BIPACKSEDEL

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. Sammansättning

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

Palladia är runda filmdragerade 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

3. Djurslag

Hund

4. Användningsområden

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

5. Kontraindikationer

Använd inte under dräktighet eller digivning eller till hundar avsedda för avel.
Använd inte vid överkänslighet mot den aktiva substansten eller mot något av hjälpämnena.
Använd inte till hundar som är yngre än 2 år eller som väger mindre än 3 kg.
Använd inte till hundar med blödning i mage/tarm. Veterinären kan informera dig om detta gäller för din hund.

6. Särskilda varningar

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

Särskilda försiktighetsåtgärder för säker användning till avsedda djurslag:
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, stödjande 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 tabletten/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:
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.

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

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

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.

Överdosering:
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.

Hundarna i den grupp som fick 6 mg/kg varannan dag hade flest biverkningar, bl.a. minskat födointag och viktnedgång. Sporadisk, dosrelaterad hälta, 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

7. Biverkningar

Hund:

Mycket vanliga (fler än 1 av 10 behandlade djur):	<u>Lätta till måttliga:</u> Diarré, kräkningar, blod i avföringen, blodig diarré, blödning från mag-tarmkanalen Anorexi (aptitlöshet), uttorkning, slöhet, viktnedgång Hälta, störningar i muskel-skelettsystemet Dermatit (hudinflammation), pruritus (klåda) Minskat hematokritvärde (bråkdel av röda blodkroppar i blodet), minskat albuminvärde (låga nivåer av protein i blodet), ökat alaninaminotransferasvärde (leverenzym) (ALAT), neutropeni (låga nivåer av vita blodkroppar), trombocytopeni (låg nivå av blodplättar)
Vanliga (1 till 10 av 100 behandlade djur):	<u>Svåra:</u> Anorexi (aptitlöshet), uttorkning, pyrexi (feber), viktnegång, septikemi (blodförgiftning), letargi (slöhet) Diarré, kräkningar, blod i avföringen, blodig diarré, blödning från mag-tarmkanalen, duodenalsår (sår i mage/tarm), illamående Hudnekros (huden flagnar och lossnar) Minskat hematokritvärde (bråkdel av röda blodkroppar i blodet), ökat alaninaminotransferasvärde (leverenzym) (ALAT) <u>Lätta till måttliga:</u> Lokaliserad smärta, generell smärta, polydipsi (ökad törst), pyrexi (feber) Nasal depigmentering (tappa färgen runt nosen), förändringar i pälsfärgen, alopeci (håravfall) Illamående, flatulens (uppblåsthet) Takypné (snabb andning) Urinvägsinfektion Ökat bilirubinvärde, ökat kreatininvärde
Mindre vanliga (1 till 10 av 1 000 behandlade djur):	<u>Svåra:</u> Hälta, störningar i muskel-skelettsystemet Cirkulatorisk chock.

Det är viktigt att rapportera biverkningar. Det möjliggör fortlöpande säkerhetsövervakning av ett läkemedel. Om du observerar biverkningar, även sådana som inte nämns i denna bipacksedel, eller om du tror att läkemedlet inte har fungerat, meddela i första hand din veterinär. Du kan också rapportera eventuella biverkningar till innehavaren av godkännande för försäljning genom att använda kontaktuppgifterna i slutet av denna bipacksedel, eller via ditt nationella rapporteringssystem: {detaljer för nationellt system**}.**

8. Dosering för varje djurslag, administreringssätt och administreringsväg(ar)

Oral användning (ges i munnen).

Startdosen av toceranib är cirka 3,25 mg/kg kroppsvikt, givet varannan dag (se doseringstabellen i slutet av den tryckta bipacksedeln för detaljer).

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. Råd om 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.

10. Karenstider

Ej relevant.

11. Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

Inga särskilda förvaringsanvisningar.

Använd inte detta läkemedel efter utgångsdatumet på kartongen efter Exp.

12. Särskilda anvisningar för destruktion

Läkemedel ska inte kastas i avloppet eller bland hushållsavfall.

Använd retursystem för kassering av ej använt läkemedel eller avfall från läkemedelsanvändningen i enlighet med lokala bestämmelser. Dessa åtgärder är till för att skydda miljön.

Fråga veterinär eller apotekspersonal hur man gör med läkemedel som inte längre används.

13. Klassificering av det veterinärmedicinska läkemedlet

Receptbelagt läkemedel.

14. Nummer på godkännande för försäljning och förpackningsstorlekar

EU/2/09/100/001-003

Pappkartong som innehåller 20 filmdragerade tabletter i fyra barnskyddande blisterförpackningar i aluminium-PVC, vardera innehållande 5 filmdragerade tabletter.

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

15. Datum då bipacksedeln senast ändrades

{DD/MM/ÅÅÅÅ}

Utförlig information om detta läkemedel finns i unionens produktdatabas (https://medicines.health.europa.eu/veterinary).

16. Kontaktuppgifter

Innehavare av godkännande för försäljning och kontaktuppgifter för att rapportera misstänkta biverkningar:
Zoetis Belgium
Rue Laid Burniat 1
1348 Louvain-La-Neuve
Belgien

België/Belgique/Belgien
Tél/Tel: +32 (0) 800 99 189
pharmvig-belux@zoetis.com

Република България
Тел: +359 888 51 30 30
zoetisromania@zoetis.com

Česká republika
Tel: +420 257 101 111
infovet.cz@zoetis.com

Danmark
Tlf: +45 70 20 73 05
adr.scandinavia@zoetis.com

Deutschland
Tel: +49 30 2020 0049
tierarzneimittelsicherheit@zoetis.com

Eesti
Tel: +370 610 05088
zoetis.estonia@zoetis.com

Ελλάδα
Τηλ: +30 210 6791900
infogr@zoetis.com

España
Tel: +34 91 4191900
regulatory.spain@zoetis.com

France
Tél: +33 (0)800 73 00 65
contacteznous@zoetis.com

Hrvatska
Tel: +385 1 6441 462
pv.westernbalkans@zoetis.com

Ireland
Tel: +353 (0) 1 256 9800
pvsupportireland@zoetis.com

Lietuva
Tel: +370 610 05088
zoetis.lithuania@zoetis.com

Luxembourg/Luxemburg
Tél/Tel: +32 (2) 746 80 11
pharmvig-belux@zoetis.com

Magyarország
Tel.: +36 1 224 5200
hungary.info@zoetis.com

Malta
Tel: +356 21 465 797
info@agrimedltd.com

Nederland
Tel: +31 (0)10 714 0900
pharmvig-nl@zoetis.com

Norge
Tlf: +47 23 29 86 80
adr.scandinavia@zoetis.com

Österreich
Tel: +43 (0)1 2701100 100
tierarzneimittelsicherheit@zoetis.com

Polska
Tel.: +48 22 2234800
pv.poland@zoetis.com

Portugal
Tel: +351 21 042 72 00
zoetis.portugal@zoetis.com

România
Tel: +40785019479
zoetisromania@zoetis.com

Slovenija
Tel: +385 1 6441 462
pv.westernbalkans@zoetis.com

Ísland
Sími: +354 540 8000
icepharma@icepharma.is

Italia
Tel: +39 06 3366 8111
farmacovigilanza.italia@zoetis.com

Κύπρος
Τηλ: +30 210 6791900
infogr@zoetis.com

Latvija
Tel: +370 610 05088
zoetis.latvia@zoetis.com

Slovenská republika
Tel: +420 257 101 111
infovet.cz@zoetis.com

Suomi/Finland
Puh/Tel: +358 10 336 7000
laaketurva@zoetis.com

Sverige
Tel: +46 (0) 76 760 0677
adr.scandinavia@zoetis.com

United Kingdom (Northern Ireland)
Tel: +353 (0) 1 256 9800
pvsupportireland@zoetis.com

Tillverkare ansvarig för frisläppande av tillverkningssats:
Pfizer Italia s.r.l.
Località Marino del Tronto
63100 Ascoli Piceno (AP)
Italien

17. Övrig information

Särskild information för veterinären

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.

- Två, eventuellt behandlingsrelaterade, dödsfall har inträffat. Hos en hund konstaterades blodpropp i kärlen med spridd koagulationsrubbning inne i kärlen och bukspottkörtelinflammation. Den andra hunden avled efter hål på tarmen.
- Ytterligare två dödsfall inträffade, 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, koagulationsrubbning inne i kärlen.
- Tre hundar hade krampliknande symtom, men orsakssamband med behandlingen kunde inte fastställas.

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 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 ± 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/µl	Bibehåll dosnivån.
≤1 000/µl eller neutropen feber eller infektion	Avbryt behandlingen tills >1 000/µl 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.
≥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.