

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:

Kvalitativ sammansättning av hjälpämnen och andra beståndsdelar
Tablettkärna:
Laktosmonohydrat
Mikrokristallin cellulosa
Magnesiumstearat
Kolloidal vattenfri kiseldioxid
Krospovidon
Tablethölje:
Makrogol
Titandioxid (E171)
Laktosmonohydrat
Triacetin
Hypromellos
Palladia 10 mg filmdragerade tabletter:
Indigokarmin (E132)
Palladia 15 mg filmdragerade tabletter:
Para-orange (E110)
Röd järnoxid (E172)
Palladia 50 mg filmdragerade tabletter:
Röd järnoxid (E172)
Talk

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.

3. KLINISKA UPPGIFTER

3.1 Djurslag

Hund.

3.2 Indikationer för varje djurslag

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

3.3 Kontraindikationer

Använd inte under dräktighet eller laktation eller till hundar avsedda för avel.

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

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

Använd inte till hundar med gastrointestinal blödning.

3.4 Särskilda varningar

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

3.5 Särskilda försiktighetsåtgärder vid användning

Särskilda försiktighetsåtgärder för säker användning till avsedda djurslag:

Hunden ska monitoreras noggrant. Reducering av dosen 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 reduktion 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 3.6). 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 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.
$\leq 1\,000$ / 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 manlig och kvinnlig fertilitet 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.

Särskilda försiktighetsåtgärder för skydd av miljön:

Ej relevant.

3.6 Biverkningar

Hund:

Mycket vanliga (fler än 1 av 10 behandlade djur):	<u>Lätta till måttliga:</u> Diarré, kräkningard, blod i avföringen, blodig diarré, gastrointestinal blödning Anorexi, dehydrering, letargi, viktnedgång Hälsa, muskuloskeletala störningar Dermatit, pruritus Minskat hematokritvärde, minskat albuminvärde, ökat alaninaminotransferasvärde (ALAT), neutropeni, trombocytopeni
Vanliga (1 till 10 av 100 behandlade djur):	<u>Svåra:</u> Anorexi, dehydrering, pyrexia, viktnedgång, septikemi, letargi Diarré, kräkningar, blod i avföringen, blodig diarré, gastrointestinal blödning, duodenalsår, illamående Hudnekros Minskat hematokritvärde, ökat alaninaminotransferasvärde (ALAT) <u>Lätta till måttliga:</u> Lokaliserad smärta, generell smärta, polydipsi, pyrexia, Nasal depigmentering, förändringar i pälsfärgen, alopeci Illamående, flatulens Takypné Urinvägsinfektion Ökat bilirubinvärde, ökat kreatininvärde
Mindre vanliga (1 till 10 av 1 000 behandlade djur):	<u>Svåra:</u> Hälsa, muskuloskeletala störningar Cirkulatorisk chock.

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.

- Två eventuellt behandlingsrelaterade dödsfall inträffade. Hos en hund påvisade patologiska fynd vaskulär trombos med spridd intravaskulär koagulopati (DIC) och 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.

Det är viktigt att rapportera biverkningar. Det möjliggör fortlöpande säkerhetsövervakning av ett läkemedel. Rapporter ska, företrädesvis via en veterinär, skickas till antingen innehavaren av godkännande för försäljning eller till den nationella behöriga myndigheten via det nationella rapporteringssystemet. Se respektive kontaktuppgifter i bipacksedeln.

3.7 Användning under dräktighet, laktation eller äggläggning

Använd inte under dräktighet eller laktation eller till hundar avsedda för avel (se avsnitt 3.3).

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.

3.8 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

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

Eftersom toceranib i stor omfattning torde elimineras genom metabolism i levern ska försiktighet iaktas 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.

3.9 Administreringsvägar och dosering

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 3.5).

3.10 Symtom på överdosering (och i tillämpliga fall akuta åtgärder och 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 vikttnedgång. 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, vikttnedgång 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 3.4, 3.5 och 3.9 för riktlinjer om dosjustering.

3.11 Särskilda begränsningar för användning och särskilda villkor för användning, inklusive begränsningar av användningen av antimikrobiella och antiparasitära läkemedel för att begränsa risken för utveckling av resistens

Ej relevant.

3.12 Karenstider

Ej relevant.

4. FARMAKOLOGISKA UPPGIFTER

4.1 ATCvet-kod: QL01EX90

4.2 Farmakodynamik

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 oblandad 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.

4.3 Farmakokinetik

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 beagle-hundar: 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 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.

5. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

5.1 Viktiga inkompatibiliteter

Ej relevant.

5.2 Hållbarhet

Hållbarhet i oöppnad förpackning: 3 år.

5.3 Särskilda förvaringsanvisningar

Inga särskilda förvaringsanvisningar.

5.4 Inre förpackning (förpackningstyp och material)

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.

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

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.

6. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Zoetis Belgium

7. 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)

8. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE

Datum för första godkännandet: 23/09/2009