

MANEJO PRÁTICO DE CASOS

Baseado na experiência clínica de Cheryl London, DVM, PhD, DACVIM (Oncologia)

A SELEÇÃO DO CASO DE MASTOCITOMA (MCT) ADEQUADO É IMPORTANTE

- Debulking/citorredução do(s) tumor(es) continua sendo um elemento fundamental da terapia antes da implementação de PALLADIA
 - Cirurgia (possivelmente repetir cirurgia para margens incompletas)
 - Quimioterápicos citotóxicos (incluindo prednisona)
 - Radioterapia
- Em cães com MCT volumoso, considerar cuidados de apoio antes de iniciar a terapia com PALLADIA
 - 7 a 10 dias antes da terapia com PALLADIA
 - Bloqueador de H1 (p.ex., difenidramina)
 - Bloqueador de H2 (p.ex., famotidina) ou inibidor da bomba de prótons (p.ex., omeprazol)
 - Protetores gastrintestinais (p.ex., sucralfato)
 - Prednisona
- Estabilizar cães que estejam em más condições/mau estado de saúde antes de iniciar a terapia com PALLADIA
 - Vide relação acima
 - Outras medidas de suporte conforme clinicamente indicado
- A redução do volume do tumor continua sendo um elemento fundamental da terapia antes do início da terapia com PALLADIA
 - Cirurgia (possivelmente repetir cirurgia para margens incompletas)
 - Quimioterápicos citotóxicos (incluindo prednisona)
 - Radioterapia
- MCT Grau II
 - Alto risco (recorrente, metastático ou fatores prognósticos negativos como alto índice mitótico ou crescimento rápido recente)
 - Seguir padrão adequado de tratamento (4 a 8 ciclos de vimblastina/prednisona)
- MCT Grau III
 - Todos os MCT grau III após padrão adequado de tratamento:
- 4 a 8 ciclos de vimblastina/prednisona
- Radioterapia quando adequado para tumores incompletamente excisados ou não ressecáveis
- Encaminhamento para consulta com especialista em oncologia deve ser considerado antes de iniciar a terapia

A MAIORIA DOS EVENTOS ADVERSOS (EA) OBSERVADOS COM PALLADIA É DE INTENSIDADE LEVE A MODERADA E GERALMENTE TRATÁVEIS

- Todos os inibidores de múltiplos receptores de quinase apresentam EA
- O espectro dos EA é geralmente ditado pela gama de receptores/inibição-alvo
- Os EA observados são geralmente semelhantes aos que ocorrem com outras terapias sistêmicas, como a quimioterapia
- EA podem ser graves, mas a maioria tem intensidade leve a moderada e é geralmente tratável com os devidos cuidados de apoio ou modificação da dosagem/posologia
- EA potencialmente fatais são raros com PALLADIA, embora o reconhecimento precoce de possíveis problemas seja essencial

DIVERSOS FATORES PODEM INFLUENCIAR O ESPECTRO E INTENSIDADE DOS EA

- **Estágio da doença**
 - Cães com doença mais avançada geralmente apresentam uma pontuação mais baixa de desempenho, o que poderia potencialmente influenciar a intensidade dos EA; este provou ser o caso em seres humanos tratados com terapias de múltiplos alvos
- **Tipo de câncer**
 - Sabe-se que cães com MCT macroscópico apresentam altos níveis de histamina na circulação, que podem predispor a ulceração GI e outros EA gastrintestinais; estes podem ser agravados pela terapia com PALLADIA
- **Condições Pré-Existentes**
 - Doença hepática, doença renal e doenças cardíacas podem influenciar as pontuações de desempenho, e estas também podem impactar o metabolismo/eliminação de medicamentos, desta forma agravando os EA
- **Medicamentos concomitantes**
 - Alguns medicamentos podem exacerbar EA gastrintestinais ou prejudicar o metabolismo do fármaco

MONITORAMENTO E REPETIÇÃO DE EXAMES SÃO RECOMENDADO

Consulta	Hemograma completo	Bioquímica sérica	Sangue oculto nas fezes [†]	Urina tipo 1	Peso
Inicial	✓	✓	✓	✓	✓
Semana 1	✓				✓
Semana 2	✓		✓		✓
Semana 3	opcional				opcional
Semana 4	✓	✓	✓	✓	✓
A cada 4 semanas	✓	✓	✓	✓	✓

*Trata-se apenas de sugestões, ficando a critério do médico veterinário a realização de outros exames ou alterar a frequência de execução.
[†]Verifique sangue nas fezes somente se houver alguma preocupação de saúde.

PREVENÇÃO ATIVA DE EA GASTRINTestinais É RECOMENDADA

- Bloqueador de H1 (difenidramina)
- Bloqueador de H2 (famotidina)
- Inibidor da boma de prótons (omeprazol)
- Antiemético (citrato de maropitant, ondansetrona, metoclopramida)
- Ajustar agentes e dosagens de acordo com a resposta do paciente e das características da doença

TOXICIDADES GASTRINTestinais SÃO GERALMENTE TRATÁVEIS, PRINCIPALMENTE NO CASO DE INTERVENÇÃO PRECOCE

- O tratamento deve ser iniciado à primeira evidência de sinais clínicos
- Terapias a se considerar além dos medicamentos preventivos:
 - Metronidazol
 - Loperamida
 - Sucralfato

- Se os sinais gastrintestinais não responderem à terapia, ou se forem intensos, deve-se instaurar a suspensão do tratamento seguida por uma alteração na posologia e/ou dosagem
- Se forem observados melena ou hematoquesia, deve-se interromper imediatamente a terapia com PALLADIA, instituindo-se cuidados de suporte (omeprazol, sucralfato, antibióticos ou fluidos, conforme indicação clínica)

TRATAMENTO DE EA MÚSCULO-ESQUELÉTICOS (CÃIBRAS/CLAUDICAÇÃO) VISTOS COM PALLADIA

- Instituir pausa no tratamento se houver claudicação significativa; se a claudicação for leve, pode-se adicionar medicamentos concomitantes
- Tramadol pode ser útil em caso de dor/desconforto
- A terapia com AINE tende a funcionar bem, mas deve ser utilizada com cautela em relação a EA gastrintestinais/ulceração GI se utilizada concomitantemente com PALLADIA; considere utilizá-la nos dias de “pausa” de PALLADIA
- A claudicação normalmente não é intensa e não parece ser um problema recorrente quando a terapia é reiniciada após a suspensão temporária do tratamento

NEUTROPENIA CLINICAMENTE RELEVANTE NÃO PARECE OCORRER COM PALLADIA

- Neutropenia de Grau 3 ou 4 ocorreu em apenas 2 de 145 cães tratados com PALLADIA no estudo clínico de campo (fases cega e aberta) e não foi associada a infecção ativa
 - No raro caso de neutropenia intensa, suspenda o tratamento
- Nenhum caso de neutropenia de graus 3 ou 4 foi observado no estudo de fase 1
- Devido à ausência de efeito clínico, nenhum tratamento para neutropenia (ou seja, fator estimulador de colônias de granulócitos) é recomendado

AJUSTES DE DOSAGEM MINIMIZARAM A TOXICIDADE E AO MESMO TEMPO MANTIVERAM A EFICÁCIA DURANTE O ESTUDO CLÍNICO DE CAMPO

- No estudo clínico de campo, a dosagem de PALLADIA foi reduzida em faixas de 0,5 mg/kg para a dose mínima de 2,2 mg/kg em dias alternados, ou interrompida, se necessário, para tratar EA
- Uma posologia flexível pode ser adotada para personalização dos cuidados

Número total de cães		Número de episódios de redução de dose		Números de episódio de suspensão do tratamento		
		1	2	1	2	3
PALLADIA	87	18,4%	1,1%	40,2%	6,9%	1,1%
Placebo	64	6,3%	0%	9,4%	1,6%	0%

Estudo Pfizer 1963C-60-04-688

RECOMENDAÇÕES GERAIS PARA MODIFICAÇÕES DE DOSAGENS OU POSOLOGIA

- Para cães com EA de menor significância, considere reduzir ligeiramente a dosagem ou modificar sua programação posológica para segundas, quartas e sextas-feiras, pulando o fim de semana
- Considere adicionar cuidados de suporte, conforme descrito anteriormente, incluindo medicamentos antidiarreicos (loperamida), antieméticos (citrato de maropitant, metoclopramida) e protetores gastrintestinais (famotidina, omeprazol)
- Se os EA persistirem a despeito da modificação da posologia, considere administrar o medicamento a cada três dias
 - Isto pode ser necessário para cães com outros problemas médicos subjacentes

RESUMO DO GERENCIAMENTO DE CASO

- EA com PALLADIA são semelhantes aos que ocorrem com agentes quimioterápicos padrão
- Os EA podem ser agravados pelo tipo do câncer, estágio da doença e estado de desempenho do paciente
- O reconhecimento precoce de EA e sua devida intervenção são fundamentais se os pacientes forem receber PALLADIA por longos períodos
- É possível proporcionar uma excelente qualidade de vida para os pacientes com a administração de PALLADIA em longo prazo

MANTER OS CLIENTES INFORMADOS É FUNDAMENTAL PARA O SUCESSO DO USO DE PALLADIA

- É importante que o cliente entenda claramente os possíveis efeitos colaterais e sinais clínicos
 - Isto permite o reconhecimento e intervenção precoces caso o cão sofra efeitos colaterais
- Recursos educativos disponíveis para clientes:
 - Folheto Informativo para o Cliente (vide bula e site para médicos veterinários na Internet)
 - Instruções para Alta do Pet (vide site para médicos veterinários na Internet, customizável)
- Assegure-se de que a equipe técnica conheça as informações gerais sobre PALLADIA e as perguntas comuns de clientes para que todos os membros da equipe comuniquem a mesma informação
 - Webnários informativos (vide site para médicos veterinários na Internet)
 - Perguntas Frequentes e Glossário de Termos (vide site para médicos veterinários na Internet)
 - Folheto Informativo para o Cliente (vide bula e site para médicos veterinários na Internet)
 - Visão Geral do Produto PALLADIA (incluído no envio inicial do produto)

ANÁLISE DOS DADOS DE SEGURANÇA DA BULA DE PALLADIA

5 ÓBITOS POSSIVELMENTE RELACIONADOS A PALLADIA

- Trombose vascular com coagulopatia intravascular disseminada (CID) e pancreatite
- Disfunção vascular, incluindo tromboembolismo pulmonar (pós-operatório)
- Falência múltipla de órgãos associada a vasculite e trombose
- Vasculite com CID
- Perfuração gástrica
 - O cão alcançou RC, sem evidência de MCT à necropsia
 - Duração total do tratamento com PALLADIA foi de 221 dias (99 dias após a RC)
- As durações dos tratamentos dos 5 óbitos ocorridos durante o estudo variaram de 18 dias a 221 dias

ADVERTÊNCIAS NA BULA DE PALLADIA

- Disfunção vascular
 - PALLADIA pode causar disfunção vascular que pode levar a edema e tromboembolismo, incluindo tromboembolismo pulmonar
- Descontinuar a medicação até que os sinais clínicos e a patologia clínica tenham se normalizado. Para garantir a homeostasia, aguardar ≥ 3 dias após a interrupção da administração do medicamento antes de realizar cirurgias
- Complicações gastrintestinais
 - Complicações gastrintestinais graves, e às vezes fatais, incluindo perfuração gastrintestinal, ocorreram raramente em cães tratados com PALLADIA
 - Se houver suspeita de ulceração GI, interrompa a administração do medicamento e institua o tratamento apropriado

SEGURANÇA DO USUÁRIO E MANUSEIO

- PALLADIA foi especificamente formulado para cães, tendo sido testado nesta espécie
- Não se destina a uso humano
 - Mantenha PALLADIA e fezes, urina ou vômito de cães tratados fora do alcance de crianças

- **Evite exposição ao medicamento**
 - Lave as mãos com água e sabão após a administração
 - Use luvas de proteção para evitar contato direto com fezes, urina, vômito e comprimidos violados/úmidos
 - Coloque todo material para descarte em sacos plásticos e lacre antes de jogá-los fora
 - Não divida os comprimidos
 - Em caso de ingestão acidental, procure o médico imediatamente; pode ocorrer desconforto gastrointestinal
- Gestantes, mulheres em idade fértil, ou lactantes devem prestar atenção especial às precauções de manuseio, já que PALLADIA pertence a uma classe de agentes que podem ser prejudiciais ao feto

RESUMO

- Os eventos adversos (EA) mais comumente relatados com PALLADIA envolvem o trato gastrointestinal (GI)
 - O reconhecimento e intervenção precoces são fundamentais para a prevenção de EA mais graves
- EA menos comumente observados incluem claudicação e supressão da medula óssea
- PALLADIA pode causar sinais clínicos semelhantes aos observados em MCT agressivo; portanto, é imperativo interromper a medicação e reavaliar o paciente quando se observam sinais
- Os EA geralmente podem ser tratados através de descontinuação temporária do medicamento e/ou com reduções de dosagem
- Cães em mau estado de saúde e/ou com MCT volumoso antes do início da terapia com PALLADIA apresentam maior risco de desenvolver EA
 - Tratamentos para reduzir o volume do tumor e melhorar o estado de saúde do paciente são recomendados antes de iniciar a terapia com PALLADIA (ou seja, cirurgia, radioterapia, quimioterapia, medicamentos de apoio)
 - Deve-se considerar encaminhamento/consulta com especialista em oncologia antes do tratamento
- Educar o tutor é necessário para o sucesso do uso de PALLADIA
 - Os tutores nunca devem se tornar complacentes durante a terapia com PALLADIA