

**FOGLIETTO ILLUSTRATIVO:**  
**Palladia 10 mg compresse rivestite con film per cani**  
**Palladia 15 mg compresse rivestite con film per cani**  
**Palladia 50 mg compresse rivestite con film per cani**

**1. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO E DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALLA PRODUZIONE RESPONSABILE DEL RILASCIO DEI LOTTI DI FABBRICAZIONE, SE DIVERSI**

Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio:

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

Produttore responsabile del rilascio dei lotti di fabbricazione:

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

**2. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE VETERINARIO**

Palladia 10 mg compresse rivestite con film per cani  
Palladia 15 mg compresse rivestite con film per cani  
Palladia 50 mg compresse rivestite con film per cani  
toceranib

**3. INDICAZIONE DEL(I) PRINCIPIO(I) ATTIVO(I) E DEGLI ALTRI INGREDIENTI**

Ogni compressa rivestita con film contiene toceranib fosfato, equivalente a 10 mg, 15 mg o 50 mg di toceranib come principio attivo.

Ogni compressa contiene anche lattosio monoidrato, cellulosa microcristallina, magnesio stearato, silice colloidale anidra e crospovidone.

Palladia è disponibile in compresse rotonde rivestite con film colorato che riduce il rischio di contatto con il principio attivo ed aiuta a riconoscere la corretta concentrazione della compressa:

Palladia 10 mg: azzurro  
Palladia 15 mg: arancione  
Palladia 50 mg: rosso

**4. INDICAZIONE(I)**

Trattamento dei mastocitomi cutanei non resecabili di grado II (grado intermedio) o grado III (grado elevato) di Patnaik, recidivanti.

## **5. CONTROINDICAZIONI**

Non impiegare in cagne gravide o in allattamento o in cani destinati alla riproduzione.

Non usare in casi di ipersensibilità al principio attivo o ad uno degli eccipienti.

Non usare nei cani di età inferiore ai 2 anni o di peso corporeo inferiore ai 3 kg.

Non usare nei cani con sanguinamento gastrico. Il tuo medico veterinario ti informerà se ciò riguarda il tuo cane.

## **6. REAZIONI AVVERSE**

I risultati di uno studio clinico sul campo con 151 cani, gruppo di trattamento e gruppo trattato con placebo, hanno evidenziato che i segni clinici della malattia (mastocitoma) e le reazioni avverse correlate al trattamento sono molto simili.

Alcune reazioni avverse molto comuni (più di 1 su 10 animali trattati manifesta reazioni avverse) associate al trattamento con Palladia compresse sono perdita di peso, diarrea, neutropenia (ridotto numero di globuli bianchi), sangue nelle feci / diarrea emorragica / sanguinamento gastrointestinale, anoressia, letargia, vomito; zoppie / alterazioni muscolo-scheletriche, disidratazione, dermatite, prurito (irritazione della pelle / grattamento); aumento di alanina aminotransferasi, trombocitopenia, diminuzione di albumina, riduzione dell'ematocrito.

Altre reazioni avverse che si notano comunemente (più di 1 ma meno di 10 animali su 100 animali trattati), possono avere gravi effetti come vomito, diarrea, anoressia, letargia, disidratazione, necrosi cutanea, febbre, sangue nelle feci / diarrea emorragica / sanguinamento gastrointestinale e ulcere, nausea, setticemia, perdita di peso, aumento di alanina aminotransferasi e riduzione dell'ematocrito.

Sono notati comunemente, ma con effetti meno gravi, anche dolore localizzato o generalizzato, nausea, flatulenza, tachipnea, polidipsia, febbre, infezioni dell'apparato urinario, aumento di bilirubina, aumento di creatinina. Alcuni cani possono mostrare anche una perdita di colore intorno al naso, un cambio nel colore del mantello che appare più chiaro e inoltre possono perdere il pelo.

Le seguenti reazioni avverse sono non comuni (più di 1 ma meno di 10 animali su 1.000 animali trattati):

- Zoppie/alterazioni muscolo-scheletriche gravi.
- Grave shock circolatorio.
- Si sono verificati due decessi probabilmente correlati al farmaco. In un cane, i reperti patologici hanno evidenziato trombosi vascolare con coagulazione intravasale disseminata (CID) e pancreatite. L'altro cane è deceduto in seguito a perforazione gastrica.
- Si sono verificati altri due decessi; comunque, non è stato possibile stabilire una correlazione con il trattamento.
- Due cani hanno mostrato epistassi che non era associata a trombocitopenia. Un altro cane ha mostrato epistassi con concomitante coagulazione intravasale disseminata.
- Tre cani hanno mostrato attività di tipo convulsivo; comunque, non è stato possibile stabilire una correlazione con il trattamento.

Se dovessero manifestarsi effetti collaterali, anche quelli che non sono già menzionati in questo foglietto illustrativo o si ritiene che il medicinale non abbia funzionato, si prega di informarne il medico veterinario.

## **7. SPECIE DI DESTINAZIONE**

Cani



## **8. POSOLOGIA PER CIASCUNA SPECIE, VIA(E) E MODALITÀ DI SOMMINISTRAZIONE**

Per uso orale.

La dose iniziale è pari a circa 3,25 mg / kg di peso corporeo, somministrata a giorni alterni (vedere la tabella Dosaggio per ulteriori dettagli).

Il numero di compresse da somministrare al cane può essere modificato dal medico veterinario per gestire eventuali effetti collaterali. Pertanto, rispettare la dose prescritta dal medico veterinario, anche se dovesse essere differente da quella indicata nella tabella dosaggio.

La dose somministrata deve essere calcolata in base alle valutazioni del medico veterinario, da effettuarsi una volta alla settimana per le prime sei settimane e, successivamente, ogni sei settimane.

La durata del trattamento dipende dalla risposta al trattamento. Il trattamento deve proseguire in caso di malattia stabile, o di risposta parziale o completa, purché il prodotto sia sufficientemente ben tollerato. In caso di progressione del tumore, è improbabile che il trattamento abbia successo e deve essere rivalutato.

**TABELLA DOSAGGIO: COMPRESSE DI PALLADIA A 3,25 mg/kg DI PESO CORPOREO**

Peso corporeo del cane (kg)	Numero di compresse				
	10 mg (azzurro)		15 mg (arancione)		50 mg (rosso)
5,0* – 5,3			1		
5,4 – 6,9	2				
7,0 – 8,4	1	più	1		
8,5 – 10,0			2		
10,1 – 11,5	2	più	1		
11,6 – 13,0	1	più	2		
13,1 – 14,6			3		
14,7 – 16,1					1
16,2 – 17,6	1	più	3		
17,7 – 19,2	1			più	1
19,3 – 20,7			1	più	1
20,8 – 23,0	2			più	1
23,1 – 26,9			2	più	1
27,0 – 29,9			3	più	1
30,0 – 32,3					2
32,4 – 34,6	1			più	2
34,7 – 36,1			1	più	2
36,2 – 38,4	2			più	2
38,5 – 43,0			2	più	2
43,1 – 47,6					3
47,7 – 49,9	1			più	3
50,0 – 51,5			1	più	3
51,6 – 53,8	2			più	3
53,9 – 58,4			2	più	3
58,5 – 63,0*					4

\* calcolare il numero di compresse necessarie per cani di peso corporeo inferiore a 5,0 kg o superiore a 63 kg in base al dosaggio di 3,25 mg/kg.

## **9. AVVERTENZE PER UNA CORRETTA SOMMINISTRAZIONE**

Le compresse possono essere somministrate con il cibo o a stomaco vuoto.

Le compresse devono essere somministrate intere e non devono essere divise, spezzate o sbriciolate. Eliminare la compressa se il cane, dopo averla masticata, dovesse rigurgitarla. Per ottenere la dose corretta, può essere necessario combinare compresse di differente dosaggio (“colore”) come indicato nella tabella.

Se si salta una dose, la successiva deve essere somministrata come prescritto. Non aumentare o raddoppiare la dose. Se è stato somministrato un quantitativo di compresse superiore a quanto prescritto, contattare il proprio medico veterinario.

Osservare attentamente il cane dopo la somministrazione per assicurarsi che ciascuna compressa venga inghiottita.

Esistono alcuni medicinali che non devono essere dati al cane durante il trattamento perché insieme possono causare gravi reazioni avverse. Informa il tuo medico veterinario di tutti i medicinali, inclusi quelli da banco senza obbligo di prescrizione, che intendi somministrare al tuo cane.

Non sono disponibili informazioni relative alla potenziale resistenza crociata con altri prodotti citostatici.

## **10. TEMPO(I) DI ATTESA**

Non pertinente.

## **11. PARTICOLARI PRECAUZIONI PER LA CONSERVAZIONE**

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

Non usare questo medicinale veterinario dopo la data di scadenza riportata sulla scatola dopo “SCAD”. Questo medicinale veterinario non richiede alcuna condizione particolare di conservazione.

## **12. AVVERTENZA(E) SPECIALE(I)**

Avvertenze speciali per ciascuna specie di destinazione:

Per tutti i mastocitomi trattabili chirurgicamente, l'approccio chirurgico è il trattamento di prima scelta.

Precauzioni speciali per l'impiego negli animali:

I cani vanno attentamente monitorati. Può essere necessaria la riduzione della dose e/o la sospensione del farmaco per gestire gli effetti avversi. Il trattamento deve essere valutato settimanalmente per le prime sei settimane e poi ogni sei settimane o ad intervalli ritenuti appropriati dal medico veterinario. Il tuo medico veterinario potrebbe avere la necessità di prelevare un campione di sangue e di urine del tuo cane per eseguire gli opportuni controlli.

- Interrompere immediatamente il trattamento con Palladia e contattare il tuo medico veterinario se dovesse manifestarsi una delle seguenti alterazioni nel tuo cane:
  - ✓ Rifiuto di mangiare
  - ✓ Vomito o feci acquose (diarrea), specialmente se più frequente di 2 volte nelle 24 ore
  - ✓ Feci nere catramose
  - ✓ Sangue rosso vivo nel vomito o nelle feci
  - ✓ Ecchimosi inspiegabili o sanguinamenti
  - ✓ O se il tuo cane mostra altre alterazioni che ti preoccupano

Il trattamento deve essere sospeso definitivamente se gravi eventi avversi ricorrono o persistono malgrado una appropriata terapia di supporto e la riduzione della dose.

Precauzioni speciali che devono essere adottate dalla persona che somministra il medicinale veterinario agli animali:

- I bambini non devono venire a contatto con Palladia. Tenere i bambini lontano da feci, urine o vomito dei cani trattati.
- Se sei una donna in gravidanza, non devi somministrare Palladia di routine; comunque, se decidi di dare queste compresse al tuo cane, devi prestare particolare attenzione e seguire le procedure di manipolazione del prodotto sotto descritte.

- In caso di ingestione accidentale di Palladia (deglutito o mangiato) da parte tua o di un membro della famiglia consultare immediatamente un medico. E' importante mostrare al medico una copia di questo foglietto illustrativo. In caso di ingestione accidentale di Palladia si possono manifestare disturbi gastrici, incluso vomito o diarrea.

Le seguenti procedure di manipolazione del prodotto aiutano a ridurre la tua esposizione e quella degli altri membri della tua famiglia al principio attivo contenuto in Palladia:

- Chiunque della famiglia somministri Palladia al cane deve sempre lavarsi le mani dopo avere manipolato le compresse.
- Durante la manipolazione delle compresse:
  - ✓ Non spezzare o sbriciolare le compresse.
  - ✓ Le compresse di Palladia devono essere somministrate al cane immediatamente dopo essere state tolte dal blister e non devono essere lasciate in giro dove possono essere prese o ingoiate dai bambini.
  - ✓ Il blister deve essere sempre riposto nella scatola di cartone dopo che una o più compresse sono state prelevate.
  - ✓ Se la compressa di Palladia è "nascosta" nel cibo, assicurarsi che il cane assuma la dose intera. Questo ridurrà il rischio di contatto accidentale con Palladia per bambini o altri membri della casa.

#### Gravidanza, allattamento e fertilità:

Non impiegare in cagne gravide o in allattamento o in cani destinati alla riproduzione (vedere paragrafo 5). Altri principi attivi appartenenti alla classe degli antiangiogenici degli agenti antineoplastici sono noti per aumentare la mortalità embrionale e le anomalie fetali. Considerato che l'angiogenesi è una componente critica dello sviluppo embrionale e fetale, ci si deve aspettare che l'inibizione dell'angiogenesi, conseguente alla somministrazione di Palladia, comporti reazioni avverse sulla gravidanza nella cagna.

#### Interazione con altri medicinali veterinari ed altre forme d'interazione:

Non sono stati eseguiti studi di interazione con il toceranib. Non sono disponibili informazioni relative alla potenziale resistenza crociata con altri prodotti citostatici.

Poichè il toceranib è eliminato probabilmente in larga parte tramite il metabolismo epatico, l'associazione con altri farmaci in grado di stimolare o inibire gli enzimi epatici deve essere impiegata con cautela.

Non è noto in quale misura il toceranib possa influire sulla eliminazione di altri farmaci.

Utilizzare con cautela i farmaci antinfiammatori non steroidei in associazione con Palladia a causa dell'aumentato rischio di ulcera o perforazione gastrointestinale.

#### Sovradosaggio (sintomi, procedure d'emergenza, antidoti):

Segni di sovradosaggio sono stati osservati in uno studio di tossicità condotto su cani adulti, sani, di razza Beagle trattati con singola somministrazione di 2 mg/kg, 4 mg/kg o 6 mg/kg di toceranib a giorni alterni per 13 settimane consecutive senza interruzione. Il toceranib è stato ben tollerato alla dose di 2 mg/kg, mentre si sono notate reazioni avverse in alcuni cani trattati con 4 mg/kg.

I cani del gruppo 6 mg/kg a giorni alterni hanno manifestato i maggiori effetti avversi che includevano ridotta assunzione di alimento e perdita di peso. Sporadici episodi di zoppia, rigidità, debolezza e dolore agli arti correlati alla dose si sono risolti senza trattamento. Anemia, neutropenia ed eosinopenia erano dose-correlati. Due cani (6 mg/kg) sono stati sottoposti ad eutanasia dopo circa 3 settimane a causa di tossicità clinica correlata al trattamento, iniziata con una ridotta assunzione di alimento e melena e culminata in anoressia, perdita di peso ed ematochezia.

I principali organi bersaglio di tossicità sono stati il tratto gastrointestinale, il midollo osseo, le gonadi ed il sistema muscolo-scheletrico.

In caso di reazioni avverse successive ad un sovradosaggio, il trattamento deve essere sospeso fino alla loro risoluzione e quindi ripreso alla posologia terapeutica consigliata.

### **13. PRECAUZIONI PARTICOLARI DA PRENDERE PER LO SMALTIMENTO DEL PRODOTTO NON UTILIZZATO O DEGLI EVENTUALI RIFIUTI**

Chiedere al proprio medico veterinario come fare per smaltire i medicinali di cui non si ha più bisogno. Queste misure servono a proteggere l'ambiente.

### **14. DATA DELL'ULTIMA REVISIONE DEL FOGLIETTO ILLUSTRATIVO**

Tutte le informazioni su questo medicinale veterinario si trovano sul sito Web dell'Agenzia Europea per i Medicinali (<http://www.ema.europa.eu/>).

### **15. ALTRE INFORMAZIONI**

Scatola di cartone con quattro blister alluminio-PVC a prova di bambino.  
Ogni blister contiene 5 compresse.

Queste compresse sono disponibili in tre differenti dosaggi.

E' possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

#### **Informazioni speciali per il medico veterinario**

I cani vanno attentamente monitorati. Può essere necessaria la riduzione della dose e/o la sospensione del farmaco per gestire gli effetti avversi. Il trattamento deve essere valutato settimanalmente per le prime sei settimane e poi ogni sei settimane o ad intervalli ritenuti appropriati dal medico veterinario. Le valutazioni devono includere un esame dei segni clinici riferiti dal proprietario dell'animale.

Per un uso corretto della tabella per l'adattamento della dose, si suggerisce di effettuare la conta completa delle cellule ematiche, un profilo biochimico sierologico e l'analisi delle urine prima di iniziare il trattamento e circa un mese dopo l'inizio del trattamento; in seguito gli esami vanno ripetuti ad intervalli di circa sei settimane o come stabilito dal medico veterinario. Il monitoraggio periodico delle variabili di laboratorio deve essere completato considerando i segni clinici, la condizione dell'animale e i risultati delle variabili di laboratorio alle visite precedenti.

La sicurezza di Palladia è stata valutata nei cani con mastocitoma con i seguenti valori:

- Conta neutrofila assoluta >1500/microlitro
- Ematocrito >25%
- Conta piastrinica >75.000/microlitro
- ALT o AST <3 volte il limite superiore dell'intervallo di normalità
- Bilirubina <1,25 volte il limite superiore dell'intervallo di normalità
- Creatinina <2,5 mg/dl
- Azoto ureico del sangue <1,5 volte il limite superiore dell'intervallo di normalità

Palladia può provocare disfunzione vascolare, che può esitare in edema e tromboembolismo, incluso il tromboembolismo polmonare. Interrompere il trattamento fino alla normalizzazione dei segni clinici e degli esami di laboratorio. Prima della chirurgia, interrompere il trattamento per almeno 3 giorni al fine di garantire l'omeostasi vascolare.

In caso di mastocitosi sistemica, istituire una terapia preventiva standard (ad es., bloccanti H-1 e H-2) prima di iniziare la somministrazione di Palladia per evitare o ridurre una degranulazione clinicamente significativa dei mastociti ed i conseguenti effetti collaterali sistemici potenzialmente gravi.

La somministrazione di Palladia è stata associata a diarrea o sanguinamento gastrointestinale che possono essere gravi e richiedere un trattamento immediato. In base alla gravità dei segni clinici può rendersi necessaria la sospensione del farmaco o la riduzione della dose.

In rari casi, nei cani trattati con Palladia si sono verificate gravi e talvolta fatali complicazioni gastrointestinali, inclusa la perforazione gastrointestinale. In caso di sospetta ulcera gastrointestinale, dovuta o no a Palladia o alla degranulazione del mastocitoma, interrompere la somministrazione di Palladia ed effettuare una terapia adeguata.

Il toceranib è metabolizzato a livello epatico e, in assenza di studi sugli effetti dell'insufficienza renale o epatica, deve essere impiegato con cautela nei cani affetti da malattie epatiche.

Il trattamento deve essere sospeso definitivamente se gravi eventi avversi ricorrono o persistono malgrado una appropriata terapia di sostegno e la riduzione della dose come indicato nella seguente tabella.

<b>Adattamento della dose in base ai segni clinici / Patologia</b>	
<b>Segni clinici / patologia</b>	<b>Adattamento della dose*</b>
<b>Anoressia</b>	
<50% consumo di alimento $\geq 2$ giorni	Sospendere il trattamento e modificare la dieta $\pm$ terapia di supporto fino ad un miglioramento del consumo di alimento, poi ridurre la dose di 0,5 mg/kg
<b>Diarrea</b>	
<4 scariche di feci acquose/giorno per <2 giorni o feci molli	Mantenere invariata la dose ed istituire una terapia di supporto
>4 scariche di feci acquose/giorno o $\geq 2$ giorni	Sospendere il trattamento fino alla emissione di feci ben formate ed istituire una terapia di supporto, poi ridurre la dose di 0,5 mg/kg
<b>Sanguinamento Gastrointestinale</b>	
Sangue vivo nelle feci o melena per >2 giorni o emorragia conclamata o coaguli nelle feci	Sospendere il trattamento ed istituire una terapia di supporto fino alla risoluzione di tutti i segni clinici di sangue nelle feci, poi ridurre la dose di 0,5 mg/kg
<b>Ipoalbuminemia (albumina)</b>	
Albumina <1,5 g/dl	Sospendere il trattamento fino a valori >1,5 g/dl e segni clinici normali, poi ridurre la dose di 0,5 mg/kg
<b>Neutropenia (conta neutrofila)</b>	
>1000/ $\mu$ l	Mantenere invariata la dose
$\leq 1000/\mu$ l o febbre neutropenica o infezione	Sospendere il trattamento fino a valori >1000/ $\mu$ l e segni clinici normali, poi ridurre la dose di 0,5 mg/kg
<b>Anemia (ematocrito)</b>	
>26%	Mantenere invariata la dose
$\leq 26\%$	Sospendere il trattamento fino a valori >26%, poi ridurre la dose di 0,5 mg/kg
<b>Tossicità Epatica (ALT, AST)</b>	
>1-3 volte il limite superiore dell'intervallo di normalità	Mantenere invariata la dose; interrompere eventuali medicinali epatotossici
>3 volte il limite superiore dell'intervallo di normalità	Sospendere il trattamento fino a valori $\leq 3$ volte il limite superiore dell'intervallo di normalità, interrompere eventuali medicinali epatotossici, poi ridurre la dose di 0,5 mg/kg
<b>Tossicità Renale (creatinina)</b>	
<1,25 volte il limite superiore dell'intervallo di normalità	Mantenere invariata la dose
$\geq 1,25$ volte il limite superiore dell'intervallo di normalità	Sospendere il trattamento fino a valori <1,25 volte il limite superiore dell'intervallo di normalità, poi ridurre la dose di 0,5 mg/kg
<b>Concomitante anemia, azotemia, ipoalbuminemia e iperfosfatemia</b>	
Sospendere il trattamento per 1-2 settimane fino al miglioramento dei valori e l'albumina >2,5 g/dl, poi ridurre la dose di 0,5 mg/kg.	

\* Una riduzione della dose di 0,5 mg/kg equivale ad una riduzione da 3,25 mg/kg a 2,75 mg/kg o da 2,75 mg/kg a 2,25 mg/kg. La dose non deve essere <2,2 mg/kg.