

VEDLEGG I
PREPARATOMTALE

1. VETERINÆRPREPARATETS NAVN

Palladia 10 mg tabletter, filmdrasjerte til hund
Palladia 15 mg tabletter, filmdrasjerte til hund
Palladia 50 mg tabletter, filmdrasjerte til hund

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Virkestoff:

Hver filmdrasjerte tablett inneholder toceranibfosfat tilsvarende toceranib 10 mg, 15 mg eller 50 mg.

Hjelpestoffer:

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Tabletter, filmdrasjerte.

Palladia 10 mg: Runde, blå tabletter
Palladia 15 mg: Runde, oransje tabletter
Palladia 50 mg: Runde, røde tabletter

Hver tablett er merket med styrken (10, 15 eller 50) på den ene siden og er blanke på den andre siden.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Dyrearter som preparatet er beregnet til (målarter)

Hund

4.2 Indikasjoner, med angivelse av målarter

Behandling av inoperable, kutane, residiverende mastcelletumorer med Patnaik grad II (middels grad) eller III (høy grad) hos hund.

4.3 Kontraindikasjoner

Skal ikke brukes til drektige eller diegivende tisper eller til hunder som skal brukes i avl.
Skal ikke brukes ved kjent overfølsomhet for virkestoffet eller noen av hjelpestoffene.
Skal ikke brukes til hunder under 2 år eller med kroppsvekt under 3 kg.
Skal ikke brukes til hunder med gastrointestinal blødning.

4.4 Spesielle advarsler for de enkelte målarter

For alle operable former av mastcelletumorer skal kirurgi være førstevalg som behandling.

4.5 Særlige forholdsregler

Særlige forholdsregler ved bruk hos dyr

Hunden skal følges grundig opp. Det kan være nødvendig med dosereduksjon og/eller avbrutt behandling for å håndtere bivirkninger. Behandlingen bør revurderes ukentlig i de første seks ukene og deretter hver 6. uke eller med intervaller som veterinæren anser som nødvendig. Hundeeierens rapportering av kliniske symptomer bør tas med i vurderingen.

For å bruke dosejusteringstabellen riktig er det anbefalt å foreta komplett hematologisk analyse, kjemisk analyse av serum og urinanalyse før behandlingen starter og ca. en måned etter behandlingsstart. Deretter foretas dette med ca. seks ukers intervaller eller som bestemt av veterinæren. Oppfølgende kontroll av laboratorieverdier bør foretas i tråd med kliniske symptomer og dyrets allmenntilstand og resultater fra laboratorieundersøkelser fra tidligere konsultasjoner.

Sikkerheten for Palladia ble vurdert hos hunder med mastcelletumorer og med følgende verdier:

- Nøytrofile > 1500/mikroliter
- Hematokrit > 25 %
- PLT > 75 000/mikroliter
- ALAT eller ASAT < 3 ganger øvre normalgrense
- Bilirubin < 1,25 ganger øvre normalgrense
- Kreatinin < 2,5 mg/dl
- BUN < 1,5 ganger øvre normalgrense

Palladia kan forårsake vaskulær dysfunksjon, som kan føre til ødem og tromboembolisme, inkludert pulmonal tromboembolisme. Behandlingen bør avbrytes inntil kliniske symptomer og klinisk patologi er normalisert. For å sikre vaskulær homeostase, skal behandlingen avbrytes i minst 3 dager før kirurgi.

Ved systemisk mastocytose bør det gis standard preemtiv behandling (f.eks. H1- og H2-blokkere) før behandlingen med Palladia igangsettes, for å unngå eller minimalisere klinisk signifikant degranulering av mastceller og påfølgende, potensielt alvorlige, systemiske bivirkninger.

Palladia er forbundet med diaré eller gastrointestinal blødning som kan være alvorlig og krever umiddelbar behandling. Avbrudd i behandlingen og dosereduksjon kan være nødvendig, avhengig av symptomenes alvorlighetsgrad.

I sjeldne tilfeller har det oppstått alvorlige og noen ganger fatale gastrointestinale komplikasjoner, inkludert gastrointestinal perforasjon, hos hunder som er behandlet med Palladia (se pkt. 4.6). Dersom gastrointestinal ulcerasjon mistenkes, enten på grunn av Palladia, degranulering av mastceller eller andre årsaker, skal administrering av Palladia stoppes umiddelbart og passende behandling igangsettes.

Toceranib metaboliseres i leveren, og på grunn av manglende studier på effekt av nedsatt nyre- eller leverfunksjon, bør forsiktighet utvises ved bruk til hunder med leversykdom.

Behandlingen bør seponeres fullstendig dersom alvorlige bivirkninger oppstår på nytt eller vedvarer til tross for passende støttebehandling og dosereduksjon som beskrevet i tabellen som følger.

Dosejustering basert på kliniske tegn / Patologi	
Kliniske tegn / patologi	Dosejustering*
Anoreksi	
< 50 % matinntak \geq 2 dager	Avbryt behandlingen og modifier diett \pm støttebehandling inntil matinntaket økes, reduser deretter dosen med 0,5 mg/kg
Diaré	
< 4 vandige avføringer/dag i < 2 dager eller myk avføring	Vedlikehold dosenivået og igangsett støttebehandling.
> 4 vandige avføringer/dag eller \geq 2 dager	Avbryt behandlingen inntil fast avføring og igangsett støttebehandling. Reduser deretter dosen med 0,5 mg/kg.
Gastrointestinal blødning	
Friskt blod i avføringen eller sort, tjøereaktig avføring i > 2 dager, eller tydelig blødning eller koagulert blod i avføringen	Avbryt behandlingen og igangsett støttebehandling inntil alle symptomer på blod i avføringen opphører. Reduser deretter dosen med 0,5 mg/kg.
Hypoalbuminemi (albumin)	
Albumin < 1,5 g/dl	Avbryt behandlingen inntil > 1,5 g/dl og kliniske symptomer er normale. Reduser deretter dosen med 0,5 mg/kg.
Nøytropeni (nøytrofiltall)	
> 1000/mikroliter	Vedlikehold dosenivå.
\leq 1000/mikroliter eller nøytropen feber eller infeksjon	Avbryt behandlingen inntil > 1000/mikroliter og kliniske symptomer er normale. Reduser deretter dosen med 0,5 mg/kg.
Anemi (hematokrit)	
> 26 %	Vedlikehold dosenivå.
\leq 26 %	Avbryt behandlingen inntil > 26 %. Reduser deretter dosen med 0,5 mg/kg.
Levertoksisitet (ALAT, ASAT)	
> 1x – 3x øvre normalgrense	Vedlikehold dosenivå. Avbryt behandling med hepatotoksiske legemidler dersom slike benyttes.
> 3x øvre normalgrense	Avbryt behandlingen inntil \leq 3x øvre normalgrense. Avbryt behandling med hepatotoksiske legemidler dersom slike benyttes. Reduser deretter dosen med 0,5 mg/kg.
Nyretoksisitet (kreatinin)	
< 1,25x øvre normalgrense	Vedlikehold dosenivå.
\geq 1,25x øvre normalgrense	Avbryt behandlingen inntil < 1,25x øvre normalgrense. Reduser deretter dosen med 0,5 mg/kg.
Samtidig anemi, azotemi, hypoalbuminemi og hyperfosfatemi	
Avbryt behandlingen i 1 til 2 uker inntil verdiene er forbedret og albumin > 2,5 g/dl. Reduser deretter dosen med 0,5 mg/kg.	

*En dosereduksjon på 0,5 mg/kg er en reduksjon fra 3,25 mg/kg til 2,75 mg/kg, eller fra 2,75 mg/kg til 2,25 mg/kg. Dosen bør ikke være < 2,2 mg/kg.

Særlige forholdsregler for personer som håndterer veterinærpreparatet

Palladia kan nedsette mannlig og kvinnelig fertilitet og utvikling av embryo/foster. Unngå hudkontakt med tablettene og fæces, urin og oppkast fra hunder som er behandlet. Tablettene må administreres samtidig og bør ikke deles eller knuses. Dersom en knust tablett spyttes ut igjen etter at hunden har tygget den, bør den kastes. Hendene skal vaskes grundig med såpe og vann etter håndtering av preparatet, og etter avhending av oppkast, urin eller avføring fra hunder som er behandlet.

Gravide bør ikke rutinemessig administrere Palladia og bør unngå å komme i kontakt med avføring, urin og oppkast fra behandlede hunder eller ødelagte eller fuktige Palladia-tabletter.

Inntak av Palladia kan være skadelig for barn. Barn må ikke komme i kontakt med preparatet. Hold barn unna avføring, urin eller oppkast fra behandlede hunder.

Gastrointestinale ubehag, slik som oppkast eller diaré, kan forekomme ved utilsiktet inntak av dette veterinærpreparatet. Ved utilsiktet inntak, søk straks legehjelp og vis legen pakningsvedlegget eller etiketten.

4.6 Bivirkninger (frekvens og alvorlighetsgrad)

Resultater fra en klinisk feltstudie med 151 behandlede og placebobehandlede hunder viste at de kliniske symptomene på sykdommen (mastcelletumor) og de behandlingsrelaterte bivirkningene ligner hverandre.

Svært vanlige (flere enn 1 av 10 behandlede dyr får bivirkning(er))

Milde til moderate:

- Diaré, nøyropeni, vekttap, blod i avføring/blødende diaré/gastrointestinal blødning, anoreksi, letargi, oppkast; halting/sykdom i muskler og skjelett, dehydrering, dermatitt, pruritus; økt alaninaminotransferase, trombocytopeni, redusert albumin, redusert hematokrit.

Vanlige (flere enn 1, men færre enn 10 av 100 behandlede dyr)

Alvorlige:

- Oppkast, diaré, anoreksi, letargi, dehydrering, pyreksi, blod i avføring/blodig diaré/gastrointestinal blødning, duodenalsår, kvalme, septikemi, hudnekrose, vekttap; økt alaninaminotransferase, redusert hematokrit.

Milde til moderate:

- Lokalisert eller generell smerte, kvalme, tachypné, polydipsi, flatulens, pyreksi, nasal depigmentering; endret pelsfarge, alopeci, urinveisinfeksjon; økt bilirubin, økt kreatinin.

Mindre vanlige (flere enn 1, men færre enn 10 av 1000 behandlede dyr)

- Alvorlig halting/sykdom i muskler og skjelett.
- Alvorlig sirkulatorisk sjokk.
- Det var to dødsfall som muligens var relatert til behandlingen. Hos én hund viste patologiske funn vaskulær trombose med disseminert intravaskulær koagulasjon (DIC) og pankreatitt. Den andre hunden døde som følge av gastrisk perforasjon.
- Det var to andre dødsfall, men sammenheng med behandlingen kunne ikke påvises.
- To hunder utviklet epistaxis som ikke var forbundet med trombocytopeni. En annen hund utviklet epistaxis med samtidig disseminert intravaskulær koagulasjon.
- Tre hunder hadde anfallslignende aktivitet, men sammenheng med behandlingen kunne ikke påvises.

4.7 Bruk under drektighet, diegiving eller egglegging

Skal ikke brukes til drektige eller diegivende tisper, eller til hunder som skal brukes i avl (se pkt. 4.3). Andre forbindelser i denne antiangiogene gruppen av antineoplastiske legemidler er kjent for å øke embryoletalitet og føtale misdannelser. Etter administrering av Palladia bør hemming av angiogenese forventes å føre til uønskede effekter på tispas drektighet, fordi angiogenese er en kritisk del av embryonal og føtal utvikling.

4.8 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Det er ikke utført interaksjonsstudier med toceranib. Informasjon vedrørende mulig kryssresistens med andre cytostatika er ikke tilgjengelig.

Siden toceranib sannsynligvis i stor grad metaboliseres i leveren bør kombinasjon med andre legemidler som kan indusere eller hemme leverenzymene brukes med forsiktighet.

Det er ikke kjent i hvilken grad toceranib kan påvirke eliminasjonen av andre legemidler.

På grunn av økt risiko for gastrointestinal ulcerasjon eller perforering, bør ikke-steroid antiinflammatoriske legemidler brukes med forsiktighet samtidig med Palladia.

4.9 Dosering og tilførselsvei

Oral bruk.

Tablettene kan gis med eller uten mat.

Anbefalt startdose er 3,25 mg toceranib/kg kroppsvekt, administrert annenhver dag (se Doseringstabell for detaljer).

Dosen bør baseres på ukentlig vurdering av veterinær de første seks ukene, og deretter hver sjetten uke. Behandlingsvarigheten avhenger av respons. Behandlingen bør fortsette ved stabil sykdom eller delvis eller fullstendig respons dersom preparatet tolereres i tilstrekkelig grad. Ved tumorprogresjon er det lite sannsynlig at behandlingen lykkes og bør derfor revurderes.

DOSERINGSTABELL: PALLADIA TABLETTER VED 3,25 MG/KG KROPPSVEKT

Hundens kroppsvekt (kg)	Antall tabletter			
	10 mg (blå)		15 mg (oransje)	50 mg (rød)
5,0* – 5,3			1	
5,4 – 6,9	2			
7,0 – 8,4	1	pluss	1	
8,5 – 10,0			2	
10,1 – 11,5	2	pluss	1	
11,6 – 13,0	1	pluss	2	
13,1 – 14,6			3	
14,7 – 16,1				1
16,2 – 17,6	1	pluss	3	
17,7 – 19,2	1			pluss 1
19,3 – 20,7			1	pluss 1
20,8 – 23,0	2			pluss 1
23,1 – 26,9			2	pluss 1
27,0 – 29,9			3	pluss 1
30,0 – 32,3				2
32,4 – 34,6	1			pluss 2
34,7 – 36,1			1	pluss 2
36,2 – 38,4	2			pluss 2
38,5 – 43,0			2	pluss 2
43,1 – 47,6				3
47,7 – 49,9	1			pluss 3
50,0 – 51,5			1	pluss 3
51,6 – 53,8	2			pluss 3
53,9 – 58,4			2	pluss 3
58,5 – 63,0*				4

* antall tabletter som skal gis hunder med kroppsvekt under 5,0 kg eller over 63 kg bør beregnes ut fra doseringsregimet for 3,25 mg/kg.

Dosejustering/-reduksjon:

For å håndtere bivirkninger kan dosen reduseres til 2,75 mg/kg kroppsvekt eller videre til 2,25 mg/kg kroppsvekt, administrert annenhver dag, eller behandlingen kan avbrytes i inntil 2 uker (se tabell for dosejustering i pkt. 4.5).

4.10 Overdosering (symptomer, førstehjelp, antidoter), om nødvendig

Symptomer på overdosering ble sett i en toksisitetsstudie utført med friske voksne hunder av rasen Beagle som fikk 2 mg/kg, 4 mg/kg eller 6 mg toceranib/kg én gang annenhver dag i 13 fortløpende uker uten doseringsavbrudd. Toceranib ble godt tolerert ved 2 mg/kg, mens bivirkninger ble sett hos hunder som ble behandlet med 4 mg/kg, og dosenivå med ingen observert bivirkning (NOAEL, "No observable adverse effect level") kunne derfor ikke fastslås.

Hunder som fikk 6 mg/kg annenhver dag hadde flest bivirkninger, inkludert redusert matinntak og vekttap. Sporadisk, doserelatert halting, stivhet, svakhet og smerte i lemmer opphørte uten behandling. Anemi, nøytropeni og eosinopeni var doserelatert. To hunder (6 mg/kg) ble avlivet etter ca. 3 uker på grunn av behandlingsrelatert klinisk toksisitet som følge av nedsatt matinntak og melena som førte til anoreksi, vekttap og hematochezi.

Organene som i hovedsak ble berørt av toksisitet er gastrointestinaltraktus, beinmarg, gonader og muskel- og skjelettsystemet.

Ved bivirkninger som følge av overdosering bør behandlingen avbrytes inntil de opphører og deretter gjenopptas med anbefalt terapeutisk dosenivå. Se punktene 4.4, 4.5 og 4.9 for retningslinjer vedrørende dosejustering.

4.11 Tilbakeholdelsestid(er)

Ikke relevant.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

Farmakoterapeutisk gruppe: Antineoplastiske midler, proteinkinashemmere.
ATC vet-kode: QL01XE91

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Toceranib er en multikinasehemmer med lav molekylvekt, som har både direkte antitumor- og antiangiogen effekt. Toceranib hemmer selektivt tyrosinkinaseaktiviteten til flere medlemmer av familien split-kinase tyrosinkinasereseptor (RTK), der noen er involvert i tumorvekst, patologisk angiogenese og progresjon av kreftmetastaser. Toceranib hemmet aktiviteten til Flk-1/KDR tyrosinkinase (vaskulær endotelial vekstfaktorreseptor, VEGFR2), platecellederivert vekstfaktorreseptor (PDGFR) og stamcellefaktorreseptor (c-Kit) i både biokjemiske og cellulære tester. Toceranib har en antiproliferativ effekt på endotelceller *in vitro*. Toceranib induserer stans i cellyklusen og påfølgende apoptose i tumorceller som uttrykker aktiverende mutasjoner i split-kinase RTK, c-Kit. Vekst av mastcelletumor hos hund er ofte drevet av en aktiverende mutasjon i c-Kit.

Effekt og sikkerhet av Palladia tabletter til behandling av mastcelletumorer ble undersøkt i en randomisert, placebokontrollert, dobbeltblindet klinisk multisenterfeltstudie med 151 hunder med residiverende, kutan mastcelletumor med Patnaik grad II eller III, med eller uten lokal metastase i

lymfeknute. Feltstudien omfattet en 6-ukers dobbeltblindet placebokontrollert fase etterfulgt av en ublindert fase der alle hundene fikk Palladia i gjennomsnittlig 144 dager.

Hundene behandlet med Palladia hadde en signifikant høyere objektiv responsrate (37,2 %) sammenlignet med hunder behandlet med placebo (7,9 %). Etter 6 ukers behandling ble det sett komplett respons hos 8,1 % og partiell respons hos 29,1 % hos hundene som fikk Palladia. Det var også en signifikant fordel for Palladia sammenlignet med placebo med hensyn på den sekundære parameteren, tid til tumorprogresjon (TTP). Median TTP for hundene behandlet med Palladia var 9 – 10 uker og 3 uker for hundene som fikk placebo.

Hunder med villtype c-kit og hunder med c-kit-mutasjon responderte signifikant bedre på behandling enn med placebo.

5.2 Farmakokinetiske opplysninger

Med et regime på toceranib 3,25 mg/kg kroppsvekt administrert oralt som tablett annenhver dag i 2 uker (7 doser), ble følgende farmakokinetiske parametrene for toceranib i plasma hos friske hunder av rasen Beagle rapportert: Eliminasjonshalveringstid ($t_{1/2}$) $17,2 \pm 3,9$ timer, tid til maksimal plasmakonsentrasjon (T_{max}) ca. $6,2 \pm 2,6$ timer, maksimal plasmakonsentrasjon (C_{max}) ca. 108 ± 41 ng/ml, laveste plasmakonsentrasjon (C_{min}) $18,7 \pm 8,3$ ng/ml og arealet under plasmakonsentrasjon-tid-kurven (AUC_{0-48}) 2640 ± 940 ng·timer/ml.

Toceranib har høy proteinbindingsgrad, 91 – 93 %. Absolutt biotilgjengelighet for toceranib etter oral dosering av 3,25 mg/kg er 86 %.

Det ble sett lineær farmakokinetikk uavhengig av administreringsvei og ved doser opp til 5 mg/kg gitt to ganger daglig. I en studie *in vitro* ble toceranib hovedsakelig metabolisert til N-oksiderivatet hos hunder og katter. Det er ingen *in vivo*-data fra hepatisk metabolisme hos hunder. Det er ikke sett farmakokinetiske kjønnsforskjeller *in vivo*. Ca. 92 % av administrert dose skilles ut i fæces og 7 % skilles ut i urin etter oral administrering av toceranibfosfat.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Liste over hjelpestoffer

Tablettkjerne:

Laktosemonohydrat
Cellulose, mikrokrySTALLINSK
Magnesiumstearat
Silika, kolloidal, vannfri
Krysspovidon

Tablettdrasjering:

Palladia 10 mg tabletter:

Makrogol, titandioksid (E171), laktosemonohydrat, triacetin, hypromellose, indigotin (E132)

Palladia 15 mg tabletter:

Makrogol, titandioksid (E171), laktosemonohydrat, triacetin, hypromellose, paraoransje (E110), jernoksid, rødt (E172)

Palladia 50 mg tabletter:

Makrogol, titandioksid (E171), laktosemonohydrat, triacetin, hypromellose, talkum, jernoksid, rødt (E172)

6.2 Relevante uforlikeligheter

Ikke relevant.

6.3 Holdbarhet

Holdbarhet for veterinærpreparatet i uåpnet salgspakning: 3 år.

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Dette veterinærpreparatet krever ingen spesielle oppbevaringsbetingelser.

6.5 Indre emballasje, type og sammensetning

Eske av kartong med fire barnesikrede blisterbrett av aluminium/PVC.

Hvert blisterbrett inneholder 5 filmdrasjerte tabletter.

Palladia filmdrasjerte tabletter er tilgjengelig i styrkene 10 mg, 15 mg og 50 mg.

6.6 Særlige forholdsregler for håndtering av ubrukt veterinærpreparat, rester og emballasje fra bruken av slike preparater

Ubrukt legemiddel, legemiddelrester og emballasje skal kasseres i overensstemmelse med lokale krav.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSE

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

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMRE

EU/2/09/100/001/NO (10 mg tabletter)

EU/2/09/100/002/NO (15 mg tabletter)

EU/2/09/100/003/NO (50 mg tabletter)

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE/SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 23/09/2009

Dato for siste fornyelse: 31/07/2014

10. OPPDATERINGSDATO

Detaljert informasjon om dette veterinærpreparatet finnes på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (<http://www.ema.europa.eu/>).

FORBUD MOT SALG, UTLEVERING OG/ELLER BRUK

Ikke relevant.

VEDLEGG II

- A. TILVIRKER ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE**
- B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE LEVERANSE OG BRUK**
- C. MRL-STATUS**

A. TILVIRKER ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE

Navn og adresse til tilvirker ansvarlig for batch release

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

B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE LEVERANSE OG BRUK

Veterinærpreparatet er underlagt reseptplikt.

C. MRL-STATUS

Ikke relevant.

VEDLEGG III
MERKING OG PAKNINGSVEDLEGG

A. MERKING

OPPLYSNINGER, SOM SKAL ANGIS PÅ DEN YTRE EMBALLASJE

Eske av kartong/tabletter

1. VETERINÆRPREPARATETS NAVN

Palladia 10 mg tabletter, filmdrasjerte til hund.
Palladia 15 mg tabletter, filmdrasjerte til hund.
Palladia 50 mg tabletter, filmdrasjerte til hund.
toceranib

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver tablett inneholder 10 mg toceranib (som toceranibfosfat).
Hver tablett inneholder 15 mg toceranib (som toceranibfosfat).
Hver tablett inneholder 50 mg toceranib (som toceranibfosfat).

3. LEGEMIDDELFORM

Tabletter, filmdrasjerte.

4. PAKNINGSSTØRRELSE

20 tabletter.

5. DYREARTER SOM LEGEMIDLET ER BEREGNET TIL (Målarter)

Hund

6. INDIKASJON(ER)**7. BRUKSMÅTE OG ADMINISTRASJONSVEI(ER)**

Gis i munnen.
Les pakningsvedlegget før bruk.

8. TILBAKEHOLDELSESTID(ER)**9. SPEIELL(E) ADVARSEL/ADVARSLER, OM NØDVENDIG**

Les pakningsvedlegget før bruk.

10. UTLØPSDATO

EXP

11. OPPBEVARINGSBETINGELSER

12. SÆRLIGE FORHOLDSREGLER FOR HÅNDTERING AV UBRUKT LEGEMIDDEL, RESTER OG EMBALLASJE

Kassasjon: les pakningsvedlegget.

13. TEKSTEN "TIL DYR" OG EVENTUELLE VILKÅR ELLER BEGRENSNING MED HENSYN TIL UTLIVERING OG BRUK, HVIS RELEVANT

Til dyr. Reseptpliktig.

14. TEKSTEN "OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN"

Oppbevares utilgjengelig for barn.

15. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSE

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

16. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMRE

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

17. TILVIRKERENS PRODUKSJONSNUMMER

Lot

MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER PÅ GJENNOMTRYKKSPAKNINGER (BLISTER)

{Alu-PVC/blister}

1. VETERINÆRPREPARATETS NAVN

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



2. NAVN PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Zoetis

3. UTLØPSDATO

EXP

4. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

5. TEKSTEN ”TIL DYR”

Til dyr.

B. PAKNINGSVEDLEGG

PAKNINGSVEDLEGG
Palladia 10 mg tabletter, filmdrasjerte til hund
Palladia 15 mg tabletter, filmdrasjerte til hund
Palladia 50 mg tabletter, filmdrasjerte til hund

1. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSE SAMT PÅ TILVIRKER SOM ER ANSVARLIG FOR BATCHFRIGIVELSE, HVIS DE ER FORSKJELLIGE

Innehaver av markedsføringstillatelse:

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

Tilvirker ansvarlig for batchfrigivelse:

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

2. VETERINÆRPREPARATETS NAVN

Palladia 10 mg tabletter, filmdrasjerte til hund
Palladia 15 mg tabletter, filmdrasjerte til hund
Palladia 50 mg tabletter, filmdrasjerte til hund
toceranib

3. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER) OG HJELPESTOFF(ER)

Hver filmdrasjerte tablett inneholder virkestoffet toceranibfosfat tilsvarende 10 mg, 15 mg eller 50 mg toceranib.

Hver tablett inneholder også laktosemonohydrat, mikrokrystallinsk cellulose, magnesiumstearat, vannfri, kolloidal silika og krysspovidon.

Palladia er runde tabletter som har en farget filmdrasjering for å minske risikoen for å komme i kontakt med virkestoffet og for å hjelpe til med å identifisere styrken på tablettene:

Palladia 10 mg: blå
Palladia 15 mg: oransje
Palladia 50 mg: rød

4. INDIKASJON(ER)

Behandling av tilbakevendende mastcelletumorer med Patnaik grad II (middels grad) eller III (høy grad) i huden hos hund som ikke kan fjernes kirurgisk.

5. KONTRAINDIKASJONER

Skal ikke brukes til drektige eller diegivende tisper eller hunder som skal brukes i avl.

Skal ikke brukes ved kjent overfølsomhet for virkestoffet eller noen av hjelpestoffene i Palladia.

Skal ikke brukes til hunder under 2 år eller med kroppsvekt under 3 kg.

Skal ikke brukes til hunder med mageblødning. Veterinæren vil informere deg hvis dette gjelder din hund.

6. BIVIRKNINGER

Resultater fra en klinisk feltstudie med 151 behandlede og placebobehandlede hunder viste at de kliniske symptomene på sykdommen (mastcelletumor) og de behandlingsrelaterte bivirkningene ligner hverandre.

Noen svært vanlige (flere enn 1 av 10 behandlede dyr får bivirkning(er)) bivirkninger som er forbundet med bruk av Palladia-tabletter er vekttap, diaré, nøythropeni (lavt antall hvite blodceller), blod i avføring/blødende diaré/blødning i mage-tarmkanalen, anoreksi, slapphet, oppkast, halting/sykdom i muskler og skjelett, dehydrering, hudbetennelse, pruritus (hudirritasjon/kløe); økt alaninaminotransferase, nedsatt mengde blodplater i blodet, redusert albumin, nedsatt mengde røde blodceller.

Andre vanlige (flere enn 1 men færre enn 10 av 100 behandlede dyr) bivirkninger som er alvorlige omfatter oppkast, diaré, anoreksi, slapphet, dehydrering, vevsvinn i huden, feber, blod i avføring/blødende diaré/blødning og sår i mage-tarmkanalen, kvalme, septikemi, vekttap, økt alaninaminotransferase og redusert mengde røde blodceller.

Bivirkninger som også er vanlige, men som er mindre alvorlige er lokalisert eller generell smerte, kvalme, oppblåst mage og mye luftavgang, uvanlig raskt åndedrett, sterk vedvarende tørste, feber, urinveisinfeksjon, økt bilirubin, økt kreatinin. Enkelte hunder kan også miste fargen rundt snuten, få endret pelsfarge (blir lysere) eller miste pels.

Følgende bivirkninger var mindre vanlige (flere enn 1 men færre enn 10 av 1000 behandlede dyr):

- Alvorlig halting/sykdom i muskler og skjelett.
- Alvorlig sirkulatorisk sjokk.
- Det var to dødsfall som muligens var knyttet til behandlingen. Hos én hund viste undersøkelsene blodpropp med disseminert intravaskulær koagulasjon og betennelse i bukspyttkjertelen. Den andre hunden døde som følge av hull på magesekken.
- Det var ytterligere to dødsfall, men disse kunne imidlertid ikke knyttes til behandlingen.
- To hunder fikk neseblødning som ikke var knyttet til nedsatt mengde blodplater i blodet. En annen hund fikk neseblødning og samtidig disseminert intravaskulær koagulasjon.
- Tre hunder hadde anfallslignende aktivitet, men dette kunne ikke knyttes til behandlingen.

Hvis du legger merke til noen bivirkninger, også slike som ikke allerede er nevnt i dette pakningsvedlegget, eller du tror at legemidlet ikke har virket, bør dette meldes til din veterinær.

7. DYREARTER SOM PREPARATET ER BEREGNET TIL (MÅLARTER)

Hund

8. DOSERING FOR HVER MÅLART, TILFØRSELSVEI(ER) OG TILFØRSELSMÅTE

Gis i munnen.

Startdosen er ca. 3,25 mg toceranib/kg kroppsvekt, gitt annenhver dag (se doseringstabell for detaljer).

Antallet tabletter som skal gis hunden din kan bli justert av veterinæren for å redusere bivirkninger. Doseringen skal derfor være slik veterinæren har fortalt deg, selv om dette avviker fra doseringstabellen.

Dosen som skal gis skal være basert på vurderinger som veterinæren gjør hver uke de første seks ukene, og deretter hver sjettede uke.

Varigheten av behandlingen avhenger av respons på behandlingen. Behandlingen bør fortsette dersom sykdommen er stabil eller ved delvis eller fullstendig forbedring, dersom preparatet tolereres godt nok. Dersom svulsten fortsetter å vokse, er det lite sannsynlig at behandlingen vil være vellykket og den bør derfor revurderes.

DOSERINGSTABELL: PALLADIA TABLETTER, 3,25 mg/kg KROPPSVEKT

Hundens kroppsvekt (kg)	Antall tabletter				
	10 mg (blå)		15 mg (oransje)		50 mg (rød)
5,0* – 5,3			1		
5,4 – 6,9	2				
7,0 – 8,4	1	pluss	1		
8,5 – 10,0			2		
10,1 – 11,5	2	pluss	1		
11,6 – 13,0	1	pluss	2		
13,1 – 14,6			3		
14,7 – 16,1					1
16,2 – 17,6	1	pluss	3		
17,7 – 19,2	1			pluss	1
19,3 – 20,7			1	pluss	1
20,8 – 23,0	2			pluss	1
23,1 – 26,9			2	pluss	1
27,0 – 29,9			3	pluss	1
30,0 – 32,3					2
32,4 – 34,6	1			pluss	2
34,7 – 36,1			1	pluss	2
36,2 – 38,4	2			pluss	2
38,5 – 43,0			2	pluss	2
43,1 – 47,6					3
47,7 – 49,9	1			pluss	3
50,0 – 51,5			1	pluss	3
51,6 – 53,8	2			pluss	3
53,9 – 58,4			2	pluss	3
58,5 – 63,0*					4

* antall tabletter som skal gis hunder med kroppsvekt under 5,0 kg eller over 63 kg bør beregnes ut fra 3,25 mg/kg doseringsregime.

9. OPPLYSNINGER OM KORREKT BRUK

Tablettene kan gis med eller uten mat.

Tablettene må gis som samlet dose og skal ikke deles, brekkes eller knuses. Dersom en knust tablett spyttes ut igjen av hunden etter at den er tygget på bør den kastes. Det kan være nødvendig å kombinere tabletter med forskjellige styrker ("farger") for å oppnå riktig dosering, se tabellen over. Dersom en dose blir uteglemt, skal neste dose tas som forskrevet. Dosen skal ikke økes eller doubles. Dersom det blir gitt flere tabletter enn det som er forskrevet, kontakt veterinæren.

Følge nøye med på hunden når tablettene gis for å være sikker på at alle tablettene svelges.

Det er enkelte legemidler som du ikke skal gi til hunden din under behandlingen fordi de sammen med Palladia kan forårsake alvorlige bivirkninger. Informer veterinæren om alle legemidler du vil gi hunden din, dette gjelder også reseptfrie legemidler.

Informasjon vedrørende mulig kryssresistens med andre cytostatika er ikke tilgjengelig.

10. TILBAKEHOLDELSESTID(ER)

Ikke relevant.

11. SPESIELLE FORHOLDSREGLER VEDRØRENDE OPPBEVARING

Oppbevares utilgjengelig for barn.

Bruk ikke dette veterinærpreparatet etter den utløpsdatoen som er angitt på esken etter "EXP".

Dette veterinærpreparatet krever ingen spesielle oppbevaringsbetingelser.

12. SPESIELLE ADVARSLER

Spesielle advarsler for de enkelte målarter:

For alle former av mastcelletumorer som kan fjernes kirurgisk skal kirurgi være førstevalg som behandling.

Spesielle forholdsregler for bruk til dyr:

Hundene skal følges grundig opp. Det kan være nødvendig med dosereduksjon og/eller avbrutt behandling for å håndtere bivirkninger. Behandlingen bør revurderes ukentlig i de første seks ukene og deretter hver 6. uke eller med intervaller som veterinæren anser som nødvendig. For å følge opp disse kontrollene kan veterinæren ha behov for å ta blod- og urinprøver fra hunden.

- Slutt umiddelbart å bruke Palladia og kontakt veterinær dersom du oppdager noen av følgende endringer hos hunden din:
 - ✓ Spisevegring
 - ✓ Oppkast eller vandig avføring (diaré), spesielt hvis dette skjer oftere enn to ganger i løpet av 24 timer
 - ✓ Svart tjæreaktig avføring
 - ✓ Lyserødt blod i oppkast eller avføring
 - ✓ Uforklarlige blåmerker eller blødninger
 - ✓ Eller dersom det er andre endringer ved hunden din som bekymrer deg.

Behandlingen bør avbrytes helt dersom alvorlige bivirkninger oppstår på nytt eller vedvarer til tross for riktig støttebehandling og dosereduksjon.

Spesielle forholdsregler for personen som håndterer veterinærpreparatet:

- Barn bør ikke komme i kontakt med Palladia. Hold barn unna avføring, urin eller oppkast fra hunder som er behandlet.
- Hvis du er gravid skal ikke du være den som rutinemessig gir hunden din Palladia. Dersom du likevel velger å gi disse tablettene til hunden din, må du være spesielt forsiktig og følge bruksanvisningen som står nedenfor.
- Kontakt lege eller sykehus umiddelbart dersom du eller et familiemedlem inntar (svelger eller spiser) Palladia ved et uhell. Det er viktig å vise legen dette pakningsvedlegget. Ved utilsiktet inntak av Palladia, kan du få mageproblemer, blant annet oppkast og diaré.

Følgende bruksanvisning vil være til hjelp slik at du og andre familiemedlemmer blir minst mulig utsatt for virkestoffet i Palladia:

- Alle som gir hunden Palladia skal alltid vaske hendene etter håndtering av tablettene.
- Når du håndterer tablettene:
 - ✓ Ikke knus eller pulveriser tablettene.
 - ✓ Palladia-tablettene bør gis hunden rett etter at de er tatt ut av blisteret og skal ikke bli liggende steder der barn kan få tak i dem/svelge dem.
 - ✓ Blisteret bør alltid legges tilbake i esken rett etter at tablettene(e) er tatt ut.
 - ✓ Forsikre deg om at hunden spiser hele dosen dersom Palladia-tabletten gjemmes i maten. Dette vil minske risikoen for at barn eller andre i samme husholdning utilsiktet kommer i kontakt med Palladia.

Drektighet, diegiving og fertilitet:

Skal ikke brukes til drektige eller diegivende tisper, eller til hunder som skal brukes i avl (se pkt. 5). Andre forbindelser i denne antiangiogene gruppen av antineoplastiske legemidler er kjent for å øke embryoletalitet og føtale misdannelser. Etter administrering av Palladia bør hemming av angiogenese (nydanning av blodårer) forventes å føre til uønskede effekter på tispas drektighet, fordi angiogenese er en kritisk del av embryonal og føtal utvikling.

Interaksjoner med andre legemidler og andre former for interaksjon:

Det er ikke utført interaksjonsstudier med toceranib. Informasjon vedrørende mulig kryssresistens med andre cytostatika er ikke tilgjengelig.

Siden toceranib sannsynligvis i stor grad metaboliseres i leveren bør kombinasjon med andre legemidler som kan indusere eller hemme leverenzymene brukes med forsiktighet.

Det er ikke kjent i hvilken grad toceranib kan påvirke eliminasjonen av andre legemidler.

På grunn av økt risiko for sår eller perforasjon (hull) i mage-tarmkanalen, bør ikke-steroid antiinflammatoriske legemidler brukes med forsiktighet samtidig med Palladia.

Overdosering (symptomer, førstehjelp, antidoter):

Symptomer på overdosering ble sett i en toksisitetstudie utført med friske voksne hunder av rasen Beagle som fikk 2 mg/kg, 4 mg/kg eller 6 mg toceranib/kg én gang annenhver dag i 13 fortløpende uker uten doseringsavbrudd. Toceranib ble godt tolerert ved 2 mg/kg, mens bivirkninger ble sett hos hunder som ble behandlet med 4 mg/kg, og dosenivå med ingen observert bivirkning (NOAEL, "No observable adverse effect level") kunne derfor ikke fastslås.

Hunder som fikk 6 mg/kg annenhver dag hadde flest bivirkninger, inkludert redusert matinntak og vekttap. Sporadisk, doserelatert halting, stivhet, svakhet og smerte i lemmer opphørte uten behandling. Anemi, nøytropeni og eosinopeni var doserelatert. To hunder (6 mg/kg) ble avlivet etter ca. 3 uker på grunn av behandlingsrelatert klinisk toksisitet som følge av nedsatt matinntak og melena (mørkt, sortfarget blod i avføringen) som førte til anoreksi, vekttap og hematochezi (friskt, rødlig blod på avføringen).

Organene som i hovedsak ble berørt av toksisitet er mage-tarmkanalen, beinmarg, kjønnskjertel og muskel- og skjelettsystemet.

Ved bivirkninger som følge av overdosering bør behandlingen avbrytes inntil de opphører og deretter gjenopptas med anbefalt terapeutisk dosenivå.

13. SPESELLE FORHOLDSREGLER FOR HÅNTERING AV UBRUKT LEGEMIDDEL, RESTER OG EMBALLASJE

Spør veterinæren hvordan du skal kvitte deg med legemidler som ikke lenger brukes. Disse tiltakene er med på å beskytte miljøet.

14. DATO FOR SIST GODKJENTE PAKNINGSVEDLEGG

Detaljert informasjon om dette veterinærlegemidlet finnes på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (<http://www.ema.europa.eu/>).

15. YTTERLIGERE INFORMASJON

Eske av kartong med fire barnesikrede aluminium/PVC-blisterbrett.

Hvert blisterbrett inneholder 5 tabletter.

Tablettene fås i tre forskjellige styrker.

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

Informasjon beregnet for veterinæren

Hunden skal følges grundig opp. Det kan være nødvendig med dosereduksjon og/eller avbrutt dosering for å håndtere bivirkninger. Behandlingen bør revurderes ukentlig i de første seks ukene og deretter hver 6. uke eller med intervaller som veterinæren anser som nødvendig. Vurderinger bør omfatte kontroll av kliniske tegn rapportert av hundeeieren.

For å bruke dosejusteringstabellen riktig er det anbefalt å foreta komplett hematologisk analyse, kjemiske analyse av serum og urinanalyse før behandlingen starter og ca. en måned etter behandlingsstart. Deretter foretas dette med ca. seks ukers intervaller eller som bestemt av veterinæren. Oppfølgende kontroll av laboratorieverdier bør foretas i tråd med kliniske symptomer og dyrets allmenntilstand og resultater fra laboratorieundersøkelser fra tidligere konsultasjoner.

Sikkerheten for Palladia ble vurdert hos hunder med mastcelletumorer og med følgende verdier:

- Nøytrofile > 1500/mikroliter
- Hematokrit > 25 %
- PLT > 75 000/mikroliter
- ALAT eller ASAT < 3 ganger øvre normalgrense
- Bilirubin < 1,25 ganger øvre normalgrense
- Kreatinin < 2,5 mg/dl
- Blodureanitrogen < 1,5 ganger øvre normalgrense

Palladia kan forårsake vaskulær dysfunksjon, som kan føre til ødem og tromboembolisme, inkludert pulmonal tromboembolisme. Behandlingen bør avbrytes inntil kliniske symptomer og klinisk patologi er normalisert. For å sikre vaskulær homeostase, skal behandlingen avbrytes i minst 3 dager før kirurgi.

Ved systemisk mastocytose bør det gis standard preemtiv behandling (f.eks. H1- og H2-blokkere) før behandlingen med Palladia igangsettes, for å unngå eller minimalisere klinisk signifikant degranulering av mastceller og påfølgende, potensielt alvorlige, systemiske bivirkninger. Palladia er forbundet med diaré eller gastrointestinal blødning som kan være alvorlig og krever umiddelbar behandling. Avbrudd i behandlingen og dosereduksjon kan være nødvendig, avhengig av symptomenes alvorlighetsgrad.

I sjeldne tilfeller har det oppstått alvorlige og noen ganger fatale gastrointestinale komplikasjoner, inkludert gastrointestinal perforasjon, hos hunder som er behandlet med Palladia. Dersom gastrointestinal ulcerasjon mistenkes, enten på grunn av Palladia, degranulering av mastceller eller andre årsaker, skal administrering av Palladia stoppes umiddelbart og passende behandling igangsettes.

Toceranib metaboliseres i leveren, og på grunn av manglende studier på effekt av nedsatt nyre- eller leverfunksjon, bør forsiktighet utvises ved bruk til hunder med leversykdom.

Behandlingen bør seponeres fullstendig dersom alvorlige bivirkninger oppstår på nytt eller vedvarer til tross for passende støttebehandling og dosereduksjon som beskrevet i tabellen som følger.

Dosejustering basert på kliniske tegn / Patologi	
Kliniske tegn / patologi	Dosejustering*
Anoreksi	
< 50 % matinntak \geq 2 dager	Avbryt behandlingen og modifier diett \pm støttebehandling inntil matinntaket økes, reduser deretter dosen med 0,5 mg/kg
Diaré	
< 4 vandige avføringer/dag i < 2 dager eller myk avføring	Vedlikehold dosenivået og igangsett støttebehandling.
> 4 vandige avføringer/dag eller \geq 2 dager	Avbryt behandlingen inntil fast avføring og igangsett støttebehandling. Reduser deretter dosen med 0,5 mg/kg.
Gastrointestinal blødning	
Friskt blod i avføringen eller sort, tjæreaktig avføring i > 2 dager eller tydelig blødning eller koagulert blod i avføringen	Avbryt behandlingen og igangsett støttebehandling inntil alle symptomer på blod i avføringen opphører. Reduser deretter dosen med 0,5 mg/kg.
Hypoalbuminemi (albumin)	
Albumin < 1,5 g/dl	Avbryt behandlingen inntil > 1,5 g/dl og kliniske symptomer er normale. Reduser deretter dosen med 0,5 mg/kg.
Nøytropeni (nøytrofiltall)	
> 1000/mikroliter	Vedlikehold dosenivå.
\leq 1000/mikroliter eller nøytropen feber eller infeksjon	Avbryt behandlingen inntil > 1000/ mikroliter og kliniske symptomer er normale. Reduser deretter dosen med 0,5 mg/kg.
Anemi (hematokrit)	
> 26 %	Vedlikehold dosenivå.
\leq 26 %	Avbryt behandlingen inntil > 26 %. Reduser deretter dosen med 0,5 mg/kg.
Levertoksisitet (ALAT, ASAT)	
> 1x – 3x øvre normalgrense	Vedlikehold dosenivå. Avbryt behandling med hepatotoksiske legemidler dersom slike benyttes.
> 3x øvre normalgrense	Avbryt behandlingen inntil \leq 3x øvre normalgrense. Avbryt behandling med hepatotoksiske legemidler dersom slike benyttes. Reduser deretter dosen med 0,5 mg/kg.
Nyretoksisitet (kreatinin)	
< 1,25x øvre normalgrense	Vedlikehold dosenivå.
\geq 1,25x øvre normalgrense	Avbryt behandlingen inntil < 1,25x øvre normalgrense. Reduser deretter dosen med 0,5 mg/kg.
Samtidig anemi, azotemi, hypoalbuminemi og hyperfosfatemi	
Avbryt behandlingen i 1 til 2 uker inntil verdiene er forbedret og albumin > 2,5 g/dl. Reduser deretter dosen med 0,5 mg/kg.	

*En dosereduksjon på 0,5 mg/kg er en reduksjon fra 3,25 mg/kg til 2,75 mg/kg eller fra 2,75 mg/kg til 2,25 mg/kg. Dosen bør ikke være < 2,2 mg/kg.