

BILAGA I
PRODUKTRESUMÉ

1. DET VETERINÄRMEDICINSKA LÄKEMEDLETS NAMN

Palladia 10 mg filmdragerade tabletter för hund
Palladia 15 mg filmdragerade tabletter för hund
Palladia 50 mg filmdragerade tabletter för hund

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Aktiv substans:

Varje filmdragerad tablett innehåller toceranibfosfat, motsvarande 10 mg, 15 mg eller 50 mg toceranib.

Hjälpämnen:

För fullständig förteckning över hjälpämnena, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Filmdragerade tabletter

Palladia 10 mg: runda, blå tabletter
Palladia 15 mg: runda, orange tabletter
Palladia 50 mg: runda, röda tabletter

Varje tablett är märkt med tablettstyrkan (10, 15 eller 50) på ena sidan och omärkt på den andra.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Djurslag

Hund

4.2 Indikationer, med djurslag specificerade

Behandling av Patnaik grad II (intermediär grad) eller III (höggradig), recidiverande, kutana mastcellstumörer som inte kan avlägsnas kirurgiskt hos hund.

4.3 Kontraindikationer

Ska inte användas under dräktighet eller laktation eller till hundar avsedda för avel.

Använd inte vid överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något av hjälpämnena.

Ska inte användas till hundar som är yngre än 2 år eller som väger mindre än 3 kg.

Ska inte användas till hundar med gastrointestinal blödning.

4.4 Särskilda varningar för respektive djurslag

För mastcellstumör som är operabel ska operation vara förstahandsvalet vid val av behandling.

4.5 Särskilda försiktighetsåtgärder vid användning

Särskilda försiktighetsåtgärder för djur

Hunden ska monitoreras noggrant. Reducering av dosen och/eller avbrott i behandlingen kan vara nödvändig för att hantera biverkningar. Behandlingen bör utvärderas varje vecka under de första sex

veckorna och därefter var sjätte vecka eller med intervaller som veterinären bedömer lämpliga. Vid utvärderingen bör även de kliniska tecken som rapporterats av djurägaren inkluderas och bedömas.

För korrekt inställning av dosen enligt dosjusteringstabellen rekommenderas fullständig kontroll av blodstatus och serumkemi samt urinanalys före insättande av behandling och cirka en månad efter behandlingsstart, samt därefter i cirka sex veckors intervaller eller i enlighet med veterinärens bedömning. Laboratorieparametrarna ska monitoreras regelbundet och mot bakgrund av djurets kliniska symtom och tillstånd samt resultat av laboratorieparametrar vid tidigare besök.

Palladias säkerhet har utvärderats vid följande värden hos hundar med mastcellstumör:

- absolut neutrofilvärde >1 500/mikroliter
- hematokrit >25 %
- trombocyter >75 000/mikroliter
- ALAT eller ASAT < 3 gånger övre gränsen för normalvärdet
- bilirubin <1,25 gånger övre gränsen för normalvärdet
- kreatinin <2,5 mg/dl
- blodureakväve <1,5 gånger övre gränsen för normalvärdet

Palladia kan orsaka vaskulär dysfunktion, vilket kan leda till ödem och tromboemboli, inklusive lungtromboemboli. Avbryt behandlingen tills de kliniska tecknen och den kliniska patologin har normaliserats. Inför operation, avbryt behandlingen under minst 3 dagar för att säkerställa vaskulär homeostas.

I fall av systemisk mastocytos ska gängse förebyggande behandling insättas (t.ex. H1- och H2-blockerare) innan Palladia ges, för att undvika eller minimera kliniskt signifikant mastcellsdegranulering och åtföljande, eventuellt svåra, systemiska biverkningar.

Palladia har associerats med diarré eller gastrointestinal blödning, vilka kan vara svåra och kräva omedelbar behandling. Avbrott i behandlingen och reducering av dosen kan bli nödvändigt, beroende på svårighetsgraden hos de kliniska tecknen.

I sällsynta fall har allvarliga gastrointestinala komplikationer, ibland med dödlig utgång, inklusive gastrointestinal perforation, inträffat hos hundar som behandlats med Palladia (se avsnitt 4.6). Om gastrointestinal sårbildning misstänks, oavsett orsakssamband med Palladia eller med degranulering av mastcellstumören, ska behandlingen med Palladia avbrytas och lämplig behandling insättas.

Toceranib metaboliseras i levern. Eftersom studier saknas om effekterna av nedsatt njur- eller leverfunktion ska försiktighet iakttas vid användning hos hundar med leversjukdom.

Behandlingen bör utsättas permanent om svåra biverkningar återkommer eller kvarstår trots lämplig, stödjande behandling och reducering av dosen enligt följande tabell.

Dosjustering baserad på kliniska tecken/patologi	
Kliniska tecken/patologi	Dosjustering*
Anorexi	
<50 % födointag under ≥ 2 dagar	Avbryt behandlingen och modifiera dieten \pm ge understödjande behandling tills födointaget förbättras. Minska därefter dosen med 0,5 mg/kg.
Diarré	
<4 vattniga avföringar/dag under <2 dagar eller mjuk avföring	Bibehåll dosnivån och ge understödjande behandling.
>4 vattniga avföringar/dag eller under ≥ 2 dagar	Avbryt behandlingen tills avföringen stabiliserat sig och sätt in understödjande behandling. Minska därefter dosen med 0,5 mg/kg.
Gastrointestinal blödning	
Färskt blod i avföringen eller svart, tjärartad avföring under > 2 dagar eller uppenbar blödning eller blodklumpar i avföringen	Avbryt behandlingen och sätt in understödjande behandling tills alla kliniska tecken på blod i avföringen försvunnit. Minska därefter dosen med 0,5 mg/kg.
Hypoalbuminemi (albumin)	
Albumin <1,5 g/dl	Avbryt behandlingen tills >1,5 g/dl har uppnåtts och de kliniska tecknen är normala. Minska därefter dosen med 0,5 mg/kg.
Neutropeni (neutrofilvärde)	
>1 000/ μ l	Bibehåll dosnivån.
≤ 1 000/ μ l eller neutropen feber eller infektion	Avbryt behandlingen tills >1 000/ μ l har uppnåtts och de kliniska tecknen är normala. Minska därefter dosen med 0,5 mg/kg.
Anemi (hematokrit)	
>26 %	Bibehåll dosnivån.
≤ 26 %	Avbryt behandlingen tills >26 % har uppnåtts. Minska därefter dosen med 0,5 mg/kg.
Levertoxicitet (ALAT, ASAT)	
>1-3 gånger övre gränsen för normalvärdet	Bibehåll dosnivån. Om levertoxiska läkemedel används ska dessa sättas ut.
>3 gånger övre gränsen för normalvärdet	Avbryt behandlingen tills ≤ 3 gånger övre gränsen för normalvärdet har uppnåtts. Om levertoxiska läkemedel används ska dessa sättas ut. Minska därefter dosen med 0,5 mg/kg.
Njurtoxicitet (kreatinin)	
<1,25 gånger övre gränsen för normalvärdet	Bibehåll dosnivån.
$\geq 1,25$ gånger övre gränsen för normalvärdet	Avbryt behandlingen tills <1,25 gånger övre gränsen för normalvärdet har uppnåtts. Minska därefter dosen med 0,5 mg/kg.
Samtidig anemi, azotemi, hypoalbuminemi och hyperfosfatemi	
Avbryt behandlingen i 1–2 veckor tills värdena har förbättrats och albuminvärdet är >2,5 g/dl. Minska därefter dosen med 0,5 mg/kg.	

* En dosminskning med 0,5 mg/kg betyder en minskning från 3,25 mg/kg till 2,75 mg/kg eller från 2,75 mg/kg till 2,25 mg/kg. Dosen bör inte vara <2,2 mg/kg.

Särskilda försiktighetsåtgärder för personer som administrerar läkemedlet till djur

Palladia kan försämra fertiliteten hos både hanhundar och tikar samt utvecklingen hos embryo/foster. Undvik hudkontakt med tabletter, avföring, urin och kräkningar från den behandlade hunden. Tabletterna måste ges hela och ska inte brytas eller krossas. Om en trasig tablett stöts bort av hunden efter tuggningen ska den kasseras. Tvätta händerna noggrant med tvål och vatten efter hantering av produkten samt efter det att kräkningar, urin eller avföring från den behandlade hunden tagits om hand.

Gravida kvinnor ska inte rutinmässigt administrera Palladia, och kontakt med avföring, urin och kräkningar från den behandlade hunden samt med brutna eller fuktiga Palladia-tabletter ska undvikas.

Intag av Palladia kan vara skadligt för barn. Barn får inte komma i kontakt med produkten. Håll barn borta från avföring, urin och kräkningar från den behandlade hunden.

Gastrointestinala besvär såsom kräkningar eller diarré kan uppträda vid oavsiktligt intag av läkemedlet. Vid oavsiktligt intag, uppsök genast läkare och visa denna information eller etiketten.

4.6 Biverkningar (frekvens och allvarlighetsgrad)

Resultat från den kliniska fältstudien av 151 behandlade och placebobehandlade hundar visade att de kliniska tecknen på sjukdomen (mastcellstumör) och de behandlingsrelaterade biverkningarna är mycket likartade till sin natur.

Mycket vanliga (fler än 1 av 10 behandlade djur som uppvisar biverkningar):

Lätta till måttliga:

- diarré, neutropeni, viktnedgång, blod i avföringen/blodig diarré/gastrointestinal blödning, anorexi, letargi, kräkningar, hälta/muskuloskeletala störningar, dehydrering, dermatit, pruritus, ökat alaninaminotransferasvärde, trombocytopeni, minskat albuminvärde, minskat hematokritvärde.

Vanliga (fler än 1 men färre än 10 djur av 100 behandlade djur):

Svåra:

- kräkningar, diarré, anorexi, letargi, dehydrering, pyrexia, blod i avföringen/blodig diarré/gastrointestinal blödning, duodenalsår, illamående, septikemi, hudnekros, viktnedgång, ökat alaninaminotransferasvärde, minskat hematokritvärde.

Lätta till måttliga:

- Lokaliserad eller generell smärta, illamående, takypné, polydipsi, flatulens, pyrexia, nasal depigmentering, förändringar i pälsfärgen, alopeci, urinvägsinfektion, ökat bilirubinvärde, ökat kreatininvärde.

Mindre vanliga (fler än 1 men färre än 10 djur av 1 000 behandlade djur):

- Svår hälta/svåra muskuloskeletala störningar.
- Svår cirkulatorisk chock.
- Två eventuellt behandlingsrelaterade dödsfall har inträffat. Hos 1 hund gjordes patologiska fynd såsom vaskulär trombos med spridd intravaskulär koagulopati (DIC) samt pankreatit. Den andra hunden avled efter gastrisk perforation.
- Ytterligare två dödsfall har inträffat, men orsakssamband med behandlingen kunde inte fastställas.
- Två hundar utvecklade epistaxis, utan orsakssamband med trombocytopeni. En annan hund utvecklade epistaxis med samtidig, spridd, intravaskulär koagulopati.
- Tre hundar hade krampliknande symtom, men orsakssamband med behandlingen kunde inte fastställas.

4.7 Användning under dräktighet, laktation eller äggläggning

Ska inte användas under dräktighet eller laktation eller till hundar avsedda för avel (se avsnitt 4.3). Andra sammansättningar i klassen antiangiogena antineoplastiska medel är kända för att öka dödligheten hos embryo och abnormiteter i fosterutvecklingen. Eftersom angiogenes är ett kritiskt inslag i utvecklingen av embryo och foster kan oönskade effekter på dräktigheten förväntas till följd av hämning av angiogenesen på grund av administrering av Palladia.

4.8 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Inga interaktionsstudier har utförts med toceranib. Data avseende eventuell korsresistens med andra cytotostatiska medel saknas.

Eftersom toceranib i stor omfattning torde elimineras genom metabolism i levern ska försiktighet iakttas vid kombination med andra substanser som kan inducera eller hämma leverenzym.

Det är inte känt i vilken omfattning toceranib kan påverka elimineringen av andra substanser.

Iaktta försiktighet vid samtidig användning av icke-steroida antiinflammatoriska läkemedel och Palladia, på grund av ökad risk för gastrointestinal sårbildning eller perforation.

4.9 Dosering och administreringsätt

Oral användning.

Tabletterna kan ges med eller utan föda.

Den initiala, rekommenderade dosen av toceranib är 3,25 mg/kg kroppsvikt, givet varannan dag (se doseringstabellen nedan).

Dosen ska baseras på veterinärbedömning varje vecka under de första sex veckorna samt därefter var sjätte vecka. Behandlingstiden beror på responsen på behandlingen. Vid stabil sjukdom eller vid delvis eller fullständig respons ska behandlingen fortsätta, förutsatt att produkten tolereras tillräckligt väl. I fall av tumörprogression är behandlingen sannolikt inte framgångsrik och bör utvärderas.

DOSERINGSTABELL: ANTAL PALLADIA-TABLETTER VID EN DOS OM 3,25 MG/KG KROPPSVIKT

Hundens kroppsvikt (kg)	Antal tabletter				
	10 mg (blå)		15 mg (orange)		50 mg (röd)
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

* Det antal tabletter som ska ges till hundar som väger under 5 kg eller över 63 kg ska beräknas på basis av dosregimen 3,25 mg/kg.

Justering/reducering av dosen:

För hantering av biverkningarna kan dosen minskas till 2,75 mg/kg kroppsvikt eller ytterligare till 2,25 mg/kg kroppsvikt, givet varannan dag, eller också kan behandlingen utsättas under upp till två veckor (se dosjusteringstabellen i avsnitt 4.5).

4.10 Överdoser (symptom, akuta åtgärder, motgift), om nödvändigt

Tecken på överdosering har setts i en toxicitetsstudie som utförts på friska, vuxna beagle-hundar som fått behandling med toceranib i dosen 2 mg/kg, 4 mg/kg eller 6 mg/kg en gång varannan dag i 13 veckor i följd utan dosavbrott. Toceranib tolererades väl vid 2 mg/kg, medan biverkningar noterades hos vissa hundar som fått 4 mg/kg. NOAEL (No Observed Adverse Effect Level) kunde således inte fastställas.

Hundarna i den grupp som fick 6 mg/kg varannan dag hade flest biverkningar, bl.a. minskat födointag och viktnedgång. Sporadisk, dosrelaterad hålta, stelhet, svaghet och värk i benen avklingade utan behandling. Anemi, neutropeni och eosinopeni var dosrelaterade. Två hundar som fått 6 mg/kg fick dödshjälp efter cirka 3 veckor på grund av behandlingsrelaterad klinisk toxicitet, som initierats av minskat födointag och melaena och kulminerat i anorexi, viktnedgång och hematokezi.

De organ som huvudsakligen drabbades av toxicitet var magtarmkanalen, benmärgen, könskörtlarna och muskuloskeletala systemet.

Vid biverkningar på grund av överdosering bör behandlingen avbrytas tills symtomen avklingat, och därefter återupptas i den rekommenderade dosnivån. Se avsnitten 4.4, 4.5 och 4.9 för riktlinjer om dosjustering.

4.11 Karenstid(er)

Ej relevant.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

Farmakoterapeutisk grupp: cytostatiska/cytotoxiska medel – proteinkinashämmare.
ATCvet-kod: QL01XE91.

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Toceranib är en liten molekyl, en multikinashämmare som har både direkt anti-tumoral effekt och angiogeneshämmande effekt. Toceranib hämmar selektivt tyrosinkinasaktiviteten hos flera olika tyrosinkinasreceptorer, där vissa är delaktiga i tumörtillväxten, den patologiska angiogenesen och metastasprogressionen vid cancer. Toceranib hämmade aktiviteten hos Flk-1/KDR-tyrosinkinas (vaskulär endotelial tillväxtfaktorreceptor, VEGFR2), den trombocytrelaterade tillväxtfaktorreceptorn (PDGFR) samt stamcellsfaktorreceptorn (c-kit) i både biokemiska och cellulära studier. Toceranib utövar en antiproliferativ effekt på endotelialcellerna *in vitro*. Toceranib framkallar cellcykelstopp och åtföljande apoptos i tumörcellinjerna, som uttrycker aktiverande mutationer i tyrosinkinasreceptorn c-kit. Tillväxten av mastcellstumörer hos hund drivs ofta av en aktiverande mutation i c-kit.

Effekten och säkerheten hos Palladia orala tabletter vid behandling av mastcellstumörer har utvärderats i en randomiserad, placebokontrollerad, dubbelblind, multicenter, klinisk fältstudie av 151 hundar med Patniak grad II eller III, recidiverande, kutana mastcellstumörer med/utan involvering av lokala lymfkörtlar. Fältstudien bestod av en 6-veckors, dubbelblind, placebokontrollerad fas, följt av en oblindad fas, där alla hundarna fick Palladia under i genomsnitt 144 dagar.

De hundar som fick Palladia visade signifikant större objektiv responsfrekvens (37,2 %), jämfört med de hundar som fick placebo (7,9 %). Efter 6 veckors behandling noterades en komplett respons hos 8,1 % och delvis respons hos 29,1 % av hundarna som fick Palladia. En signifikant fördel sågs även för Palladia, jämfört med placebo, i sekundärt effektmått, tid till tumörprogression (TTP). Median-TTP för de Palladia-behandlade hundarna var 9–10 veckor och för de placebobehandlade hundarna 3 veckor.

De hundar som bar på en vild typ av c-kit och de som bar på muterat c-kit svarade signifikant bättre på behandlingen än dem som fick placebo.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Med en toceranibkur om 3,25 mg/kg kroppsvikt, givet som oral tablett varannan dag i 2 veckor (7 doser) rapporterades följande farmakokinetiska parametrar för toceranib i plasma hos friska beaglehundar: elimineringshalveringstid ($t_{1/2}$) $17,2 \pm 3,9$ timmar, tid till maximal plasmakoncentration (T_{max}) cirka $6,2 \pm 2,6$ timmar, maximal plasmakoncentration (C_{max}) cirka 108 ± 41 ng/ml, minimal plasmakoncentration (C_{min}) $18,7 \pm 8,3$ ng/ml samt yta under plasmakoncentration-tid-kurvan (AUC_{0-48}) $2\,640 \pm 940$ ng·h/ml.

Toceranib är kraftigt proteinbundet till 91–93 %. Toceranibs absoluta biotillgänglighet vid oral dosering om 3,25 mg/kg har fastställts till 86 %.

Linjär farmakokinetik sågs oavsett administreringsväg vid doser upp till 5 mg/kg två gånger dagligen. I en *in vitro*-studie metaboliserades toceranib primärt till N-oxidderivatet hos hundar och katter. *In*

in vivo data avseende levermetabolism hos hundar saknas. Inga könsskillnader sågs i farmakokinetiken *in vivo*. Efter oral administrering av toceranibfosfat utsöndras cirka 92 % av det administrerade läkemedlet i avföringen och ytterligare 7 % i urinen.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Tablettkärna:

Laktosmonohydrat

Mikrokristallin cellulosa

Magnesiumstearat

Kolloidal vattenfri kiseldioxid

Krospovidon

Tabletthölje:

Palladia 10 mg tabletter:

makrogol, titandioxid (E171), laktosmonohydrat, triacetin, hypromellos, Indigokarmin (E132).

Palladia 15 mg tabletter:

makrogol, titandioxid (E171), laktosmonohydrat, triacetin, hypromellos, para-orange (E110), röd järnoxid (E172).

Palladia 50 mg tabletter:

makrogol, titandioxid (E171), laktosmonohydrat, triacetin, hypromellos, talk, röd järnoxid (E172).

6.2 Viktiga inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

Hållbarhet i oöppnad förpackning: 3 år.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Inga särskilda förvaringsanvisningar.

6.5 Inre förpackning (förpackningstyp och material)

Pappkartong innehållande fyra barnskyddande blisterförpackningar i aluminium-PVC, vardera innehållande 5 filmdragerade tabletter.

Palladia filmdragerade tabletter finns i styrkorna 10 mg, 15 mg och 50 mg.

6.6 Särskilda försiktighetsåtgärder för destruktion av ej använt läkemedel eller avfall efter användningen

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för första godkännandet: 23/09/2009
Datum för förnyat godkännande: 31/07/2014

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats
<http://www.ema.europa.eu/>.

FÖRBUD MOT FÖRSÄLJNING, TILLHANDAHÅLLANDE OCH/ELLER ANVÄNDNING

Ej relevant.

BILAGA II

- A. TILLVERKARE SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE AV
TILLVERKNINGSSATS**
- B. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR FÖR TILLHANDAHÅLLANDE OCH
ANVÄNDNING**
- C. FÖRTECKNING ÖVER HÖGSTA TILLÅTNA RESTMÄNGDER**

**A. TILLVERKARE SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE AV
TILLVERKNINGSSATS**

Namn och adress till tillverkare som ansvarar för frisläppande av tillverkningsats

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

**B. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR FÖR TILLHANDAHÅLLANDE OCH
ANVÄNDNING**

Receptbelagt veterinärmedicinskt läkemedel.

C. FÖRTECKNING ÖVER HÖGSTA TILLÅTNA RESTMÄNGDER (MRL)

Ej relevant.

BILAGA III
MÄRKNING OCH BIPACKSEDEL

A. MÄRKNING

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ DEN YTTRE FÖRPACKNINGEN

PAPPKARTONG/TABLETTER

1. DET VETERINÄRMEDICINSKA LÄKEMEDLETS NAMN

Palladia 10 mg filmdragerade tabletter för hund
Palladia 15 mg filmdragerade tabletter för hund
Palladia 50 mg filmdragerade tabletter för hund
toceranib

2. DEKLARATION AV AKTIV SUBSTANS

Varje tablett innehåller 10 mg toceranib (som toceranibfosfat).
Varje tablett innehåller 15 mg toceranib (som toceranibfosfat).
Varje tablett innehåller 50 mg toceranib (som toceranibfosfat).

3. LÄKEMEDELSFORM

Filmdragerade tabletter

4. FÖRPACKNINGSTORLEK

20 tabletter

5. DJURSLAG

Hund

6. INDIKATION(ER)

7. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG(AR)

För oral användning.
Läs bipacksedeln före användning.

8. KARENSTID(ER)

9. SÄRSKILDA VARNINGAR, OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

Läs bipacksedeln före användning.

10. UTGÅNGSDATUM

EXP

11. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

12. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL ELLER AVFALL, I FÖREKOMMANDE FALL

Ej använt läkemedel och avfall: läs bipacksedeln.

13. TEXTEN "FÖR DJUR" SAMT VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR AVSEENDE TILLHANDAHÅLLANDE OCH ANVÄNDNING, I FÖREKOMMANDE FALL

För djur. Receptbelagt.

14. TEXTEN "FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN"

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

15. NAMN PÅ OCH ADRESS TILL INNEHAVAREN AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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

16. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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

17. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ BLISTER ELLER STRIPS

ALU-PVC/BLISTER

1. DET VETERINÄRMEDICINSKA LÄKEMEDLETS NAMN

Palladia 10 mg tabletter för hund.

Palladia 15 mg tabletter för hund

Palladia 50 mg tabletter för hund

toceranib



2. INNEHAVAREN AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Zoetis

3. UTGÅNGSDATUM

EXP

4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

5. TEXTEN "FÖR DJUR"

För djur.

B. BIPACKSEDEL

BIPACKSEDEL
Palladia 10 mg filmdragerade tabletter för hund
Palladia 15 mg filmdragerade tabletter för hund
Palladia 50 mg filmdragerade tabletter för hund

1. NAMN PÅ OCH ADRESS TILL INNEHAVAREN AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING OCH NAMN PÅ OCH ADRESS TILL INNEHAVAREN AV TILLVERKNINGSTILLSTÅND SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE AV TILLVERKNINGSSATS, OM OLIKA

Innehavare av godkännande för försäljning:

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

Tillverkare ansvarig för frisläppande av tillverkningsatts:

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

2. DET VETERINÄRMEDICINSKA LÄKEMEDELTS NAMN

Palladia 10 mg filmdragerade tabletter för hund
Palladia 15 mg filmdragerade tabletter för hund
Palladia 50 mg filmdragerade tabletter för hund
toceranib

3. DEKLARATION AV AKTIV SUBSTANS OCH ÖVRIGA SUBSTANSER

Varje filmdragerad tablett innehåller toceranibfosfat, motsvarande 10 mg, 15 mg eller 50 mg toceranib som aktiv substans.

Varje tablett innehåller även laktosmonohydrat, mikrokristallin cellulosa, magnesiumstearat, kolloidal vattenfri kiseldioxid och krospovidon.

Palladia är runda tabletter som har ett färgat filmhölje för att minimera risken för att komma i kontakt med produkten samt lättare kunna identifiera korrekt tablettstyrka:

Palladia 10 mg: blå
Palladia 15 mg: orange
Palladia 50 mg: röd

4. ANVÄNDNINGSSOMRÅDE(N)

Behandling av icke-opererbara, Patnaik grad II (intermediär grad) eller III (höggradig), återkommande mastcellstumörer i huden hos hund.

5. KONTRAINDIKATIONER

Ska inte användas under dräktighet eller digivning eller till hundar avsedda för avel.

Använd inte vid överkänslighet mot aktiv substans eller mot något hjälpämne i Palladia.

Ska inte användas till hundar som är yngre än 2 år eller som väger mindre än 3 kg.

Ska inte användas till hundar med blödning i mage/tarm. Veterinären kan informera dig om detta gäller för din hund.

6. BIVERKNINGAR

Resultat från den kliniska fältstudien av 151 behandlade och placebobebehandlade hundar visade att de kliniska tecknen på sjukdomen (mastcellstumör) och de behandlingsrelaterade biverkningarna är mycket likartade till sin natur.

Vissa mycket vanliga biverkningar (fler än 1 av 10 behandlade djur som uppvisar biverkningar) i samband med behandling med Palladia-tabletter är viktnedgång, diarré, neutropeni (lågt antal vita blodkroppar), blod i avföringen/blodig diarré/blödning från mag-tarmkanalen, anorexi, slöhet, kräkningar, hälta/muskuloskeletal störningar, uttorkning, dermatit, pruritus (hudirritation/kliande), ökat alaninaminotransferasvärde, trombocytopeni, minskad albuminvärde, minskat hematokritvärde.

Andra biverkningar som är vanliga (fler än 1 men färre än 10 djur av 100 behandlade djur) och som ger svåra effekter är kräkningar, diarré, anorexi, slöhet, uttorkning, cell- eller vävnadsdöd i huden, feber, blod i avföringen/blodig diarré/blödning och sår i mage/tarm, illamående, allmän blodförgiftning, viktnedgång, ökat alaninaminotransferasvärde och minskat hematokritvärde.

Vanliga biverkningar, men med mindre svåra effekter, är också lokal eller generell smärta, illamående, gasbesvär, snabb andning, stegrad törst, feber, urinvägsinfektion, ökat bilirubinvärde, ökat kreatininvärde. Vissa hundar kan också tappa färgen runt nosen, hos vissa kan pälsfärgen ljusna och vissa kan tappa hår.

Följande biverkningar var mindre vanliga (fler än 1 men färre än 10 djur av 1 000 behandlade djur):

- Svår hälta/svåra muskuloskeletal störningar
- Svår cirkulatorisk chock
- Två, eventuellt behandlingsrelaterade, dödsfall har inträffat. Hos 1 hund konstaterades blodpropp i kärlen med spridd koagulationsrubbnings inne i kärlen och bukspottkörtelinflammation. Den andra hunden avled efter hål på tarmen.
- Ytterligare två dödsfall har inträffat, men orsakssamband med behandlingen kunde inte fastställas.
- Två hundar fick näsblod, utan associering till minskat antal trombocyter i blodet. En annan hund fick näsblod med samtidig, spridd, koagulationsrubbnings inne i kärlen.
- Tre hundar hade krampliknande symtom, men orsakssamband med behandlingen kunde inte fastställas.

Om du observerar biverkningar, även sådana som inte nämns i denna bipacksedel, eller om du tror att läkemedlet inte har fungerat, meddela din veterinär..

7. DJURSLAG

Hund

8. DOSERING FÖR VARJE DJURSLAG, ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG(AR)

För oral användning.

Startdosen av toceranib är cirka 3,25 mg/kg kroppsvikt, givet varannan dag (se doseringstabellen nedan).

Antalet tabletter som ska ges till din hund kan justeras av veterinären, för att hantera biverkningarna. Du ska därför ge den dos som ordinerats av veterinären, även om den skiljer sig från doseringstabellen.

Dosen ska baseras på veterinärbedömning som görs varje vecka under de första sex veckorna samt därefter var sjätte vecka.

Behandlingstiden beror på hur hunden svarar på behandlingen. Vid stabil sjukdom eller vid delvis eller fullständigt svar på behandlingen ska den fortsätta, förutsatt att produkten tolereras tillräckligt väl. Om tumören framskrider är behandlingen sannolikt inte framgångsrik och bör utvärderas.

DOSERINGSTABELL: ANTAL PALLADIA-TABLETTER VID EN DOS OM 3,25 MG/KG KROPPSVIKT

Hundens kroppsvikt (kg)	Antal tabletter				
	10 mg (blå)		15 mg (orange)		50 mg (röd)
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

* Det antal tabletter som ska ges till hundar som väger under 5 kg eller över 63 kg ska beräknas på basis av dosregimen 3,25 mg/kg.

9. ANVISNING FÖR KORREKT ADMINISTRERING

Tabletterna kan ges med eller utan föda.

Tabletterna måste ges hela och ska inte delas, brytas eller krossas. Om en trasig tablett stöts bort av hunden efter tuggningen ska den kasseras. För att erhålla rätt dos kan flera tabletter i olika styrkor ("färger") behöva kombineras, som framgår av tabellen.

Om du missar att ge en dos, ge nästa dos enligt ordinationen. Öka eller dubblera inte dosen. Om du ger mer än den ordinerade mängden tabletter, kontakta veterinären.

Hunden bör observeras noggrant efter intaget, för att säkerställa att varje tablett sväljs ner.

Det finns vissa läkemedel som du inte bör ge till hunden under behandlingen med Palladia, eftersom de kan ge allvarliga biverkningar om de ges samtidigt. Tala om för veterinären vilka läkemedel, inklusive receptfria sådana, du avser att ge till din hund.

Data avseende eventuell korsresistens med andra cytostatiska medel saknas.

10. KARENSTID(ER)

Ej relevant.

11. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

Använd inte detta läkemedel efter utgångsdatumet på kartongen efter EXP.

Inga särskilda förvaringsanvisningar.

12. SÄRSKILDA VARNINGAR

Särskilda varningar för respektive djurslag:

För mastcellstumör som är operabel ska operation vara förstahandsvalet vid val av behandling.

Särskilda försiktighetsåtgärder för djur:

Hunden ska övervakas noggrant. Sänkning av dosen och/eller avbrott i behandlingen kan vara nödvändigt för att hantera biverkningarna. Behandlingen bör utvärderas varje vecka under de första sex veckorna och därefter var sjätte vecka eller med intervaller som veterinären bedömer lämpliga. Veterinären kan behöva ta blod- och urinprover på hunden, för att kunna göra dessa kontroller.

- Sluta genast att använda Palladia och kontakta din veterinär om du observerar något av följande hos din hund:
 - ✓ Vägran att äta
 - ✓ Kräkningar eller vattnig avföring (diarré), speciellt om dessa förekommer mer än två gånger per dygn
 - ✓ Svart och tjäraktig avföring
 - ✓ Klarrött blod i kräkning eller avföring
 - ✓ Oförklarliga blåmärken eller blödningar
 - ✓ Eller om du märker andra förändringar hos hunden och dessa oroar dig

Behandlingen bör utsättas permanent om svåra biverkningar uppträder igen eller kvarstår trots lämplig, stödande behandling och reducering av dosen.

Särskilda försiktighetsåtgärder för personer som ger läkemedlet till djur:

- Barn ska inte komma i kontakt med Palladia. Håll barn borta från hundens avföring, urin och kräkningar om den behandlas med Palladia.
- Om du är gravid ska du inte rutinmässigt ge Palladia. Om du ändå väljer att ge tabletterna till din hund ska du vara särskilt försiktig och följa nedanstående hanteringsinstruktioner.
- Om du eller någon annan familjemedlem skulle råka svälja eller äta på en tablett, kontakta genast läkare. Det är viktigt att du tar med en kopia av denna information och visar den för läkaren. Om du av misstag sväljer Palladia kan du få magbesvär, kräkningar eller diarré.

Följ dessa hanteringsinstruktioner, så minimeras risken för att du och andra familjemedlemmar ska komma i kontakt med det aktiva innehållsämnet i Palladia.

- Den som ger Palladia till din hund ska alltid tvätta händerna efter hanteringen av tabletterna.
- Vid hantering av tabletterna:
 - ✓ Bryt eller krossa inte tabletterna.
 - ✓ Palladia-tabletterna bör ges till hunden omedelbart efter att de har tagits ur blisterförpackningen, och de bör inte läggas på ett ställe där de kan nås/sväljas av barn.
 - ✓ Blisterförpackningen ska alltid läggas tillbaka i pappkartongen så snart tablett/tabletterna tagits ut.
 - ✓ Om du har "gömt" Palladia i maten, se till att hunden har tagit hela dosen. Detta minskar risken för att barn eller andra medlemmar i ditt hushåll av misstag kommer i kontakt med Palladia.

Dräktighet, digivning och fertilitet:

Ska inte användas under dräktighet eller digivning eller till hundar avsedda för avel (se avsnitt 5). Andra sammansättningar i klassen antiangiogena antineoplastiska medel är kända för att öka dödligheten hos embryo och abnormiteter i fosterutvecklingen. Eftersom angiogenes är ett kritiskt inslag i utvecklingen av embryo och foster kan oönskade effekter på dräktigheten förväntas till följd av hämning av angiogenesen på grund av administrering av Palladia.

Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner:

Inga interaktionsstudier har utförts med toceranib. Data avseende eventuell korsresistens med andra cytotostatiska medel saknas.

Eftersom toceranib i stor omfattning borde elimineras genom metabolism i levern ska försiktighet iaktas vid kombination med andra substanser som kan inducera eller hämma leverenzymmer.

Det är inte känt i vilken omfattning toceranib kan påverka elimineringen av andra substanser.

Iaktta försiktighet vid samtidig användning av icke-steroida antiinflammatoriska läkemedel och Palladia, på grund av ökad risk för gastrointestinal sårbildning eller perforation.

Överdoser (symptom, akuta åtgärder, motgift):

Tecken på överdosering har setts i en toxicitetsstudie som utförts på friska, vuxna beagle-hundar som fått behandling med toceranib i dosen 2 mg/kg, 4 mg/kg eller 6 mg/kg en gång varannan dag i 13 veckor i följd utan dosavbrott. Toceranib tolererades väl vid 2 mg/kg, medan biverkningar noterades hos vissa hundar som fått 4 mg/kg. NOAEL (No Observed Adverse Effect Level) kunde således inte fastställas.

Hundarna i den grupp som fick 6 mg/kg varannan dag hade flest biverkningar, bl.a. minskat födointag och viktnedgång. Sporadisk, dosrelaterad hålt, stelhet, svaghet och värk i benen avklingade utan behandling. Anemi, neutropeni och eosinopeni var dosrelaterade. Två hundar som fått 6 mg/kg fick dödshjälp efter cirka 3 veckor på grund av behandlingsrelaterad klinisk toxicitet, som initierats av minskat födointag och melaena och kulminerat i anorexi, viktnedgång och hematokezi.

De organ som huvudsakligen drabbades av toxicitet var magtarmkanalen, benmärgen, könskörtlarna och muskuloskeletala systemet.

Vid biverkningar på grund av överdosering bör behandlingen avbrytas tills symtomen avklingat, och därefter återupptas i den rekommenderade dosnivån

13. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL ELLER AVFALL, I FÖREKOMMANDE FALL

Fråga veterinären hur man gör med läkemedel som inte längre används. Dessa åtgärder är till för att skydda miljön.

14. DATUM DÅ BIPACKSEDELN SENAST GODKÄNDES

Ytterligare information om detta läkemedel finns tillgänglig på Europeiska läkemedelsmyndighetens hemsida <http://www.ema.europa.eu/>.

15. ÖVRIGA UPPLYSNINGAR

Pappkartong innehållande fyra barnskyddande blisterförpackningar av aluminium-PVC. Varje blisterförpackning innehåller 5 tabletter.

Tabletterna finns i tre olika styrkor.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

Särskild information för veterinären

Hunden ska monitoreras noggrant. Dosreduktion och/eller avbrott i behandlingen kan vara nödvändigt för att hantera biverkningar. Behandlingen bör utvärderas varje vecka under de första sex veckorna och därefter var sjätte vecka eller med intervaller som veterinären bedömer lämpliga. Vid utvärderingen bör även de kliniska tecken som rapporterats av djurägaren inkluderas och bedömas.

För korrekt inställning av dosen enligt dosjusteringstabellen rekommenderas fullständig kontroll av blodstatus och serumkemi samt urinanalys före insättande av behandling och cirka en månad efter behandlingsstart, samt därefter i cirka sex veckors intervaller eller i enlighet med veterinärens bedömning. Laboratorieparametrarna ska monitoreras regelbundet och mot bakgrund av djurets kliniska symtom och tillstånd samt resultat av laboratorieparametrar vid tidigare besök.

Palladias säkerhet har utvärderats vid följande värden hos hundar med mastcellstumör:

- absolut neutrofilvärde >1 500/mikroliter
- hematokrit >25 %
- trombocyter >75 000/mikroliter
- ALAT eller ASAT <3 gånger övre gränsen för normalvärdet
- bilirubin <1,25 gånger övre gränsen för normalvärdet
- kreatinin <2,5 mg/dl
- blodureakväve <1,5 gånger övre gränsen för normalvärdet.

Palladia kan orsaka vaskulär dysfunktion, vilket kan leda till ödem och tromboemboli, inklusive lungtromboemboli. Avbryt behandlingen tills de kliniska tecknen och den kliniska patologin har normaliserats. Inför operation, avbryt behandlingen under minst 3 dagar för att säkerställa vaskulär homeostas.

I fall av systemisk mastocytos ska gängse förebyggande behandling insättas (t.ex. H1- och H2-blockerare) innan Palladia ges, för att undvika eller minimera kliniskt signifikant mastcellsdegranulering och åtföljande, eventuellt svåra, systemiska biverkningar.

Palladia har associerats med diarré eller gastrointestinal blödning, vilka kan vara svåra och kräva omedelbar behandling. Avbrott i behandlingen och reducering av dosen kan bli nödvändigt, beroende på svårighetsgraden hos de kliniska tecknen.

I sällsynta fall har allvarliga gastrointestinala komplikationer, ibland med dödlig utgång, inklusive gastrointestinal perforation, inträffat hos hundar som behandlats med Palladia. Om gastrointestinal sårbildning misstänks, oavsett orsakssamband med Palladia eller med degranulering av mastcellstumören, ska behandlingen med Palladia avbrytas och lämplig behandling insättas.

Toceranib metaboliseras i levern. Eftersom studier saknas om effekterna av nedsatt njur- eller leverfunktion ska försiktighet iaktas vid användning hos hundar med leversjukdom. Behandlingen bör utsättas permanent om svåra biverkningar återkommer eller kvarstår trots lämplig, stödjande behandling och reducering av dosen enligt följande tabell.

Dosjustering baserad på kliniska tecken/patologi	
Kliniska tecken/patologi	Dosjustering*
Anorexi	
<50 % födointag under ≥ 2 dagar	Avbryt behandlingen och modifiera dieten \pm ge understödjande behandling tills födointaget förbättras. Minska därefter dosen med 0,5 mg/kg.
Diarré	
<4 vattniga avföringar/dag under <2 dagar eller mjuk avföring	Bibehåll dosnivån och ge understödjande behandling.
>4 vattniga avföringar/dag eller under ≥ 2 dagar	Avbryt behandlingen tills avföringen stabiliserat sig och sätt in understödjande behandling. Minska därefter dosen med 0,5 mg/kg.
Gastrointestinal blödning	
Färskt blod i avföringen eller svart, tjärartad avföring under > 2 dagar eller uppenbar blödning eller blodklumpar i avföringen	Avbryt behandlingen och sätt in understödjande behandling tills alla kliniska tecken på blod i avföringen försvunnit. Minska därefter dosen med 0,5 mg/kg.
Hypoalbuminemi (albumin)	
Albumin <1,5 g/dl	Avbryt behandlingen tills >1,5 g/dl har uppnåtts och de kliniska tecknen är normala. Minska därefter dosen med 0,5 mg/kg.
Neutropeni (neutrofilvärde)	
>1 000/ μ l	Bibehåll dosnivån.
≤ 1 000/ μ l eller neutropen feber eller infektion	Avbryt behandlingen tills >1 000/ μ l har uppnåtts och de kliniska tecknen är normala. Minska därefter dosen med 0,5 mg/kg.
Anemi (hematokrit)	
>26 %	Bibehåll dosnivån.
≤ 26 %	Avbryt behandlingen tills >26 % har uppnåtts. Minska därefter dosen med 0,5 mg/kg.
Levertoxicitet (ALAT, ASAT)	
>1-3 gånger övre gränsen för normalvärdet	Bibehåll dosnivån. Om levertoxiska läkemedel används ska dessa sättas ut.
>3 gånger övre gränsen för normalvärdet	Avbryt behandlingen tills ≤ 3 gånger övre gränsen för normalvärdet har uppnåtts. Om levertoxiska läkemedel används ska dessa sättas ut. Minska därefter dosen med 0,5 mg/kg.
Njurtoxicitet (kreatinin)	
<1,25 gånger övre gränsen för normalvärdet	Bibehåll dosnivån.
$\geq 1,25$ gånger övre gränsen för normalvärdet	Avbryt behandlingen tills <1,25 gånger övre gränsen för normalvärdet har uppnåtts. Minska därefter dosen med 0,5 mg/kg.
Samtidig anemi, azotemi, hypoalbuminemi och hyperfosfatemi	
Avbryt behandlingen i 1–2 veckor tills värdena har förbättrats och albuminvärdet är >2,5 g/dl. Minska därefter dosen med 0,5 mg/kg.	

* En dosminskning med 0,5 mg/kg betyder en minskning från 3,25 mg/kg till 2,75 mg/kg eller från 2,75 mg/kg till 2,25 mg/kg. Dosen bör inte vara <2,2 mg/kg.