

1. VETERINÆRLÆGEMIDLETS NAVN

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

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

Aktivt stof:

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

Hjælpestoffer:

Kvalitativ sammensætning af hjælpestoffer og andre bestanddele
Tabletterne:
Lactosemonohydrat
Mikrokrystallinsk cellulose
Magnesiumstearat
Silica, kolloid vandfri
Crospovidon
Filmovertræk:
Macrogol
Titandioxid (E171)
Lactosemonohydrat
Triacetin
Hypromellose
Palladia 10 mg filmovertrukne tabletter: Indigocarmin Lake (E132)
Palladia 15 mg filmovertrukne tabletter: Sunset Yellow Lake (E110), rød jernoxid (E172)
Palladia 50 mg filmovertrukne tabletter: Talcum Rød jernoxid (E172)

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

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

3. KLINISKE OPLYSNINGER

3.1 Dyrearter, som lægemidlet er beregnet til

Hund.

3.2 Terapeutiske indikationer for hver dyreart, som lægemidlet er beregnet til

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

3.3 Kontraindikationer

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

Må ikke anvendes til hunde, der er yngre end 2 år eller med legemsvægt under 3 kg.

Må ikke anvendes til hunde med gastrointestinal blødning.

3.4 Særlige advarsler

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

3.5 Særlige forholdsregler vedrørende brugen

Særlige forholdsregler vedrørende sikker brug hos de dyrearter, som lægemidlet er beregnet til:

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

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

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

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

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

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

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

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

Der er i sjældne tilfælde forekommet alvorlige og nogle gange fatale gastrointestinale komplikationer, herunder gastrointestinal perforation hos hunde behandlet med Palladia (se pkt. 3.6). Administration af Palladia skal ophøre og passende behandling iværksættes, hvis der er mistanke om gastrointestinal ulceration, uanset om det skyldes Palladia eller degranulering af mastcelletumorer.

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

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

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

* En dosisreduktion på 0,5 mg/kg er en nedsættelse af dosis fra 3,25 mg/kg til 2,75 mg/kg eller fra 2,75 mg/kg til 2,25 mg/kg. Dosis bør ikke være <2.2 mg/kg.

Særlige forholdsregler for personer, der administrerer veterinærlægemidlet til dyr:

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

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

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

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

Særlige forholdsregler vedrørende beskyttelse af miljøet:

Ikke relevant.

3.6 Bivirkninger

Hunde:

Meget almindelig (> 1 dyr ud af 10 behandlede dyr):	<u>Let til moderat:</u> Diarré, opkastning, blod i fæces, hæmoragisk diarré, gastrointestinal blødning Anoreksi, dehydrering, letargi, vægttab Halvhed, muskuloskeletale lidelser Dermatitis, pruritus Nedsat hæmatokrit, nedsat hypoalbuminæmi, øget alaninaminotransferase (ALT), neutropeni, trombocytopeni
Almindelig (1 til 10 dyr ud af 100 behandlede dyr):	<u>Alvorlig:</u> Anoreksi, dehydrering, pyreksi, vægttab, septikæmi, letargi Diarré, opkastning, blod i fæces, hæmoragisk diarré, gastrointestinal blødning, duodenalsår, kvalme Hudnekrose Nedsat hæmatokrit, øget alaninaminotransferase (ALT) <u>Let til moderat:</u> Lokaliseret smerte, generaliseret smerte, polydipsi, pyreksi Nasal depigmentering; ændret pelsfarve, alopeci Kvalme, flatulens Takypnø Urinvejsinfektion Øget bilirubin, øget kreatinin.
Ikke almindelig (1 til 10 dyr ud af 1 000 behandlede dyr):	<u>Alvorlig:</u> Halvhed, muskuloskeletale forstyrrelser Kredsløbssjok

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

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

Indberetning af bivirkninger er vigtigt, da det muliggør løbende sikkerhedsovervågning af et veterinærlægemiddel. Indberetningerne sendes, helst via en dyrlæge, til enten indehaveren af markedsføringstilladelsen eller til den nationale kompetente myndighed via det nationale indberetningssystem. Se indlægssedlen for de relevante kontaktoplysninger.

3.7 Anvendelse under drægtighed, laktation eller æglægning

Må ikke anvendes til drægtige eller diegivende tæver eller til hunde, som skal anvendes til avl (se pkt. 3.3). Det er kendt, at andre substanser i den anti-angiogene gruppe af antineoplastiske lægemidler øger embryoletaliteten og føtale anomalier. Da angiogenese er en kritisk del af embryonal og føtal udvikling, må det forventes, at hæmning af angiogenesen efter administration af Palladia medfører bivirkninger på graviditeten hos tæven.

3.8 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion

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

Da toceranib formodentlig i høj grad elimineres via metabolisering i leveren, bør kombination med andre stoffer, der kan inducere eller hæmme leverenzymmer, anvendes med forsigtighed.

Det vides ikke, i hvilken udstrækning toceranib kan påvirke andre stoffers elimination.

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

3.9 Administrationsveje og dosering

Oral anvendelse.

Tabletterne kan administreres sammen med eller uden foder.

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

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

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

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

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

Dosisjustering/dosisreduktion:

For at kontrollere bivirkningerne kan dosis reduceres til 2,75 mg/kg legemsvægt eller yderligere til 2,25 mg/kg legemsvægt administreret hver 2. dag, eller behandlingen kan seponeres i op til to uger (se tabel for dosisjustering i pkt. 3.5).

3.10 Symptomer på overdosering (og, hvis relevant, nødforanstaltninger og modgift)

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

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

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

Ved bivirkninger som følge af en overdosis bør behandling afbrydes, indtil ophør af disse og derefter fortsættes med den anbefalede terapeutiske dosis. Se pkt. 3.4, 3.5 og 3.9 vedrørende vejledning for dosisjustering.

3.11 Særlige begrænsninger og betingelser for anvendelse, herunder begrænsninger for anvendelsen af antimikrobielle og antiparasitære veterinærlægemidler for at begrænse risikoen for udvikling af resistens

Ikke relevant.

3.12 Tilbageholdelsestid(er)

Ikke relevant.

4. FARMAKOLOGISKE OPLYSNINGER

4.1 ATCvet-kode: QL01XE90

4.2 Farmakodynamiske oplysninger

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

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

Hunde, som blev behandlet med Palladia havde en signifikant højere objektiv responsrate (37,2%) sammenlignet med placebo-behandlede hunde (7,9%). Efter 6 ugers behandling blev der observeret en komplet responsrate på 8,1% og et partielt respons på 29,1% for hunde, der blev behandlet med Palladia. Palladia havde en signifikant fordel i forhold til placebo i det sekundære endepunkt, tid til tumorprogression (TTP). Median TTP for Palladia-behandlede hunde var 9 til 10 uger og for placebo-behandlede hunde 3 uger.

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

4.3 Farmakokinetiske oplysninger

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

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

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

5. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER

5.1 Væsentlige uforlideligheder

Ikke relevant.

5.2 Opbevaringstid

Opbevaringstid for veterinærlægemidlet i salgspakning: 3 år.

5.3 Særlige forholdsregler vedrørende opbevaring

Dette veterinærlægemiddel kræver ingen særlige forholdsregler vedrørende opbevaringen.

5.4 Den indre emballages art og indhold

Æske med 20 filmovertukne tabletter i fire børnesikrede aluminium-PVC-blisterpakninger. Hver blisterstrip indeholder 5 filmovertukne tabletter.

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

5.5 Særlige forholdsregler vedrørende bortskaffelse af ubrugte veterinærlægemidler eller affaldsmaterialer fra brugen heraf

Lægemidler må ikke bortskaffes sammen med spildevand eller husholdningsaffald.

Benyt returordninger ved bortskaffelse af ubrugte veterinærlægemidler eller affaldsmaterialer herfra i henhold til lokale retningslinjer og nationale indsamlingsordninger, der er relevante for det pågældende veterinærlægemiddel.

6. NAVN PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Zoetis Belgium

7. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

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

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

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