

**BIJLAGE I**  
**SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN**

## 1. NAAM VAN HET DIERGENEESMIDDEL

Palladia 10 mg filmomhulde tabletten voor honden  
Palladia 15 mg filmomhulde tabletten voor honden  
Palladia 50 mg filmomhulde tabletten voor honden

## 2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

### Werkzaam bestanddeel:

Elke filmomhulde tablet bevat toceranib fosfaat, overeenkomend met 10 mg, 15 mg of 50 mg toceranib.

### Hulpstoffen:

<b>Kwalitatieve samenstelling van hulpstoffen en andere bestanddelen</b>
<b>Tablet kern:</b>
Lactose monohydraat
Microkristallijne cellulose
Magnesium stearaat
Silica, colloidaal watervrij
Crospovidon
<b>Tablet coating:</b>
Macrogol
Titaniumdioxide (E171)
Lactose monohydraat
Triacetine
Hypromellose
<b>Palladia 10 mg filmomhulde tabletten:</b> Indigo Carmine Lake (E132)
<b>Palladia 15 mg filmomhulde tabletten:</b> Sunset Yellow Lake (E110) IJzer-oxide rood (E172)
<b>Palladia 50 mg filmomhulde tabletten:</b> IJzer-oxide rood (E172) Talk

Palladia 10 mg: ronde, blauwgekleurde tabletten  
Palladia 15 mg: ronde, oranjegekleurde tabletten  
Palladia 50 mg: ronde, roodgekleurde tabletten

Elke tablet is gemerkt met de sterkte (10, 15 of 50) aan de ene zijde, de achterzijde is ongevuld.

## 3. KLINISCHE GEGEVENS

### 3.1 Doeldiersoort(en)

Hond.

### **3.2 Indicaties voor gebruik voor elke doeldiersoort**

Behandeling van niet-operabele, Patnaik graad II (intermediaire graad) of III (hoge graad), recidiverende mastceltumoren van de huid bij honden.

### **3.3 Contra-indicaties**

Niet gebruiken bij drachtige of lacterende teven of bij honden die bedoeld zijn om mee te fokken.  
Niet gebruiken bij overgevoeligheid voor het werkzame bestanddeel of één van de hulpstoffen.  
Niet gebruiken bij honden, jonger dan 2 jaar of met een lichaamsgewicht van minder dan 3 kg.  
Niet gebruiken bij honden met gastro-intestinale bloedingen.

### **3.4 Speciale waarschuwingen**

Voor elke mastceltumor die te behandelen is door middel van een operatie, dient een operatie de eerste keuze van behandeling te zijn.

### **3.5 Speciale voorzorgsmaatregelen bij gebruik**

Speciale voorzorgsmaatregelen voor veilig gebruik bij de doeldiersoort(en):

De honden dienen zorgvuldig gecontroleerd te worden. Verlaging van de dosis en/of het onderbreken van de dosering kan nodig zijn om bijwerkingen te reguleren. De behandeling dient gedurende de eerste zes weken wekelijks opnieuw beoordeeld te worden en daarna elke zes weken of met intervallen die geschikt geacht worden door de dierenarts. Bij de evaluaties dienen de klinische symptomen die gemeld zijn door de eigenaar van het dier te worden beoordeeld.

Om de tabel voor het aanpassen van de dosering op de juiste manier te gebruiken, wordt aanbevolen om een complete bloedceltelling, serum chemie bepaling en urine analyse uit te voeren voor de aanvang van de behandeling en ongeveer een maand na het begin van de behandeling en vervolgens met intervallen van ongeveer zes weken of zoals bepaald door de dierenarts. De periodieke controle van de laboratoriumwaarden dient uitgevoerd te worden aan de hand van de klinische symptomen en de toestand van het dier en de resultaten van de laboratoriumwaarden bij eerdere bezoeken.

De veiligheid van Palladia werd geëvalueerd bij honden met een mastceltumor met het volgende:

- absolute neutrofielentelling >1500/microliter
- hematocriet >25%
- bloedplaatjestelling >75.000/microliter
- ALT of AST <3 x bovenste grens van de normaalwaarde
- Bilirubine <1,25 x bovenste grens van de normaalwaarde
- Creatinine <2,5 mg/dl
- Bloed ureum stikstof <1,5 x bovenste grens van de normaalwaarde

Palladia kan vasculaire dysfunctie veroorzaken die kan leiden tot oedeem en trombo-embolie, inclusief pulmonaire trombo-embolie. Staak de behandeling totdat de klinische verschijnselen en klinische pathologie genormaliseerd zijn. Voordat een operatie uitgevoerd wordt, dient de behandeling gedurende tenminste 3 dagen onderbroken te worden om zeker te zijn van vasculaire homeostase.

Als er een systemische mastocytose aanwezig is, dient een standaard preventieve behandeling ingesteld te worden (bv. H-1 en H-2 blokkers) voordat er met Palladia begonnen wordt, om een klinisch significante mastceldegranulatie en daaruit voortkomende potentieel ernstige systemische bijwerkingen te vermijden of te minimaliseren.

Palladia is geassocieerd met diarree of gastro-intestinale bloedingen die ernstig kunnen zijn en een directe behandeling vereisen. Onderbreking van de dosering en verlaging van de dosis kunnen nodig zijn, afhankelijk van de ernst van de klinische symptomen.

In zeldzame gevallen traden ernstige en soms fatale gastro-intestinale complicaties op, inclusief gastro-intestinale perforatie, bij honden die behandeld werden met Palladia (zie rubriek 3.6). Indien de verdenking bestaat op gastro-intestinale ulceratie, al dan niet veroorzaakt door Palladia of door mastceltumordegranulatie, dient de toediening van Palladia gestaakt te worden en een passende behandeling ingesteld te worden.

Toceranib wordt gemetaboliseerd in de lever en aangezien studies betreffende de effecten bij nier- of leverbeschadiging ontbreken, dient het met voorzichtigheid gebruikt te worden bij honden met een leveraandoening.

De behandeling dient blijvend gestaakt te worden als ernstige bijwerkingen zich opnieuw voordoen of aanwezig blijven ondanks een passende ondersteunende zorg en verlaging van de dosis zoals beschreven in de onderstaande tabel.

<b>Aanpassing dosering, gebaseerd op klinische symptomen/pathologie</b>	
<b>Klinische symptomen/pathologie</b>	<b>Aanpassing dosering*</b>
<b>Anorexie</b>	
< 50% voedselopname $\geq 2$ dagen	Behandeling onderbreken en een verandering van dieet instellen $\pm$ ondersteunende behandeling totdat de voedselopname verbetert, daarna de dosis verlagen met 0,5 mg/kg.
<b>Diarree</b>	
<4 x waterige ontlasting/dag, < 2 dagen of zachte ontlasting	Dosering handhaven en ondersteunende behandeling instellen.
>4 x waterige ontlasting/dag, of $\geq 2$ dagen	Behandeling onderbreken tot ontlasting weer vorm heeft en ondersteunende behandeling instellen, daarna de dosis verlagen met 0,5 mg/kg.
<b>Gastro-intestinale bloeding</b>	
Vers bloed in de ontlasting of zwarte teerachtige ontlasting >2 dagen of vrij bloed of bloedstolsels in de ontlasting	Behandeling onderbreken en ondersteunende behandeling instellen tot alle klinische symptomen van bloed in de ontlasting opgelost zijn, daarna de dosis verlagen met 0,5 mg/kg.
<b>Hypoalbuminemie (albumine)</b>	
Albumine < 1,5 g/dl	Behandeling onderbreken totdat > 1,5 g/dl en klinische symptomen normaal, daarna de dosis verlagen met 0,5 mg/kg.
<b>Neutropenie (neutrofielen telling)</b>	
>1000/ $\mu$ l	Dosering handhaven
<1000/ $\mu$ l of koorts door neutropenie of infectie	Behandeling onderbreken tot >1000/ $\mu$ l en klinische symptomen normaal, daarna de dosis verlagen met 0,5 mg/kg.
<b>Anemie (hematocriet)</b>	
>26%	Dosering handhaven
$\leq 26\%$	Behandeling onderbreken tot >26%, daarna de dosis verlagen met 0,5 mg/kg.
<b>Hepatische Toxiciteit (ALT, AST)</b>	
>1x–3x bovenste grens van de normaalwaarde	Dosering handhaven; staak het gebruik van hepatotoxische middelen (indien deze gebruikt werden).
>3x bovenste grens van de normaalwaarde	Behandeling onderbreken tot $\leq 3x$ bovenste grens van de normaalwaarde, staak het gebruik van hepatotoxische middelen (indien deze gebruikt werden), daarna de dosis verlagen met 0,5 mg/kg.
<b>Renale toxiciteit (creatinine)</b>	
<1,25 x bovenste grens van de normaalwaarde	Dosering handhaven
$\geq 1,25$ x bovenste grens van de normaalwaarde	Behandeling onderbreken tot <1,25 x bovenste grens van de normaalwaarde, daarna de dosis verlagen met 0,5 mg/kg.
<b>Gelijktijdig anemie, azotemie, hypoalbuminemie en hyperfosfatemie</b>	
Behandeling 1 tot 2 weken onderbreken totdat de waarden verbeterd zijn en albumine > 2,5 g/dl, daarna de dosis verlagen met 0,5 mg/kg.	

\* Een verlaging van de dosis met 0,5 mg/kg is een verlaging van 3,25 mg/kg tot 2,75 mg/kg of van 2,75 mg/kg tot 2,25 mg/kg. De dosis mag niet < 2,2 mg/kg zijn.

Speciale voorzorgsmaatregelen te nemen door de persoon die het diergeneesmiddel aan de dieren toedient:

Palladia kan de mannelijke en vrouwelijke vruchtbaarheid en de embryonale/foetale ontwikkeling schaden. Vermijd huidcontact met tabletten, feces, urine en braaksel van behandelde honden. De tabletten dienen in zijn geheel toegediend te worden en niet te worden gebroken of fijngemaakt. Als de hond een gebroken tablet uitspuugt na kauwen, dient de tablet weggegooid te worden. Was de handen grondig met water en zeep na hanteren van het diergeneesmiddel en na het opruimen van braaksel, urine of feces van behandelde honden.

Zwangere vrouwen dienen Palladia niet routinematig toe te dienen en contact met braaksel, urine of feces van behandelde honden en met gebroken of vochtig geworden Palladia tabletten te vermijden. Innemen van Palladia kan schadelijk zijn voor kinderen. Kinderen mogen niet in contact komen met het diergeneesmiddel. Houd kinderen weg van feces, urine of braaksel van behandelde honden. Na accidentele ingestie van dit diergeneesmiddel kunnen zich gastro-intestinale problemen voordoen, zoals braken en diarree. In geval van accidentele ingestie, dient onmiddellijk een arts te worden geraadpleegd en de bijsluiter of het etiket te worden getoond.

Speciale voorzorgsmaatregelen voor de bescherming van het milieu:

Niet van toepassing.

### 3.6 Bijwerkingen

Hond:

<p>Zeer vaak (&gt;1 dier/10 behandelde dieren):</p>	<p>Mild tot matig:  Diarree, braken, bloed in de feces, hemorragische diarree, gastro-intestinale bloeding  Anorexie, dehydratie, lethargie, gewichtsverlies  Kreupelheid, musculoskeletale aandoening  Dermatitis, pruritus  Verlaagd hematocriet, hypoalbuminemie, verhoogd alanine aminotransferase (ALAT), neutropenie, trombocytopenie</p>
<p>Vaak (1 tot 10 dieren/100 behandelde dieren):</p>	<p>Ernstig:  Anorexie, dehydratie, pyrexie, gewichtsverlies, septikemie, lethargie  Diarree, braken, bloed in de feces, hemorragische diarree, gastro-intestinale bloeding, duodenumzweer, misselijkheid  Necrose van de huid  Verlaagd hematocriet, verhoogd alanine aminotransferase (ALAT)</p> <p>Mild tot matig:  Gelocaliseerde pijn, algehele pijn, polydipsie, pyrexie  Depigmentatie van de neus, verkleuring van de vacht, alopecia  Misselijkheid, flatulentie  Tachypneu  Urineweginfectie  Verhoogd totaal bilirubine, verhoogd creatinine</p>
<p>Soms (1 tot 10 dieren/1.000 behandelde dieren):</p>	<p>Ernstig:  Kreupelheid, musculoskeletale aandoening  Circulatoire shock</p>

Resultaten van de klinische veldstudie, waarbij 151 behandelde en placebo-behandelde honden betrokken waren, toonden aan dat de klinische symptomen van de ziekte (mastceltumor) en de aan de behandeling gerelateerde bijwerkingen van zeer overeenkomstige aard waren.

- Er waren twee sterfgevallen waarbij er mogelijk een verband was met de behandeling. Bij de ene hond wezen pathologische bevindingen op vasculaire trombose met diffuse intravasale stolling (DIS) en pancreatitis. De andere hond stierf aan een maagperforatie.
- Er waren nog twee sterfgevallen, het verband met de behandeling kon echter niet vastgesteld worden.
- Twee honden kregen een neusbloeding die niet geassocieerd was met trombocytopenie. Een andere hond kreeg een neusbloeding met gelijktijdig diffuse intravasale stolling.
- Drie honden hadden epilepsie-achtige activiteit, verband met de behandeling kon echter niet vastgesteld worden.

Het melden van bijwerkingen is belangrijk. Op deze manier kan de veiligheid van een diergeneesmiddel voortdurend worden bewaakt. De meldingen moeten, bij voorkeur via een dierenarts, worden gestuurd naar ofwel de houder van de vergunning voor het in de handel brengen ofwel de nationale bevoegde autoriteit via het nationale meldsysteem. Zie de bijsluiter voor de desbetreffende contactgegevens.

### **3.7 Gebruik tijdens dracht, lactatie of leg**

Niet gebruiken bij drachtige of lacterende teven of bij honden die bedoeld zijn om mee te fokken (zie rubriek 3.3). Van andere verbindingen in deze anti-angiogenetische klasse van anti-neoplastische middelen is bekend dat ze een toename geven van embryo-sterfte en foetale afwijkingen. Daar angiogenese een kritiek onderdeel van de embryonale en foetale ontwikkeling is, zal te verwachten zijn dat remming van de angiogenese na toediening van Palladia zal resulteren in ongunstige gevolgen voor de drachtigheid van de teef.

### **3.8 Interactie met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie**

Er zijn geen interactiestudies uitgevoerd met toceranib. Er is geen informatie beschikbaar met betrekking tot potentiële kruisresistentie met andere cytostatische diergeneesmiddelen.

Daar toceranib waarschijnlijk voor een groot gedeelte in de lever geëlimineerd wordt, dient de combinatie met andere substanties die remming van leverenzymen kunnen induceren met voorzichtigheid gebruikt te worden.

Het is niet bekend in hoeverre toceranib de eliminatie van andere substanties kan beïnvloeden. Gebruik niet-steroïde anti-inflammatoire geneesmiddelen met voorzichtigheid in combinatie met Palladia, vanwege een verhoogd risico op gastro-intestinale ulceratie of perforatie.

### **3.9 Toedieningswegen en dosering**

Oraal gebruik.

De tabletten kunnen met of zonder voedsel toegediend worden.

De aanbevolen aanvangsdosis is 3,25 mg toceranib/kg lichaamsgewicht, eens per twee dagen toegediend (zie Doseringstabel voor details).

De toe te dienen dosis dient gebaseerd te zijn op veterinaire beoordelingen, die de eerste zes weken wekelijks uitgevoerd worden en daarna elke zes weken. De duur van de behandeling is afhankelijk van de reactie op de behandeling. De behandeling dient voortgezet te worden als de aandoening stabiel is of als er een gedeeltelijke of volledige respons is, vooropgesteld dat het diergeneesmiddel voldoende goed getolereerd wordt. In geval van progressie van de tumor is het onwaarschijnlijk dat de behandeling succesvol zal zijn en dient deze herzien te worden.

**DOSERINGSTABEL: PALLADIA TABLETTEN VOOR 3,25 MG/KG  
LICHAAMSGEWICHT**

Lichaamsgewicht van de hond (kg)	Aantal tabletten				
	10 mg (blauw)		15 mg (oranje)		50 mg (rood)
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

\* het aantal tabletten dat nodig is voor honden van minder dan 5,0 kg of meer dan 63 kg lichaamsgewicht, dient berekend te worden op basis van het doseringsvoorschrift van 3,25 mg/kg.

Aanpassing/reductie dosering

Om de bijwerkingen te reguleren, kan de dosis gereduceerd worden tot 2,75 mg/kg lichaamsgewicht of verder tot 2,25 mg/kg lichaamsgewicht, eens per twee dagen toegediend, of de behandeling kan tot 2 weken onderbroken worden (zie tabel Aanpassing dosering in rubriek 3.5).

**3.10 Symptomen van overdosering (en, in voorkomend geval, spoedbehandeling en tegengiffen)**

Verschijnselen van overdosering werden waargenomen in een toxiciteitsstudie, uitgevoerd bij gezonde volwassen Beagles die behandeld werden met 2 mg/kg, 4 mg/kg of 6 mg toceranib/kg eenmaal per twee dagen gedurende 13 opeenvolgende weken zonder onderbreking van de dosering. Toceranib werd goed verdragen bij 2 mg/kg terwijl bijwerkingen werden waargenomen bij sommige honden die behandeld werden met 4 mg/kg zodat een NOAEL niet vastgesteld kon worden.

De honden in de groep die om de dag 6 mg/kg kreeg, vertoonden de meeste bijwerkingen, waaronder een verminderde voedselopname en gewichtsverlies. Sporadisch voorkomende dosis-gerelateerde kreupelheid, stijfheid, zwakte en pijn in de ledematen verdwenen vanzelf zonder behandeling. Anemie en neutropenie en eosinopenie waren dosis-gerelateerd. Twee honden (6 mg/kg) werden na ongeveer 3 weken geëuthanaseerd in verband met klinische toxiciteit, samenhangend met de behandeling, begonnen met een verminderde voedselopname en melena en culminerend in anorexie, gewichtsverlies en hematochezie.



De organen die hoofdzakelijk het doelwit waren van de toxiciteit waren het maag-darmkanaal, het beenmerg, de gonaden en het musculo-skeletale stelsel.

In geval van bijwerkingen na overdosering dient de behandeling onderbroken te worden tot ze verdwenen zijn en daarna weer hervat te worden met de aanbevolen therapeutische dosis. Zie rubriek 3.4, 3.5 en 3.9 voor richtlijnen voor aanpassing van de dosering.

### **3.11 Speciale beperkingen op het gebruik en speciale voorwaarden voor het gebruik, met inbegrip van beperkingen op het gebruik van antimicrobiële en antiparasitaire diergeneesmiddelen om het risico op ontwikkeling van resistentie te beperken**

Niet van toepassing.

### **3.12 Wachtijd(en)**

Niet van toepassing.

## **4. FARMACOLOGISCHE GEGEVENS**

### **4.1 ATCvet-code: QL01EX90**

### **4.2 Farmacodynamische eigenschappen**

Toceranib is een klein-moleculaire, multi-kinase inhibitor, die zowel een directe anti-tumor als een anti-angiogenese werking heeft. Toceranib remt selectief de tyrosine kinase activiteit van verscheidene leden van de “split kinase receptor tyrosine kinase (RTK)” familie, waarvan sommige betrokken zijn bij tumorgroei, pathologische angiogenese en metastatische progressie van kanker. In zowel biochemische als cellulaire onderzoeken remt toceranib de activiteit van Flk-1/KDR tyrosine kinase (vasculair endotheliale groeifactor receptor, VEGFR2), bloedplaatjes-afhankelijke groeifactor receptor (PDGFR) en stamcelfactor receptor (c-Kit). Toceranib oefent in vitro een anti-proliferatief effect uit op endotheel cellen. Toceranib induceert het stoppen van de celcyclus en de daarop volgende apoptose in tumorcellijnen door expressie van activerende mutaties in de split-kinase RTK, c-Kit. Mastceltumorgroei bij de hond wordt vaak aangestuurd door een activerende mutatie in c-Kit.

De werkzaamheid en veiligheid van Palladia orale tabletten voor de behandeling van mastceltumoren werden bepaald in een gerandomiseerde, placebo-gecontroleerde, dubbel-blinde, multicenter klinische veldstudie met 151 honden met een Patnaik graad II of III recidiverende mastceltumor van de huid, met of zonder betrokkenheid van de regionale lymfklier. De studie omvatte een dubbel-blind placebo-gecontroleerde fase van 6 weken, gevolgd door een ongeblindeerde fase waarin alle honden Palladia ontvingen voor een gemiddelde duur van 144 dagen.

Met Palladia behandelde honden vertoonden een significant grotere objectieve mate van respons (37,2%) vergeleken met honden die met een placebo behandeld waren (7,9%). Na 6 weken behandelen werd een complete respons bij 8,1% en een partiële respons bij 29,1% van de met Palladia behandelde honden waargenomen. Er was ook een significant voordeel van Palladia boven placebo wat betreft het secundaire werkzaamheids-eindpunt, de tijdsduur tot progressie van de tumor (TTP). De mediaan voor TTP voor met Palladia behandelde honden was 9 tot 10 weken en voor met een placebo behandelde honden 3 weken.

Honden die drager waren van wild-type c-kit en honden die drager waren van gemuteerde c-kit vertoonden een significant betere respons op de behandeling dan op de placebo.

### 4.3 Farmacokinetische eigenschappen

Bij een regime van 3,25 mg toceranib/kg lichaamsgewicht oraal toegediend als tablet, om de dag gedurende 2 weken (7 doses), werden de volgende farmacokinetische parameters voor toceranib in plasma van gezonde Beagles vermeld: eliminatie halfwaardetijd ( $t_{1/2}$ )  $17,2 \pm 3,9$  uur, tijd tot de maximum plasma concentratie ( $T_{max}$ ) ongeveer  $6,2 \pm 2,6$  uur, maximum plasma concentratie ( $C_{max}$ ) ongeveer  $108 \pm 41$  ng/ml, minimum plasma concentratie ( $C_{min}$ )  $18,7 \pm 8,3$  ng/ml en de “area under the plasma concentration time-curve” ( $AUC_{0-48}$ )  $2640 \pm 940$  ng·uur/ml.

Toceranib is in hoge mate eiwit-gebonden, tussen 91% en 93%. De absolute biologische beschikbaarheid van toceranib bij orale dosering van 3,25 mg/kg werd bepaald op 86%.

Er werd een lineaire farmacokinetiek waargenomen, ongeacht de wijze van toediening, bij doses tot 5 mg/kg, tweemaal daags toegediend. In een *in-vitro* studie werd toceranib bij honden en katten primair gemetaboliseerd naar het N-oxide derivaat. Er zijn geen *in vivo* gegevens met betrekking tot het lever metabolisme bij honden. Er werden *in vivo* geen verschillen in farmacokinetiek waargenomen tussen de geslachten. Na orale toediening van toceranib fosfaat wordt ongeveer 92% van het toegediende middel uitgescheiden in de feces en 7% in de urine.

## 5. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

### 5.1 Belangrijke onverenigbaarheden

Niet van toepassing.

### 5.2 Houdbaarheidstermijn

Houdbaarheid van het diergeneesmiddel in de verkoopverpakking: 3 jaar.

### 5.3 Bijzondere voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Dit diergeneesmiddel vereist geen bijzondere bewaarvoorschriften.

### 5.4 Aard en samenstelling van de primaire verpakking

Kartonnen doos met 20 filmomhulde tabletten in 4 aluminium-PVC kindveilige blister verpakkingen, elke blister bevat 5 filmomhulde tabletten.

Palladia filmomhulde tabletten zijn verkrijgbaar in sterktes van 10 mg, 15 mg en 50 mg.

### 5.5 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen van niet-gebruikte diergeneesmiddelen of afvalmateriaal voortkomend uit het gebruik van het diergeneesmiddel

Geneesmiddelen mogen niet verwijderd worden via afvalwater of huishoudelijk afval.

Maak gebruik van terugnameregelingen voor de verwijdering van ongebruikte diergeneesmiddelen of uit het gebruik van dergelijke middelen voortvloeiend afvalmateriaal in overeenstemming met de lokale voorschriften en nationale inzamelingsystemen die op het desbetreffende diergeneesmiddel van toepassing zijn.

## 6. NAAM VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Zoetis Belgium

**7. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING(EN) VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

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

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

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

**8. DATUM EERSTE VERGUNNINGVERLENING**

Datum van eerste vergunningverlening: 23/09/2009

**9. DATUM VAN DE LAATSTE HERZIENING VAN DE SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN**

**10. INDELING VAN HET DIERGENEESMIDDEL**

Diergeneesmiddel op voorschrift.

Gedetailleerde informatie over dit diergeneesmiddel is beschikbaar in de diergeneesmiddelendatabank van de Unie (<https://medicines.health.europa.eu/veterinary>).

**BIJLAGE II**

**OVERIGE VOORWAARDEN EN VEREISTEN TEN AANZIEN VAN DE VERGUNNING  
VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

Geen.

**BIJLAGE III**  
**ETIKETTERING EN BIJSLUITER**

## **A. ETIKETERING**

**GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD**

**KARTONNEN DOOS/TABLETTEN**

**1. NAAM VAN HET DIERGENEESMIDDEL**

Palladia 10 mg filmomhulde tabletten  
Palladia 15 mg filmomhulde tabletten  
Palladia 50 mg filmomhulde tabletten

**2. GEHALTE AAN WERKZA(A)M(E) BESTANDDE(E)L(EN)**

Elke tablet bevat 10 mg toceranib (als toceranib fosfaat)  
Elke tablet bevat 15 mg toceranib (als toceranib fosfaat)  
Elke tablet bevat 50 mg toceranib (als toceranib fosfaat)

**3. VERPAKKINGSGROOTTE**

20 filmomhulde tabletten

**4. DOELDIERSOORT(EN)**

Hond



**5. INDICATIES**

**6. TOEDIENINGSWEG(EN)**

Oraal gebruik.

**7. WACHTTIJD(EN)**

**8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

Exp. {mm/jjjj}

**9. BIJZONDERE BEWAARVOORSCHRIFTEN**

**10. VERMELDING “LEES VÓÓR GEBRUIK DE BIJSLUITER”**

Lees vóór gebruik de bijsluiters.

**11. VERMELDING “UITSLUITEND VOOR DIERGENEESKUNDIG GEBRUIK”**

Uitsluitend voor diergeneeskundig gebruik.

**12. VERMELDING “BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN BEWAREN”**

Buiten het zicht en bereik van kinderen bewaren.

**13. NAAM VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL  
BRENGEN**

Zoetis Belgium

**14. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING(EN) VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

EU/2/09/100/001

EU/2/09/100/002

EU/2/09/100/003

**15. PARTIJNUMMER**

Lot {nummer}



**MINIMALE GEGEVENS DIE OP KLEINE PRIMAIRE VERPAKKINGSEENHEDEN  
MOETEN WORDEN VERMELD**

**Alu/PVC/BLISTERS**

**1. NAAM VAN HET DIERGENEESMIDDEL**

Palladia 10 mg

Palladia 15 mg

Palladia 50 mg



**2. KWANTITATIEVE GEGEVENS OVER DE WERKZAME BESTANDDELEN**

10 mg toceranib

15 mg toceranib

50 mg toceranib

**3. PARTIJNUMMER**

Lot {nummer}

**4. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

Exp. {mm/jjjj}

## **B. BIJSLUITER**

## BIJSLUITER

### 1. Naam van het diergeneesmiddel

Palladia 10 mg filmomhulde tabletten voor honden  
Palladia 15 mg filmomhulde tabletten voor honden  
Palladia 50 mg filmomhulde tabletten voor honden

### 2. Samenstelling

#### Werkzaam bestanddeel:

Elke filmomhulde tablet bevat toceranib fosfaat, overeenkomend met 10 mg, 15 mg of 50 mg toceranib.

Palladia zijn ronde filmomhulde tabletten en hebben een gekleurd filmomhulsel om het risico op blootstelling te minimaliseren en te helpen bij het herkennen van de juiste tabletsterkte.

Palladia 10 mg: blauw  
Palladia 15 mg: oranje  
Palladia 50 mg: rood

### 3. Doeldiersoort(en)

Hond

### 4. Indicaties voor gebruik

Behandeling van niet-operabele, Patnaik graad II (intermediaire graad) of III (hoge graad), recidiverende mastceltumoren van de huid bij honden.

### 5. Contra-indicaties

Niet gebruiken bij drachtige of lacterende teven of bij honden die bedoeld zijn om mee te fokken.  
Niet gebruiken bij overgevoeligheid voor het werkzame bestanddeel of één van de hulpstoffen.  
Niet gebruiken bij honden, jonger dan 2 jaar of met een lichaamsgewicht van minder dan 3 kg.  
Niet gebruiken bij honden met gastro-intestinale bloedingen. Uw dierenarts zal u adviseren indien dit het geval is bij uw hond.

### 6. Speciale waarschuwingen

#### Speciale waarschuwingen:

Voor elke mastceltumor die te behandelen is door middel van een operatie, dient een operatie de eerste keuze van behandeling te zijn.

#### Speciale voorzorgsmaatregelen voor veilig gebruik bij de doeldiersoort(en):

De honden dienen zorgvuldig gecontroleerd te worden. Verlaging van de dosis en/of het onderbreken van de dosering kan nodig zijn om bijwerkingen te reguleren. De behandeling dient gedurende de eerste zes weken wekelijks opnieuw beoordeeld te worden en daarna elke zes weken of met intervallen die geschikt geacht worden door de dierenarts. Om deze controles uit te voeren, kan het nodig zijn dat uw dierenarts bloed- en urinemonsters bij uw hond moet afnemen.

- Stop onmiddellijk met Palladia en neem contact op met uw dierenarts als u een van de volgende veranderingen bij uw hond waarneemt:
  - ✓ Weigeren om te eten
  - ✓ Braken of waterige ontlasting (diarree), speciaal indien vaker dan tweemaal in 24 uur.
  - ✓ Zwarte teerachtige ontlasting
  - ✓ Helder rood bloed in braaksel of ontlasting
  - ✓ Onverklaarbare blauwe plekken of bloedingen
  - ✓ Of indien uw hond andere veranderingen vertoont waar u zich bezorgd over maakt

De behandeling dient blijvend gestaakt te worden als ernstige bijwerkingen zich opnieuw voordoen of aanwezig blijven ondanks een passende ondersteunende zorg en verlaging van de dosis.

#### Speciale voorzorgsmaatregelen te nemen door de persoon die het diergeneesmiddel aan de dieren toedient:

- Kinderen mogen niet in contact komen met Palladia. Houd kinderen weg van feces, urine of braaksel van behandelde honden.
- Indien u zwanger bent, dient u Palladia niet routinematig toe te dienen, als u er echter toch voor kiest om deze tabletten aan uw hond te geven, dient u bijzonder zorgvuldig te zijn en de onderstaande aanwijzingen voor gebruik op te volgen.
- Als Palladia per ongeluk door u of een gezinslid ingenomen is (ingeslikt dan wel opgegeten) dient onmiddellijk een arts te worden geraadpleegd. Het is belangrijk om de arts deze bijsluiter te laten zien. In geval van accidentele ingestie van Palladia kunt u maagklachten ervaren, waaronder braken en diarree.

De volgende aanwijzingen voor gebruik zullen helpen om de blootstelling aan het werkzaam bestanddeel van Palladia voor u en andere huisgenoten tot een minimum te beperken.

- Iedere huisgenoot die uw hond Palladia geeft, dient na het hanteren van de tabletten altijd de handen te wassen.
- Als u de tabletten hanteert:
  - ✓ De tabletten niet breken of fijnmaken.
  - ✓ De Palladia tabletten dienen nadat ze uit de blister genomen zijn onmiddellijk aan de hond toegediend te worden en dienen niet ergens gelaten te worden waar ze door kinderen opgepakt ofingeslikt zouden kunnen worden.
  - ✓ De blister altijd terugdoen in de kartonnen doos nadat er een tablet/tabletten uit genomen is/zijn.
  - ✓ Als de Palladia tablet verstopt is in voedsel, verzekert u zich er dan van dat uw hond de hele dosis opgegeten heeft. Dit zal het risico beperken dat kinderen of andere huisgenoten per ongeluk met Palladia in contact komen.

#### Dracht, lactatie of vruchtbaarheid:

Niet gebruiken bij drachtige of lacterende teven of bij honden die bedoeld zijn om mee te fokken (zie rubriek 5). Van andere verbindingen in deze anti-angiogenetische klasse van anti-neoplastische middelen is bekend dat ze een toename geven van embryo-sterfte en foetale afwijkingen. Daar angiogenese een kritiek onderdeel van de embryonale en foetale ontwikkeling is, zal te verwachten zijn dat remming van de angiogenese na toediening van Palladia zal resulteren in ongunstige gevolgen voor de drachtigheid van de teef.

#### Interactie met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie:

Er zijn enkele medicijnen die u niet aan uw hond dient te geven gedurende de behandeling omdat ze, als ze tegelijk gebruikt worden, ernstige bijwerkingen kunnen veroorzaken. Licht uw dierenarts in over alle medicijnen die u van plan bent aan uw hond toe te dienen, inclusief vrij-verkrijgbare diergeneesmiddelen.

Er zijn geen interactiestudies uitgevoerd met toceranib. Er is geen informatie beschikbaar met betrekking tot potentiële kruisresistentie met andere cytostatische diergeneesmiddelen.

Daar toceranib waarschijnlijk voor een groot gedeelte in de lever geëlimineerd wordt, dient de combinatie met andere substanties die remming van leverenzymen kunnen induceren met voorzichtigheid gebruikt te worden.

Het is niet bekend in hoeverre toceranib de eliminatie van andere substanties kan beïnvloeden.

Gebruik niet-steroïde anti-inflammatoire geneesmiddelen met voorzichtigheid in combinatie met Palladia, vanwege een verhoogd risico op gastro-intestinale ulceratie of perforatie.

#### Overdosering:

Verschuiven van overdosering werden waargenomen in een toxiciteitsstudie, uitgevoerd bij gezonde volwassen Beagles die behandeld werden met 2 mg/kg, 4 mg/kg of 6 mg toceranib/kg eenmaal per twee dagen gedurende 13 opeenvolgende weken zonder onderbreking van de dosering. Toceranib werd goed verdragen bij 2 mg/kg terwijl bijwerkingen werden waargenomen bij sommige honden die behandeld werden met 4 mg/kg.

De honden in de groep die om de dag 6 mg/kg kreeg, vertoonden de meeste bijwerkingen, waaronder een verminderde voedselopname en gewichtsverlies. Sporadisch voorkomende dosis-gerelateerde kreupelheid, stijfheid, zwakte en pijn in de ledematen verdwenen vanzelf zonder behandeling. Anemie en neutropenie en eosinopenie waren dosis-gerelateerd. Twee honden (6 mg/kg) werden na ongeveer 3 weken geëuthanaseerd in verband met klinische toxiciteit, samenhangend met de behandeling, begonnen met een verminderde voedselopname en melena en culminerend in anorexie, gewichtsverlies en hematochezie.

De organen die hoofdzakelijk het doelwit waren van de toxiciteit waren het maag-darmkanaal, het beenmerg, de gonaden en het musculo-skeletale stelsel.

In geval van bijwerkingen na overdosering dient de behandeling onderbroken te worden tot ze verdwenen zijn en daarna weer hervat te worden met de aanbevolen therapeutische dosis.

## 7. Bijwerkingen

Hond:

Zeer vaak (>1 dier/10 behandelde dieren):	Mild tot matig: Diarree, braken, bloed in de feces, hemorragische (bloederige) diarree, gastro- intestinale bloeding Anorexie, dehydratie, lethargie, gewichtsverlies Kreupelheid, musculoskeletale aandoening Dermatitis (huidontsteking), pruritus (jeuk) Verlaagd hematocriet (fractie van rode bloedcellen in het bloed), hypoalbuminemie (lage hoeveelheid eiwit in het bloed), verhoogd alanine aminotransferase (ALAT) (een leverenzym), neutropenie (lage hoeveelheid witte bloedcellen), trombocytopenie (lage hoeveelheid bloedplaatjes)
Vaak (1 tot 10 dieren/100 behandelde dieren):	Ernstig: Anorexie, dehydratie, pyrexie (koorts), gewichtsverlies, septikemie (bloedvergiftiging), lethargie Diarree, braken, bloed in de faeces, hemorragische (bloederige) diarree, gastro- intestinale bloeding, duodenumzweer, misselijkheid Necrose van de huid (schilfering en loslaten van de huid) Verlaagd hematocriet (fractie van rode bloedcellen in het bloed), verhoogd alanine aminotransferase (ALAT) (een leverenzym)  Mild tot matig: Gelokaliseerde pijn, algehele pijn, polydipsie (toegenomen dorst), pyrexie (koorts) Depigmentatie van de neus, verkleuring van de vacht, alopecia (haarverlies) Misselijkheid, flatulentie Tachypneu (snelle ademhaling) Urineweginfectie Verhoogd totaal bilirubine, verhoogd creatinine
Soms (1 tot 10 dieren/1.000 behandelde dieren):	Ernstig: Kreupelheid, musculoskeletale aandoening Circulatoire shock

Het melden van bijwerkingen is belangrijk. Op deze manier kan de veiligheid van een diergeneesmiddel voortdurend worden bewaakt. Indien u bijwerkingen vaststelt, zelfs wanneer die niet in deze bijsluiter worden vermeld, of u vermoedt dat het geneesmiddel niet heeft gewerkt, neem dan in eerste instantie contact op met uw dierenarts. U kunt bijwerkingen ook melden aan de houder van de vergunning voor het in de handel brengen met behulp van de contactgegevens aan het einde van deze bijsluiter of via uw nationale meldsysteem: {gegevens van het nationale systeem}.

## 8. Dosering voor elke diersoort, toedieningswijzen en toedieningswegen

Oraal gebruik.

De aanvangsdosis is ongeveer 3,25 mg toceranib/kg lichaamsgewicht, eens per twee dagen toegediend (zie doseringstabel aan het eind van de geprinte bijsluiter voor details).

De dosis die aan uw hond gegeven wordt, kan door uw dierenarts aangepast zijn om bijwerkingen te beheersen. Daarom dient de dosering dan ook gegeven te worden zoals die door uw dierenarts voorgeschreven is, zelfs als deze verschilt van de doseringstabel.

De toe te dienen dosis dient gebaseerd te zijn op veterinaire beoordelingen, die de eerste zes weken wekelijks uitgevoerd worden en daarna elke zes weken.

De duur van de behandeling is afhankelijk van de reactie op de behandeling. De behandeling dient voortgezet te worden als de aandoening stabiel is of als er een gedeeltelijke of volledige respons is, vooropgesteld dat het diergeneesmiddel voldoende goed getolereerd wordt. In geval van progressie van de tumor is het onwaarschijnlijk dat de behandeling succesvol zal zijn en dient deze herzien te worden.

#### **DOSERINGSTABEL: PALLADIA TABLETTEN - 3,25 mg/kg LICHAAMSGEWICHT**

Lichaamsgewicht van de hond (kg)	Aantal tabletten			
	10 mg (blauw)		15 mg (oranje)	50 mg (rood)
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

\* Het aantal tabletten dat nodig is voor honden van minder dan 5,0 kg of meer dan 63 kg lichaamsgewicht, dient berekend te worden op basis van het doseringsvoorschrift van 3,25 mg/kg.

#### **9. Aanwijzingen voor een juiste toediening**

De tabletten kunnen met of zonder voedsel toegediend worden.

De tabletten dienen in zijn geheel toegediend te worden en niet te worden gebroken of fijngemaakt.

Als de hond een gebroken tablet uitspuugt na kauwen, dient de tablet weggegooid te worden. Om tot

een correcte dosering te komen, kan het nodig zijn om tabletten van verschillende sterktes (“kleuren”) te combineren zoals aangegeven in de tabel.

Als er een dosis gemist is, dient de volgende dosis volgens voorschrift gegeven te worden. De dosis niet verhogen of verdubbelen. Neem contact op met uw dierenarts als er meer dan het voorgeschreven aantal tabletten gegeven is.

Honden dienen na het toedienen nauwkeurig geobserveerd te worden om er zeker van te zijn dat elke tablet doorgeslikt is.

#### **10. Wachtijd(en)**

Niet van toepassing.

#### **11. Bijzondere bewaarvoorschriften**

Buiten het zicht en bereik van kinderen bewaren.

Dit diergeneesmiddel vereist geen bijzondere bewaarvoorschriften.

Dit diergeneesmiddel niet gebruiken na de uiterste gebruiksdatum vermeld op de buitenverpakking na Exp.

#### **12. Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen**

Geneesmiddelen mogen niet verwijderd worden via afvalwater of huishoudelijk afval.

Maak gebruik van terugnameregelingen voor de verwijdering van ongebruikte diergeneesmiddelen of uit het gebruik van dergelijke middelen voortvloeiend afvalmateriaal in overeenstemming met de lokale voorschriften en nationale inzamelingssystemen die van toepassing zijn. Deze maatregelen dragen bij aan de bescherming van het milieu.

Vraag aan uw dierenarts of apotheker wat u met overtollige diergeneesmiddelen dient te doen.

#### **13. Indeling van het diergeneesmiddel**

Diergeneesmiddel op voorschrift.

#### **14. Nummers van de vergunningen voor het in de handel brengen en verpakkingsgrootten**

EU/2/09/100/001-003

Kartonnen doos met 20 filmomhulde tabletten in vier aluminium-PVC kindveilige blister verpakkingen, elke blister bevat 5 filmomhulde tabletten.

Palladia filmomhulde tabletten zijn verkrijgbaar in sterktes van 10 mg, 15 mg en 50 mg.

#### **15. Datum waarop de bijsluiter voor het laatst is herzien**

Gedetailleerde informatie over dit diergeneesmiddel is beschikbaar in de diergeneesmiddelendatabank van de Unie (<https://medicines.health.europa.eu/veterinary>).



## **16. Contactgegevens**

Houder van de vergunning voor het in de handel brengen en contactgegevens voor het melden van vermoedelijke bijwerkingen:

Zoetis Belgium  
Rue Laid Burniat 1  
1348 Louvain-La-Neuve  
België

### **België/Belgique/Belgien**

Tél/Tel: +32 (0) 800 99 189  
[pharmvig-belux@zoetis.com](mailto:pharmvig-belux@zoetis.com)

### **Република България**

Тел: +359 888 51 30 30  
[zoetisromania@zoetis.com](mailto:zoetisromania@zoetis.com)

### **Česká republika**

Tel: +420 257 101 111  
[infovet.cz@zoetis.com](mailto:infovet.cz@zoetis.com)

### **Danmark**

Tlf: +45 70 20 73 05  
[adr.scandinavia@zoetis.com](mailto:adr.scandinavia@zoetis.com)

### **Deutschland**

Tel: +49 30 2020 0049  
[tierarzneimittelsicherheit@zoetis.com](mailto:tierarzneimittelsicherheit@zoetis.com)

### **Eesti**

Tel: +370 610 05088  
[zoetis.estonia@zoetis.com](mailto:zoetis.estonia@zoetis.com)

### **Ελλάδα**

Τηλ: +30 210 6791900  
[infofr@zoetis.com](mailto:infofr@zoetis.com)

### **España**

Tel: +34 91 4191900  
[regulatory.spain@zoetis.com](mailto:regulatory.spain@zoetis.com)

### **France**

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

### **Hrvatska**

Tel: +385 1 6441 462  
[pv.westernbalkans@zoetis.com](mailto:pv.westernbalkans@zoetis.com)

### **Ireland**

Tel: +353 (0) 1 256 9800  
[pvsupportireland@zoetis.com](mailto:pvsupportireland@zoetis.com)

### **Ísland**

Sími: +354 540 8000  
[icepharma@icepharma.is](mailto:icepharma@icepharma.is)

### **Lietuva**

Tel: +370 610 05088  
[zoetis.lithuania@zoetis.com](mailto:zoetis.lithuania@zoetis.com)

### **Luxembourg/Luxemburg**

Tél/Tel: +32 (2) 746 80 11  
[pharmvig-belux@zoetis.com](mailto:pharmvig-belux@zoetis.com)

### **Magyarország**

Tel.: +36 1 224 5200  
[hungary.info@zoetis.com](mailto:hungary.info@zoetis.com)

### **Malta**

Tel: +356 21 465 797  
[info@agrimedltd.com](mailto:info@agrimedltd.com)

### **Nederland**

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

### **Norge**

Tlf: +47 23 29 86 80  
[adr.scandinavia@zoetis.com](mailto:adr.scandinavia@zoetis.com)

### **Österreich**

Tel: +43 (0)1 2701100 100  
[tierarzneimittelsicherheit@zoetis.com](mailto:tierarzneimittelsicherheit@zoetis.com)

### **Polska**

Tel.: +48 22 2234800  
[pv.poland@zoetis.com](mailto:pv.poland@zoetis.com)

### **Portugal**

Tel: +351 21 042 72 00  
[zoetis.portugal@zoetis.com](mailto:zoetis.portugal@zoetis.com)

### **România**

Tel: +40785019479  
[zoetisromania@zoetis.com](mailto:zoetisromania@zoetis.com)

### **Slovenija**

Tel: +385 1 6441 462  
[pv.westernbalkans@zoetis.com](mailto:pv.westernbalkans@zoetis.com)

### **Slovenská republika**

Tel: +420 257 101 111  
[infovet.cz@zoetis.com](mailto:infovet.cz@zoetis.com)

**Italia**

Tel: +39 06 3366 8111  
[farmacovigilanza.italia@zoetis.com](mailto:farmacovigilanza.italia@zoetis.com)

**Κύπρος**

Τηλ: +30 210 6791900  
[infoqr@zoetis.com](mailto:infoqr@zoetis.com)

**Latvija**

Tel: +370 610 05088  
[zoetis.latvia@zoetis.com](mailto:zoetis.latvia@zoetis.com)

**Suomi/Finland**

Puh/Tel: +358 10 336 7000  
[laaketurva@zoetis.com](mailto:laaketurva@zoetis.com)

**Sverige**

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

**United Kingdom (Northern Ireland)**

Tel: +353 (0) 1 256 9800  
[pvsupportireland@zoetis.com](mailto:pvsupportireland@zoetis.com)

**Fabrikant verantwoordelijk voor vrijgifte:**

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

**17. Overige informatie****Speciale informatie voor de dierenarts**

Resultaten van de klinische veldstudie, waarbij 151 behandelde en placebo-behandelde honden betrokken waren, toonden aan dat de klinische symptomen van de ziekte (mastceltumor) en de aan de behandeling gerelateerde bijwerkingen van zeer overeenkomstige aard waren.

- Er waren twee sterfgevallen waarbij er mogelijk een verband was met de behandeling. Bij de ene hond wezen pathologische bevindingen op vasculaire trombose met diffuse intravasale stolling (DIS) en pancreatitis. De andere hond stierf aan een maagperforatie.
- Er waren nog twee sterfgevallen, het verband met de behandeling kon echter niet vastgesteld worden.
- Twee honden kregen een neusbloeding die niet geassocieerd was met trombocytopenie. Een andere hond kreeg een neusbloeding met gelijktijdig diffuse intravasale stolling.
- Drie honden hadden epilepsie-achtige activiteit, verband met de behandeling kon echter niet vastgesteld worden.

De honden dienen zorgvuldig gecontroleerd te worden. Verlaging van de dosis en/of het onderbreken van de dosering kan nodig zijn om bijwerkingen te reguleren. De behandeling dient gedurende de eerste zes weken wekelijks opnieuw beoordeeld te worden en daarna elke zes weken of met intervallen die geschikt geacht worden door de dierenarts. Bij de evaluaties dienen de klinische symptomen die gemeld zijn door de eigenaar van het dier te worden beoordeeld.

Om de tabel voor het aanpassen van de dosering op de juiste manier te gebruiken, wordt aanbevolen om een complete bloedceltelling, serum chemie bepaling en urine analyse uit te voeren voor de aanvang van de behandeling en ongeveer een maand na het begin van de behandeling en vervolgens met intervallen van ongeveer zes weken of zoals bepaald door de dierenarts. De periodieke controle van de laboratoriumwaarden dient uitgevoerd te worden aan de hand van de klinische symptomen en de toestand van het dier en de resultaten van de laboratoriumwaarden bij eerdere bezoeken.

De veiligheid van Palladia werd geëvalueerd bij honden met een mastceltumor met het volgende:

- absolute neutrofielentelling >1500/microliter
- hematocriet >25%
- bloedplaatjestelling >75.000/microliter
- ALT of AST <3 x bovenste grens van de normaalwaarde
- Bilirubine <1,25 x bovenste grens van de normaalwaarde

- Creatinine <2,5 mg/dl
- Bloed ureum stikstof <1,5 x bovenste grens van de normaalwaarde

Palladia kan vasculaire dysfunctie veroorzaken die kan leiden tot oedeem en trombo-embolie, inclusief pulmonaire trombo-embolie. Staak de behandeling totdat de klinische verschijnselen en klinische pathologie genormaliseerd zijn. Voordat een operatie uitgevoerd wordt, dient de behandeling gedurende tenminste 3 dagen onderbroken te worden om zeker te zijn van vasculaire homeostase.

Als er een systemische mastocytose aanwezig is, dient een standaard preventieve behandeling ingesteld te worden (bv. H-1 en H-2 blokkers) voordat er met Palladia begonnen wordt, om een klinisch significante mastceldegranulatie en daaruit voortkomende potentieel ernstige systemische bijwerkingen te vermijden of te minimaliseren.

Palladia is geassocieerd met diarree of gastro-intestinale bloedingen die ernstig kunnen zijn en een directe behandeling vereisen. Onderbreking van de dosering en verlaging van de dosis kunnen nodig zijn, afhankelijk van de ernst van de klinische symptomen.

In zeldzame gevallen traden ernstige en soms fatale gastro-intestinale complicaties op, inclusief gastro-intestinale perforatie, bij honden die behandeld werden met Palladia. Indien de verdenking bestaat op gastro-intestinale ulceratie, al dan niet veroorzaakt door Palladia of door mastceltumordegranulatie, dient de toediening van Palladia gestaakt te worden en een passende behandeling ingesteld te worden.

Toceranib wordt gemetaboliseerd in de lever en aangezien studies betreffende de effecten bij nier- of leverbeschadiging ontbreken, dient het met voorzichtigheid gebruikt te worden bij honden met een leveraandoening.

De behandeling dient blijvend gestaakt te worden als ernstige bijwerkingen zich opnieuw voordoen of aanwezig blijven ondanks een passende ondersteunende zorg en verlaging van de dosis zoals beschreven in de onderstaande tabel.

<b>Aanpassing dosering, gebaseerd op klinische symptomen/pathologie</b>	
<b>Klinische symptomen/pathologie</b>	<b>Aanpassing dosering*</b>
<b>Anorexie</b>	
< 50% voedselopname $\geq 2$ dagen	Behandeling onderbreken en een verandering van dieet instellen $\pm$ ondersteunende behandeling totdat de voedselopname verbetert, daarna de dosis verlagen met 0,5 mg/kg.
<b>Diarree</b>	
<4 x waterige ontlasting/dag, < 2 dagen of zachte ontlasting	Dosering handhaven en ondersteunende behandeling instellen.
>4 x waterige ontlasting/dag, of $\geq 2$ dagen	Behandeling onderbreken tot ontlasting weer vorm heeft en ondersteunende behandeling instellen, daarna de dosis verlagen met 0,5 mg/kg.
<b>Gastro-intestinale bloeding</b>	
Vers bloed in de ontlasting of zwarte teerachtige ontlasting >2 dagen of vrij bloed of bloedstolsels in de ontlasting	Behandeling onderbreken en ondersteunende behandeling instellen tot alle klinische symptomen van bloed in de ontlasting opgelost zijn, daarna de dosis verlagen met 0,5 mg/kg.
<b>Hypoalbuminemie (albumine)</b>	
Albumine < 1,5 g/dl	Behandeling onderbreken totdat > 1,5 g/dl en klinische symptomen normaal, daarna de dosis verlagen met 0,5 mg/kg.
<b>Neutropenie (neutrofielen telling)</b>	
>1000/ $\mu$ l	Dosering handhaven
<1000/ $\mu$ l of koorts door neutropenie of infectie	Behandeling onderbreken tot >1000/ $\mu$ l en klinische symptomen normaal, daarna de dosis verlagen met 0,5 mg/kg.
<b>Anemie (hematocriet)</b>	
>26%	Dosering handhaven
$\leq 26\%$	Behandeling onderbreken tot >26%, daarna de dosis verlagen met 0,5 mg/kg.
<b>Hepatische Toxiciteit (ALT, AST)</b>	
>1x–3x bovenste grens van de normaalwaarde	Dosering handhaven; staak het gebruik van hepatotoxische middelen (indien deze gebruikt werden).
>3x bovenste grens van de normaalwaarde	Behandeling onderbreken tot $\leq 3x$ bovenste grens van de normaalwaarde, staak het gebruik van hepatotoxische middelen (indien deze gebruikt werden), daarna de dosis verlagen met 0,5 mg/kg.
<b>Renale toxiciteit (creatinine)</b>	
<1,25 x bovenste grens van de normaalwaarde	Dosering handhaven
$\geq 1,25$ x bovenste grens van de normaalwaarde	Behandeling onderbreken tot <1,25 x bovenste grens van de normaalwaarde, daarna de dosis verlagen met 0,5 mg/kg.
<b>Gelijktijdig anemie, azotemie, hypoalbuminemie en hyperfosfatemie</b>	
Behandeling 1 tot 2 weken onderbreken totdat de waarden verbeterd zijn en albumine > 2,5 g/dl, daarna de dosis verlagen met 0,5 mg/kg.	

\* Een verlaging van de dosis met 0,5 mg/kg is een verlaging van 3,25 mg/kg tot 2,75 mg/kg of van 2,75 mg/kg tot 2,25 mg/kg. De dosis mag niet < 2,2 mg/kg zijn.