

BILAG I
PRODUKTRESUME

1. VETERINÆRLÆGEMIDLETS NAVN

Palladia 10 mg filmovertrukne tabletter til hund
Palladia 15 mg filmovertrukne tabletter til hund
Palladia 50 mg filmovertrukne tabletter til hund

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

Aktivt stof:

Hver filmovertrukket tablet indeholder toceranibphosphat svarende til 10 mg, 15 mg eller 50 mg toceranib.

Hjælpstof:

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1

3. LÆGEMIDDELFORM

Filmovertrukne tabletter.

Palladia 10 mg: Runde, blå tabletter.
Palladia 15 mg: Runde, orange tabletter
Palladia 50 mg: Runde, røde tabletter

Hver tablet er mærket med styrken (10, 15 eller 50) på den ene side og umærket på den anden side.

4. KLINISKE OPLYSNINGER

4.1 Dyrearter, som lægemidlet er beregnet til

Hund

4.2 Terapeutiske indikationer med angivelse af dyrearter, som lægemidlet er beregnet til

Behandling af kutane mastcelletumorer Patnaik grad II (intermediær grad) eller III (høj grad), som er recidiverende og ikke kan fjernes kirurgisk, hos hunde.

4.3 Kontraindikationer

Bør ikke anvendes til drægtige eller diegivende tæver eller til hunde, som skal anvendes til avl.
Bør ikke anvendes i tilfælde af overfølsomhed over for de aktive stof eller over for et eller flere af hjælpestofferne.
Bør ikke anvendes til hunde, der er yngre end 2 år eller med legemsvægt under 3 kg.
Bør ikke anvendes til hunde med gastrointestinal blødning.

4.4 Særlige advarsler for hver enkelt dyreart, som lægemidlet er beregnet til

For enhver mastcelletumor, der kan behandles med operation, bør operation være første behandlingsvalg.

4.5 Særlige forsigtighedsregler vedrørende brugen

Særlige forsigtighedsregler vedrørende brug til dyr

Hunde skal overvåges omhyggeligt. Dosisreduktioner og/eller afbrydelse af behandling kan være nødvendig for at kontrollere bivirkninger. Behandling bør evalueres ugentligt de første seks uger og hver 6. uge derefter, eller med intervaller, som dyrlægen vurderer, er passende.

Evaluering bør omfatte vurdering af de kliniske tegn, der er rapporteret af hundeejeren.

For at kunne anvende doseringstabellen hensigtsmæssigt anbefales det at tage et fuldt blodbillede, serumanalyse (*serum chemistry panel*) og urinanalyser før initiering af behandlingen, og cirka en måned efter behandlingen er initieret. Derefter udføres analyserne cirka hver 6. uge, eller som det besluttes af dyrlægen. Regelmæssig kontrol af laboratorievariabler bør udføres på baggrund af kliniske tegn, dyrets tilstand og blodprøveresultater ved tidligere konsultationer.

Palladias sikkerhed er vurderet hos mastcelletumor-bærende hunde med følgende:

- Komplet neutrofiltælling >1500/mikroliter
- Hæmatokrit >25%
- Blodpladetælling >75.000/mikroliter
- ALAT eller ASAT <3 gange øvre normalgrænse
- Bilirubin <1,25 gange øvre normalgrænse
- Kreatinin <2,5 mg/dl
- Urinkvælstof i blodet <1,5 gange øvre normalgrænse

Palladia kan forårsage vaskulær dysfunktion, som kan medføre ødem og tromboembolisme, herunder pulmonal tromboemboli. Behandlingen afbrydes, indtil kliniske tegn og klinisk patologi er normaliseret. Før operation afbrydes behandling i minimum 3 dage for at sikre vaskulær homeostase.

Ved systemisk mastocytose skal forebyggende standardbehandling (f.eks. H-1- og H-2-blokkere) implementeres før initiering af behandling med Palladia for at undgå eller minimere klinisk signifikant mastcelledegranulering og efterfølgende potentielt alvorlige systemiske bivirkninger.

Palladia har været associeret med diarré eller gastrointestinal blødning, som kan være alvorlig og kræve omgående behandling. Afbrydelse af behandling og dosisreduktion kan være nødvendig afhængigt af, hvor alvorlige de kliniske tegn er.

Der er i sjældne tilfælde forekommet alvorlige og nogle gange fatale gastrointestinale komplikationer, herunder gastrointestinal perforation hos hunde behandlet med Palladia (se pkt. 4.6). Administration af Palladia skal ophøre og passende behandling iværksættes, hvis der er mistanke om gastrointestinal ulceration, uanset om det skyldes Palladia eller degranulering af mastcelletumorer.

Toceranib metaboliseres i leveren og bør anvendes med forsigtighed til hunde, der lider af leversygdomme på grund af manglende studier af virkning ved nedsat nyre- eller leverfunktion,.

Behandlingen bør afbrydes permanent, hvis der opstår recidiv af alvorlige bivirkninger, eller de er vedvarende på trods af passende understøttende behandling og reduceret dosis, som beskrevet i den følgende tabel.

Dosisjustering baseret på kliniske tegn/patologi	
Kliniske tegn/patologi	Dosisjustering*
Anoreksi	
<50% fødeindtagelse ≥ 2 dage	Afbryd behandling og iværksæt kostomlægning \pm understøttende behandling indtil fødeindtagelsen forbedres, nedsæt derefter dosis med 0,5 mg/kg.
Diarré	
<4 vandige afføringer/dag i <2 dage eller bløde afføringer	Oprethold dosisniveau og iværksæt understøttende behandling
>4 vandige afføringer/dag eller ≥ 2 dage	Afbryd behandling indtil der er formet afføring og iværksæt understøttende behandling. Nedsæt derefter dosis med 0,5 mg/kg
Gastrointestinal blødning	
Frisk blod i afføring eller sort tjærelignende afføring >2 dage eller synlig blødning eller koagler i afføring	Afbryd behandling og iværksæt understøttende behandling indtil der ikke længere er kliniske tegn på blod i afføring. Nedsæt derefter dosis med 0,5 mg/kg
Hypoalbuminæmi (albumin)	
Albumin <1,5 g/dl	Afbryd behandling indtil >1,5 g/dl og de kliniske tegn er normaliseret. Nedsæt derefter dosis med 0,5 mg/kg
Neutropeni (neutrofiltælling)	
>1000/ μ l	Oprethold dosis
≤ 1000 / μ l eller neutropenisk feber eller infektion	Afbryd behandling indtil >1000/ μ l og kliniske tegn er normaliseret. Nedsæt derefter dosis med 0,5 mg/kg
Anæmi (hæmatokrit)	
>26%	Oprethold dosis
$\leq 26\%$	Afbryd behandling indtil >26%. Nedsæt derefter dosis med 0,5 mg/kg
Hepatotoksicitet (ALAT, ASAT)	
>1X – 3X øvre normalgrænse	Oprethold dosis; seponer hepatotoksiske lægemidler, hvis anvendt
>3X øvre normalgrænse	Afbryd behandling indtil $\leq 3X$ øvre normalgrænse, seponer hepatotoksiske lægemidler, hvis anvendt. Nedsæt derefter dosis med 0,5 mg/kg
Nephrotoksicitet (kreatinin)	
<1,25 X øvre normalgrænse	Oprethold dosis
$\geq 1,25 X$ øvre normalgrænse	Afbryd behandling indtil <1,25 X øvre normalgrænse. Nedsæt derefter dosis med 0,5 mg/kg
Samtidig anæmi, azotæmi, hypoalbuminæmi og hyperphosphatæmi	
Afbryd behandlingen i 1 til 2 uger indtil værdierne er forbedrede og albumin >2,5 g/dl. Nedsæt derefter dosis med 0,5 mg/kg.	

* En dosisreduktion på 0,5 mg/kg er en nedsættelse af dosis fra 3,25 mg/kg til 2,75 mg/kg eller fra 2,75 mg/kg til 2,25 mg/kg. Dosis bør ikke være <2,2 mg/kg.

Særlige forsigtighedsregler for personer, som indgiver lægemidlet til dyr

Palladia kan nedsætte mandlig og kvindelig fertilitet og den embryonale/føtale udvikling. Undgå hudkontakt med tabletter, fæces, urin og opkast fra behandlede hunde. Tabletterne skal administreres hele og bør ikke knækkes eller knuses. Hvis hunden ikke synker en knækket tablet, efter den er tygget, bør tabletten bortskaffes. Vask hænderne grundigt med sæbe og vand efter håndtering af produktet og bortskaffelse af opkast, urin eller fæces fra behandlede hunde.

Gravide kvinder bør ikke rutinemæssigt administrere Palladia og bør undgå kontakt med fæces, urin og opkast fra behandlede hunde og knækkede eller fugtige Palladia-tabletter.

Indtagelse af Palladia kan være skadeligt for børn. Børn må ikke komme i kontakt med lægemidlet. Børn skal holdes væk fra fæces, urin eller opkast fra behandlede hunde.

Gastrointestinale gener som f.eks. opkastning eller diarré kan forekomme, hvis dette veterinære lægemiddel indtages ved et uheld. Søg straks lægehjælp ved utilsigtet indtagelse, og vis indlægssedlen eller etiketten til lægen.

4.6 Bivirkninger (forekomst og sværhedsgrad)

Resultater fra et klinisk feltstudie med 151 behandlede og placebobehandlede hunde viste, at kliniske tegn på sygdom (mastcelletumor) og behandlingsrelaterede bivirkninger er meget lignende i karakter.

Meget almindelig (flere end 1 ud af 10 behandlede dyr, der viser bivirkninger i løbet af en behandling)

Let til moderat:

- Diarré, neutropeni, vægttab, blod i fæces/hæmoragisk diarré/gastrointestinal blødning, anoreksi, letargi, opkastning; halthed/muskuloskeletale lidelser, dehydrering, dermatitis, pruritus; øget alaninaminotransferase, trombocytopeni, nedsat albumin-, nedsat hæmatokrit.

Almindelige (flere end 1, men færre end 10 dyr af 100 behandlede dyr)

Alvorlig:

- Opkastning, diarré, anoreksi, letargi, dehydrering, pyreksi, blod i fæces/hæmoragisk diarré/gastrointestinal blødning, duodenalsår, kvalme, septikæmi, hudnekrose, vægttab; øget alaninaminotransferase, nedsat hæmatokrit.

Let til moderat:

- Lokaliseret eller generaliseret smerte, kvalme, takypnø, polydipsi, flatulens, pyreksi, nasal depigmentering; ændret pelsfarve, alopeci, urinvejsinfektion; øget bilirubin, øget kreatinin.

Ikke almindelige (flere end 1, men færre end 10 dyr af 1.000 behandlede dyr)

- Alvorlig halthed/muskuloskeletale forstyrrelser.
- Alvorligt kredsløbsshock.
- Der forekom to dødsfald, der muligvis var behandlingsrelaterede. Patologiske fund viste vaskulær trombose med dissemineret intravaskulær koagulation (DIC) og pankreatitis hos én hund. Den anden hund døde efter gastrisk perforation.
- Der forekom yderligere to dødsfald. Der kunne dog ikke påvises nogen relation til behandlingen.
- To hunde udviklede epistaksis, der ikke var associeret med trombocytopeni. En anden hund udviklede epistaksis med samtidig dissemineret intravaskulær koagulopati.
- Tre hunde havde krampelignende aktivitet. Der kunne dog ikke påvises nogen relation til behandlingen.

4.7 Anvendelse under drægtighed, laktation eller æglægning

Må ikke anvendes til drægtige eller diegivende tæver eller til hunde, som skal anvendes til avl (se pkt. 4.3). Det er kendt, at andre substanser i den anti-angiogene gruppe af antineoplastiske lægemidler øger embryoletaliteten og føtale anomalier. Da angiogenese er en kritisk del af embryonal og føtal udvikling, må det forventes, at hæmning af angiogenesen efter administration af Palladia medfører bivirkninger på graviditeten hos tæven.

4.8 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion

Der er ikke udført interaktionsstudier med toceranib. Der foreligger ingen information om potentiel krydsresistens med andre cytostatika.

Da toceranib formodentlig i høj grad elimineres via metabolisering i leveren, bør kombination med andre stoffer, der kan inducere eller hæmme leverenzymmer, anvendes med forsigtighed. Det vides ikke, i hvilken udstrækning toceranib kan påvirke andre stoffers elimination.

Non-steroide anti-inflammatoriske lægemidler skal anvendes med forsigtighed sammen med Palladia, da der er en øget risiko for gastrointestinal ulceration eller perforation.

4.9 Dosering og indgivelsesvej

Til oral anvendelse.

Tabletterne kan administreres sammen med eller uden foder.

Den anbefalede startdosis er 3,25 mg toceranib/kg legemsvægt administreret hver anden dag (se doseringstabel vedrørende detaljer).

Den administrerede dosis bør baseres på veterinære vurderinger udført ugentligt de første 6 uger, og derefter hver 6. uge. Behandlingens varighed afhænger af responsen på behandlingen. Behandlingen bør fortsætte ved stabil sygdom eller delvis eller komplet respons, forudsat at lægemidlet er tilstrækkeligt tolereret. Ved tumorprogression er det usandsynligt, at behandlingen vil være succesfuld og bør revurderes.

DOSERINGSTABEL: PALLADIA TABLETTER VED 3,25 MG/KG LEGEMSVÆGT

Hundens legemsvægt (kg)	Antal tabletter				
	10 mg (blå)		15 mg (orange)		50 mg (rød)
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

* Antallet af tabletter til hunde med en legemsvægt under 5,0 kg eller over 63 kg, bør beregnes ud fra doseringsvejledningen for 3,25 mg/kg.

Dosisjustering/dosisreduktion:

For at kontrollere bivirkningerne kan dosis reduceres til 2,75 mg/kg legemsvægt eller yderligere til 2,25 mg/kg legemsvægt administreret hver 2. dag, eller behandlingen kan seponeres i op til to uger (se tabel for dosisjustering i pkt. 4.5).

4.10 Overdosering (symptomer, nødforanstaltninger, modgift), om nødvendigt

Tegn på overdosering blev observeret i et toksicitetsstudie udført med raske voksne hunde af racen beagle behandlet med 2 mg/kg, 4 mg/kg eller 6 mg toceranib/kg én gang hver anden dag i 13 på hinanden følgende uger uden dosisafbrydelse. Toceranib var veltålt ved 2 mg/kg, hvorimod der blev observeret bivirkninger hos nogle hunde behandlet med 4 mg/kg, og derfor kan NOAEL (*No Observed Adverse Effect Level*) ikke fastslås.

Hunde i gruppen, der fik 6 mg/kg hver anden dag, udviste de alvorligste bivirkninger, som inkluderede nedsat fødeindtagelse og vægttab. Sporadisk dosisrelateret halthed, stivhed, svaghed og smerter i benene ophørte uden behandling. Anæmi, neutropeni og eosinopeni var dosisrelateret. To hunde (6 mg/kg) blev aflivet efter ca. 3 uger på grund af behandlingsrelateret klinisk toksicitet indledt med nedsat fødeindtagelse og melæna, som kulminerede i anoreksi, vægttab og hæmatokesi.

De vigtigste målorganer for toksicitet omfatter mave-tarmkanal, knoglemarv, gonader og bevægeapparatet.

Ved bivirkninger som følge af en overdosis bør behandling afbrydes, indtil ophør af disse og derefter fortsættes med den anbefalede terapeutiske dosis. Se pkt. 4.4, 4.5 og 4.9 vedrørende vejledning for dosisjustering.

4.11 Tilbageholdelsestid

Ikke relevant.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER

Farmakoterapeutisk gruppe: Antineoplastiske stoffer – andre proteinkinasehæmmere
ATCvet kode: QL01XE90

5.1 Farmakodynamiske egenskaber

Toceranib er et lille molekyle, en multikinasehæmmer, som har både direkte anti-tumor-aktivitet og anti-angiogenetisk aktivitet. Toceranib hæmmer selektivt tyrosinkinaseaktiviteten af flere medlemmer af splitkinase receptortyrosinkinase (RTK)-familien, hvoraf nogle er impliceret i tumorvækst, patologisk angiogenese og metastatisk progression af cancer. Toceranib hæmmede aktiviteten af Flk-1/KDR tyrosinkinase (vaskulær endotel-vækstfaktorreceptor, VEGFR2), trombocytderiveret vækstfaktorreceptor (PDGFR) og stamcellefaktorreceptor (c-Kit) i både biokemiske og cellulære analyser. Toceranib udviser en antiproliferativ virkning på endotele celler *in vitro*. Toceranib inducerer cellecyklusstop og efterfølgende apoptose i tumorcellelinjer, hvilket er et udtryk for aktiverende mutationer i splitkinase RTK, c-Kit. Mastcelletumorvækst hos hunde er ofte drevet af en aktiverende mutation i c-Kit.

Virkning og sikkerhed ved Palladia orale tabletter til behandling af mastcelletumorer blev vurderet i et randomiseret, placebo-kontrolleret, dobbeltblindet, multicenter, klinisk feltstudie, der inkluderede 151 hunde med Patniak grad II eller III, recidiverende kutane mastcelletumorer med eller uden lokale lymfeknudemetastaser. Feltstudiet omfattede en 6-ugers dobbeltblind placebokontrolleret fase efterfulgt af en ikke-blindet fase, hvor alle hunde fik Palladia i gennemsnitligt 144 dage.

Hunde, som blev behandlet med Palladia havde en signifikant højere objektiv responsrate (37,2%) sammenlignet med placebo-behandlede hunde (7,9%). Efter 6 ugers behandling blev der observeret en komplet responsrate på 8,1% og et partielt respons på 29,1% for hunde, der blev behandlet med Palladia.

Palladia havde en signifikant fordel i forhold til placebo i det sekundære endepunkt, tid til tumorprogression (TTP). Median TTP for Palladia-behandlede hunde var 9 til 10 uger og for placebo-behandlede hunde 3 uger.

Hunde, der var bærere af vild-type c-kit, og hunde, der var bærere af muteret c-kit, responderede signifikant bedre på behandling end på placebo.

5.2 Farmakokinetiske oplysninger

Der blev rapporteret følgende farmakokinetiske parametre for toceranib i plasma hos raske beagle-hunde ved et regime på 3,25 mg toceranib/kg legemsvægt, administreret peroralt som tabletter hver anden dag i 2 uger (7 doser): Eliminationshalveringstid ($t_{1/2}$): $17,2 \pm 3,9$ timer, tid til maksimal plasmakoncentration (T_{max}) cirka $6,2 \pm 2,6$ timer, maksimal plasmakoncentration (C_{max}) cirka 108 ± 41 ng/ml, minimum plasmakoncentration (C_{min}) $18,7 \pm 8,3$ ng/ml og areal under plasma-koncentrations-tidskurven (AUC_{0-48}) 2640 ± 940 ng·t/ml.

Toceranib er stærkt proteinbundet, mellem 91% og 93%. Toceranibs absolutte biotilgængelighed ved peroral dosering ved 3,25 mg/kg blev bestemt til 86%.

Der sås en lineær farmakokinetik uanset administrationsvej ved doser op til 5 mg/kg administreret to gange dagligt. I et *in vitro*-studie blev toceranib primært metaboliseret til N-oxidderivatet hos hunde og katte. Der foreligger ingen *in vivo* data vedrørende hepatisk metabolisme hos hunde. Der blev ikke observeret kønsforskelle i farmakokinetikken *in vivo*. Efter peroral administration af toceranibphosphat blev cirka 92% af det administrerede lægemiddel udskilt med fæces og 7% udskilt med urinen.

6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER

6.1 Fortegnelse over hjælpestoffer

Tabletterne:

Lactosemonohydrat
Mikrokrystallinsk cellulose
Magnesiumstearat
Silica, kolloid vandfri
Crospovidon

Filmovertræk:

Palladia 10 mg tabletter:

Macrogol, titandioxid (E171), lactosemonohydrat, triacetin, hypromellose, indigocarmin Lake (E132)

Palladia 15 mg tabletter:

Macrogol, titandioxid (E171), lactosemonohydrat, triacetin, hypromellose, Sunset Yellow Lake (E110), rød jernoxid (E172)

Palladia 50 mg tabletter:

Macrogol, titandioxid (E171), lactosemonohydrat, triacetin, hypromellose, talcum, rød jernoxid (E172)

6.2 Væsentlige uforligeligheder

Ikke relevant.

6.3 Opbevaringstid

Opbevaringstid for veterinærlægemidlet i salgspakning: 3 år.

6.4 Særlige opbevaringsforhold

Dette veterinærlægemiddel kræver ingen særlige forholdsregler vedrørende opbevaringen.

6.5 Den indre emballages art og indhold

Æske med fire børnesikrede aluminium-PVC-blisterpakninger. Hver blisterstrip indeholder 5 filmovertrukne tabletter.

Palladia filmovertrukne tabletter fås i 10 mg, 15 mg og 50 mg.

6.6 Eventuelle særlige forholdsregler ved bortskaffelse af ubrugte veterinærlægemidler eller affaldsmaterialer fra brugen af sådanne

Ikke anvendte veterinærlægemidler, samt affald heraf bør destrueres i henhold til lokale retningslinjer.

7. INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

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

8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSENS NUMMER (NUMRE)

EU/2/09/100/001 (10 mg tabletter)
EU/2/09/100/002 (15 mg tabletter)
EU/2/09/100/003 (50 mg tabletter)

9. DATO FOR FØRSTE TILLADELSE/FORNYELSE AF TILLADELSEN

Dato for første markedsføringstilladelse: 23/09/2009
Dato for seneste fornyelse af markedsføringstilladelse: 31/07/2014

10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN

Yderligere information om dette lægemiddel er tilgængelig på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside: <http://www.ema.europa.eu/>.

FORBUD MOD SALG, UDLEVERING OG/ELLER BRUG

Ikke relevant.

BILAG II

- A. FREMSTILLER ANSVARLIG FOR BATCHFRIGIVELSE**
- B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER VEDRØRENDE UDLEVERING OG BRUG**
- C. ANGIVELSE AF MRL-VÆRDIER**

A. FREMSTILLER ANSVARLIG FOR BATCHFRIGIVELSE

Navn og adresse på fremstilleren ansvarlig for batchfrigivelse

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

**B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER FOR
MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN VEDRØRENDE UDLEVERING OG BRUG**

Må kun udleveres efter veterinærrecept.

C. ANGIVELSE AF MRL-VÆRDIER

Ikke relevant

BILAG III
ETIKETTERING OG INDLÆGSSEDDEL

A. ETIKETERING

OPLYSNINGER, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE

Æske/tabletter

1. VETERINÆRLÆGEMIDLETS NAVN

Palladia 10 mg filmovertrukne tabletter til hund.
Palladia 15 mg filmovertrukne tabletter til hund.
Palladia 50 mg filmovertrukne tabletter til hund.
toceranib

2. ANGIVELSE AF AKTIVE STOFFER

Hver tablet indeholder 10 mg toceranib (som toceranibphosphat).
Hver tablet indeholder 15 mg toceranib (som toceranibphosphat).
Hver tablet indeholder 50 mg toceranib (som toceranibphosphat).

3. LÆGEMIDDELFORM

Filmovertrukne tabletter.

4. PAKNINGSSTØRRELSE

20 tabletter

5. DYREARTER

Hund



6. INDIKATION(ER)

7. ANVENDELSESMÅDE OG INDGIVELSESVej(E)

Til oral anvendelse.
Læs indlægssedlen inden brug.

8. TILBAGEHOLDELSESTID(ER)

9. SÆRLIG(E) ADVARSEL/ADVARSLER, OM NØDVENDIGT

Læs indlægssedlen inden brug.

10. UDLØBSDATO

EXP

11. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

**12. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF
UBRUGTE LÆGEMIDLER ELLER AFFALD FRA SÅDANNE**

Bortskaffelse: Læs indlægssedlen.

**13. TEKSTEN “KUN TIL DYR” SAMT BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER FOR
UDLEVERING OG BRUG, OM NØDVENDIGT**

Til dyr. Kræver recept.

14. TEKSTEN “OPBEVARES UTILGÆNGELIGT FOR BØRN”

Opbevares utilgængeligt for børn.

15. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

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

16. MARKEDSFØRINGSTILLADELSENS NUMMER (NUMRE)

EU/2/09/100/001
EU/2/09/100/002
EU/2/09/100/003

17. FREMSTILLERENS BATCHNUMMER

Lot

MINDSTEKRAV TIL OPLYSNINGER PÅ BLISTERKORT ELLER BLISTERSTRIPS

{Alu-PVC/blister}

1. VETERINÆRLÆGEMIDLETS NAVN

Palladia 10 mg tabletter til hund.

Palladia 15 mg tabletter til hund.

Palladia 50 mg tabletter til hund.

toceranib



2. NAVN PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Zoetis

3. UDLØBSDATO

EXP

4. BATCHNUMMER

Lot

5. TEKSTEN ”TIL DYR”

Til dyr.

B. INDLÆGSSEDDEL

INDLÆGSSEDDEL:
Palladia 10 mg filmovertrukne tabletter til hund.
Palladia 15 mg filmovertrukne tabletter til hund.
Palladia 50 mg filmovertrukne tabletter til hund.

1. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN SAMT PÅ DEN INDEHAVER AF VIRKSOMHEDSGODKENDELSE, SOM ER ANSVARLIG FOR BATCHFRIGIVELSE, HVIS FORSKELLIG HERFRA

Indehaver af markedsføringstilladelsen:

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

Fremstiller ansvarlig for batchfrigivelse:

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

2. VETERINÆRLÆGEMIDLETS NAVN

Palladia 10 mg filmovertrukne tabletter til hund.
Palladia 15 mg filmovertrukne tabletter til hund.
Palladia 50 mg filmovertrukne tabletter til hund.
toceranib

3. ANGIVELSE AF DE(T) AKTIVE STOF(FER) OG ANDRE INDHOLDSSTOFFER

Hver filmovertrukket tablet indeholder toceranibphosphat svarende til 10 mg, 15 mg eller 50 mg toceranib som aktivt stof.

Hver tablet indeholder også lactosemonohydrat, mikrokrySTALLINSK cellulose, magnesiumstearat, kolloid vandfri silica og crospovidon.

Palladia er runde tabletter, der har et farvet filmovertræk for at minimere risikoen for kontakt med lægemiddelstoffet og for at kunne identificere den korrekte tabletstyrke.

Palladia 10 mg: Blå
Palladia 15 mg: Orange
Palladia 50 mg: Rød

4. INDIKATIONER

Behandling af ikke-resektabel Patnaik grad II (intermediær grad) eller III (høj grad), recidiverende, kutane mastcelletumorer.

5. KONTRAINDIKATIONER

Bør ikke anvendes til drægtige eller diegivende tæver eller til hunde, som skal anvendes til avl.
Bør ikke anvendes i tilfælde af overfølsomhed over for de aktive stof eller over for et eller flere af hjælpestofferne.

Bør ikke anvendes til hunde der er yngre end 2 år eller med legemsvægt under 3 kg.
Bør ikke anvendes til hunde med maveblødning. Din dyrlæge vil rådgive dig, hvis dette er tilfældet for din hund.

6. BIVIRKNINGER

Resultaterne fra et klinisk feltstudie, der inkluderede 151 behandlede og placebo-behandlede hunde, viste, at de kliniske tegn på sygdommen (mastcelletumor) og de behandlingsrelaterede bivirkninger er meget lig hinanden.

Nogle meget almindelige (flere end 1 ud af 10 behandlede dyr, der viser bivirkninger i løbet af en behandling) bivirkninger, som forbindes med Palladia-tabletter, er vægttab, diarré, neutropeni (lavt antal hvide blodlegemer), blod i afføring/blodig diarré/blødning i mavetarmkanalen, spisevægring, sløvhed, opkastning; halthed/forstyrrelser i bevægeapparatet, væskemangel, hudbetændelse, pruritus, (hudirritation, kløe); øget alaninaminotransferase, nedsat antal af blodplader, nedsat albumin, nedsat indhold af røde blodlegemer i blodet.

Andre alvorlige bivirkninger, som er almindeligt set (flere end 1, men færre end 10 dyr af 100 behandlede dyr) inkluderer: opkastning, diarré, spisevægring, sløvhed, væskemangel, vævshenfald af hud, feber, blod i afføring/blodig diarré/maveblødning og mavesår, kvalme, blodforgiftning, vægttab, øget alaninaminotransferase og nedsat indhold af røde blodlegemer i blodet.

Almindeligt forekommende bivirkninger med mindre alvorlig indvirkning inkluderer: lokaliseret eller generel smerte, kvalme, luft i tarmene, hurtig vejrtrækning, sygeligt forøget tørst, feber, urinvejsinfektion, øget galdefarvestof, øget kreatinin. Nogle hunde kan også udvise tab af farve omkring næsen, nogle hunde kan udvise ændring i pelsfarve, som fremstår lysere, og nogle hunde kan tabe pelsen.

De følgende bivirkninger var ikke almindelige (flere end 1, men færre end 10 dyr af 1.000 behandlede dyr):

- Alvorlig halthed/forstyrrelser i bevægeapparatet
- Alvorligt kredsløbsshock
- Der forekom to dødsfald, der muligvis var relateret til behandlingen. De sygelige forandringer hos én hund viste blodpropper i karrene med forstyrrelser i blodets evne til at størkne (dissemineret intravaskulær koagulation, DIC) og betændelse i bugspytkirtlen. Den anden hund døde på grund af hul i mavesækken.
- Der var to yderligere dødsfald. Der kunne dog ikke påvises nogen forbindelse til behandlingen.
- To hunde udviklede næseblod, som ikke havde forbindelse til nedsat antal af blodplader. En anden hund udviklede næseblod med ledsagende forstyrrelser af blodets evne til at størkne (DIC).
- Tre hunde havde krampelignende aktivitet. Der kunne dog ikke påvises nogen forbindelse til behandlingen.

Kontakt din dyrlæge, hvis du observerer bivirkninger. Dette gælder også bivirkninger, der ikke allerede er anført i denne indlægsseddel eller hvis du mener, at dette lægemiddel ikke har virket efter anbefalingerne.

7. DYREARTER

Hund



8. DOSERING FOR HVER DYREART, ANVENDELSESMÅDE OG INDGIVELSESVÆJ(E)

Til oral anvendelse.

Startdosis er cirka 3,25 mg toceranib/kg legemsvægt, givet hver anden dag (se doseringstabellen vedrørende nærmere oplysninger).

Antallet af tabletter, som gives til hunden, justeres af din dyrlæge for at kontrollere bivirkninger. Derfor bør den dosis, som gives, være som angivet af dyrlægen, selvom denne kan afvige fra doseringstabellen.

Den givne dosis bør baseres på dyrlægens vurderinger, som udføres ugentligt de første 6 uger og derefter hver 6. uge.

Behandlingsvarigheden afhænger af reaktionen på behandlingen. Behandlingen bør fortsætte ved stabil sygdom, ved delvis eller fuldstændig reaktion på behandling, forudsat at lægemidlet tåles godt. Ved fremadskridende svulstvækst er det usandsynligt at behandlingen vil være succesfuld og bør overvejes igen.

DOSERINGSTABEL: PALLADIA TABLETTER: 3,25 mg/kg LEGEMSVÆGT

Hundens legemsvægt (kg)	Antal tabletter				
	10 mg (blå)		15 mg (orange)		50 mg (rød)
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

* Antallet af tabletter til hunde under 5,0 kg eller over 63 kg legemsvægt, bør beregnes ud fra doseringsvejledningen for 3,25 mg/kg.

9. OPLYSNINGER OM KORREKT ANVENDELSE

Tabletterne kan gives med eller uden foder.

Tabletterne skal gives hele, og må ikke deles, knækkes eller knuses. Hvis en hund ikke synker en knækket tablet, efter den er tygget, skal tabletten bortskaffes. Det kan være nødvendigt at kombinere tabletter med forskellig styrke ("farver") for at opnå den korrekte dosis, som beskrevet i doseringstabellen.

Hvis en dosis glemmes, skal den næste planlagte dosis gives som foreskrevet. Du må ikke øge eller fordoble dosis. Kontakt din dyrlæge, hvis der er givet flere tabletter end der er ordineret.

Hunde bør nøje observeres efter indgivelsen for at sikre, at hver tablet er blevet slugt.

Der er nogle typer medicin, som du ikke bør give til din hund under behandlingen, da de sammen kan give alvorlige bivirkninger. Fortæl din dyrlæge om al medicin, herunder medicin uden recept, som du har tænkt dig at give til din hund.

Der foreligger ingen information om potentiel krydsresistens med andre cytostatika.

10. TILBAGEHOLDELSESTID

Ikke relevant.

11. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VEDRØRENDE OPBEVARING

Opbevares utilgængeligt for børn.

Brug ikke dette veterinærlægemiddel efter den udløbsdato, der står på ydre emballage efter "EXP". Dette veterinærlægemiddel kræver ingen særlige forholdsregler vedrørende opbevaringen.

12. SÆRLIG(E) ADVARSEL/ADVARSLER

Særlige advarsler for hver dyreart:

Til behandling af mastcelletumorer, der kan fjernes ved operation, bør operation være førstevalgsbehandling.

Specialforholdsregler til brug hos dyr:

Hundene bør overvåges omhyggeligt. Det kan være nødvendigt med nedsættelse af dosis og/eller afbrydelse af behandlingen for at kontrollere bivirkninger. Behandlingen bør vurderes ugentligt de første 6 uger og hver 6. uge derefter, eller med intervaller, som dyrlægen vurderer, er passende. Det kan være nødvendigt, at dyrlægen tager blod- og urinprøver af din hund for at foretage disse kontroller.

- Stop omgående behandling med Palladia og kontakt dyrlægen, hvis du lægger mærke til følgende forandringer hos din hund:
 - √ Nægter fødeindtagelse
 - √ Opkastning eller vandige afføringer (diarré), især hvis det er hyppigere end to gange i døgnet
 - √ Sorte, tjæreagtige afføringer
 - √ Lyst, rødt blod i opkast eller afføring
 - √ Uforklarlige blå mærker eller blødninger
 - √ Eller hvis din hund har andre forandringer, der bekymrer dig.

Behandlingen bør afbrydes permanent, hvis alvorlige bivirkninger vender tilbage eller varer ved på trods af passende understøttende behandling og nedsættelse af dosis.

Særlige forholdsregler der skal træffes af personer, der administrerer lægemidlet til dyr:

- Børn bør ikke komme i kontakt med Palladia. Hold børn borte fra behandlede hundes afføring, urin eller opkast.
- Hvis du er gravid, bør du ikke regelmæssigt give Palladia. Hvis du imidlertid vælger at give disse tabletter til din hund, bør du være særligt forsigtig og følge fremgangsmåden beskrevet nedenfor.
- Hvis Palladia indtages ved et uheld (sluges eller spises) af dig eller et familiemedlem, skal du omgående søge lægehjælp. Det er vigtigt at vise lægen denne indlægsseddel. Hvis Palladia indtages ved et uheld, kan du få maveproblemer, herunder opkastning og diarré.

Følgende fremgangsmåde kan medvirke til, at du og andre i din husstand er mindre udsatte for kontakt med det aktive stof i Palladia:

- Alle i din husstand, som giver Palladia til din hund, bør altid vaske deres hænder efter håndtering af tabletterne.
- Når du håndterer tabletterne:
 - ✓ Del eller knæk ikke tabletterne.
 - ✓ Palladia-tabletterne bør gives til din hund umiddelbart efter, de er taget ud af blisterpakningen og bør ikke efterlades, hvor de kan håndteres/sluges af børn.
 - ✓ Blisterpakningen bør altid lægges tilbage i æsken, når en tablet eller tabletter er taget ud.
 - ✓ Hvis Palladia-tabletten er ”gemt” i foder, skal du sikre at din hund har spist hele dosis. Dette vil nedsætte muligheden for, at børn eller andre familiemedlemmer kommer i kontakt med Palladia.

Drægtighed, laktation og fertilitet:

Må ikke anvendes til drægtige eller diegivende tæver eller til hunde, som skal anvendes til avl (se pkt. 5). Det er kendt, at andre substanser i den anti-angiogene gruppe af antineoplastiske lægemidler øger embryoletaliteten og føtale anomalier. Da angiogenese er en kritisk del af embryonal og føtal udvikling, må det forventes, at hæmning af angiogenesen efter administration af Palladia medfører bivirkninger på graviditeten hos tæven.

Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion:

Der er ikke udført interaktionsstudier med toceranib. Der foreligger ingen information om potentiel krydsresistens med andre cytostatika.

Da toceranib formodentlig i høj grad elimineres via metabolisering i leveren, bør kombination med andre stoffer, der kan inducere eller hæmme leverenzymmer, anvendes med forsigtighed. Det vides ikke, i hvilken udstrækning toceranib kan påvirke andre stoffers elimination.

Non-steroide anti-inflammatoriske lægemidler skal anvendes med forsigtighed sammen med Palladia, da der er en øget risiko for gastrointestinal ulceration eller perforation.

Overdosis (symptomer, nødforanstaltninger, modgift):

Tegn på overdosering blev observeret i et toksicitetsstudie udført med raske voksne hunde af racen beagle behandlet med 2 mg/kg, 4 mg/kg eller 6 mg toceranib/kg én gang hver anden dag i 13 på hinanden følgende uger uden dosisafbrydelse. Toceranib var veltålt ved 2 mg/kg, hvorimod der blev observeret bivirkninger hos nogle hunde behandlet med 4 mg/kg.

Hunde i gruppen, der fik 6 mg/kg hver anden dag, udviste de alvorligste bivirkninger, som inkluderede nedsat fødeindtagelse og vægttab. Sporadisk dosisrelateret halthed, stivhed, svaghed og smerter i benene ophørte uden behandling. Anæmi, neutropeni og eosinopeni var dosisrelateret. To hunde (6

mg/kg) blev aflivet efter ca. 3 uger på grund af behandlingsrelateret klinisk toksicitet indledt med nedsat fødeindtagelse og melæna, som kulminerede i anoreksi, vægttab og hæmatokesi.

De vigtigste målorganer for toksicitet omfatter mave-tarmkanal, knoglemarv, gonader og bevægeapparatet.

Ved bivirkninger som følge af en overdosis bør behandling afbrydes, indtil ophør af disse og derefter fortsættes med den anbefalede terapeutiske dosis.

13. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF UBRUGTE LÆGEMIDLER ELLER AFFALD FRA SÅDANNE, OM NØDVENDIGT

Kontakt din dyrlæge vedrørende bortskaffelse af lægemidler, der ikke længere findes anvendelse for. Disse foranstaltninger skal bidrage til at beskytte miljøet.

14. DATO FOR SENESTE GODKENDELSE AF INDLÆGSSEDLEN

Yderligere information om dette veterinærlægemiddel er tilgængelig på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside (<http://www.ema.europa.eu/>).

15. ANDRE OPLYSNINGER

Æske med fire aluminium-PVC børnesikrede blisterpakninger.
Hver blister indeholder 5 tabletter.

Tabletterne findes i tre forskellige styrker.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

Særlig information til dyrlægen

Hunde skal overvåges omhyggeligt. Dosisreduktioner og/eller afbrydelse af behandling kan være nødvendig for at kontrollere bivirkninger. Behandling bør evalueres ugentligt de første seks uger og hver 6. uge derefter, eller med intervaller, som dyrlægen vurderer, er passende. Evaluering bør omfatte vurdering af de objektive kliniske tegn, der er rapporteret af hundeejeren.

For at kunne anvende doseringstabellen hensigtsmæssigt anbefales det at tage et fuldt blodbillede, serumanalyse (*serum chemistry panel*) og urinanalyser før initiering af behandlingen, og cirka en måned efter behandlingen er initieret. Derefter udføres analyserne cirka hver 6. uge, eller som det besluttes af dyrlægen. Regelmæssig kontrol af laboratorievariabler bør udføres på baggrund af objektive kliniske tegn, dyrets tilstand og blodprøveresultater ved tidligere konsultationer.

Palladius sikkerhed er vurderet hos mastcelletumor-bærende hunde med følgende værdier:

- Komplet neutrofiltælling >1500/mikroliter
- Hæmatokrit >25%
- Blodpladetælling >75.000/mikroliter
- ALAT eller ASAT <3 gange øvre normalgrænse
- Bilirubin <1,25 gange øvre normalgrænse
- Kreatinin <2,5 mg/dl
- Urinkvælstof i blodet <1,5 gange øvre normalgrænse

Palladia kan forårsage vaskulær dysfunktion, som kan medføre ødem og tromboembolisme, herunder pulmonal tromboemboli. Behandlingen afbrydes indtil kliniske objektive tegn og klinisk patologi er normaliseret. Før operation afbrydes behandling i minimum 3 dage for at sikre vaskulær homeostase.

Ved systemisk mastocytose skal forebyggende standardbehandling (f.eks. H-1- og H-2-blokkere) implementeres før initiering af behandling med Palladia for at undgå eller minimere klinisk signifikant mastcelledegranulering og efterfølgende potentielt alvorlige systemiske bivirkninger.

Palladia har været associeret med diarré eller gastrointestinal blødning, som kan være alvorlig og kræve omgående behandling. Afbrydelse af behandling og dosisreduktion kan være nødvendig afhængigt af, hvor alvorlige de objektive kliniske tegn er.

Hos hunde behandlet med Palladia er der i sjældne tilfælde forekommet alvorlige og nogle gange fatale gastrointestinale komplikationer, herunder gastrointestinal perforation hos hunde behandlet med Palladia. Administration af Palladia skal ophøre og passende behandling iværksættes, hvis der er mistanke om gastrointestinal ulceration, uanset om det skyldes Palladia eller degranulering af mastcelletumordegranuleringer.

Toceranib metaboliseres i leveren, og på grund af manglende studier af virkning ved nedsat nyre- eller leverfunktion, bør anvendes med forsigtighed til hunde, der lider af leversygdomme. Behandlingen bør afbrydes permanent, hvis der opstår recidiv af alvorlige bivirkninger, eller de er vedvarende på trods af passende understøttende behandling og reduceret dosis, som beskrevet i den følgende tabel.

Dosisjustering baseret på kliniske tegn/patologi	
Kliniske tegn/patologi	Dosisjustering*
Anoreksi	
<50% fødeindtagelse ≥ 2 dage	Afbryd behandling og iværksæt kostomlægning \pm understøttende behandling indtil fødeindtagelsen forbedres, nedsæt derefter dosis med 0,5 mg/kg.
Diarré	
<4 vandige afføringer/dag i <2 dage eller bløde afføringer	Oprethold dosisniveau og iværksæt understøttende behandling
>4 vandige afføringer/dag eller ≥ 2 dage	Afbryd behandling indtil der er formet afføring og iværksæt understøttende behandling. Nedsæt derefter dosis med 0,5 mg/kg
Gastrointestinal blødning	
Frisk blod i afføring eller sort tjærelignende afføring > 2 dage eller synlig blødning eller koagler i afføring	Afbryd behandling og iværksæt understøttende behandling indtil der ikke længere er kliniske tegn på blod i afføring. Nedsæt derefter dosis med 0,5 mg/kg
Hypoalbuminæmi (albumin)	
Albumin <1,5 g/dl	Afbryd behandling indtil >1,5 g/dl og de kliniske tegn er normaliseret. Nedsæt derefter dosis med 0,5 mg/kg
Neutropeni (neutrofiltælling)	
>1000/ μ l	Oprethold dosis
≤ 1000 / μ l eller neutropenisk feber eller infektion	Afbryd behandling indtil >1000/ μ l og kliniske tegn er normaliseret. Nedsæt derefter dosis med 0,5 mg/kg
Anæmi (hæmatokrit)	
>26%	Oprethold dosis
$\leq 26\%$	Afbryd behandling indtil >26%. Nedsæt derefter dosis med 0,5 mg/kg
Hepatotoksicitet (ALAT, ASAT)	
>1X – 3X øvre normalgrænse	Oprethold dosis; seponer hepatotoksiske lægemidler, hvis anvendt
>3X øvre normalgrænse	Afbryd behandling indtil $\leq 3X$ øvre normalgrænse, seponer hepatotoksiske lægemidler, hvis anvendt. Nedsæt derefter dosis med 0,5 mg/kg
Nephrotoksicitet (kreatinin)	
<1,25 X øvre normalgrænse	Oprethold dosis
$\geq 1,25 X$ øvre normalgrænse	Afbryd behandling indtil <1,25 X øvre normalgrænse. Nedsæt derefter dosis med 0,5 mg/kg
Samtidig anæmi, azotæmi, hypoalbuminæmi og hyperphosphatæmi	
Afbryd behandlingen i 1 til 2 uger indtil værdierne er forbedrede og albumin >2,5 g/dl. Nedsæt derefter dosis med 0,5 mg/kg.	

* En dosisreduktion på 0,5 mg/kg er en nedsættelse af dosis fra 3,25 mg/kg til 2,75 mg/kg eller fra 2,75 mg/kg til 2,25 mg/kg. Dosis bør ikke være <2,2 mg/kg.