

Palladia

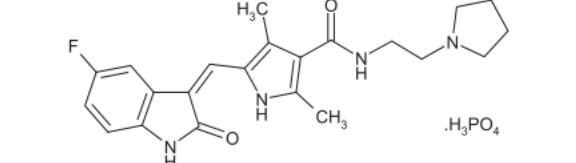
(fosfato de toceranib) Comprimidos

USO VETERINÁRIO

Antineoplásico

Para uso oral exclusivamente em cães

Descrição: PALLADIA, um inibidor de múltiplas quinases direcionado a vários receptores de tirosina quinase (RTK), é o sal fosfato de toceranib. A fórmula empírica é C₁₆H₁₂FN₃O₄H₃O₄P e o peso molecular é 494,46. O nome químico é (Z)-5-[(5-Fluoro-2-oxo-1,2-dihidro-3*H*-indol-3-ílieno[metil]-2,4-dimetil-*N*-(2-pirrolidin-1-íletil)-1*H*-pirrol-3-carboxamida fosfato. O fosfato de toceranib é uma pequena molécula com estrutura química de indolinona. A estrutura química do fosfato de toceranib é:



Indicações: Os comprimidos de PALLADIA são indicados para o tratamento de mastocitomas cutâneos caninos recidivantes de grau II ou III (classificação de Patnaik), com ou sem o envolvimento dos linfonodos regionais.

Posologia e administração: Sempre forneça a Folha de Informações do Cliente junto com a receita. Administre uma dose inicial de 3,25 mg/kg de peso corporal, por via oral em dias alternados (veja a **Tabela 1**). As doses podem ser reduzidas gradualmente (0,5 mg/kg por vez) até uma dose mínima de 2,2 mg/kg em dias alternados. Podem ser feitas interrupções da dose (suspensão do PALLADIA por até duas semanas), se necessário, para manejar as reações adversas (veja a **Tabela 2** assim como as **Advertências e Precauções**). Ajuste a dose com base nas avaliações veterinárias aproximadamente semanais durante as 6 primeiras semanas e aproximadamente a cada 6 semanas deste momento em diante. PALLADIA pode ser administrado com ou sem alimento. Não divida os comprimidos.

Tabela 1. Diagrama para dose de 3,25 mg/kg

Peso corporal do cão	Número de comprimidos				
Quilogramas	Dose	10 mg	15 mg	50 mg	50 mg
5,0 - 5,3	15 mg	2	1		
5,4 - 6,9	20 mg	2	1		
7,0 - 8,4	25 mg	1	1		
8,5 - 10,0	30 mg		2		
10,1 - 11,5	35 mg		2	1	
11,6 - 13,0	40 mg	1	2		
13,1 - 14,6	45 mg		3		
14,7 - 16,1	50 mg			1	
16,2 - 17,6	55 mg	1	3	1	
17,7 - 19,2	60 mg	1	3	1	1
19,3 - 20,7	65 mg		1	1	1
20,8 - 23,0	70 mg	2	1		1
23,1 - 26,9	80 mg		2	1	
27,0 - 29,9	95 mg		3	1	
30,0 - 32,3	100 mg			2	
32,4 - 34,6	110 mg	1		2	
34,7 - 36,1	115 mg		1	2	
36,2 - 38,4	120 mg	2	1		2
38,5 - 43,0	130 mg		2	2	
43,1 - 47,6	150 mg			3	
47,7 - 49,9	160 mg	1	3		3
50,0 - 51,5	165 mg	2	1	3	
51,6 - 53,8	170 mg		2	3	
53,9 - 58,4	180 mg			2	3
58,5 - 63,0	200 mg			4	
63,1 - 65,3	210 mg	1	1	4	
65,4 - 71,5	215 mg		1	4	
71,6 - 78,5	250 mg			5	
78,6 - 80,7	260 mg	1		5	
80,8 - 86,9	265 mg		1	5	
87,0 - 100,0	300 mg			6	

Tabela 2. Modificação da dose baseada na toxicidade observada

Toxicidade	Ajuste da dose
Neutropenia (redução de neutrófilos)	
>1000/uL	Mantenir a dose
≤1000/uL ou febre ou infecção com neutropenia	Suspender o medicamento até se atingir >1000 neutrófilos /uL e os sinais clínicos normalizarem. Então diminuir a dose em 0,5 mg/kg para as próximas tomadas
Toxicidade renal (creatinina)	
<2,0 mg/dL	Mantenir a dose
≥2,0 mg/dL	Suspender o medicamento até se atingir <2,0 mg/dL e então diminuir a dose em 0,5 mg/kg para as próximas tomadas
Albumina	
<1,5 g/dL	Suspender o medicamento até se atingir >2,5 g/dL e então diminuir a dose em 0,5 mg/kg para as próximas tomadas
Hematócrito	
<26%	Suspender o medicamento até se atingir >30% e então diminuir a dose em 0,5 mg/kg para as próximas tomadas.
Diarreia	
<4 episódios de fezes aquosas/dia por menos de 2 dias	Mantenir a dose e instituir cuidados paliativos

≥4 episódios de fezes aquosas/dia ou duração ≥2 dias	Suspender o medicamento até a formação de fezes sólidas e instituir cuidados paliativos. Quando a administração for retomada, diminuir a dose em 0,5 mg/kg
Sangramento gastrointestinal	
Hematoquesia ou melena por > 2 dias ou sangramento ativo ou coágulos de sangue nas fezes	Suspender o medicamento e instituir cuidados paliativos até a resolução de todos os sinais clínicos de sangue nas fezes e então diminuir a dose em 0,5 mg/kg para as próximas tomadas.
Contraindicações:	
Não utilize em cães utilizados para reprodução, cadelas prenhes ou que estejam amamentando (veja Farmacologia clínica).	
Advertências:	
PALLADIA pode causar disfunção vascular, que pode levar a edema e tromboembolismo, inclusive tromboembolismo pulmonar. Descontinue o medicamento até que os sinais clínicos e os exames de patologia clínica tenham normalizado. Para assegurar a homeostasia vascular, aguarde pelo menos 3 dias após a suspensão do medicamento para realizar uma cirurgia (veja Reações adversas).	
Em raras ocasiões ocorreram complicações gastrointestinais sérias e às vezes fatais, inclusive perfuração gastrointestinal, em cães tratados com PALLADIA (veja Reações adversas). Se houver suspeita de ulceração gastrointestinal, suspenda a administração do medicamento e trate de modo adequado.	
Advertências para humanos:	
NÃO SE DESTINA A USO EM HUMANOS. MANTENHA ESTE E TODOS OS MEDICAMENTOS FORA DO ALCANCE DE CRIANÇAS. As crianças não devem entrar em contato com PALLADIA. Mantenha as crianças longe de fezes, urina ou vômito dos cães tratados. Para evitar a exposição ao medicamento, lave as mãos com água e sabão após administrar PALLADIA e use luvas protetoras para evitar o contato com o medicamento e comprimidos de PALLADIA quebrados ou úmidos. Coloque todos os materiais de descarte em um saco plástico e vede antes do descarte geral. Se ocorrer exposição acidental dos olhos ao medicamento, enxágue-os imediatamente com água. No caso de ingestão acidental por uma pessoa, procure atendimento médico imediatamente e mostre a bula ou o rótulo ao médico. Pode ocorrer dor de garganta gastrointestinal tal como vômito ou diarreia se este medicamento for acidentalmente ingerido. Mulheres grávidas ou aquelas que possam ficar grávidas ou lactantes devem prestar atenção especial a estas precauções de manuseio (veja as instruções de manuseio acima). PALLADIA, como outros medicamentos de sua classe, impede a formação de novos vasos sanguíneos nos tumores. De modo similar, PALLADIA pode afetar a formação de vasos sanguíneos no feto em desenvolvimento e pode prejudicar um feto (causar defeitos congênitos). Para mulheres grávidas, a ingestão acidental de PALLADIA pode ter efeitos adversos para a gravidez.	

Precauções: Suspenda temporariamente o uso de PALLADIA se ocorrerem simultaneamente anemia, azotemia, hipoproteinemia e hipofosfatemia. Retome o tratamento com uma redução da dose de 0,5 mg/kg após 1 a 2 semanas, quando os valores tiverem melhorado e a albumina estiver >2,5 g/dL. Pode ser preciso interromper temporariamente o tratamento se uma das seguintes alterações ocorrerem separadamente: hematócrito <26%, creatinina ≥2,0 mg/dL ou albumina <1,5 g/dL. Retome então o tratamento com uma redução da dose de 0,5 mg/kg assim que o hematócrito atingir >30%, a creatinina <2,0 mg/dL e a albumina >2,5 g/dL. Suspenda temporariamente o uso de PALLADIA se a contagem de neutrófilos for ≤1000/uL. Retome o tratamento após 1 a 2 semanas com uma redução da dose de 0,5 mg/kg, quando a contagem de neutrófilos tiver retornado para >1000/uL. Podem ser necessárias reduções adicionais da dose se a neutropenia grave voltar a ocorrer. A presença de mastocitoma sistêmico antes do tratamento pode predispor o cão a degranulação clinicamente significativa dos mastócitos com possíveis reações adversas sistêmicas graves quando tratado com PALLADIA. Deve-se tentar descartar mastocitoma sistêmico antes do início do tratamento com PALLADIA. PALLADIA foi associado a diarreia e sangramento gastrointestinal graves que exigem pronto tratamento. Podem ser necessárias interrupções e reduções da dose, dependendo da gravidade dos sinais clínicos. (Veja a **Tabela 2 em Posologia e administração**).

Utilize medicamentos anti-inflamatórios não esteroidais com cautela em conjunto com PALLADIA devido ao aumento do risco de ulceração ou perfuração gastrointestinal. PALLADIA é metabolizado no fígado e a administração concomitante de PALLADIA com fortes inibidores da família de citocromos CYP3A4 pode aumentar as concentrações de PALLADIA. O efeito de medicações concomitantes que podem inibir o metabolismo de PALLADIA não foi avaliado. A compatibilidade do medicamento deve ser monitorada nos pacientes que necessitem de medicamentos concomitantes. O uso seguro de PALLADIA não foi avaliado em cães com menos de 24 meses de idade ou pesando menos de 5 kg.

Reações adversas: Um estudo de campo nos EUA que consistiu em uma fase mascarada de 6 semanas, seguida de uma fase aberta de 6 semanas, avaliou a segurança e eficácia de PALLADIA em 151 cães pertencentes a tutores que tinham mastocitoma cutâneo recidivante (grau II ou III de Patnaik), com ou sem envolvimento dos linfonodos regionais. As reações adversas mais comuns relatadas durante a fase mascarada são resumidas na **Tabela 3**; aquelas relatadas durante todo o estudo (fase mascarada combinada com a fase aberta) são resumidas na **Tabela 4**.

Tabela 3. Resumo das reações adversas mais comuns durante a fase mascarada^a

Reação adversa	Placebo (n = 64)		PALLADIA (n = 87)	
	Qualquer grau ^a	Grau 3 ou 4 ^b	Qualquer grau ^a	Grau 3 ou 4 ^b
Diarreia	26,6%	3,1%	46,0%	6,9%
Anorexia	31,3%	6,3%	39,1%	6,9%
Letargia	29,7%	3,1%	35,6%	4,6%
Vômito	32,8%	6,3%	32,2%	9,2%
Claudicação	9,4%	0,0%	17,2%	0,0%
Perda de peso	3,1%	0,0%	14,9%	1,1%
Sangue nas fezes/ sangramento GI/ diarreia hemorrágica	3,1%	0,0%	12,6%	2,3%
Distúrbio músculo- esquelético	6,3%	0,0%	11,5%	1,1%
Dessidratação	4,7%	0,0%	9,2%	2,3%
Dermatite	9,4%	1,6%	9,2%	0,0%
Prurido	4,7%	0,0%	9,2%	0,0%
Taquipneia	4,7%	0,0%	8,0%	1,1%
Dor localizada	4,7%	0,0%	8,0%	0,0%
Náusea	3,1%	0,0%	8,0%	1,1%
Dor generalizada	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%
Flatulência	3,1%	0,0%	5,7%	0,0%
Distúrbios na pigmentação	1,6%	0,0%	5,7%	0,0%
Anormalidades laboratoriais	Qualquer grau^a	Grau 3 ou 4^b	Qualquer grau^a	Grau 3 ou 4^b
Neutropenia	6,3%	0,0%	46,0%	0,0%
Trombocitopenia	20,3%	0,0%	24,1%	0,0%
Aumento de alanina aminotransferase	21,9%	4,7%	24,1%	1,1%
Hipoproteinemia	7,8%	0,0%	12,6%	0,0%
Diminuição de hematócrito	7,8%	0,0%	5,7%	3,4%
Hiperbilirrubinemia	1,6%	1,6%	5,7%	0,0%
Aumento de creatinina	4,7%	0,0%	5,7%	0,0%
Infecção do trato urinário	1,6%	0,0%	5,7%	0,0%

- O tempo médio no estudo durante a fase mascarada foi 37 dias para os cães tratados com PALLADIA (mediana de 42 dias) e 27,6 dias para os cães tratados com placebo (mediana de 21 dias); nenhum ajuste foi feito nas comparações estatísticas para essa disparidade.
- Os investigadores atribuíram grau de intensidade de 1, 2, 3 ou 4 (1 - menos intenso; 4 - mais intenso).
- A classificação das anormalidades laboratoriais foi baseada no diretriz Critérios de Toxicidade Comuns do Instituto Nacional do Câncer (EUA) adaptada para caninos (1 - menos grave; 4 - mais grave).

Tabela 4. Resumo das reações adversas mais comuns durante o estudo (fase mascarada combinada com a fase aberta)^a

	PALLADIA (n = 145) ^b	
Reações adversas	Qualquer grau ^b	Grau 3 ou 4 ^d
Diarreia	58,6%	8,3%
Anorexia	49,7%	8,3%
Vômito	47,6%	9,7%
Letargia	39,3%	4,1%
Claudicação	22,8%	0,0%
Perda de peso	21,4%	2,8%
Sangue nas fezes/sangramento GI/ diarreia hemorrágica	18,6%	2,8%
Desidratação	15,2%	2,1%
Prurido	12,4%	0,0%
Distúrbios na pigmentação	11,7%	0,0%
Dermatite	11,0%	0,0%
Distúrbio músculo-esquelético	11,0%	0,0%
Dor generalizada	8,3%	0,0%
Otite externa	8,3%	0,0%
Taquipneia	8,3%	0,0%
Náusea	7,6%	1,4%
Polidipsia	7,6%	0,0%
Pirexia	6,9%	2,8%
Artrite	6,2%	0,0%
Edema localizado	6,2%	0,0%
Infecção bacteriana cutânea	5,5%	0,0%
Conjuntivite	5,5%	0,0%
Anormalidades laboratoriais	Qualquer grau ^b	Grau 3 ou 4 ^d
Neutropenia	44,8%	1,4%
Hipoalbuminemia	28,3%	1,4%
Trombocitopenia	28,3%	2,1%
Aumento de alanina aminotransferase	27,6%	4,1%
Diminuição de hematócrito	11,0%	2,8%
Aumento de creatinina	13,8%	1,4%
Hiperbilirrubinemia	6,9%	0,0%
Infecção do trato urinário	7,6%	0,0%

- A duração do tratamento com PALLADIA variou de 2 a 812 dias (média, 144 dias; mediana, 68 dias). Todos os cães receberam pelo menos 1 dose de PALLADIA.
- Os investigadores atribuíram grau de intensidade de 1, 2, 3 ou 4 (1 - menos intenso; 4 - mais intenso).
- A classificação das anormalidades laboratoriais foi baseada no diretriz Critérios de Toxicidade Comuns do Instituto Nacional

Palladia

(fosfato de toceranib) Comprimidos

do Câncer (EUA) adaptada para caninos (1 - menos grave; 4 - mais grave).

Outros eventos adversos foram relatados, mas ocorreram em <5% dos cães. Qualquer cão em particular pode ter tido múltiplos eventos adversos.

Durante este estudo, ocorreram 5 mortes possivelmente relacionadas ao medicamento. Os achados patológicos revelaram, em geral, evidência de disfunção vascular, incluindo tromboembolismo pulmonar (pós-operatório); insuficiência de múltiplos órgãos associada a vasculite e trombose; trombose vascular com coagulação intravascular disseminada (CID) e pancreatite; assim como vasculite com CID. Um cão morreu em consequência de perfuração gástrica; a duração do tratamento com PALLADIA foi 221 dias e não houve nenhuma evidência de mastocitoma na necropsia. Essas mortes ocorreram na presença ou ausência de enfermidade flagrante; as durações do tratamento variaram de 18 a 221 dias. A relação das seguintes mortes com o medicamento é desconhecida. Um cão, tratado primeiramente por 3 semanas com placebo, morreu de causa desconhecida 7 dias após o início da terapia com PALLADIA. Outro cão morreu de causa desconhecida 92 dias após o início da terapia com PALLADIA. Não foi conduzida necropsia em nenhum dos cães. Vinte e sete cães apresentaram alguma forma de sangramento gastrointestinal, com 28% dos cães tendo sangramento grave. Um cão desenvolveu ulceração gástrica que possivelmente estava relacionada ao medicamento. Três cães morreram de perfuração gástrica (1 cão) ou duodenal (2 cães) durante o estudo. Um cão com uma perfuração duodenal recebeu somente 1 dose do medicamento do estudo, não sendo, portanto, considerado relacionado ao medicamento. Sete cães apresentaram dispneia nasal nas primeiras semanas do tratamento. Onze cães apresentaram alterações na cor do pelo ou da pele durante o estudo. Dois desses cães tinham alterações completas na cor do pelo de castanho-amarelado para branco e de vermelho intenso para loiro. Sete cães apresentaram alopecia. Houve um efeito relacionado ao medicamento no peso corporal: 20% dos cães tiveram >13% de perda de peso atribuído ao medicamento na fase mascarada e aberta do estudo. Desses, 5 cães tiveram >25% de perda de peso. Três cães tiveram atividade semelhante à convulsão enquanto em tratamento com o medicamento do estudo. Não é possível determinar se estavam relacionadas ao medicamento. Dois cães apresentaram epistaxe não associada a trombocitopenia. Um outro cão apresentou epistaxe com coagulopatia intravascular disseminada concomitante.

Informações para os tutores dos cães:

Sempre forneça a Folha de Informações do Cliente com a receita e revise-a com o tutor. Os tutores devem ser avisados sobre as possíveis reações adversas e quando devem suspender o medicamento e entrar em contato com o veterinário. Os tutores devem ser informados das instruções de manuseio.

Farmacologia clínica:

Mecanismo de ação: O fosfato de toceranib é uma pequena molécula com atividade direta antitumoral e antiangiogênica. Em estudos farmacológicos não clínicos, o toceranib inibiu seletivamente a atividade enzimática de tirosina quinase de vários membros da família de receptores de tirosina quinase (RTK), alguns dos quais estão implicados no crescimento de tumores; angiogênese plaquetária e progressão metastática do câncer. O toceranib inibiu a atividade tirosina quinase de Flk-1/KDR (receptor do fator de crescimento endotelial vascular, VEGFR2), do receptor do fator de crescimento derivado de plaquetas (PDGFR) e do receptor do fator das células tronco (kitt, tanto em ensaios bioquímicos como em ensaios celulares. O toceranib demonstrou exercer um efeito antiproliferativo nas células endoteliais *in vitro*. O tratamento com toceranib pode induzir a parada do ciclo celular e subsequente apoptose nas linhagens celulares tumorais que expressem mutações ativadoras no RTK, que é codificado pelo gene c-kit. O crescimento do mastocitoma canino é frequentemente induzido por mutações ativadoras no c-kit.^{1,2} Sabe-se que outros compostos antineoplásicos da classe de medicamentos antiangiogênicos aumentam a letalidade embrionária e as anormalidades fatais. Como a angiogênese é um componente crítico do desenvolvimento embrionário e fetal, deve-se esperar que a inibição da angiogênese subsequente à administração de PALLADIA resulte em efeitos adversos na prenhez da cadela.

Farmacocinética

Após administração intravenosa, a farmacocinética do toceranib é caracterizada por um grande volume de distribuição (>20 L/kg, indicando o fracionamento nos tecidos), meia-vida terminal de aproximadamente 16 h e eliminação de <1 L/h/kg. Na tabela abaixo são mostrados os parâmetros farmacocinéticos do toceranib no plasma de cães Beagle saudíes (entre 7,2 – 12,5 kg) com um regime de doses de 3,25 mg/kg de toceranib administrados em comprimido por via oral em dias alternados, por 2 semanas (7 doses).

Tabela 5. Parâmetros farmacocinéticos

Parâmetros farmacocinéticos (Média ± 1DP)	Total (n=116M, 5F) Dose 1	Total (n=116M, 5F) Dose 7
Meia vida de eliminação, t _{1/2} (h)	16,4 ± 3,6	17,2 ± 3,9
Tempo até a concentração plasmática máxima, T _{max} (h)	5,3 ± 1,6	6,2 ± 2,6
Concentração plasmática máxima, C _{max} (ng/mL)	86 ± 22	109 ± 41
C _{min} (ng/mL) ^a	12,7 ± 6,0	18,7 ± 8,3
Área sob a curva da concentração plasmática versus tempo, AUC ₀₋₄₈ (ng.h/mL) ^a	1833 ± 508	2635 ± 939

- Valor normalizado para a dose (ajustado para dose de 3,25 mg/kg)
- C_{min} é a concentração 48 h após a dose, que corresponde ao intervalo entre doses.

A biodisponibilidade oral do toceranib é de 77%. PALLADIA é altamente ligado às proteínas, com taxas de 91 a 93%. Deve ser observado que apesar da homogeneidade dos indivíduos incluídos neste estudo, foi observada uma grande variabilidade individual. Independentemente da via de administração, foi observada farmacocinética linear nas doses de até 5 mg/kg duas vezes ao dia. Usando um sistema de hepatócitos e microsomos hepáticos *in vitro*, verificou-se que o isômero Z é metabolizado a partir de derivado N-óxido do toceranib em cães, humanos, gatos e ratos. Embora tenha sido observada uma pequena diferença em relação ao sexo no estudo *in vitro* (81% de conversão nos machos, 56% de conversão nas fêmeas) não foram observadas diferenças na farmacocinética do toceranib *in vivo*. Os efeitos da insuficiência renal, insuficiência hepática ou raça na farmacocinética do toceranib não foram investigados.

Eficácia:

A eficácia e a segurança de PALLADIA em comprimidos orais para o tratamento de mastocitoma foram avaliadas em um estudo clínico de campo multicêntrico, randomizado, de duplo-mascaramento, controlado por placebo. A finalidade desse estudo foi avaliar a eficácia e segurança de PALLADIA no tratamento do mastocitoma em cães com doença recidivante mensurável após cirurgia e avaliar a resposta objetiva (resposta completa ou parcial). O tratamento com PALLADIA foi comparado ao tratamento com placebo usando as taxas de resposta ao final da fase mascarada de 6 semanas. As taxas de resposta foram determinadas usando a Diretriz dos Critérios de Avaliação da Resposta em Tumores Sólidos do Instituto Nacional do Câncer que modificou especificamente para a avaliação dos mastocitomas caninos. Cento e cinquenta e três cães foram randomicamente designados ao tratamento com 3,25 mg/kg de PALLADIA (n = 88) ou placebo (n = 65) por via oral, em dias alternados, por 6 semanas, ou até a progressão da doença ou retirada do estudo por outra causa. O mascaramento do tratamento era quebrado no momento da progressão da doença: aos cães tratados com placebo era oferecida a possibilidade de utilizar PALLADIA de forma aberta; os cães tratados com PALLADIA eram descontinuidos do estudo. Era necessário que os cães tivessem mastocitomas cutâneos recidivantes de grau II ou III de Patnaik, com ou sem o envolvimento dos linfonodos regionais. Pelo menos 1 tumor tinha que ter no mínimo 20 mm de diâmetro. Os cães tinham o limite 1 no protocolo de radição e concluído o limite 1 regime quimioterápico sistêmico anterior. Os cães com evidência de mastocitoma sistêmico eram excluídos. Não era permitido o tratamento com corticosteroides sistêmicos durante o estudo ou no espaço de 14 dias anteriores ao início do estudo. Se necessárias para manejar reações adversas, interrupções da dose eram preconizadas (suspensão do PALLADIA por até 2 semanas ou a dosagem era reduzida para no mínimo 2,2 mg/kg). A análise da eficácia mostrou uma vantagem estatisticamente significativa para o PALLADIA sobre o placebo no desfecho de eficácia primária (resposta objetiva) ao final da fase mascarada de seis semanas. A resposta objetiva é a resposta completa + resposta parcial. A resposta parcial é uma diminuição ≥ 30% na soma do maior diâmetro das lesões alvo, tomando como referência a soma do valor basal, a não progressão das lesões não alvo e o não aparecimento de novas lesões.

Parâmetro de eficácia	Placebo (n = 63)	PALLADIA (n = 86)	Valor de p
Taxa de resposta objetiva ^a	7,9%	37,2%	<0,001

^a A diferença na taxa de resposta objetiva entre os grupos não foi significativamente associada à carga tumoral (presença vs. ausência de envolvimento dos linfonodos regionais) ou ao grau do tumor (p = 0,05).

Durante o estudo, PALLADIA foi administrado concomitantemente com outros medicamentos tais como antimicrobianos, bloqueadores do receptor de histamina do tipo 2, anti-histamínicos, antieméticos, anti-inflamatórios não esteroidais, medicamentos antiúlcera de ação local, opiáceos modificadores da motilidade gastrointestinal, vacinas, anti-helmínticos, antiparasitários e preparações de corticosteroides tópicos/oftálmicos ou intracutâneas. Somente durante a fase aberta, 5 cães receberam um breve tratamento com corticosteroides de ação rápida.

Segurança animal:

No estudo de segurança animal na espécie-alvo apresentado abaixo, PALLADIA demonstrou ter uma estreita margem de segurança; os cães que estão sendo tratados com PALLADIA devem ser monitorados quanto a reações adversas que possam indicar a necessidade de um ajuste de dose. Dois cães no grupo de 6 mg/kg foram sacrificados devido a toxicidades clínicas nos Dias 23 e 27 do estudo, respectivamente. O toceranib foi administrado oralmente a 20 machos e 20 fêmeas de cães Beagle adultos (com aproximadamente 2 anos de idade) nas doses de 0 mg/kg (placebo, 12 cães), 2 mg/kg (0,5X, 8 cães), 4 mg/kg (1X, 12 cães) ou 6 mg/kg (1,5X, 8 cães) em dias alternados, por 13 semanas consecutivas, sem interrupção das doses. O toceranib causou perda de peso, diminuição no consumo de alimento e alterações pancreáticas, gonadais, suprarrenais, musculares e hematopoiéticas. O consumo de alimentos diminuiu no grupo de 6 mg/kg comparado ao placebo, com a maior diferença nas médias ocorrendo no Dia 35. A diminuição dos pesos corporais no grupo de 4 mg/kg foi observada no Dia 31 e no grupo de 6 mg/kg no Dia 15 comparado com o placebo, e continuou durante todo o estudo. A claudicação relacionada à dose, observada quase que exclusivamente nos membros pélvicos, e a dor nas patas, foram maiores em todos os grupos de tratamento comparados com as do placebo, tendo o grupo de 6 mg/kg demonstrado a mais alta incidência. Rigidez e fraqueza foram observadas quase que exclusivamente no grupo de 6 mg/kg. Vermelhidão da mucosa oral foi observada em todos os grupos de tratamento. Um cão no grupo de 4 mg/kg apresentou ulcerações orais e um cão no grupo de 6 mg/kg

apresentou ulcerações cutâneas, ambos com a presença de infecções bacterianas. Diarreia e fezes moles foram observadas nos quatro grupos.

As análises hematológicas mostraram diminuição no hematócrito, hemoglobina e hemácias, e diminuição na contagem de reticulócitos nos grupos de 4 e 6 mg/kg, que tenderam a recuperar-se suficientemente para limitar mais diminuições na contagem de hemácias. As contagens de leucócitos foram significativamente mais baixas em todo o estudo, em todos os grupos tratados em comparação ao grupo placebo, primariamente devido a uma diminuição nos neutrófilos. Os linfócitos diminuíram em menor grau, especialmente na dose baixa. Os eosinófilos e basófilos mostraram diminuições pronunciadas e persistentes. Os monócitos não foram afetados.

As contagens de plaquetas aumentaram discretamente nos grupos de 4 e 6 mg/kg. Foram