

PŘÍLOHA I
SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV VETERINÁRNÍHO LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Palladia 10 mg potahované tablety pro psy
Palladia 15 mg potahované tablety pro psy
Palladia 50 mg potahované tablety pro psy

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Léčivá látka:

Každá potahovaná tableta obsahuje Toceranibi phosphas odpovídající 10 mg, 15 mg nebo 50 mg Toceranibum.

Excipients:

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Potahované tablety.

Palladia 10 mg: Okrouhlé, modře zbarvené tablety.
Palladia 15 mg: Okrouhlé, oranžově zbarvené tablety.
Palladia 50 mg: Okrouhlé, červeně zbarvené tablety.

Každá tableta je označená silou (10, 15 nebo 50) na jedné straně, druhá strana je bez označení.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Cílové druhy zvířat

Psi.

4.2 Indikace s upřesněním pro cílový druh zvířat

Léčba chirurgicky neodstranitelných recidivujících mastocytomů Patnaikova stupně II (střední stupeň) nebo III (vysoký stupeň) u psů.

4.3 Kontraindikace

Nepoužívat u březích a laktujících fen nebo u psů určených pro chov.
Nepoužívat v případech přecitlivělosti na léčivou látku nebo na některou z pomocných látek.
Nepoužívat u psů mladších než 2 roky nebo vážících méně než 3 kg.
Nepoužívat u psů s gastrointestinálním krvácením.

4.4 Zvláštní upozornění pro každý cílový druh

Pro jakékoliv mastocytomy léčitelné chirurgickým zákrokem by operace měla být první volbou léčby.

4.5 Zvláštní opatření pro použití

Zvláštní opatření pro použití u zvířat

Psy pozorně sledovat. Pro zvládnutí nežádoucích účinků může být potřebné dávku snížit a/nebo přerušit dávkování. Během prvních šesti týdnů léčbu přehodnotit týdně a potom každých šest týdnů

nebo v intervalech, které považuje veterinární lékař za přiměřené. Hodnocení by mělo zahrnovat posouzení klinických příznaků oznámených majitelem zvířete.

Pro správné použití tabulky pro úpravu dávkování se doporučuje před započítím léčby a přibližně jeden měsíc po začátku udělat kompletní krevní obraz, chemický rozbor séra a rozbor moče, a potom v intervale šesti týdnů nebo jak stanoví veterinární lékař. Pravidelné sledování laboratorních parametrů by mělo být dokončeno v souvislosti s klinickými příznaky a stavem zvířete a výsledky laboratorních parametrů při předchozí návštěvě.

Bezpečnost přípravku Palladia byla hodnocena u psů trpících mastocytomem s následujícími parametry:

- Celkový počet neutrofilů >1500/mikrolitr
- Hematokryt >25%
- Trombocyty >75000/mikrolitr
- ALT nebo AST <3 X horní limit normálu
- Bilirubin <1,25 X horní limit normálu
- Kreatinin <2,5 mg/dl
- Dusík močoviny v krvi <1,5 X horní limit normálu

Palladia může způsobit vaskulární dysfunkci, která může vést k otoku a tromboembolii, včetně plicní tromboembolie. Přerušit léčbu, dokud se klinické příznaky a klinická patologie neznormalizují. Před vykonáním operace přerušit léčbu na minimálně 3 dny, aby se zajistila vaskulární homeostáza.

Pokud je přítomna systémová mastocytóza, měla by se před zahájením podávání přípravku Palladia provést standardní preventivní péče (např. H-1 a H-2 blokátory), aby se předešlo nebo se minimalizovala klinicky významná degranulace mastocytomu a následně potenciálně závažné systémové nežádoucí účinky.

Palladia byla spojená s průjmem nebo gastrointestinálním krvácením, které může být vážné a vyžaduje okamžitou léčbu. Přerušit dávkování a snížení dávky může být potřebné v závislosti na vážnosti klinických příznaků.

Ve vzácných případech se u psů léčených přípravkem Palladia objevily závažné a někdy smrtelné perforace gastrointestinálního traktu (viz bod 4.6). V případě podezření na gastrointestinální ulceraci, ať již v důsledku podávání přípravku Palladia nebo degranulace mastocytomu, zastavit podávání Palladia a léčit vhodným způsobem.

Tokeranib se metabolizuje v játrech a kvůli absenci jakýchkoliv studií účinku při poškození ledvin nebo jater by se měl používat obezřetně u psů s onemocněním jater.

Léčbu trvale přerušit pokud se vážné nežádoucí účinky opakují nebo přetrvávají navzdory vhodné podpůrné péči a snížení dávky, jak je uvedeno v následující tabulce.

Úprava dávky na základě klinických příznaků / Patologie	
Klinické příznaky / patologie	Úprava dávky*
Anorexie	
<50% příjem potravy ≥ 2 dny	Přerušit léčbu a zavést dietní modifikace \pm podpůrná péče, dokud se příjem potravy nezlepší, potom snížit dávku o 0,5 mg/kg
Průjem	
<4 vodnaté stolice/den během < 2 dny nebo měkká stolice	Ponechat dávku a zavést podpůrnou péči
>4 vodnaté stolice/den nebo ≥ 2 dny	Přerušit léčbu do zpevnění stolice a zavést podpůrnou péči, potom snížit dávku o 0,5 mg/kg
Gastrointestinální krvácení	
Čerstvá krev ve stolici nebo černá dehtovitá stolice po více než 2 dny nebo viditelné krvácení nebo krevní sraženiny ve stolici	Přerušit léčbu a zavést podpůrnou péči do vyřešení všech klinických příznaků krve ve stolici, potom snížit dávku o 0,5 mg/kg
Hypoalbuminemie (albumin)	
Albumin <1,5 g/dl	Přerušit léčbu dokud >1,5 g/dl a normální klinické příznaky, potom snížit dávku o 0,5 mg/kg
Neutropenie (počet neutrofilů)	
>1000/ μ l	Ponechat dávku
≤ 1000 / μ l nebo neutropenická horečka nebo infekce	Přerušit léčbu dokud >1000/ μ l a normální klinické příznaky, potom snížit dávku o 0,5 mg/kg
Anémie (hematokryt)	
>26%	Ponechat dávku
$\leq 26\%$	Přerušit léčbu dokud >26%, potom snížit dávku o 0,5 mg/kg
Hepatická toxicita (ALT, AST)	
>1X – 3X horní limit normálu	Ponechat dávku, přerušit podávání hepatotoxických léků, pokud jsou používány
>3X horní limit normálu	Přerušit léčbu dokud $\leq 3X$ horní limit normálu, přerušit podávání hepatotoxických léků, pokud jsou používány, potom snížit dávku o 0,5 mg/kg
Renální toxicita (kreatinin)	
<1,25 X horní limit normálu	Ponechat dávku
$\geq 1,25 X$ horní limit normálu	Přerušit léčbu dokud <1,25 X horní limit normálu, potom snížit dávku o 0,5 mg/kg
Souběžná anemie, azotemie, hypoalbuminemie a hyperfosfatemie	
Přerušit léčbu na 1 až 2 týdny, dokud se nezlepší hodnoty a albumin >2,5 g/dl, potom snížit dávku o 0,5 mg/kg	

*Snížení dávky o 0,5 mg/kg je snížení z 3,25 mg/kg na 2,75 mg/kg nebo z 2,75 mg/kg na 2,25 mg/kg. Dávka by neměla být < 2,2 mg/kg.

Zvláštní opatření určené osobám, které podávají veterinární léčivý přípravek zvířatům

Palladia může poškodit plodnost mužů a žen a embryo/fetální vývoj. Vyhněte se kontaktu kůže s tabletami, výkaly, močí a zvratky léčených psů. Tablety se musí podat celé a neměli by se dělit nebo drtit. Pokud je rozdělená tableta odmítnuta psem po žvýkání, měla by se zlikvidovat. Po manipulaci s lékem a odstraňování zvratků, moče nebo výkalů léčených psů důkladně umýt ruce mýdlem a vodou.

Těhotné ženy by neměly přípravek Palladia rutinně podávat, měly by se vyhýbat kontaktu s výkaly, močí a zvratkami léčených psů a rozdělenými nebo navlhčenými tabletami Palladia.

Pozření přípravku Palladia může být škodlivé pro děti. Děti nesmí přijít do styku s přípravkem. Udržujte děti od výkalů, močí a zvratků léčených psů.

V případě náhodného pozření tohoto přípravku se můžou vyskytnout gastrointestinální těžkosti, jako je zvracení a průjem. V případě náhodného pozření vyhledejte ihned lékařskou pomoc a ukažte příbalovou informaci nebo etiketu praktickému lékaři.

4.6 Nežádoucí účinky (frekvence a závažnost)

Výsledky klinické studie zahrnující 151 léčených a placebo-léčených psů ukázaly, že klinické příznaky onemocnění (mastocytom) a s léčbou související nežádoucí účinky jsou velmi podobné.

Velmi časté (nežádoucí účinek(nky) se projevil(y) u více než 1 z 10 ošetřených zvířat):

Mírné až střední:

- průjem, neutropenie, úbytek hmotnosti, krev ve stolici/hemoragický průjem/gastrointestinální krvácení, anorexie, letargie, zvracení; kulhání/muskuloskeletální poruchy, dehydratace, dermatitida, pruritus; zvýšená alaninaminotransferáza, trombocytopenie, snížený albumin, snížený hematokryt.

Časté (u více než 1, ale méně než 10 ze 100 ošetřených zvířat):

Vážné:

- zvracení, průjem, anorexie, letargie, dehydratace, horečka, krev ve stolici/hemoragický průjem/gastrointestinální krvácení, duodenální ulcerace, nevolnost, septikémie, kožní nekrózy, úbytek hmotnosti; zvýšená alaninaminotransferáza, snížený hematokryt

Mírné až střední:

- lokalizovaná nebo celková bolest, nevolnost, zrychlené dýchání, polydipsie, nadýmání, horečka, nasální odbarvení; změny barvy srsti, alopecie, infekce močových cest; zvýšený bilirubin, zvýšený kreatinin.

Neobvyklé (u více než 1, ale méně než 10 z 1000 ošetřených zvířat):

- Těžká kulhání/muskuloskeletální poruchy
- Těžký oběhový šok
- Vyskytly se dva úhyny, které možná souvisely s léčbou. Patologické nálezy odhalili u jednoho psa vaskulární trombózu s diseminovanou intravaskulární koagulopatií (DIC) a pankreatitidou. Druhý pes uhynul následkem perforace žaludku.
- Vyskytla se další dvě úmrtí, u kterých se nedá určit souvislost s léčbou.
- U dvou psů se rozvinulo krvácení z nosu, které nebylo spojeno s trombocytopenií. U dalšího psa se rozvinulo krvácení z nosu se současnou diseminovanou intravaskulární koagulopatií.
- Tři psi měli projevy podobné záchvatům, u kterých se nedá určit souvislost s léčbou.

4.7 Použití v průběhu březosti, laktace nebo snášky

Nepoužívat u březích a laktujících fen nebo u psů určených pro chov (viz část 4.3). Jiné sloučeniny v antiangiogenní třídě antineoplastických látek jsou známé zvýšením embryoletality a abnormalit plodu. Protože angiogeneza je rozhodující součástí embryonálního a plodového vývoje, možno očekávat, že inhibice angiogenezy po podání přípravku Palladia bude vést k nežádoucím účinkům na graviditu fen.

4.8 Interakce s dalšími léčivými přípravky a další formy interakce

Nebyly provedeny žádné studie interakcí s tokeranibem. Nejsou dostupné informace týkající se možné zkřížené rezistence s jinými cytostatiky.

Protože tokeranib se pravděpodobně do značné míry metabolizuje v játrech, používat obezřetně v kombinaci s jinými látkami schopnými indukovat nebo inhibovat jaterní enzymy.

Není známo, v jakém rozsahu může tokeranib ovlivnit eliminaci jiných látek.

Z důvodu zvýšeného rizika gastrointestinální ulcerace nebo perforace je třeba používat nesteroidní protizánětlivé léky v kombinaci s přípravkem Palladia obezřetně.

4.9 Podávané množství a způsob podání

Perorální podání.

Tablety podávat s jídlem nebo bez jídla.

Doporučená počáteční dávka je 3,25 mg/kg živé hmotnosti, podána každý druhý den (viz Dávkovací tabulka).

Podaná dávka by měla být založena na zhodnocení veterinárního lékaře provedeném týdně během prvních šesti týdnů a následně každých šest týdnů. Délka léčby závisí na odpovědi na léčbu. Léčba by měla pokračovat v případě stabilního onemocnění nebo částečné nebo kompletní odezvy, za předpokladu, že přípravek je dostatečně dobře tolerován. V případě progresu nádoru je pravděpodobné, že léčba nebude úspěšná a měla by se přehodnotit.

DÁVKOVACÍ TABULKA: PALLADIA TABLETY 3,25 MG/KG ŽIVÉ HMOTNOSTI

Hmotnost psa (kg)	Počet tablet				
	10 mg (modrá)		15 mg (oranžová)		50 mg (červená)
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

* počet tablet pro psy s hmotností pod 5 kg nebo nad 63 kg by se měl vypočítat na základě dávkovacího režimu 3,25 mg/kg

Úprava dávky/snížení:

Aby se zvládly nežádoucí účinky, lze dávku snížit na 2,75 mg/kg živé hmotnosti nebo dále na 2,25 mg/kg živé hmotnosti podanou každý druhý den nebo lze léčbu přerušit až na dva týdny (viz tabulku Úprava dávky v bodě 4.5).

4.10 Předávkování (symptomy, první pomoc, antidota), pokud je to nutné

Příznaky předávkování byly pozorovány v studii toxicity vykonané u zdravých dospělých beagů léčených dávkou 2 mg/kg, 4 mg/kg nebo 6 mg tokeranibu/kg každý druhý den během 13 po sobě následujících týdnů bez přerušení. Tokeranib byl dobře tolerován v dávce 2 mg/kg, nicméně nežádoucí účinky byly zaznamenány u některých psů léčených 4 mg/kg a tak se NOAEL nedá stanovit.

Skupina psů, která dostávala každý druhý den dávku 6 mg/kg, projevila nejvíce nežádoucích účinků, které zahrnovaly snížení příjmu potravy a úbytek hmotnosti. Ojedinelé, s dávkou související kulhání, ztuhlost, slabost a bolest v končetinách vymizely bez léčby. Anémie a neutropenie a eosinopenie souvisely s dávkou. Dva psi (6 mg/kg) byly utraceni přibližně po 3 týdnech kvůli klinické toxicitě související s léčbou, která byla spuštěna sníženým příjmem potravy a melenou a vyvrcholila anorexií, úbytkem hmotnosti a hematochézií.

Hlavní cílové orgány toxicity zahrnují gastrointestinální trakt, kostní dřev, gonády a muskuloskeletální systém.

V případě nežádoucích účinků po předávkování přerušit léčbu do vymizení a potom pokračovat s doporučenou klinickou dávkou. Viz bod 4.4, 4.5 a 4.9 pro pokyny na úpravu dávky.

4.11 Ochranná(é) lhůta(y)

Není určeno pro potravinová zvířata.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

Farmakoterapeutická skupina: antineoplastické látky – Inhibitory proteinkinázy.
ATCvet kód: QL01XE91

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Tokeranib je malá molekula, inhibitor multikinázy, která má přímou protinádorovou a anti-angiogenní aktivitu. Tokeranib selektivně inhibuje aktivitu tyrosin kinázy několika členů rozštěpeného kinázového receptoru tyrosin kinázové skupiny (RTK), z kterých některé jsou zapojené do růstu nádoru, patologické angiogenezy a metastázového vývoje nádoru. Tokeranib inhiboval aktivitu Flk-1/KDR tyrosin kinázy (receptoru vaskulárního endoteliálního růstového faktoru, VEGFR2), receptoru destičkového růstového faktoru (PDGFR) a receptoru faktoru kmenových buněk (c-Kit) v biochemických a buněčných testech. Tokeranib využívá *in vitro* antiproliferační účinek na endoteliální buňky. Tokeranib způsobuje ukončení buňkového cyklu a následnou apoptózu v nádorových buněčných liniích vyjadřující aktivující mutace v rozštěpeném kinázovém RTK, c-Kit. Růst mastocytomu psů je často řízený aktivující mutací v c-Kit.

Účinnost a bezpečnost Palladia perorálních tablet na léčbu mastocytomů byla hodnocena v randomizované placebo kontrolované dvojité maskované multicentrální klinické studii zahrnující 151 psů s recidivujícím mastocytomem Patnaikova stupně II nebo III s nebo bez metastáz lymfatických uzlin. Studie zahrnovala 6týdenní dvojité-zaslepenou placebo kontrolovanou fázi následovanou odkrytou fází, kde všichni psi dostali přípravek Palladia v průměrné délce 144 dní.

Psi léčení přípravkem Palladia měli výrazně vyšší míru objektivní odpovědi (37,2%) v porovnání se psy léčenými placebem (7,9%). Po 6 týdnech léčby byla kompletní odpověď zjištěna u 8,1% a částečná odpověď u 29,1% psů léčených Palladia. Významná výhoda přípravku Palladia vůči placebu byla v druhotném koncovém bodě účinnosti, čas k vývoji nádoru. Medián TTP pro psy léčené Palladia byl 9 až 10 týdnů a pro placebem léčené psy byl 3 týdny.

Psi nesoucí c-kit divokého typu a psi s mutovaným c-kitem reagovali na léčbu výrazně lépe než placebo.

5.2 Farmakokinetické údaje

Při režimu 3,25 mg tokeranibu/kg živé hmotnosti podané perorálně tabletou každý druhý den během 2 týdnů (7 dávek) byly zaznamenány následující farmakokinetické parametry tokeranibu v plazmě u zdravých beaglů: poločas eliminace ($t_{1/2}$) $17,2 \pm 3,9$ hodin, čas pro dosažení maximální koncentrace v plazmě (T_{max}) přibližně $6,2 \pm 2,6$ hodin, maximální koncentrace v plazmě (C_{max}) přibližně 108 ± 41 ng/ml, minimální koncentrace v plazmě (C_{min}) $18,7 \pm 8,3$ ng/ml a plocha křivkou závislosti času a plazmatické koncentrace (AUC_{0-48}) 2640 ± 940 ng·h/ml).

Tokeranib je silně vázán na proteiny mezi 91% a 93%. Celková biologická dostupnost tokeranibu u perorální dávky 3,25 mg/kg byla stanovena na 86%.

Lineární farmakokinetika byla viditelná bez ohledu na způsob podání u dávek do 5 mg/kg podávaných dvakrát denně. V *in-vitro* studii byl u psů a koček tokeranib primárně metabolizován na N-oxid derivát. Nejsou dostupné žádné *in vivo* údaje o metabolismu v játrech psů. Rozdíly ve farmakokinetice mezi pohlavími nebyly pozorovány *in-vivo*. Po perorálním podání tokeranib fosfátu je přibližně 92% podaného léku vyloučeno stolicí a dalších 7% se vylučuje močí.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Jádro tablety:

Monohydrát laktózy

Mikrokrytalická celulóza

Stearan hořečnatý

Koloidní bezvodý oxid křemičitý

Krospovidon

Potahová vrstva:

Palladia 10 mg tablety:

Makrogol, oxid titaničitý (E171), monohydrát laktózy, triacetin, hypromelóza, indigokarmín (E132)

Palladia 15 mg tablety:

Makrogol, oxid titaničitý (E171), monohydrát laktózy, triacetin, hypromelóza, Oranžová žluť (E110), červený oxid železitý (E172)

Palladia 50 mg tablety:

Makrogol, oxid titaničitý (E171), monohydrát laktózy, triacetin, hypromelóza, mastek, červený oxid železitý (E172)

6.2 Hlavní inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

Doba použitelnosti veterinárního léčivého přípravku v neporušeném obalu: 3 roky.

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Tento veterinární léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky pro uchovávání.

6.5 Druh a složení vnitřního obalu

Kartonová skládačka obsahuje čtyři hliník-PVC blistry se zabezpečením proti neoprávněné manipulaci dětmi. Každý blister obsahuje 5 potahovaných tablet.

Palladia potahované tablety jsou dostupné v síle 10 mg, 15 mg a 50 mg.

6.6 Zvláštní opatření pro zneškodňování nepoužitého veterinárního léčivého přípravku nebo odpadu, který pochází z tohoto přípravku

Všechn nepoužitý veterinární léčivý přípravek nebo odpad, který pochází z tohoto přípravku, musí být likvidován podle místních právních předpisů.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)

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

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

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

9. DATUM REGISTRACE/ PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum registrace: 23/09/2009

Datum posledního prodloužení: 31/07/2014

10. DATUM REVIZE TEXTU

Podrobné informace o tomto veterinárním léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky (<http://www.ema.europa.eu/>).

ZÁKAZ PRODEJE, VÝDEJE A/NEBO POUŽITÍ

Neuplatňuje se.

PŘÍLOHA II

- A. VÝROBCE ODPOVĚDNÝ ZA UVOLNĚNÍ ŠARŽE**
- B. PODMÍNKY REGISTRACE NEBO OMEZENÍ TÝKAJÍCÍ SE VÝDEJE NEBO POUŽITÍ**
- C. DEKLARACE HODNOT MRL**

A. VÝROBCE ODPOVĚDNÝ ZA UVOLNĚNÍ ŠARŽE

Jméno a adresa výrobce odpovědného za uvolnění šarže

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

B. PODMÍNKY REGISTRACE NEBO OMEZENÍ TÝKAJÍCÍ SE VÝDEJE NEBO POUŽITÍ

Veterinární léčivý přípravek je vydáván pouze na předpis.

C. DEKLARACE HODNOT MRL

Není určeno pro potravinová zvířata.

PŘÍLOHA III
OZNAČENÍ NA OBALU A PŘÍBALOVÁ INFORMACE

A. OZNAČENÍ NA OBALU

PODROBNÉ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

Kartonová skládačka/tablety

1. NÁZEV VETERINÁRNÍHO LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Palladia 10 mg potahované tablety pro psy
Palladia 15 mg potahované tablety pro psy
Palladia 50 mg potahované tablety pro psy
Toceranibum

2. OBSAH LÉČIVÝCH LÁTEK

Každá tableta obsahuje 10 mg Toceranibum (jako Toceranibi phosphas).
Každá tableta obsahuje 15 mg Toceranibum (jako Toceranibi phosphas).
Každá tableta obsahuje 50 mg Toceranibum (jako Toceranibi phosphas).

3. LÉKOVÁ FORMA

Potahované tablety.

4. VELIKOST BALENÍ

20 tablet

5. CÍLOVÝ DRUH ZVÍŘAT

Psi

6. INDIKACE

7. ZPŮSOB A CESTA(Y) PODÁNÍ

Pro perorální podání.
Před použitím čtěte příbalovou informaci.

8. OCHRANNÁ(É) LHŮTA(Y)

9. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE (JSOU) NUTNÉ(Á)

Před použitím čtěte příbalovou informaci.

10. DATUM EXSPIRACE

EXP

11. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ**12. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO ZNEŠKODŇOVÁNÍ NEPOUŽITÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU, POKUD JE JICH TŘEBA**

Zneškodňování odpadu: čtěte příbalovou informaci.

13. OZNAČENÍ „POUZE PRO ZVÍŘATA“ A PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ TÝKAJÍCÍ SE VÝDEJE A POUŽITÍ, POKUD JE JICH TŘEBA

Pouze pro zvířata. Veterinární léčivý přípravek je vydáván pouze na předpis.

14. OZNAČENÍ „UCHOVÁVAT MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ“

Uchovávat mimo dohled a dosah dětí.

15. JMÉNO A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

16. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)

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

17. ČÍSLO ŠARŽE OD VÝROBCE

Č.š.

MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA BLISTRECH NEBO STRIPECH

{Al-PVC/Blistr}

1. NÁZEV VETERINÁRNÍHO LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Palladia 10 mg tablety pro psy

Palladia 15 mg tablety pro psy

Palladia 50 mg tablety pro psy

Toceranibum



2. JMÉNO DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Zoetis

3. DATUM EXPIRACE

EXP

4. ČÍSLO ŠARŽE

Č.š.

5. OZNAČENÍ „POUZE PRO ZVÍŘATA“

Pouze pro zvířata.

B. PŘÍBALOVÁ INFORMACE

PŘÍBALOVÁ INFORMACE:
Palladia 10 mg potahované tablety pro psy
Palladia 15 mg potahované tablety pro psy
Palladia 50 mg potahované tablety pro psy

1. JMÉNO A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI A DRŽITELE POVOLENÍ K VÝROBĚ ODPOVĚDNÉHO ZA UVOLNĚNÍ ŠARŽE, POKUD SE NESHODUJE

Držitel rozhodnutí o registraci:

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

Výrobce odpovědný za uvolnění šarže:

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

2. NÁZEV VETERINÁRNÍHO LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Palladia 10 mg potahované tablety pro psy
Palladia 15 mg potahované tablety pro psy
Palladia 50 mg potahované tablety pro psy
Toceranibum

3. OBSAH LÉČIVÝCH A OSTATNÍCH LÁTEK

Každá potahovaná tableta obsahuje Toceranibi phosphas odpovídající 10 mg, 15 mg nebo 50 mg Toceranibum.

Každá tableta také obsahuje monohydrát laktózy, mikrokrystalickou celulózu, stearan hořečnatý, koloidní bezvodý oxid křemičitý a kros повідon.

Palladia jsou okrouhlé tablety a mají barevnou potahovou vrstvu pro snížení rizika expozice a jako pomoc při identifikaci správné síly tablety:

Palladia 10 mg: modrá
Palladia 15 mg: oranžová
Palladia 50 mg: červená

4. INDIKACE

Léčba chirurgicky neodstranitelných recidivujících mastocytomů Patnaikova stupně II (střední stupeň) nebo III (vysoký stupeň).

5. KONTRAINDIKACE

Nepoužívat u březích a laktujících fen nebo u psů určených pro chov.
Nepoužívat v případě přecitlivělosti na léčivou látku nebo na některou z pomocných látek.

Nepoužívat u psů mladších než 2 roky nebo vážících méně než 3 kg.
Nepoužívat u psů s gastrointestinálním krvácením.
Veterinární lékař vás bude informovat v případě, že se to týká vašeho psa.

6. NEŽÁDOUCÍ ÚČINKY

Výsledky klinické studie zahrnující 151 léčených a placebo-léčených psů ukázaly, že klinické příznaky onemocnění (mastocytom) a s léčbou související nežádoucí účinky jsou velmi podobné.

Některé velmi časté (nežádoucí účinek(nky) se projevil(y) u více než 1 z 10 ošetřených zvířat) nežádoucí účinky spojené s Palladia tabletami jsou úbytek hmotnosti, průjem, neutropenie (nízký počet bílých krvinek), krev ve stolici/hemoragický průjem/gastrointestinální krvácení, anorexie, letargie, zvracení; kulhání/muskuloskeletální poruchy, dehydratace, dermatitida, pruritus (kožní podráždění/škrábání); zvýšená alaninaminotransferáza, trombocytopenie, snížený albumin, snížený hematokryt.

Další vedlejší účinky vyskytující se často (u více než 1, ale méně než 10 ze 100 ošetřených zvířat) s vážným účinkem jsou zvracení, průjem, anorexie, letargie, dehydratace, kožní nekrózy, horečka, krev ve stolici/hemoragický průjem/gastrointestinální krvácení a ulcerace, nevolnost, septikémie, úbytek hmotnosti, zvýšená alaninaminotransferáza a snížený hematokryt.

Také často se vyskytující, ale méně závažné účinky byly lokalizovaná nebo celková bolest, nevolnost, nadýmání, zrychlené dýchání, polydipsie, horečka, infekce močových cest, zvýšený bilirubin, zvýšený kreatinin. Někteří psi mohou projevit ztrátu zabarvení v okolí nosu, někteří psi mohou prokázat změnu zabarvení srsti, která se jeví jako světlejší a někteří psi mohou ztrácet srst.

Následující nežádoucí účinky byly méně časté (u více než 1, ale méně než 10 z 1000 ošetřených zvířat):

- Těžká kulhání/muskuloskeletální poruchy
- Těžký oběhový šok
- Vyskytly se dva úhyny, které možná souvisely s léčbou. Patologické nálezy odhalili u jednoho psa vaskulární trombózu s diseminovanou intravaskulární koagulopatií (DIC) a pankreatitidou. Druhý pes uhynul následkem perforace žaludku.
- Vyskytla se další dvě úmrtí, u kterých se nedá určit souvislost s léčbou.
- U dvou psů se rozvinulo krvácení z nosu, které nebylo spojeno s trombocytopenií. U dalšího psa se rozvinulo krvácení z nosu se současnou diseminovanou intravaskulární koagulopatií.
- Tři psi měli projevy podobné záchvatům, u kterých se nedá určit souvislost s léčbou.

Jestliže zaznamenáte kterýkoliv z nežádoucích účinků a to i takové, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci, nebo si myslíte, že léčivo nefunguje, oznamte to, prosím, vašemu veterinárnímu lékaři.

7. CÍLOVÝ DRUH ZVÍŘAT

Psi.

8. DÁVKOVÁNÍ PRO KAŽDÝ DRUH, CESTA(Y) A ZPŮSOB PODÁNÍ

Pro perorální podání.

Doporučená počáteční dávka je 3,25 mg/kg živé hmotnosti, podána každý druhý den (viz Dávkovací tabulka).

Počet tablet podávaný vašemu psovi může být upraven veterinárním lékařem kvůli zvládnutí nežádoucích účinků a proto podávat dávku podle předpisu vašeho veterinárního lékaře, i když se může lišit od dávky v tabulce.

Podaná dávka by měla být založena na zhodnocení veterinárního lékaře provedeném týdně během prvních šesti týdnů a následně každých šest týdnů.

Délka léčby závisí na odpovědi na léčbu. Léčba by měla pokračovat v případě stabilního onemocnění nebo částečné nebo kompletní odezvy, za předpokladu, že přípravek je dostatečně dobře tolerován. V případě progresu nádoru je pravděpodobné, že léčba nebude úspěšná a měla by se přehodnotit.

DÁVKOVACÍ TABULKA: PALLADIA TABLETY 3,25 MG/KG ŽIVÉ HMOTNOSTI

Hmotnost psa (kg)	Počet tablet				
	10 mg (modrá)		15 mg (oranžová)		50 mg (červená)
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

* počet tablet pro psy s hmotností pod 5 kg nebo nad 63 kg by se měl vypočítat na základě dávkovacího režimu 3,25 mg/kg

9. POKYNY PRO SPRÁVNÉ PODÁNÍ

Přípravek Palladia možno podávat s jídlem nebo bez jídla.

Tablety se musí podat celé a neměly by se dělit nebo drtit. Pokud je rozdělená tableta odmítnuta psem po žvýkání, měla by se zlikvidovat. Aby se dosáhlo správné dávkování, může být potřeba kombinovat tablety různé síly („barvy“) jak je uvedeno v tabulce.

Pokud se vynechá dávka, podat další dávku podle předpisu. Dávku nezvyšovat ani nezdvoujnásobit.

V případě podání většího množství tablet než je předepsáno, kontaktujte vašeho veterinárního lékaře.

Po podání psy pozorně sledovat, aby se zajistilo, že každá tableta je polknuta.

Jsou léky, které by se psovi během léčby neměli podávat, protože souběžné podání může způsobit vážné nežádoucí účinky. Řekněte vašemu veterinárnímu lékaři o všech lécích, včetně volněprodejných přípravků, které máte v úmyslu psovi podat.

Nejsou dostupné informace týkající se možné zkřížené rezistence s jinými cytostatiky.

10. OCHRANNÁ(É) LHŮTA(Y)

Není určeno pro potravinová zvířata.

11. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO UCHOVÁVÁNÍ

Uchovávat mimo dohled a dosah dětí.

Nepoužívejte tento veterinární léčivý přípravek po uplynutí doby použitelnosti uvedené na krabici po EXP.

Tento veterinární léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky pro uchovávání.

12. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ

Zvláštní upozornění pro každý cílový druh:

Pro jakékoli mastocytomy léčitelné chirurgickým zákrokem by operace měla být první volbou léčby.

Zvláštní opatření pro použití u zvířat:

Psy pozorně sledovat. Pro zvládnutí nežádoucích účinků může být potřebné dávku snížit a/nebo přerušit dávkování. Během prvních šesti týdnů léčbu přehodnotit týdně a potom každých šest týdnů nebo v intervalech, které považuje veterinární lékař za přiměřené. Veterinární lékař může potřebovat odebrat vašemu psovi vzorek krve a moče pro vykonání hodnocení.

- Okamžitě zastavte podávání Palladia a informujte vašeho veterinárního lékaře, pokud zpozorujete některé z následujících změn u vašeho psa:
 - ✓ Odmítání jídla
 - ✓ Zvracení nebo vodnatá stolice (průjem), zejména pokud je častěji než dvakrát za 24 hodin
 - ✓ Černá dehtovitá stolice
 - ✓ Jasně červená krev ve zvracích nebo stolici
 - ✓ Nevysvětlitelné modřiny nebo krvácení
 - ✓ Nebo pokud u vašeho psa zaznamenáte jiné změny, které vás znepokojují

Léčbu trvale přerušit, pokud se vážné nežádoucí účinky opakují nebo přetrvávají navzdory vhodné podpůrné péči a snížení dávky.

Zvláštní opatření určené osobám, které podávají veterinární léčivý přípravek zvířatům:

- Děti by se neměly dostat do kontaktu s přípravkem Palladia. Udržujte děti od výkalů, moči nebo zvratků léčených psů.
- Pokud jste těhotná, neměly byste přípravek Palladia rutinně podávat; pokud se rozhodnete podat tablety vašemu psovi, měli byste být mimořádně obezřetná a dodržovat postupy popsané níže.
- V případě náhodného požití přípravku Palladia (polknutí nebo sněžení) vámi nebo členem rodiny, ihned vyhledejte lékařskou pomoc. Je důležité ukázat lékaři tuto příbalovou informaci. V případě náhodného požití přípravku Palladia můžete pocítit žaludeční potíže včetně zvracení nebo průjmu.

Následující postupy přispějí ke snížení vystavení vás a dalších členů vaší domácnosti léčivé látce v přípravku Palladia:

- Každý, kdo ve vaší domácnosti podává přípravek Palladia psovi, by si měl vždy po manipulaci s tabletami umýt ruce.
- Při manipulaci s tabletami:
 - ✓ Tablety nedělte nebo nelamte.
 - ✓ Tablety Palladia podat psovi bezprostředně potom, co byly vyjmuty z blistru a nenechávat tablety v okolí kde je děti můžou chytit/pozřít.
 - ✓ Blistr vždy vrátit zpátky do kartónové skládačky po vyjmutí tablety.
 - ✓ Pokud je Palladia tableta „skrytá“ v jídle, ujistěte se, že váš pes snědl celou dávku. Tím se sníží možnost vystavení dětí nebo jiných členů domácnosti přípravku Palladia.

Březosti, laktace a plodnost:

Nepoužívat u březích a laktujících fen nebo u psů určených pro chov (viz část 5). Jiné sloučeniny v antiangiogenní třídě antineoplastických látek jsou známé zvýšením embryoletality a abnormalit plodu. Protože angiogeneza je rozhodující součástí embryonálního a plodového vývoje, možno očekávat, že inhibice angiogenezy po podání přípravku Palladia bude vést k nežádoucím účinkům na graviditu fen.

Interakce s dalšími léčivými přípravky a další formy interakce:

Nebyly provedeny žádné studie interakcí s tokeranibem. Nejsou dostupné informace týkající se možné zkřížené rezistence s jinými cytostatiky.

Protože tokeranib se pravděpodobně do značné míry metabolizuje v játrech, používat obezřetně v kombinaci s jinými látkami schopnými indukovat nebo inhibovat jaterní enzymy.

Není známé, v jakém rozsahu může tokeranib ovlivnit eliminaci jiných látek.

Z důvodu zvýšeného rizika gastrointestinální ulcerace nebo perforace je třeba používat nesteroidní protizánětlivé léky v kombinaci s přípravkem Palladia obezřetně.

Předávkování (symptomy, první pomoc, antidota):

Příznaky předávkování byly pozorovány v studii toxicity vykonané u zdravých dospělých beagů léčených dávkou 2 mg/kg, 4 mg/kg nebo 6 mg tokeranibu/kg každý druhý den během 13 po sobě následujících týdnů bez přerušení. Tokeranib byl dobře tolerován v dávce 2 mg/kg, nicméně nežádoucí účinky byly zaznamenány u některých psů léčených 4 mg/kg a tak se NOAEL nedá stanovit.

Skupina psů, která dostávala každý druhý den dávku 6 mg/kg, projevila nejvíce nežádoucích účinků, které zahrnovaly snížení příjmu potravy a úbytek hmotnosti. Ojedinelé, s dávkou související kulhání, ztuhlost, slabost a bolest v končetinách vymizely bez léčby. Anémie a neutropenie a eosinopenie souvisely s dávkou. Dva psi (6 mg/kg) byly utraceni přibližně po 3 týdnech kvůli klinické toxicitě související s léčbou, která byla spuštěna sníženým příjmem potravy a melenou a vyvrcholila anorexií, úbytkem hmotnosti a hematochézií.

Hlavní cílové orgány toxicity zahrnují gastrointestinální trakt, kostní dřeň, gonády a muskuloskeletální systém.

V případě nežádoucích účinků po předávkování přerušit léčbu do vymizení a potom pokračovat s doporučenou klinickou dávkou.

13. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO ZNEŠKODŇOVÁNÍ NEPOUŽITÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU, POKUD JE JICH TŘEBA

O možnostech likvidace nepotřebných léčivých přípravků se poradte s vaším veterinárním lékařem. Tato opatření napomáhají chránit životní prostředí.

14. DATUM POSLEDNÍ REVIZE PŘÍBALOVÉ INFORMACE

Podrobné informace o tomto veterinárním léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky (<http://www.ema.europa.eu/>).

15. DALŠÍ INFORMACE

Kartonová skládačka obsahuje čtyři hliník-PVC blistry se zabezpečením proti neoprávněné manipulaci dětmi.

Každý blister obsahuje 5 tablet.

Tablety jsou dostupné ve třech různých silách.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

Zvláštní informace pro veterinárního lékaře

Psy pozorně sledovat. Pro zvládnání nežádoucích účinků může být potřebné dávku snížit a/nebo přerušit dávkování. Během prvních šesti týdnů léčbu přehodnotit týdně a potom každých šest týdnů nebo v intervalech, které považuje veterinární lékař za přiměřené. Hodnocení by mělo zahrnovat posouzení klinických příznaků oznámených majitelem zvířete.

Pro správné použití tabulky pro úpravu dávkování se doporučuje před započítím léčby a přibližně jeden měsíc po začátku udělat kompletní krevní obraz, chemický rozbor séra a rozbor moče, a potom v intervalech šesti týdnů nebo jak stanoví veterinární lékař. Pravidelné sledování laboratorních parametrů by mělo být dokončeno v souvislosti s klinickými příznaky a stavem zvířete a výsledky laboratorních parametrů při předchozí návštěvě.

Bezpečnost přípravku Palladia byla hodnocena u psů trpících mastocytomem s následujícími parametry:

- Celkový počet neutrofilů >1500/mikrolitr
- Hematokryt >25%
- Trombocyty >75000/mikrolitr
- ALT nebo AST <3 X horní limit normálu
- Bilirubin <1,25 X horní limit normálu
- Kreatinin <2,5 mg/dl
- Dusík močoviny v krvi <1,5 X horní limit normálu

Palladia může způsobit vaskulární dysfunkci, která může vést k otoku a tromboembolii, včetně plicní tromboembolie. Přerušit léčbu, dokud se klinické příznaky a klinická patologie neznormalizují. Před vykonáním operace přerušit léčbu na minimálně 3 dny, aby se zajistila vaskulární homeostáza.

Pokud je přítomna systémová mastocytóza, měla by se před zahájením podávání přípravku Palladia provést standardní preventivní péče (např. H-1 a H-2 blokátory), aby se předešlo nebo se minimalizovala klinicky významná degranulace mastocytomu a následně potenciálně závažné systémové nežádoucí účinky.

Palladia byla spojená s průjmem nebo gastrointestinálním krvácením, které může být vážné a vyžaduje okamžitou léčbu. Přerušit dávkování a snížení dávky může být potřebné v závislosti na závažnosti klinických příznaků.

Ve vzácných případech se u psů léčených přípravkem Palladia objevily závažné a někdy smrtelné perforace gastrointestinálního traktu. V případě podezření na gastrointestinální ulceraci, ať již

v důsledku podávání přípravku Palladia nebo degranulace mastocytomu, zastavit podávání Palladia a léčit vhodným způsobem.

Tokeranib se metabolizuje v játrech a kvůli absenci jakýchkoliv studií účinku při poškození ledvin nebo jater by se měl používat obezřetně u psů s onemocněním jater.

Léčbu trvale přerušit pokud se vážné nežádoucí účinky opakují nebo přetrvávají navzdory vhodné podpůrné péči a snížení dávky, jak je uvedeno v následující tabulce.

Úprava dávky na základě klinických příznaků / Patologie	
Klinické příznaky / patologie	Úprava dávky*
Anorexie	
<50% příjem potravy ≥ 2 dny	Přerušit léčbu a zavést dietní modifikace \pm podpůrná péče, dokud se příjem potravy nezlepší, potom snížit dávku o 0,5 mg/kg
Průjem	
<4 vodnaté stolice/den během < 2 dny nebo měkká stolice	Ponechat dávku a zavést podpůrnou péči
>4 vodnaté stolice/den nebo ≥ 2 dny	Přerušit léčbu do zpevnění stolice a zavést podpůrnou péči, potom snížit dávku o 0,5 mg/kg
Gastrointestinální krvácení	
Čerstvá krev ve stolici nebo černá dehtovitá stolice po více než 2 dny nebo viditelné krvácení nebo krevní sraženiny ve stolici	Přerušit léčbu a zavést podpůrnou péči do vyřešení všech klinických příznaků krve ve stolici, potom snížit dávku o 0,5 mg/kg
Hypoalbuminemie (albumin)	
Albumin <1,5 g/dl	Přerušit léčbu dokud >1,5 g/dl a normální klinické příznaky, potom snížit dávku o 0,5 mg/kg
Neutropenie (počet neutrofilů)	
>1000/ μ l	Ponechat dávku
≤ 1000 / μ l nebo neutropenická horečka nebo infekce	Přerušit léčbu dokud >1000/ μ l a normální klinické příznaky, potom snížit dávku o 0,5 mg/kg
Anémie (hematokryt)	
>26%	Ponechat dávku
$\leq 26\%$	Přerušit léčbu dokud >26%, potom snížit dávku o 0,5 mg/kg
Hepatická toxicita (ALT, AST)	
>1X – 3X horní limit normálu	Ponechat dávku, přerušit podávání hepatotoxických léků, pokud jsou používány
>3X horní limit normálu	Přerušit léčbu dokud $\leq 3X$ horní limit normálu, přerušit podávání hepatotoxických léků, pokud jsou používány, potom snížit dávku o 0,5 mg/kg
Renální toxicita (kreatinin)	
<1,25 X horní limit normálu	Ponechat dávku
$\geq 1,25 X$ horní limit normálu	Přerušit léčbu dokud <1,25 X horní limit normálu, potom snížit dávku o 0,5 mg/kg
Souběžná anemie, azotemie, hypoalbuminemie a hyperfosfatemie	
Přerušit léčbu na 1 až 2 týdny, dokud se nezlepší hodnoty a albumin >2,5 g/dl, potom snížit dávku o 0,5 mg/kg	

* Snížení dávky o 0,5 mg/kg je snížení z 3,25 mg/kg na 2,75 mg/kg nebo z 2,75 mg/kg na 2,25 mg/kg. Dávka by neměla být < 2,2 mg/kg.