

ANNEXE I

RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT VÉTÉRINAIRE

Palladia 10 mg comprimés pelliculés pour chiens
Palladia 15 mg comprimés pelliculés pour chiens
Palladia 50 mg comprimés pelliculés pour chiens

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Substance active:

Chaque comprimé pelliculé contient du phosphate de tocéranibe équivalent à 10, 15 ou 50 mg de tocéranibe.

Excipients:

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimés pelliculés.

Palladia 10 mg: comprimés rond, de couleur bleue.
Palladia 15 mg: comprimé rond, de couleur orange.
Palladia 50 mg: comprimé rond, de couleur rouge.

Chaque comprimé est marqué d'un côté avec le logo Pfizer et de l'autre avec le dosage (10, 15 ou 50).

4. INFORMATIONS CLINIQUES

4.1 Espèces cibles

Chiens

4.2 Indications d'utilisation, en spécifiant les espèces cibles

Traitement des mastocytomes cutanés, récurrents, non résécables, de grade II (intermédiaire) ou III (haut) selon Patnaik, chez les chiens.

4.3 Contre-indications

Ne pas utiliser chez les chiennes gestantes ou en lactation, ni chez les chiens destinés à la reproduction.

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

Ne pas utiliser chez les chiens âgés de moins de 2 ans ou pesant moins de 3 kg.

Ne pas utiliser chez des chiens présentant des saignements gastro-intestinaux.

4.4 Mises en garde particulières à chaque espèce cible

La chirurgie doit être le traitement de 1ère intention de tout mastocytome opérable.

4.5 Précautions particulières d'emploi

Précautions particulières d'emploi chez l'animal

Les chiens doivent être suivis avec attention. Des réductions ou interruptions de dose peuvent être nécessaires pour gérer les effets indésirables. Le traitement doit être revu chaque semaine durant les six premières semaines puis toutes les six semaines ou à intervalles jugés appropriés par le vétérinaire. Les évaluations doivent tenir compte des observations des signes cliniques rapportées par le propriétaire.

Afin d'utiliser correctement le tableau d'ajustement de la dose, il est recommandé de réaliser un comptage cellulaire sanguin complet, un examen biochimique complet du sérum et une analyse d'urine avant de commencer le traitement puis environ un mois après le début du traitement et ensuite à des intervalles de six semaines environ ou selon la fréquence déterminée par le vétérinaire. La surveillance périodique des variables de laboratoire doit tenir compte des signes cliniques, de l'état de l'animal et de ces variables lors des visites précédentes.

La sécurité de Palladia a été évaluée chez des chiens atteints de mastocytomes avec les bilans suivants:

- Comptage des neutrophiles (valeur absolue) > 1500 / microlitre
- Hématocrite > 25%
- Comptage des plaquettes > 75 000 / microlitre
- ALAT ou ASAT < 3 x la limite supérieure normale
- Bilirubine < 1,25 x la limite supérieure normale
- Créatinine < 2,5 mg/dl
- Urémie < 1,5 x la limite supérieure normale

Palladia peut causer un dysfonctionnement vasculaire pouvant entraîner un œdème et un thromboembolisme, dont un thromboembolisme pulmonaire. Le traitement doit être interrompu jusqu'à ce que les signes cliniques et la pathologie clinique se soient normalisés. Avant de réaliser toute chirurgie, interrompre le traitement pendant au moins 3 jours de façon à assurer l'homéostasie vasculaire.

En cas de mastocytose systémique, des soins préventifs appropriés (ex: bloqueurs de H-1 et H-2) doivent être mis en place avant de débiter le traitement avec Palladia afin d'éviter ou de réduire les risques de dégranulation des mastocytes cliniquement significative et les effets indésirables systémiques potentiellement sévères qui en découlent.

Des diarrhées et des saignements gastro-intestinaux pouvant être sévères et nécessitant un traitement rapide ont été mis en évidence avec Palladia. Des interruptions ou réductions de dose peuvent être nécessaires selon la sévérité des signes cliniques.

Dans de rares cas, des complications gastro-intestinales sérieuses et quelques fois fatales, dont des perforations gastro-intestinales, ont eu lieu chez des chiens traités avec Palladia (voir rubrique 4.6). Si une ulcération gastro-intestinale est suspectée, qu'elle soit due ou non à Palladia ou à la dégranulation provenant du mastocytome, interrompre l'administration de Palladia et traiter de façon appropriée.

Le tocéranibe est métabolisé dans le foie et en l'absence d'étude sur l'impact d'une insuffisance rénale ou hépatique, il devrait être utilisé avec précaution chez les chiens souffrant de maladie hépatique.

Le traitement doit être arrêté de façon définitive si des effets indésirables sévères récurrents ou persistants sont constatés malgré un traitement de soutien adapté et une diminution de la dose, comme décrit dans le tableau ci-dessous :

Ajustement de la dose en fonction des signes cliniques / pathologie	
Signes cliniques / pathologie	Ajustements de la dose*
Anorexie	
< 50% de prise alimentaire ≥ 2 jours	Interrompre le traitement et modifier le régime alimentaire ± traitement de soutien jusqu'à amélioration des prises alimentaires, puis reprendre avec une dose réduite de 0,5 mg/kg
Diarrhée	
< 4 selles liquides / jour pendant < 2 jours ou selles molles	Maintenir la dose et mettre en place un traitement de soutien
> 4 selles liquides / jour ou ≥ 2 jours	Interrompre le traitement jusqu'à l'apparition de selles moulées et mettre en place un traitement de soutien, puis reprendre avec une dose réduite de 0,5 mg/kg
Saignements gastro-intestinaux	
Sang frais dans les selles ou selles noires goudroneuses pendant plus de 2 jours ou hémorragie franche ou caillots sanguins dans les selles	Interrompre le traitement et mettre en place un traitement de soutien jusqu'à la disparition de tous les signes cliniques (présence de sang dans les selles), puis reprendre avec une dose réduite de 0,5 mg/kg
Hypoalbuminémie (albumine)	
Albumine < 1,5 g/dl	Interrompre le traitement jusqu'à > 1,5 g/dl et retour à la normale des signes cliniques, puis reprendre avec une dose réduite de 0,5 mg/kg
Neutropénie (comptage des neutrophiles)	
> 1000/μl	Maintenir la dose
≤ 1000/μl ou fièvre neutropénique ou infection	Interrompre le traitement jusqu'à >1000/ μl et le retour à la normale des signes cliniques, puis reprendre avec une dose réduite de 0,5 mg/kg
Anémie (hématocrite)	
> 26%	Maintenir la dose
≤ 26%	Interrompre le traitement jusqu'à > 26%, puis reprendre avec une dose réduite de 0,5 mg/kg
Toxicité hépatique (ALAT, ASAT)	
> 1x – 3x la limite supérieure normale	Maintenir la dose, interrompre tout traitement par des médicaments hépatotoxiques le cas échéant.
> 3x la limite supérieure normale	Interrompre le traitement jusqu'à ≤ 3x la limite supérieure normale, interrompre tout traitement par des médicaments hépatotoxiques le cas échéant, puis reprendre avec une dose réduite de 0,5 mg/kg
Toxicité rénale (créatinine)	
< 1,25 x la limite supérieure normale	Maintenir la dose
≥ 1,25 x la limite supérieure normale	Interrompre le traitement jusqu'à <1,5 x la limite supérieure normale, puis reprendre avec une dose réduite de 0,5 mg/kg
Anémie, azotémie, hypoalbuminémie et hyperphosphatémie simultanées	
Interrompre le traitement pendant 1 ou 2 semaines jusqu'à ce que les valeurs se soient améliorées et que l'albumine > 2,5 g/dl, puis reprendre avec une dose réduite de 0,5 mg/kg	

* Une réduction de la dose de 0,5 mg/kg correspond à une réduction de 3,25 mg/kg à 2,75 mg/kg ou de 2,75 mg/kg à 2,25 mg/kg. La dose ne devrait pas être < 2,2 mg/kg.

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

Palladia peut diminuer la fertilité des hommes ou des femmes et avoir des conséquences sur le développement embryonnaire ou fœtal. Éviter tout contact de la peau avec les comprimés, les fèces, l'urine et les vomissements des chiens traités. Les comprimés doivent être administrés en entier et ne doivent ni être cassés, ni broyés. Si un comprimé cassé est rejeté par un chien après mastication, il doit être jeté. Après avoir manipulé le produit ou éliminé les vomissements, l'urine ou les fèces de chiens traités, se laver abondamment les mains avec de l'eau et du savon.

Les femmes enceintes ne doivent pas administrer Palladia en routine et doivent éviter tout contact avec les fèces, l'urine et les vomissements des chiens traités, ainsi qu'avec les comprimés de Palladia cassés ou humides.

L'ingestion de Palladia est dangereuse pour les enfants. Les enfants ne doivent pas être en contact avec le produit. Tenir les enfants à l'écart des fèces, urine et vomissements des chiens traités.

Des gênes gastro-intestinales telles que des vomissements ou diarrhées peuvent apparaître si le produit est accidentellement ingéré. En cas d'ingestion accidentelle, demandez immédiatement conseil à un médecin et montrez-lui la notice ou l'étiquetage.

4.6 Effets indésirables (fréquence et gravité)

Les résultats d'études cliniques terrain impliquant 151 chiens traités avec Palladia ou traités avec un placebo ont mis en évidence le fait que les signes cliniques de la maladie (mastocytome) et les effets indésirables dus au traitement sont de nature très similaire.

Très fréquents (plus d'1 animal sur 10)

Moyens à modérés:

- Diarrhée, neutropénie, perte de poids, sang dans les fèces/diarrhée hémorragique/ saignements gastro-intestinaux, anorexie, léthargie, vomissements ; boiterie / désordre musculosquelettique, déshydratation, dermatite, prurit ; augmentation de l'alanine aminotransférase, thrombocytopenie, diminution de l'albumine, diminution de l'hématocrite.

Fréquents (entre 1 et 10 animaux sur 100)

Graves:

- Vomissements, diarrhée, anorexie, léthargie, déshydratation, pyrexie, sang dans les fèces/diarrhée hémorragique/saignements gastro-intestinaux, ulcération duodénale, nausée, septicémie, nécrose de la peau, perte de poids ; augmentation de l'alanine aminotransférase, diminution de l'hématocrite.

Moyens à modérés:

- Douleur localisée ou généralisée, nausée, tachypnée, polydipsie, flatulences, pyrexie, dépigmentation nasale ; changement de la couleur du manteau, alopecie, infection du tractus urinaire ; augmentation de la bilirubine, augmentation de la créatinine.

Peu fréquents (entre 1 et 10 animaux sur 1 000)

- Boiteries/désordres musculosquelettiques sévère
- Choc circulatoire sévère
- Il y a eu deux morts pouvant être liées au traitement. Chez l'un des chiens, des recherches de pathologie ont mis en évidence une thrombose vasculaire avec une coagulation intravasculaire disséminée (CIVD) et une pancréatite. L'autre chien est mort suite à une perforation gastrique.

- Il y a eu deux autres morts, mais la relation avec le traitement n'a pas pu être mise en évidence.
- Deux chiens ont développé une épistaxis sans association avec une thrombocytopénie. Un autre chien a développé une épistaxis avec une coagulation intravasculaire disséminée concomitante.
- Trois chiens ont eu des convulsions, cependant la relation avec le traitement n'a pas pu être établie.

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

Ne pas utiliser chez les chiennes gestantes ou allaitantes ni chez les chiens destinés à la reproduction (voir la rubrique 4.3).

D'autres composés de cette classe d'anti-angiogéniques parmi les agents antinéoplasiques sont connus pour augmenter la mortalité embryonnaire et les anomalies fœtales. L'angiogenèse étant une étape critique du développement embryonnaire et fœtal, il est probable que son inhibition après administration de Palladia engendre des effets indésirables sur la gestation de la chienne.

4.8 Interactions médicamenteuses et autres formes d'interactions

Aucune étude d'interaction n'a été faite avec le tocéranibe. Aucune information sur une résistance croisée potentielle avec d'autres produits cytostatiques n'est disponible.

Le tocéranibe étant vraisemblablement éliminé en grande partie par le métabolisme hépatique, l'association avec d'autres substances capables d'induire ou d'inhiber des enzymes hépatiques devrait être utilisée avec précaution.

L'effet du tocéranibe sur l'élimination des autres substances n'est pas connu.

L'utilisation d'anti-inflammatoires non stéroïdiens en combinaison avec Palladia doit se faire avec prudence à cause d'une augmentation du risque d'ulcération ou de perforation gastro-intestinale.

4.9 Posologie et voie d'administration

Voie orale.

Les comprimés peuvent être administrés avec ou sans nourriture.

La dose initiale recommandée est de 3,25 mg de tocéranibe / kg de poids vif, administrée tous les deux jours (voir le tableau de posologie pour les détails).

La dose administrée devrait être basée sur le diagnostic vétérinaire hebdomadaire pendant les six premières semaines puis toutes les six semaines. La durée du traitement dépend de la réponse à celui-ci. Le traitement doit être poursuivi si la maladie est stable ou si la réponse est partielle ou complète, à condition qu'il soit suffisamment bien toléré. En cas de progression de la tumeur, il est peu probable que le traitement soit efficace, il devrait donc être revu.

TABLEAU DE POSOLOGIE: COMPRIMES DE PALLADIA À 3,25 mg/kg DE POIDS VIF.

Poids du chien (kg)	Nombre de comprimés				
	10 mg (bleu)		15 mg (orange)		50 mg (rouge)
5,0* -5,3			1		
5,4 – 6,9	2				
7,0 – 8,4	1	plus	1		
8,5 – 10,0			2		
10,1 – 11,5	2	plus	1		
11,6 – 13,0	1	plus	2		
13,1 – 14,6			3		
14,7 – 16,1					1
16,2 – 17,6	1	plus	3		
17,7 – 19,2	1			plus	1
19,3 – 20,7			1	plus	1
20,8 – 23,0	2			plus	1
23,1 – 26,9			2	plus	1
27,0 – 29,9			3	plus	1
30,0 – 32,3					2
32,4 – 34,6	1			plus	2
34,7 – 36,1			1	plus	2
36,2- 38,4	2			plus	2
38,5 – 43,0			2	plus	2
43,1 – 47,6					3
47,7 – 49,9	1			plus	3
50,0 – 51,5			1	plus	3
51,6 – 53,8	2			plus	3
53,9 – 58,4			2	plus	3
58,5 – 63,0*					4

* le nombre de comprimés pour un chien dont le poids est compris entre 5,0 kg et 63 kg doit être calculé avec un dosage à 3,25 mg / kg.

Ajustement de la dose / diminution :

Pour gérer les effets indésirables, la dose peut être réduite à 2,75 mg/kg de poids vif, voire même 2,25 mg/kg de poids vif et administré tous les deux jours ou bien le traitement peut être interrompu pour une durée allant jusqu'à deux semaines (Voir le tableau d'Ajustement de la Dose dans la rubrique 4.5).

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

Des signes de surdosage ont été observés dans une étude de toxicité menée sur des chiens Beagle adultes sains traités avec 2 mg, 4 mg, 6mg de tocéranibe /kg tous les deux jours pendant 13 semaines consécutives sans interruption de dose. Le tocéranibe a été bien toléré à des doses de 2 mg/kg alors que des effets indésirables ont été mis en évidence chez certains chiens traités avec 4 mg/kg et donc aucune DSE n'a pu être établi.

Les chiens du groupe recevant 6 mg/kg tous les deux jours sont ceux pour lesquels le plus d'effets indésirables ont été mis en évidence, parmi lesquels une diminution de la prise alimentaire et une perte de poids. Les boiteries, raideurs, faiblesses et douleurs dans les membres liées aux doses sporadiques ont disparu sans traitement. L'anémie, la neutropénie et l'éosinopénie étaient dose-

dépendantes. Deux chiens (6 mg/kg) ont été euthanasiés à environ 3 semaines à cause de la toxicité clinique liée au traitement induite par une diminution de la prise alimentaire puis méléna et anorexie, perte de poids et hématochézie.

Les principaux organes cibles de la toxicité sont l'appareil digestif, la moelle osseuse, les gonades et l'appareil locomoteur.

En cas d'effets indésirables à la suite d'un surdosage, le traitement doit être interrompu jusqu'à leur résolution puis repris à la dose thérapeutique recommandée. Voir les rubriques 4.4, 4.5 et 4.9 pour les indications d'ajustement de la dose.

4.11 Temps d'attente

Sans objet.

5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

Groupe pharmacothérapeutique: agents antinéoplasiques – Inhibiteurs des protéines kinases.
Code ATCvet: QL01XE91

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Le tocéranibe est une petite molécule, inhibiteur multi-kinase ayant à la fois une activité directe anti-tumorale et une activité anti-angiogène. Le tocéranibe inhibe de façon sélective l'activité tyrosine-kinase de plusieurs membres de la famille des split kinases (récepteurs à activité tyrosine kinase: RTK) dont certains sont impliqués dans la croissance tumorale, l'angiogenèse pathologique et dans la progression métastatique du cancer. Le tocéranibe inhibe l'activité de la tyrosine kinase Flk-1/KDR (récepteur des facteurs de croissance de l'endothélium vasculaire, VEGFR2), des récepteurs des facteurs de croissance dérivés des plaquettes (PDGFR) et des récepteurs Stem Cell Factor (c-Kit) lors des essais biochimiques et cellulaires. Le tocéranibe a un effet antiprolifératif sur les cellules endothéliales *in-vitro*. Il induit l'arrêt du cycle cellulaire et donc l'apoptose dans les lignées de cellules tumorales qui expriment des mutations activatrices au niveau des split kinases RTK et c-Kit. La croissance tumorale des mastocytes canins est fréquemment liée à une mutation activatrice du c-Kit.

L'efficacité et la sécurité des comprimés oraux de Palladia pour le traitement des mastocytomes ont été évaluées lors d'une étude clinique multicentrique, randomisée, en double-aveugle contre placebo, impliquant 151 chiens présentant des mastocytomes cutanés, récurrents, de grade II ou III selon Patnaik avec ou sans implication des nœuds lymphatiques. L'étude terrain comprenait une phase de 6 semaines en double-aveugle contre placebo suivie d'une phase non masquée pendant laquelle tous les chiens ont reçu Palladia pendant une durée moyenne de 144 jours.

Les chiens traités avec Palladia ont montré un taux de réponse objective (37,2%) significativement supérieur à celui des chiens traités avec un placebo (7,9%). Après 6 semaines de traitement, une réponse complète chez 8,1% des chiens et une réponse partielle chez 29,1% des chiens ont été observées chez les chiens traités avec Palladia. Un avantage significatif de Palladia sur le placebo a également été mis en évidence selon le second critère d'efficacité: le temps de progression de la tumeur. Le TPT médian chez les chiens traités avec Palladia était de 9 à 10 semaines alors qu'il était de 3 semaines chez les chiens traités avec un placebo.

Les chiens porteurs du c-kit de type sauvage aussi bien que ceux porteurs du c-kit muté ont significativement mieux répondu au traitement qu'au placebo.

5.2 Caractéristiques pharmacocinétiques

Les paramètres pharmacocinétiques du tocéranibe dans le plasma de chiens Beagle sains, à un dose de 3,25 mg de tocéranibe / kg de poids vif, administré oralement sous forme de comprimés tous les 2 jours pendant 2 semaines (7 doses), sont les suivants: demie-vie d'élimination ($t_{1/2}$) $17,2 \pm 3,9$ heures, temps pour atteindre la concentration plasmatique maximale (T_{max}) environ $6,2 \pm 2,6$ heures, concentration plasmatique maximale (C_{max}) environ 108 ± 41 ng/ml, concentration plasmatique minimale (C_{min}) $18,7 \pm 8,3$ ng/ml et aire sous la courbe de la concentration plasmatique en fonction du temps (AUC_{0-48}) 2640 ± 940 ng·h/ml.

Le tocéranibe a un fort taux de liaison aux protéines, entre 91% et 93%. La biodisponibilité absolue du tocéranibe dosé oralement à 3,25 mg/ml a été déterminée comme étant de 86%.

La pharmacocinétique linéaire a été déterminée comme indépendante de la voie d'administration jusqu'à des doses 5 mg/kg administrées deux fois par jour. Dans une étude *in-vitro*, le métabolisme du tocéranibe a conduit essentiellement à un dérivé N-oxyde chez les chiens et les chats. Il n'existe pas de données *in vivo* sur le métabolisme hépatique chez les chiens. Aucune différence liée au sexe n'a été observée *in-vivo* pour la pharmacocinétique. Après administration orale de phosphate de tocéranibe, environ 92% du produit est excrété dans les fèces et 7% dans l'urine.

6. INFORMATIONS PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Comprimés :

Lactose monohydraté
Cellulose microcristalline
Stéarate de magnésium
Silice colloïdale anhydre
Crospovidone

Pelliculage des comprimés :

Comprimés Palladia 10 mg:

Macrogol, Dioxyde de titane (E171), Lactose monohydraté, Triacétine, Hypromellose, Indigotine (E132)

Comprimés Palladia 15 mg:

Macrogol, Dioxyde de titane (E171), Lactose monohydraté, Triacétine, Hypromellose, Jaune Orangé S (E110), Oxyde de Fer Rouge (E172)

Comprimés Palladia 50 mg:

Macrogol, dioxyde de titane (E171), Lactose monohydraté, Triacétine, Hypromellose, Talc, Oxyde de Fer Rouge (E172)

6.2 Incompatibilités

Sans objet.

6.3 Durée de conservation

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

6.4 Précautions particulières de conservation

Pas de précautions particulières de conservation.

6.5 Nature et composition du conditionnement primaire

Boîte en carton contenant quatre plaquettes en aluminium – PVC résistant aux enfants, chaque plaquette contenant 5 comprimés pelliculés.

Les comprimés pelliculés Palladia sont disponibles en 10 mg, 15 mg ou 50 mg.

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

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

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

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

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

EU/2/09/100/001 (comprimés 10 mg)

EU/2/09/100/002 (comprimés 15 mg)

EU/2/09/100/003 (comprimés 50 mg)

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

Date de première autorisation: 23/09/2009

Date du dernier renouvellement: 31/07/2014

10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE

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

INTERDICTION DE VENTE, DÉLIVRANCE ET/OU D'UTILISATION

Sans objet.