos a base de hierbas.
- ⊙ Infórmele a su veterinario si su perra está preñada, amamantando cachorros o si piensa usarla para cría.

#### ¿Cómo le administro PALLADIA a mi perro?

- ⊙ PALLADIA debe administrarse por boca (oralmente).
- ⊙ PALLADIA puede venir oculta dentro de una golosina para mascotas. Asegúrese de que su perro se trague todo el comprimido.
- ⊙ Siga las instrucciones de su veterinario sobre la cantidad y la frecuencia para administrar PALLADIA.
- ⊙ Lea la sección de **Instrucciones de manipulación** que aparecen abajo para administrar PALLADIA de modo seguro a su perro.

#### ¿De qué modo afecta PALLADIA a mi perro?

- ⊙ PALLADIA puede contribuir a reducir el tamaño del tumor de su perro. Como otros tratamientos para el cáncer, puede ser difícil predecir si el tumor de su perro responderá a PALLADIA, y si responde, por cuánto tiempo responderá a PALLADIA. Su veterinario debe hacer exámenes de modo regular para determinar si su perro está respondiendo del modo esperado, y para decidir si su perro debe seguir tomando PALLADIA.

#### ¿Cuáles son los posibles efectos colaterales de PALLADIA?

- ⊙ Como todos los medicamentos, PALLADIA podría provocar efectos colaterales, aun en la dosis indicada. Podrían presentarse efectos colaterales con o sin advertencia previa, y en algunas situaciones podría sobrevenir la muerte.
  - Entre los efectos colaterales más comunes que pueden presentarse con PALLADIA se cuentan diarrea, disminución o pérdida del apetito, cojera, pérdida de peso y sangre en las heces.
- ⊙ **Suspenda PALLADIA inmediatamente y comuníquese con su veterinario si nota cualquiera de los siguientes cambios en su perro:**
  - Rechaza los alimentos
  - Vomita o defeca heces aguadas (diarrea), especialmente si sucede más de dos veces en 24 horas
  - Defeca heces muy oscuras
  - Vomita o defeca con sangre de color rojo brillante
  - Presenta lesiones o sangrado sin explicación alguna
  - O si su perro presenta otros cambios que le preocupen
- ⊙ Podrían presentarse otros efectos colaterales. Para obtener una lista más completa, consulte a su

veterinario.

#### **Instrucciones de manipulación**

##### ¿Qué debo saber para manipular PALLADIA con seguridad?

- Como PALLADIA es un medicamento contra el cáncer, debe tomarse especial cuidado al manipular los comprimidos, al darle el medicamento a su perro y al limpiar sus desperdicios.
- ⊙ **PALLADIA no ha sido concebido para usarla con humanos.**
  - ⊙ **Debe mantener PALLADIA en lugar seguro fuera del alcance de los niños.**
  - ⊙ **Los niños no deben tener contacto alguno con PALLADIA. Mantenga a los niños alejados de las heces, orina o vómitos de perros tratados con PALLADIA.**
  - ⊙ **Si está embarazada, si está amamantando o puede quedar embarazada y decide darle PALLADIA a su perro, debe ser especialmente cuidadosa y seguir las instrucciones de manipulación que se ofrecen abajo.**
  - ⊙ **PALLADIA evita la formación de nuevos vasos sanguíneos en los tumores. Del mismo modo, PALLADIA podría afectar la formación de vasos sanguíneos en el feto en desarrollo y podría perjudicar a un bebé no nacido (es decir, podría causar defectos congénitos). En el caso de las mujeres embarazadas, la ingestión accidental de PALLADIA podría provocar efectos adversos en el embarazo.**
  - ⊙ **Si usted o algún miembro de su familia ingieren PALLADIA accidentalmente, acuda inmediatamente al médico. Es importante mostrarle al médico una copia de las instrucciones de uso o la etiqueta. En caso de ingestión accidental de PALLADIA por humanos, podría presentarse malestar gastrointestinal, incluidos vómitos y diarrea.**

##### **Las siguientes instrucciones de manejo pueden contribuir a reducir su exposición o la de los otros miembros de su hogar al ingrediente activo de PALLADIA:**

- ⊙ Quien le administre PALLADIA a su perro debe lavarse las manos después de manipular los comprimidos.
- ⊙ Cuando usted u otras personas manipulen los comprimidos:
  - No rompa ni quiebre los comprimidos para evitar que se dañe la película protectora.
  - Debe darle los comprimidos de PALLADIA a su perro inmediatamente después que los saque del frasco.
  - Deben usarse guantes protectores al manipular comprimidos rotos o húmedos. Si su perro escupe el comprimido de PALLADIA, el comprimido estará húmedo y debe manipularlo con guantes protectores.
  - Si el comprimido de PALLADIA viene “oculto” en un alimento, asegúrese de que su perro se tome toda la dosis. Esto reducirá la posibilidad de que se exponga a los niños o a otros miembros del hogar a PALLADIA.
- ⊙ Limpieza de los desperdicios de su perro:
  - Como PALLADIA está presente en las heces, la orina y el vómito de los perros en tratamiento, debe usar guantes protectores para limpiar los desperdicios de su perro cuando lo estén tratando con PALLADIA.
  - Mientras su perro esté en tratamiento con PALLADIA, coloque las heces o el vómito y todas las toallitas desechables que use para limpiar los desperdicios en una bolsa plástica muy bien cerrada y deshágase de ella como parte de los desperdicios generales del hogar. Esto reducirá la posibilidad de que se exponga a las demás personas al contacto con la basura.
  - No debe lavar artículos sucios de heces, orina o vómitos de su perro en la lavandería.

Esta hoja de información al cliente ofrece la información más importante acerca de PALLADIA. Para obtener más información acerca de PALLADIA, consulte a su veterinario.

Si sospecha que se ha presentado una reacción adversa y desea reportarla, llame a Pfizer Animal Health at 1-800-366-5288.

Hecho en Italia  
Distribuye Pharmacia & Upjohn Company  
División de Pfizer Inc, Nueva York, NY 10017

Publicado el 31 de marzo de 2009