

ANHANG I

ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES TIERARZNEIMITTELS

1. BEZEICHNUNG DES TIERARZNEIMITTELS

Palladia 10 mg Filmtabletten für Hunde
Palladia 15 mg Filmtabletten für Hunde
Palladia 50 mg Filmtabletten für Hunde

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Wirkstoff:

Eine Filmtablette enthält Toceranibphosphat entsprechend 10 mg, 15 mg oder 50 mg Toceranib.

Sonstige Bestandteil:

Die vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile finden Sie unter Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Filmtabletten.

Palladia 10 mg: Runde, blaue Tabletten
Palladia 15 mg: Runde, orangefarbene Tabletten
Palladia 50 mg: Runde, rote Tabletten

Jede Tablette ist mit der Stärke (10, 15 oder 50) auf einer Seite gekennzeichnet, die andere Seite ist ohne Prägung.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Zieltierart

Hund

4.2 Anwendungsgebiete unter Angabe der Zieltierart

Behandlung von nicht resezierbaren rezidivierenden kutanen Mastzelltumoren des Grades II (mittelgradig) oder III (hochgradig) nach Patnaik bei Hunden.

4.3 Gegenanzeigen

Nicht anwenden bei trächtigen oder laktierenden Hündinnen oder bei Zuchttieren.
Nicht anwenden bei bekannter Überempfindlichkeit gegenüber dem Wirkstoff oder einem der sonstigen Bestandteile.
Nicht anwenden bei Hunden, die jünger als 2 Jahre sind oder weniger als 3 kg wiegen.
Nicht anwenden bei Hunden mit gastrointestinalen Blutungen.

4.4 Besondere Warnhinweise für jede Zieltierart

Bei jedem Mastzelltumor, der chirurgisch behandelbar ist, sollte die Resektion die Behandlung der Wahl sein.

4.5 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung bei Tieren

Die behandelten Hunde sollten sorgfältig überwacht werden. Zur Kontrolle von Nebenwirkungen muss die Dosis unter Umständen gesenkt und/ oder die Behandlung unterbrochen werden. Die Behandlung sollte in den ersten 6 Wochen wöchentlich und anschließend alle 6 Wochen oder in Abständen, die vom Tierarzt als geeignet angesehen werden, überprüft werden. Bei der Überprüfung sollten auch die vom Hundebesitzer beschriebenen klinischen Anzeichen bewertet werden.

Um die Tabelle zur Dosisanpassung korrekt anwenden zu können empfiehlt es sich, vor und etwa einen Monat nach Beginn der Behandlung ein großes Blutbild anzufertigen sowie eine blutchemische und eine Harnuntersuchung durchzuführen; anschließend sollten diese Untersuchungen in Abständen von etwa 6 Wochen oder wie vom Tierarzt festgelegt erfolgen. Die regelmäßige Überwachung der Laborwerte sollte im Zusammenhang mit den klinischen Krankheitszeichen, dem Zustand des Tieres sowie den Laborbefunden früherer Besuche erfolgen.

Die Verträglichkeit von Palladia wurde bei Hunden mit Mastzelltumor, die die folgenden Laborwerte aufwiesen, untersucht:

- Absolute Neutrophilenzahl >1500/Mikroliter
- Hämatokrit >25%
- Thrombozytenzahl >75 000/Mikroliter
- ALT oder AST <3-fach des oberen Normwertes
- Bilirubin <1,25-fach des oberen Normwertes
- Kreatinin <2,5 mg/dl
- Blut-Harnstoff-Stickstoff <1,5-fach des oberen Normwertes

Palladia kann eine vaskuläre Dysfunktion verursachen, die zu Ödemen und Thrombembolien einschließlich Thrombembolien der Lunge führen kann. Die Behandlung ist bis zur Normalisierung des klinischen Zustands und der Laborwerte zu unterbrechen. Die Behandlung ist mindestens 3 Tage vor einem chirurgischen Eingriff abzusetzen, um die Stabilität des Gefäßsystems zu gewährleisten.

Bei Vorliegen einer systemischen Mastozytose sind vor Beginn der Behandlung mit Palladia die üblichen Vorsorgemaßnahmen zu treffen (z. B. H1- und H2-Blocker), um eine klinisch bedeutsame Mastzelldegranulation und damit verbundene möglicherweise schwerwiegende systemische Nebenwirkungen zu verhindern oder zu minimieren.

Unter Therapie mit Palladia traten Fälle von Durchfall oder gastrointestinalen Blutungen auf. Diese können schwerwiegend sein und bedürfen einer sofortigen Behandlung. Je nach Schweregrad der klinischen Zeichen können Behandlungsunterbrechungen und Dosisreduktionen erforderlich sein.

In seltenen Fällen ist es bei mit Palladia behandelten Hunden zu schwerwiegenden und teilweise tödlichen gastrointestinalen Komplikationen einschließlich gastrointestinaler Perforation gekommen (siehe Abschnitt 4.6). Bei Verdacht auf eine gastrointestinale Ulzeration ist unabhängig davon, ob diese durch Palladia oder eine Degranulation des Mastzelltumors verursacht wurde, die Verabreichung von Palladia einzustellen und eine geeignete Behandlung einzuleiten.

Toceranib wird in der Leber metabolisiert und sollte in Anbetracht des Fehlens von Studien zu den Auswirkungen einer Nieren- oder Leberfunktionsstörung bei leberkranken Hunden mit Vorsicht angewendet werden.

Die Behandlung sollte dauerhaft beendet werden, wenn schwerwiegende Nebenwirkungen trotz geeigneter unterstützender Maßnahmen und einer wie in der folgenden Tabelle beschriebenen Dosisreduktion erneut auftreten oder anhalten.

Dosisanpassung auf Grundlage von klinischen Zeichen/Symptomen	
Klinische Zeichen/Symptome	Dosisanpassung*
Anorexie	
<50% Futteraufnahme \geq 2 Tage	Behandlung unterbrechen, Futter umstellen \pm unterstützende Maßnahmen ergreifen, bis sich die Futteraufnahme bessert. Anschließend die Dosis um 0,5 mg/kg Körpergewicht reduzieren.
Diarrhoe	
<4-mal wässriger Kot/Tag über weniger als 2 Tage oder weicher Kot	Dosis beibehalten und unterstützende Maßnahmen ergreifen
>4-mal wässriger Kot/Tag oder über mindestens 2 Tage	Behandlung unterbrechen, bis geformter Kot abgesetzt wird und unterstützende Maßnahmen ergreifen. Anschließend die Dosis um 0,5 mg/kg Körpergewicht reduzieren.
Gastrointestinale Blutung	
Frisches Blut im Kot oder schwarzer, teerartiger Kot länger als >2 Tage oder deutlich sichtbare Beimischungen von Blut oder Blutgerinnseln im Kot	Behandlung unterbrechen und unterstützende Maßnahmen ergreifen, bis alle klinischen Zeichen von Blut im Kot verschwunden sind. Anschließend die Dosis um 0,5 mg/kg Körpergewicht reduzieren.
Hypoalbuminämie (Albumin)	
Albumin <1,5 g/dl	Behandlung unterbrechen, bis der Wert über 1,5 g/dl liegt und die klinischen Zeichen normal sind. Anschließend die Dosis um 0,5 mg/kg Körpergewicht reduzieren.
Neutropenie (Neutrophilenzahl)	
>1000/mcl	Dosis beibehalten
\leq 1000/mcl oder neutropenisches Fieber oder Infektion	Behandlung unterbrechen, bis der Wert über 1000/mcl liegt und die klinischen Zeichen normal sind. Anschließend die Dosis um 0,5 mg/kg Körpergewicht reduzieren.
Anämie (Hämatokrit)	
>26%	Dosis beibehalten
\leq 26%	Behandlung unterbrechen, bis der Wert über 26% liegt. Anschließend die Dosis um 0,5 mg/kg Körpergewicht reduzieren.
Hepatische Toxizität (ALT, AST)	
>1- 3-fach des oberen Normwertes	Dosis beibehalten; falls eingesetzt, sind hepatotoxische Arzneimittel abzusetzen.
>3-fach des oberen Normwertes	Behandlung unterbrechen, bis der Wert bei oder unter dem 3-Fachen des oberen Normwertes liegt, falls eingesetzt, sind hepatotoxische Arzneimittel abzusetzen. Anschließend die Dosis um 0,5 mg/kg Körpergewicht reduzieren.
Renale Toxizität (Kreatinin)	
<1,25-fach des oberen Normwertes	Dosis beibehalten
\geq 1,25-fach des oberen Normwertes	Behandlung unterbrechen, bis der Wert unter dem 1,25-Fachen des oberen Normwertes liegt. Anschließend die Dosis um 0,5 mg/kg Körpergewicht reduzieren.
Gleichzeitig auftretende Anämie, Azotämie, Hypoalbuminämie und Hyperphosphatämie	
Behandlung für 1 bis 2 Wochen unterbrechen, bis die Werte sich gebessert haben und die Albuminkonzentration oberhalb von 2,5 g/dl liegt. Anschließend die Dosis um 0,5 mg/kg Körpergewicht reduzieren.	

*Eine Reduktion der Dosis um 0,5 mg/kg Körpergewicht entspricht einer Reduktion von 3,25 mg/kg Körpergewicht auf 2,75 mg/kg Körpergewicht oder von 2,75 mg/kg Körpergewicht auf 2,25 mg/kg Körpergewicht. Die Dosis sollte nicht weniger als 2,2 mg/kg Körpergewicht betragen.

Besondere Vorsichtsmaßnahmen für den Anwender

Palladia kann die männliche und weibliche Fertilität und die embryonale/ fetale Entwicklung beeinträchtigen. Vermeiden Sie Hautkontakt mit den Tabletten sowie mit Kot, Urin und Erbrochenem von behandelten Hunden. Die Tabletten müssen ganz verabreicht werden und sollten nicht zerbrochen oder zermahlen werden. Wenn eine zerbrochene Tablette nach dem Kauen vom Hund ausgespuckt wird, sollte sie entsorgt werden. Hände nach der Anwendung des Tierarzneimittels und nach der Entsorgung von Erbrochenem, Urin und Kot von behandelten Hunden gründlich mit Wasser und Seife waschen.

Schwangere Frauen sollten Palladia gewöhnlich nicht verabreichen und den Kontakt mit Kot, Urin und Erbrochenem von behandelten Hunden sowie zerbrochenen oder feucht gewordenen Tabletten vermeiden.

Die Einnahme von Palladia kann bei Kindern schädlich sein. Kinder dürfen nicht mit dem Tierarzneimittel in Kontakt kommen. Kinder von Kot, Urin oder Erbrochenem von behandelten Hunden fernhalten.

Bei versehentlicher Einnahme dieses Tierarzneimittels kann es zu gastrointestinalen Beschwerden wie Erbrechen oder Durchfall kommen. Bei versehentlicher Einnahme ist unverzüglich ein Arzt zu Rate zu ziehen und die Packungsbeilage oder das Etikett vorzuzeigen.

4.6 Nebenwirkungen (Häufigkeit und Schwere)

Die Ergebnisse der klinischen Feldstudie mit 151 Hunden, die mit Palladia oder Placebo behandelt wurden, zeigten, dass die klinischen Zeichen der Erkrankung (Mastzelltumor) und die behandlungsbezogenen Nebenwirkungen sehr ähnlich sind.

Sehr häufig (mehr als 1 von 10 behandelten Tieren zeigen Nebenwirkungen)

Leicht bis mittelschwer:

- Durchfall, Neutropenie, Gewichtsabnahme, Blut im Kot bzw. blutiger Durchfall oder gastrointestinale Blutungen, Anorexie, Lethargie, Erbrechen, Lahmheit bzw. nicht näher bezeichnete Erkrankungen des Bewegungsapparates, Dehydratation, Dermatitis, Pruritus, Erhöhung der Alanin-Aminotransferase, Thrombozytopenie, verminderte Albuminkonzentration, verminderter Hämatokrit.

Häufig (mehr als 1 aber weniger als 10 von 100 behandelten Tieren)

Schwer:

- Erbrechen, Durchfall, Anorexie, Lethargie, Dehydratation, Fieber, Blut im Kot bzw. blutiger Durchfall oder gastrointestinale Blutungen, Zwölffingerdarmgeschwür, Übelkeit, Septikämie, Hautnekrose, Gewichtsabnahme, Erhöhung der Alanin-Aminotransferase, verminderter Hämatokrit.

Leicht bis mittelschwer:

- Lokalisierte oder diffuse Schmerzen, Übelkeit, Tachypnoe, Polydipsie, Flatulenz, Fieber, nasale Depigmentierung, Veränderungen der Fellfarbe, Alopezie, Erkrankung der Harnwege, erhöhtes Bilirubin, erhöhtes Kreatinin.

Gelegentlich (mehr als 1 aber weniger als 10 von 1000 behandelten Tieren)

- Schwerwiegende Lahmheiten.
- Schwerwiegender Kreislaufchock.
- Im Verlauf dieser Studie traten zwei möglicherweise arzneimittelbedingte Todesfälle auf. Der pathologische Befund zeigte bei einem dieser Hunde eine Gefäßthrombose mit disseminierter intravasale Gerinnung (DIC) und eine Pankreatitis. Der andere Hund starb an den Folgen einer Magenperforation.
- Es gab zwei weitere Todesfälle; ein Zusammenhang mit der Behandlung konnte jedoch nicht festgestellt werden.
- Zwei Hunde entwickelten Nasenbluten, das nicht mit einer Thrombozytopenie verbunden war. Ein weiterer Hund entwickelte Nasenbluten bei gleichzeitig vorliegender disseminierter intravasaler Gerinnung.
- Drei Hunde hatten krampfanfallähnliche Reaktionen; ein Zusammenhang mit der Behandlung konnte jedoch nicht festgestellt werden.

4.7 Anwendung während der Trächtigkeit, Laktation oder der Legeperiode

Nicht anwenden bei trächtigen oder laktierenden Hündinnen oder bei Zuchttieren (siehe Abschnitt 4.3). Von anderen antiangiogen wirkenden Antineoplastika ist bekannt, dass sie erhöhte Embryoletalität und fetale Missbildungen verursachen. Da es sich bei der Angiogenese um einen kritischen Teil der embryonalen und fetalen Entwicklung handelt, ist damit zu rechnen, dass die nach Verabreichung von Palladia eintretende Hemmung der Angiogenese zu unerwünschten Wirkungen auf die Trächtigkeit der Hündin führt.

4.8 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und andere Wechselwirkungen

Es wurden keine Wechselwirkungsstudien mit Toceranib durchgeführt. Es liegen keine Informationen zu möglichen Kreuzresistenzen mit anderen zytostatischen Arzneimitteln vor. Da Toceranib wahrscheinlich weitestgehend durch Metabolisierung in der Leber eliminiert wird, sollte die Kombination mit anderen Substanzen, die in der Lage sind, die Aktivität der Leberenzyme zu induzieren oder zu hemmen, mit Vorsicht erfolgen.

Es ist nicht bekannt, in welchem Maß Toceranib die Elimination anderer Substanzen beeinflusst.

Aufgrund eines erhöhten Risikos für gastrointestinale Ulzeration oder Perforation ist bei der gleichzeitigen Anwendung von Palladia und nichtsteroidalen Antiphlogistika Vorsicht geboten.

4.9 Dosierung und Art der Anwendung

Zum Eingeben.

Die Tabletten können mit oder ohne Futter verabreicht werden.

Die empfohlene Anfangsdosis beträgt 3,25 mg/kg Körpergewicht jeden zweiten Tag (Einzelheiten siehe Dosierungstabelle).

Die verabreichte Dosis sollte auf der Grundlage der tierärztlichen Untersuchungen festgelegt werden, die während der ersten 6 Behandlungswochen wöchentlich und anschließend alle 6 Wochen stattfinden sollten. Die Dauer der Behandlung richtet sich nach dem Ansprechen. Im Fall einer stabilen Erkrankung oder einer partiellen bzw. kompletten Remission sollte die Behandlung fortgesetzt werden, sofern das Arzneimittel ausreichend gut vertragen wird. Zeigt sich eine Tumorprogression, hat die Behandlung wenig Aussicht auf Erfolg und sollte überdacht werden.

DOSIERUNGSTABELLE: PALLADIA-TABLETTEN IN EINER DOSIERUNG VON 3,25 mg/kg KÖRPERGEWICHT

Körpergewicht des Hundes (kg)	Anzahl Tabletten				
	10 mg (blau)		15 mg (orange)		50 mg (rot)
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

* Die Anzahl der für Hunde mit einem Körpergewicht von unter 5,0 kg bzw. über 63 kg benötigten Tabletten ist auf Grundlage des Dosierungsregimes von 3,25 mg/kg zu berechnen.

Dosisanpassung/-reduzierung:

Um Nebenwirkungen zu kontrollieren, kann die Dosis auf 2,75 mg/kg Körpergewicht oder weiter auf 2,25 mg/kg Körpergewicht jeden zweiten Tag reduziert oder die Behandlung über einen Zeitraum von bis zu zwei Wochen unterbrochen werden (siehe Tabelle zur Dosisanpassung in Abschnitt 4.5).

4.10 Überdosierung (Symptome, Notfallmaßnahmen, Gegenmittel), falls erforderlich

Zeichen von Überdosierung wurden in einer Toxizitätsstudie an gesunden erwachsenen Hunden beobachtet. Die Tiere erhielten in dieser Studie über einen Zeitraum von 13 aufeinanderfolgenden Wochen ohne Behandlungsunterbrechung jeden zweiten Tag eine Toceranib-Dosis von 2 mg/kg, 4 mg/kg oder 6 mg/kg Körpergewicht. Toceranib wurde in einer Dosierung von 2 mg/kg gut vertragen. Bei 4 mg/kg wurden bei einigen Hunden Nebenwirkungen beobachtet, so dass ein NOAEL nicht ermittelt werden konnte.

Bei den Hunden in der Gruppe mit 6 mg/kg jeden zweiten Tag traten die meisten unerwünschten Wirkungen auf, darunter verminderte Futteraufnahme und Gewichtsabnahme. Vereinzelt auftretende dosisabhängige Lahmheit, Steifheit, Schwäche und Schmerzen in den Extremitäten klangen ohne Behandlung ab. Es traten dosisabhängige Anämie, Neutropenie und Eosinopenie auf. Zwei Hunde (6 mg/kg) wurden nach etwa 3 Wochen wegen behandlungsbedingter klinischer Toxizität euthanasiert,

die sich anfangs in Form von verminderter Futteraufnahme und Meläna manifestierte und zu Anorexie, Gewichtsabnahme und Hämatochezie (Blut im Kot) führte.

Zielorgane der toxischen Wirkungen sind vor allem der Gastrointestinaltrakt, das Knochenmark, die Gonaden und der Bewegungsapparat.

Bei Auftreten von unerwünschten Ereignissen nach einer Überdosierung ist die Behandlung bis zum Abklingen abzusetzen und anschließend mit der empfohlenen therapeutischen Dosis wieder aufzunehmen. Hinweise zur Dosisanpassung siehe Abschnitte 4.4, 4.5 und 4.9.

4.11 Wartezeit(en)

Nicht zutreffend.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

Pharmakotherapeutische Gruppe: Antineoplastische Wirkstoffe – Proteinkinaseinhibitor.
ATCvet-Code: QL01XE91.

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Toceranib ist ein kleinmolekularer Multikinasehemmer mit direkter antineoplastischer und antiangiogener Wirkung. Toceranib hemmt selektiv die Tyrosinkinase-Aktivität verschiedener Vertreter der Familie der Rezeptortyrosinkinasen (RTK) mit Split-Kinase-Domäne, von denen einige für Tumorwachstum, pathologische Angiogenese und metastatische Progression eine Rolle spielen. In biochemischen und zellulären Assays hemmt Toceranib die Aktivität von Flk-1/KDR-Tyrosinkinase (vaskulärer endothelialer Wachstumsfaktor-Rezeptor, VEGFR2), Thrombozyten-Wachstumsfaktor-Rezeptor (PDGFR) und Stammzellfaktor-Rezeptor (c-Kit). Toceranib übt *in vitro* eine antiproliferative Wirkung auf Endothelzellen aus. Toceranib induziert bei Tumorzelllinien, die aktivierende Mutationen in der Split-Kinase-RTK c-Kit exprimieren, einen Stillstand des Zellzyklus mit nachfolgender Apoptose. Das Wachstum caniner Mastzelltumoren wird häufig durch eine aktivierende c-Kit-Mutation gesteuert.

Die Wirksamkeit und Verträglichkeit der oralen Anwendung von Palladia-Tabletten zur Behandlung von Mastzelltumoren wurden in einer randomisierten, placebokontrollierten, doppelblinden, multizentrischen klinischen Feldstudie mit 151 Hunden mit rezidivierenden kutanen Mastzelltumoren des Grades II oder III nach Patnaik mit oder ohne Lymphknotenbefall evaluiert. Die Feldstudie umfasste eine 6-wöchige doppelblinde, placebokontrollierte Phase gefolgt von einer nicht verblindeten Phase, in der alle Hunde Palladia über einen Zeitraum von im Durchschnitt 144 Tagen erhielten.

Bei den Hunden, die Palladia erhielten, war im Vergleich zu Placebo (7,9%) eine signifikant höhere objektive Ansprechrate (37,2%) festzustellen. Nach 6 Wochen Behandlung wurden eine vollständige Remission bei 8,1% und eine partielle Remission bei 29,1% der mit Palladia behandelten Hunde beobachtet. Auch hinsichtlich des sekundären Wirksamkeitsendpunkts, der Zeit bis zur Tumorprogression, war eine signifikante Überlegenheit von Palladia gegenüber Placebo festzustellen. Die mediane Zeit bis zur Tumorprogression betrug bei den mit Palladia behandelten Hunden 9 bis 10 Wochen und bei den Hunden, die Placebo erhielten, 3 Wochen.

Hunde mit Wildtyp c-Kit-Gen und die Hunde mit mutiertem c-Kit sprachen signifikant besser auf die Behandlung als auf das Placebo an.

5.2 Angaben zur Pharmakokinetik

Bei der Verabreichung einer Dosis von 3,25 mg Toceranib/kg Körpergewicht als Tablette zum Eingeben jeden zweiten Tag über einen Zeitraum von 2 Wochen (7 Gaben) wurden die folgenden

pharmakokinetischen Parameter von Toceranib im Plasma gesunder Hunde dokumentiert: Eliminationshalbwertszeit ($t_{1/2}$) $17,2 \pm 3,9$ Stunden, Zeit bis zum Erreichen der maximalen Plasmakonzentration (t_{max}) etwa $6,2 \pm 2,6$ Stunden, maximale Plasmakonzentration (C_{max}) etwa 108 ± 41 ng/ml, minimale Plasmakonzentration (C_{min}) $18,7 \pm 8,3$ ng/ml und die Fläche unter der Plasmakonzentrations-Zeit-Kurve (AUC_{0-48}) 2640 ± 940 ng·h/ml.

Toceranib wird zwischen 91% und 93% hochgradig an Proteine gebunden. Die absolute Bioverfügbarkeit von Toceranib bei oraler Gabe von 3,25 mg/kg beträgt 86%.

Unabhängig von der Art der Verabreichung war bei Dosen von bis zu 5 mg/kg zweimal täglich eine lineare Pharmakokinetik zu beobachten. In einer *In-vitro*-Studie wurde Toceranib bei Hunden und Katzen hauptsächlich zu seinem N-Oxid-Derivat metabolisiert. Es liegen keine *In-vivo*-Daten zur hepatischen Metabolisierung bei Hunden vor. *In vivo* zeigten sich keine Geschlechtsunterschiede in der Pharmakokinetik. Nach oraler Verabreichung von Toceranibphosphat werden etwa 92% der verabreichten Dosis mit dem Kot und weitere 7% im Urin ausgeschieden.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Verzeichnis der sonstigen Bestandteile

Tablettenkern:

Laktose-Monohydrat
Mikrokristalline Cellulose
Magnesiumstearat
Hochdisperses Siliziumdioxid
Crospovidon

Tablettenüberzug:

Palladia 10 mg Filmtabletten:

Makrogol, Titandioxid (E 171), Laktose-Monohydrat, Triacetin, Hypromellose, Indigokarmin (E 132)

Palladia 15 mg Filmtabletten:

Makrogol, Titandioxid (E 171), Laktose-Monohydrat, Triacetin, Hypromellose, Gelborange S (E 110), Eisen (III)-oxid (E 172)

Palladia 50 mg Filmtabletten:

Makrogol, Titandioxid (E 171), Laktose-Monohydrat, Triacetin, Hypromellose, Talkum, Eisen (III)-oxid (E 172)

6.2 Wesentliche Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

Haltbarkeit des Tierarzneimittels im unversehrten Behältnis: 3 Jahre.

6.4 Besondere Lagerungshinweise

Für dieses Tierarzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

6.5 Art und Beschaffenheit des Behältnisses

Karton mit vier kindergesicherten Alu-PVC-Blisterpackungen.

Ein Blister enthält 5 Filmtabletten.

Palladia Filmtabletten sind in den Wirkstärken 10 mg, 15 mg und 50 mg erhältlich.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Entsorgung nicht verwendeter Tierarzneimittel oder bei der Anwendung entstehender Abfälle

Nicht verwendete Tierarzneimittel oder davon stammende Abfallmaterialien sind entsprechend den nationalen Vorschriften zu entsorgen.

7. ZULASSUNGSINHABER

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

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/2/09/100/001 (10 mg Tabletten)

EU/2/09/100/002 (15 mg Tabletten)

EU/2/09/100/003 (50 mg Tabletten)

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ERSTZULASSUNG / VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erstzulassung: 23/09/2009

Datum der letzten Verlängerung: 31/07/2014

10. STAND DER INFORMATION

Detaillierte Angaben zu diesem Tierarzneimittel finden Sie auf der Website der Europäischen Arzneimittel-Agentur unter <http://www.ema.europa.eu/>.

VERBOT DES VERKAUFS, DER ABGABE UND/ODER DER ANWENDUNG

Nicht zutreffend.

ANHANG II

- A. HERSTELLER, DER FÜR DIE CHARGENFREIGABE VERANTWORTLICH IST**
- B. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE ABGABE UND DEN GEBRAUCH**
- C. ANGABE DER RÜCKSTANDSHÖCHSTMENGEN (MRLs)**

A. HERSTELLER, DER FÜR DIE CHARGENFREIGABE VERANTWORTLICH IST

Name und Anschrift des Hersteller, der für die Chargenfreigabe verantwortlich ist

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

B. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE ABGABE UND DEN GEBRAUCH

Tierarzneimittel, das der Verschreibungspflicht unterliegt.

C. ANGABE DER RÜCKSTANDSHÖCHSTMENGEN (MRLs)

Nicht zutreffend

ANHANG III
KENNZEICHNUNG UND PACKUNGSBEILAGE

A. KENNZEICHNUNG

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

Karton/Tabletten

1. BEZEICHNUNG DES TIERARZNEIMITTELS

Palladia 10 mg Filmtabletten für Hunde
Palladia 15 mg Filmtabletten für Hunde
Palladia 50 mg Filmtabletten für Hunde
Toceranib

2. WIRKSTOFF(E)

Eine Tablette enthält 10 mg Toceranib (als Toceranibphosphat).
Eine Tablette enthält 15 mg Toceranib (als Toceranibphosphat).
Eine Tablette enthält 50 mg Toceranib (als Toceranibphosphat).

3. DARREICHUNGSFORM

Filmtabletten.

4. PACKUNGSGRÖSSE

20 Tabletten

5. ZIELTIERART(EN)

Hund

6. ANWENDUNGSGEBIET(E)

7. ART DER ANWENDUNG

Zum Eingeben.
Lesen Sie vor der Anwendung die Packungsbeilage.

8. WARTEZEIT(EN)

9. BESONDERE WARNHINWEISE, SOWEIT ERFORDERLICH

Lesen Sie vor der Anwendung die Packungsbeilage.

10. VERFALLDATUM

Verwendbar bis:

11. BESONDERE LAGERUNGSBEDINGUNGEN

12. BESONDERE VORSICHTSMAßNAHMEN FÜR DIE ENTSORGUNG VON NICHT VERWENDETEN ARZNEIMITTELN ODER VON ABFALLMATERIALIEN, SOFERN ERFORDERLICH

Entsorgung: Lesen Sie vor der Anwendung die Packungsbeilage.

13. VERMERK "FÜR TIERE" SOWIE BEDINGUNGEN ODER BESCHRÄNKUNGEN FÜR EINE SICHERE UND WIRKSAME ANWENDUNG DES TIERARZNEIMITTELS, SOFERN ZUTREFFEND

Für Tiere. Verschreibungspflichtig.

14. KINDERWARNHINWEIS "ARZNEIMITTEL UNZUGÄNGLICH FÜR KINDER AUFBEWAHREN"

Arzneimittel unzugänglich für Kinder aufbewahren.

15. NAME UND ANSCHRIFT DES ZULASSUNGSINHABERS

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

16. ZULASSUNGSNUMMER(N)

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

17. CHARGENBEZEICHNUNG DES HERSTELLERS

Ch.-B.:

MINDESTANGABEN AUF BLISTERPACKUNGEN ODER FOLIENSTREIFEN

Alu/PVC-Blister

1. BEZEICHNUNG DES TIERARZNEIMITTELS

Palladia 10 mg Tabletten für Hunde.

Palladia 15 mg Tabletten für Hunde.

Palladia 50 mg Tabletten für Hunde.

Toceranib



2. ZULASSUNGSINHABER

Zoetis

3. VERFALLDATUM

EXP:

4. CHARGENBEZEICHNUNG

Lot:

5. VERMERK "FÜR TIERE"

Für Tiere.

B. PACKUNGSBEILAGE

GEBRAUCHSINFORMATION
Palladia 10 mg Filmtabletten für Hunde
Palladia 15 mg Filmtabletten für Hunde
Palladia 50 mg Filmtabletten für Hunde

1. NAME UND ANSCHRIFT DES ZULASSUNGSINHABERS UND, WENN UNTERSCHIEDLICH, DES HERSTELLERS, DER FÜR DIE CHARGENFREIGABE VERANTWORTLICH IST

Zulassungsinhaber:

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

Für die Chargenfreigabe verantwortlicher Hersteller:

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

2. BEZEICHNUNG DES TIERARZNEIMITTELS

Palladia 10 mg Filmtabletten für Hunde
Palladia 15 mg Filmtabletten für Hunde
Palladia 50 mg Filmtabletten für Hunde
Toceranib

3. WIRKSTOFF UND SONSTIGE BESTANDTEILE

Eine Filmtablette enthält Toceranibphosphat entsprechend 10 mg, 15 mg oder 50 mg Toceranib als Wirkstoff.

Eine Tablette enthält außerdem Laktose-Monohydrat, mikrokristalline Cellulose, Magnesiumstearat, hochdisperses Siliziumdioxid und Crospovidon.

Palladia Filmtabletten sind rund und haben einen farbigen Überzug, um das Risiko, mit dem in den Tabletten enthaltenen Wirkstoff in Kontakt zu kommen, so gering wie möglich zu halten und dem Anwender zu helfen, die richtige Tablettenstärke zu finden:

Palladia 10 mg: blau
Palladia 15 mg: orange
Palladia 50 mg: rot

4. ANWENDUNGSGEBIET

Behandlung von nicht resezierbaren rezidivierenden kutanen Mastzelltumoren des Grades II (mittelgradig) oder III (hochgradig) nach Patnaik bei Hunden.

5. GEGENANZEIGEN

Nicht anwenden bei trächtigen oder säugenden Hündinnen oder Zuchttieren.

Nicht anwenden bei bekannter Überempfindlichkeit gegenüber dem Wirkstoff oder einem der sonstigen Bestandteile.

Nicht anwenden bei Hunden, die jünger als 2 Jahre sind oder weniger als 3 kg wiegen.

Nicht anwenden bei Hunden mit Magenblutungen (Magen-Darm-Blutungen). Ihr Tierarzt wird Ihnen sagen, ob dies bei Ihrem Hund der Fall ist.

6. NEBENWIRKUNGEN

Die Ergebnisse der klinischen Feldstudie mit 151 Hunden, die mit Palladia oder Placebo behandelt wurden, zeigten, dass die klinischen Zeichen der Erkrankung (Mastzelltumor) und die behandlungsbezogenen Nebenwirkungen sehr ähnlich sind.

Einige sehr häufige (mehr als 1 von 10 behandelten Tieren zeigen Nebenwirkungen) Nebenwirkungen, die unter der Behandlung mit Palladia-Tabletten auftraten, sind Gewichtsabnahme, Durchfall, Neutropenie (geringe Anzahl weißer Blutkörperchen), blutiger Kot bzw. blutiger Durchfall oder Blutungen des Magen-Darm-Traktes, Anorexie (Appetitlosigkeit), Lethargie, Erbrechen, Lahmheit bzw. nicht näher bezeichnete Erkrankungen des Bewegungsapparates, Dehydratation (Austrocknung), Dermatitis (Hautentzündung), Pruritus (Hautirritationen/Kratzen), Erhöhung der Alanin-Aminotransferase, Thrombozytopenie (verminderte Blutplättchenzahl), verminderte Albuminkonzentration, verminderter Hämatokrit.

Weitere Nebenwirkungen, die häufig (mehr als 1 aber weniger als 10 von 100 behandelten Tieren) beobachtet wurden und die zu starken Beeinträchtigungen führen, sind: Erbrechen, Durchfall, Anorexie (Appetitlosigkeit), Lethargie, Dehydratation (Austrocknung), Hautnekrose, Fieber, Blut im Kot bzw. blutiger Durchfall oder Blutungen des Magen-Darm-Traktes, Zwölffingerdarmgeschwür, Übelkeit, Septikämie (Blutvergiftung), Gewichtsabnahme, Erhöhung der Alanin-Aminotransferase, verminderter Hämatokrit.

Andere häufig beobachtete Nebenwirkungen, die zu leichten bis mittelschweren Beeinträchtigungen führen, waren: Lokalisierte oder diffuse Schmerzen, Übelkeit, Flatulenz (Blähungen), Tachypnoe (beschleunigte Atmung), Polydipsie (vermehrtes Trinken), Fieber, Erkrankung der Harnwege, erhöhtes Bilirubin, erhöhtes Kreatinin. Bei einigen Hunden können auch Farbverluste im Bereich der Nase, Veränderungen der Fellfarbe (kann heller erscheinen), und Haarverluste auftreten.

Die folgenden unerwünschten Ereignisse traten gelegentlich (mehr als 1 aber weniger als 10 von 1000 behandelten Tieren) auf:

- Schwerwiegende Lahmheiten bzw. nicht näher bezeichnete Erkrankungen des Bewegungsapparates.
- Schwerwiegender Kreislaufchock.
- Im Verlauf dieser Studie traten zwei möglicherweise arzneimittelbedingte Todesfälle auf. Der pathologische Befund zeigte bei einem dieser Hunde einen Gefäßverschluss mit disseminierter intravasaler Gerinnung (DIC) und eine Pankreatitis (Bauchspeicheldrüsenentzündung). Der andere Hund starb an den Folgen einer Magenperforation.
- Es gab zwei weitere Todesfälle; ein Zusammenhang mit der Behandlung konnte jedoch nicht festgestellt werden.
- Zwei Hunde entwickelten Nasenbluten, das nicht mit einer Thrombozytopenie (verminderte Blutplättchenzahl) verbunden war. Ein weiterer Hund entwickelte Nasenbluten bei gleichzeitig vorliegender disseminierter intravasaler Gerinnung.
- Drei Hunde hatten krampfanfallähnliche Reaktionen; ein Zusammenhang mit der Behandlung konnte jedoch nicht festgestellt werden.

Falls Sie Nebenwirkungen, insbesondere solche, die nicht in der Packungsbeilage aufgeführt sind, bei Ihrem Tier feststellen, oder falls Sie vermuten, dass das Tierarzneimittel nicht gewirkt hat, teilen Sie diese bitte Ihrem Tierarzt oder Apotheker mit.

7. ZIELTIERART

Hund.

8. DOSIERUNG FÜR JEDE TIERART, ART UND DAUER DER ANWENDUNG

Zum Eingeben.

Die Anfangsdosis beträgt 3,25 mg/kg Körpergewicht jeden zweiten Tag (Einzelheiten siehe Dosierungstabelle).

Ihr Tierarzt kann die Anzahl der Tabletten für Ihren Hund anpassen, um Nebenwirkungen zu kontrollieren. Verabreichen Sie deshalb immer die von Ihrem Tierarzt verordnete Dosis, auch wenn diese von den Angaben in der Dosierungstabelle abweicht.

Die verabreichte Dosis sollte auf der Grundlage der tierärztlichen Untersuchungen festgelegt werden, die während der ersten 6 Behandlungswochen wöchentlich und anschließend alle 6 Wochen stattfinden sollten.

Die Dauer der Behandlung richtet sich nach dem Ansprechen. Im Fall einer stabilen Erkrankung oder einem teilweisen bzw. vollständigen Rückgang des Tumors sollte die Behandlung fortgesetzt werden, sofern das Arzneimittel ausreichend gut vertragen wird. Zeigt sich ein Fortschreiten des Tumors, hat die Behandlung wenig Aussicht auf Erfolg und sollte überdacht werden.

DOSIERUNGSTABELLE: PALLADIA-TABLETTEN: 3,25 mg/kg KÖRPERGEWICHT

Körpergewicht des Hundes (kg)	Anzahl Tabletten				
	10 mg (blau)		15 mg (orange)		50 mg (rot)
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

* Die Anzahl der für Hunde mit einem Körpergewicht von unter 5,0 kg bzw. über 63 kg benötigten Tabletten ist auf Grundlage des Dosierungsregimes von 3,25 mg/kg zu berechnen.

9. HINWEISE FÜR DIE RICHTIGE ANWENDUNG

Die Tabletten können mit oder ohne Futter verabreicht werden.

Die Tabletten müssen ganz verabreicht werden und sollten nicht geteilt, zerbrochen oder zermahlen werden. Wenn eine zerbrochene Tablette nach dem Kauen vom Hund ausgespuckt wird, sollte sie entsorgt werden. Zur Verabreichung der richtigen Dosis müssen möglicherweise Tabletten unterschiedlicher Stärken („Farben“) wie in der Tabelle beschrieben kombiniert werden.

Wenn eine Dosis versäumt wird, sollte die nächste fällige Dosis wie verordnet verabreicht werden. Sie dürfen die Dosis nicht erhöhen oder verdoppeln. Falls Sie mehr als die verordnete Anzahl an Tabletten verabreicht haben, wenden Sie sich an Ihren Tierarzt.

Die Hunde sind nach der Gabe aufmerksam zu beobachten, um sicherzustellen, dass alle Tabletten geschluckt wurden.

Es gibt einige Arzneimittel, die Sie Ihrem Hund während der Behandlung mit Palladia nicht geben sollten, weil beide zusammen schwerwiegende unerwünschte Wirkungen verursachen können. Informieren Sie Ihren Tierarzt über alle Arzneimittel, einschließlich nicht verschreibungspflichtiger Arzneimittel, die Sie Ihrem Hund geben wollen.

Es liegen keine Informationen zu möglichen Kreuzresistenzen mit anderen zytostatischen Arzneimitteln vor.

10. WARTEZEIT(EN)

Nicht zutreffend.

11. BESONDERE LAGERUNGSHINWEISE

Arzneimittel unzugänglich für Kinder aufbewahren.

Sie dürfen das Tierarzneimittel nach dem auf dem Karton angegebenen Verfalldatum nach dem "Verwendbar bis:" nicht mehr anwenden.

Für dieses Tierarzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

12. BESONDERE WARNHINWEISE

Besondere Warnhinweise für jede Zieltierart:

Für alle Mastzelltumoren, die chirurgisch behandelt werden können, sollte die chirurgische Entfernung das Mittel der Wahl sein.

Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung bei Tieren:

Die behandelten Hunde sollten sorgfältig überwacht werden. Zur Kontrolle von Nebenwirkungen muss die Dosis unter Umständen gesenkt und / oder die Behandlung unterbrochen werden. Die Behandlung sollte in den ersten 6 Wochen wöchentlich und anschließend alle 6 Wochen oder in Abständen, die vom Tierarzt als geeignet angesehen werden, überprüft werden. Ihr Tierarzt muss unter Umständen Blut- und Urinproben bei Ihrem Hund entnehmen, um entsprechende Untersuchungen durchzuführen.

- Sie sollten die Behandlung mit Palladia sofort beenden und Ihren Tierarzt informieren, wenn Sie eine der folgenden Veränderungen bei Ihrem Hund beobachten:
 - ✓ Verweigerung der Futtermittelaufnahme
 - ✓ Erbrechen und wässriger Kot (Durchfall), insbesondere, wenn häufiger als zweimal innerhalb von 24 Stunden
 - ✓ schwarzer, teerartiger Kot
 - ✓ leuchtendrotes Blut im Erbrochenem oder im Kot
 - ✓ unerklärliche Blutergüsse oder Blutungen
 - ✓ oder wenn Ihr Hund andere Veränderungen zeigt, die Sie beunruhigen.

Die Behandlung sollte dauerhaft beendet werden, wenn schwerwiegende Nebenwirkungen trotz geeigneter unterstützender Maßnahmen und einer Dosisreduktion erneut auftreten oder anhalten.

Besondere Vorsichtsmaßnahmen für den Anwender:

- Kinder dürfen nicht in Kontakt mit Palladia kommen. Halten Sie Kinder von Kot, Urin oder Erbrochenem behandelter Hunde fern.
- Wenn Sie schwanger sind, sollten Sie Palladia generell nicht verabreichen; wenn Sie Ihrem Hund die Tabletten dennoch geben möchten, sollten Sie besonders vorsichtig sein und die unten stehenden Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung genau beachten.
- Falls Palladia versehentlich von Ihnen oder einem Familienmitglied eingenommen (verschluckt oder gegessen) wird, ist unverzüglich ärztliche Hilfe zu suchen. Es ist wichtig,

dem behandelnden Arzt ein Exemplar dieser Packungsbeilage zu zeigen. Nach versehentlicher Einnahme von Palladia kann es zu Magen-Darm-Beschwerden wie Erbrechen oder Durchfall kommen.

Die folgenden Vorsichtsmaßnahmen für die Handhabung tragen dazu bei, den Kontakt mit dem in Palladia enthaltenen Wirkstoff für Sie und andere in Ihrem Haushalt lebende Personen möglichst gering zu halten:

- Jede Person, die Palladia an Ihren Hund verabreicht, sollte sich nach der Handhabung der Tabletten stets die Hände waschen.
- Beachten Sie bezüglich der Anwendung der Tabletten Folgendes:
 - ✓ Zerkleinern oder zermahlen Sie die Tabletten nicht.
 - ✓ Verabreichen Sie die Palladia-Tabletten sofort nach der Entnahme aus dem Blisterstreifen. Lassen Sie die Tabletten nicht herumliegen, so dass ein Kind mit diesen in Berührung kommen oder diese schlucken könnte.
 - ✓ Legen Sie den Blisterstreifen nach Entnahme einer oder mehrerer Tabletten immer in die Packung zurück.
 - ✓ Wenn die Palladia-Tabletten im Futter „versteckt“ werden, vergewissern Sie sich, dass der Hund die gesamte Dosis aufgenommen hat. Dies verringert die Gefahr, dass Kinder oder andere im Haushalt lebende Personen versehentlich in Kontakt mit Palladia geraten.

Trächtigkeit, Laktation und Fortpflanzungsfähigkeit:

Nicht anwenden bei trächtigen oder laktierenden Hündinnen oder bei Zuchttieren (siehe Abschnitt 5). Von anderen antiangiogen wirkenden Antineoplastika ist bekannt, dass sie die embryonale Sterblichkeit erhöhen und vermehrt fetale Missbildungen verursachen. Da die Angiogenese große Bedeutung für die embryonale und fetale Entwicklung hat, muss damit gerechnet werden, dass ihre Hemmung nach Verabreichung von Palladia zu unerwünschten Wirkungen auf die Trächtigkeit der Hündin führt.

Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und andere Wechselwirkungen:

Es wurden keine Wechselwirkungsstudien mit Toceranib durchgeführt. Es liegen keine Informationen über mögliche Kreuzresistenzen mit anderen zytostatischen Arzneimitteln vor.

Da Toceranib wahrscheinlich weitestgehend durch Metabolisierung in der Leber eliminiert wird, sollte die Kombination mit anderen Substanzen, die in der Lage sind, Leberenzyme zu induzieren oder zu hemmen, mit Vorsicht erfolgen.

Es ist nicht bekannt, in welchem Maß Toceranib die Elimination anderer Substanzen beeinflusst. Aufgrund eines erhöhten Risikos für gastrointestinale Ulzeration oder Perforation ist bei der gleichzeitigen Anwendung von Palladia und nichtsteroidalen Antiphlogistika Vorsicht geboten.

Überdosierung (Symptome, Notfallmaßnahmen, Gegenmittel):

Zeichen von Überdosierung wurden in einer Toxizitätsstudie an gesunden erwachsenen Hunden beobachtet. Die Tiere erhielten in dieser Studie über einen Zeitraum von 13 aufeinanderfolgenden Wochen ohne Behandlungsunterbrechung jeden zweiten Tag eine Toceranib-Dosis von 2 mg/kg, 4 mg/kg oder 6 mg/kg Körpergewicht. Toceranib wurde in einer Dosierung von 2 mg/kg gut vertragen. Bei 4 mg/kg wurden bei einigen Hunden Nebenwirkungen beobachtet, so dass ein NOAEL nicht ermittelt werden konnte.

Hunde in der Gruppe mit 6 mg/kg jeden zweiten Tag zeigten die meisten unerwünschten Reaktionen, darunter verminderte Futteraufnahme und Gewichtsabnahme. Vereinzelt auftretende dosisabhängige Lahmheit, Steifheit, Schwäche und Schmerzen in den Extremitäten besserten sich ohne Behandlung. Es traten dosisabhängige Anämie, Neutropenie und Eosinopenie auf. Zwei Hunde (6 mg/kg) wurden nach etwa drei Wochen wegen behandlungsbedingter klinischer Toxizität euthanasiert, die mit verminderter Futteraufnahme und Meläna begann und zu Anorexie, Gewichtsabnahme und Hämatochezie (Blut im Kot) führte.

Zielorgane der toxischen Wirkungen sind vor allem der Gastrointestinaltrakt, das Knochenmark, die Gonaden und der Bewegungsapparat.

Bei Auftreten von unerwünschten Reaktionen infolge hoher Dosierung ist die Behandlung bis zum Abklingen der Symptome abzusetzen und anschließend mit der empfohlenen therapeutischen Dosis wieder aufzunehmen.

13. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE ENTSORGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER VON ABFALLMATERIALIEN, SOFERN ERFORDERLICH

Fragen Sie Ihren Tierarzt, wie nicht mehr benötigte Arzneimittel zu entsorgen sind. Diese Maßnahmen dienen dem Umweltschutz.

14. GENEHMIGUNGSDATUM DER PACKUNGSBEILAGE

Detaillierte Angaben zu diesem Tierarzneimittel finden Sie auf der Website der Europäischen Arzneimittel-Agentur unter <http://www.ema.europa.eu/>.

15. WEITERE ANGABEN

Karton mit vier kindergesicherten Alu-PVC- Blisterpackungen.
Ein Blister enthält 5 Tabletten.

Die Filmtabletten sind in drei unterschiedlichen Wirkstärken erhältlich.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in Verkehr gebracht.

Besondere Informationen für den Tierarzt

Die behandelten Hunde sollten sorgfältig überwacht werden. Zur Kontrolle von Nebenwirkungen muss die Dosis unter Umständen gesenkt und/ oder die Behandlung unterbrochen werden. Die Behandlung sollte in den ersten 6 Wochen wöchentlich und anschließend alle 6 Wochen oder in Abständen, die vom Tierarzt als geeignet angesehen werden, überprüft werden. Bei der Überprüfung sollten auch die vom Hundebesitzer beschriebenen klinischen Anzeichen bewertet werden.

Um die Tabelle zur Dosisanpassung korrekt anwenden zu können, empfiehlt es sich, vor und etwa einen Monat nach Beginn der Behandlung ein großes Blutbild anzufertigen sowie eine blutchemische und eine Harnuntersuchung durchzuführen; anschließend sollten diese Untersuchungen in Abständen von etwa 6 Wochen oder wie vom Tierarzt festgelegt erfolgen. Die regelmäßige Überwachung der Laborwerte sollte im Zusammenhang mit den klinischen Krankheitszeichen, dem Zustand des Tieres sowie den Laborbefunden früherer Besuche erfolgen.

Die Verträglichkeit von Palladia wurde bei Hunden mit Mastzelltumor, die die folgenden Laborwerte aufwiesen, untersucht:

- Absolute Neutrophilenzahl >1500/Mikroliter
- Hämatokrit >25%
- Thrombozytenzahl >75 000/Mikroliter
- ALT oder AST <3-fach des oberen Normwertes
- Bilirubin <1,25-fach des oberen Normwertes
- Kreatinin <2,5 mg/dl
- Blut-Harnstoff-Stickstoff <1,5-fach des oberen Normwertes

Palladia kann eine vaskuläre Dysfunktion verursachen, die zu Ödemen und Thromboembolien einschließlich Thromboembolien der Lunge führen kann. Die Behandlung ist bis zur Normalisierung

des klinischen Zustands und der Laborwerte zu unterbrechen. Die Behandlung ist mindestens 3 Tage vor einem chirurgischen Eingriff abzusetzen, um die Stabilität des Gefäßsystems zu gewährleisten.

Bei Vorliegen einer systemischen Mastozytose sind vor Beginn der Behandlung mit Palladia die üblichen Vorsorgemaßnahmen zu treffen (z. B. H1- und H2-Blocker), um eine klinisch bedeutsame Mastzelldegranulation und damit verbundene, möglicherweise schwerwiegende systemische Nebenwirkungen zu verhindern oder zu minimieren.

Unter Therapie mit Palladia traten Fälle von Durchfall oder gastrointestinalen Blutungen auf. Diese können schwerwiegend sein und bedürfen einer sofortigen Behandlung. Je nach Schweregrad der klinischen Zeichen können Behandlungsunterbrechungen und Dosisreduktionen erforderlich sein.

In seltenen Fällen ist es bei mit Palladia behandelten Hunden zu schwerwiegenden und teilweise tödlichen gastrointestinalen Komplikationen einschließlich gastrointestinaler Perforation gekommen. Bei Verdacht auf eine gastrointestinale Ulzeration ist unabhängig davon, ob diese durch Palladia oder eine Degranulation des Mastzelltumors verursacht wurde, die Verabreichung von Palladia einzustellen und eine geeignete Behandlung einzuleiten.

Toceranib wird in der Leber metabolisiert und sollte in Anbetracht des Fehlens von Studien zu den Auswirkungen einer Nieren- oder Leberfunktionsstörung bei leberkranken Hunden mit Vorsicht angewendet werden.

Die Behandlung sollte dauerhaft beendet werden, wenn schwerwiegende Nebenwirkungen trotz geeigneter unterstützender Maßnahmen und einer wie in der folgenden Tabelle beschriebenen Dosisreduktion erneut auftreten oder anhalten.

Dosisanpassung auf Grundlage von klinischen Zeichen/Symptomen	
Klinische Zeichen / Symptome	Dosisanpassung*
Anorexie	
<50% Futteraufnahme \geq 2 Tage	Behandlung unterbrechen, Futter umstellen \pm unterstützende Maßnahmen ergreifen, bis sich die Futteraufnahme bessert. Anschließend die Dosis um 0,5 mg/kg Körpergewicht reduzieren.
Diarrhoe	
<4-mal wässriger Kot/Tag über weniger als 2 Tage oder weicher Kot	Dosis beibehalten und unterstützende Maßnahmen ergreifen
>4-mal wässriger Kot/Tag oder über mindestens 2 Tage	Behandlung unterbrechen, bis geformter Kot abgesetzt wird und unterstützende Maßnahmen ergreifen. Anschließend die Dosis um 0,5 mg/kg Körpergewicht reduzieren.
Gastrointestinale Blutung	
Frisches Blut im Kot oder schwarzer, teerartiger Kot länger als >2 Tage oder deutlich sichtbare Beimischungen von Blut oder Blutgerinnseln im Kot	Behandlung unterbrechen und unterstützende Maßnahmen ergreifen, bis alle klinischen Zeichen von Blut im Kot verschwunden sind. Anschließend die Dosis um 0,5 mg/kg Körpergewicht reduzieren.
Hypoalbuminämie (Albumin)	
Albumin <1,5 g/dl	Behandlung unterbrechen, bis der Wert über 1,5 g/dl liegt und die klinischen Zeichen normal sind. Anschließend die Dosis um 0,5 mg/kg Körpergewicht reduzieren.
Neutropenie (Neutrophilenzahl)	
>1000/mcl	Dosis beibehalten
\leq 1000/mcl oder neutropenisches Fieber oder Infektion	Behandlung unterbrechen, bis der Wert über 1000/mcl liegt und die klinischen Zeichen normal sind. Anschließend die Dosis um 0,5 mg/kg Körpergewicht reduzieren.
Anämie (Hämatokrit)	
>26%	Dosis beibehalten
\leq 26%	Behandlung unterbrechen, bis der Wert über 26% liegt. Anschließend die Dosis um 0,5 mg/kg Körpergewicht reduzieren.
Hepatische Toxizität (ALT, AST)	
>1- -3-fach des oberen Normwertes	Dosis beibehalten; falls eingesetzt, sind hepatotoxische Arzneimittel abzusetzen.
>3-fach des oberen Normwertes	Behandlung unterbrechen, bis der Wert bei oder unter dem 3-fachen des oberen Normwertes liegt, falls eingesetzt, sind hepatotoxische Arzneimittel abzusetzen. Anschließend die Dosis um 0,5 mg/kg Körpergewicht reduzieren.
Renale Toxizität (Kreatinin)	
<1,25-fach des oberen Normwertes	Dosis beibehalten
\geq 1,25-fach des oberen Normwertes	Behandlung unterbrechen, bis der Wert unter dem 1,25-fachen des oberen Normwertes liegt. Anschließend die Dosis um 0,5 mg/kg Körpergewicht reduzieren.
Gleichzeitig auftretende Anämie, Azotämie, Hypoalbuminämie und Hyperphosphatämie	
Behandlung für 1 bis 2 Wochen unterbrechen, bis die Werte sich gebessert haben und die Albuminkonzentration oberhalb von 2,5 g/dl liegt. Anschließend die Dosis um 0,5 mg/kg Körpergewicht reduzieren.	

*Eine Reduktion der Dosis um 0,5 mg/kg Körpergewicht entspricht einer Reduktion von 3,25 mg/kg Körpergewicht auf 2,75 mg/kg Körpergewicht oder von 2,75 mg/kg Körpergewicht auf 2,25 mg/kg Körpergewicht. Die Dosis sollte nicht weniger als 2,2 mg/kg Körpergewicht betragen.