

ANHANG I

ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES TIERARZNEIMITTELS

1. BEZEICHNUNG DES TIERARZNEIMITTELS

Palladia 10 mg Filmtabletten für Hunde
Palladia 15 mg Filmtabletten für Hunde
Palladia 50 mg Filmtabletten für Hunde

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Wirkstoff:

Eine Filmtablette enthält Toceranibphosphat entsprechend 10 mg, 15 mg oder 50 mg Toceranib.

Sonstige Bestandteile:

Qualitative Zusammensetzung sonstiger Bestandteile und anderer Bestandteile
Tablettenkern:
Laktose-Monohydrat
Mikrokristalline Cellulose
Magnesiumstearat
Hochdisperses Siliciumdioxid
Crospovidon
Tablettenüberzug:
Macrogol
Titandioxid (E 171)
Laktose-Monohydrat
Triacetin
Hypromellose
Palladia 10 mg Filmtabletten: Indigokarmin (E 132)
Palladia 15 mg Filmtabletten: Gelborange S (E 110) Eisen (III)-oxid (E 172)
Palladia 50 mg Filmtabletten: Eisen (III)-oxid (E 172) Talkum

Palladia 10 mg: Runde, blaue Tabletten
Palladia 15 mg: Runde, orangefarbene Tabletten
Palladia 50 mg: Runde, rote Tabletten

Jede Tablette ist mit der Stärke (10, 15 oder 50) auf einer Seite gekennzeichnet, die andere Seite ist ohne Prägung.

3. KLINISCHE ANGABEN

3.1 Zieltierart(en)

Hund

3.2 Anwendungsgebiete für jede Zieltierart

Behandlung von nicht resezierbaren rezidivierenden kutanen Mastzelltumoren des Grades II (mittelgradig) oder III (hochgradig) nach Patnaik bei Hunden.

3.3 Gegenanzeigen

Nicht anwenden bei trächtigen oder laktierenden Hündinnen oder bei Zuchttieren.

Nicht anwenden bei Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile.

Nicht anwenden bei Hunden, die jünger als 2 Jahre sind oder weniger als 3 kg wiegen.

Nicht anwenden bei Hunden mit gastrointestinalen Blutungen.

3.4 Besondere Warnhinweise

Bei jedem Mastzelltumor, der chirurgisch behandelbar ist, sollte die Resektion die Behandlung der Wahl sein.

3.5 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die sichere Anwendung bei den Zieltierarten

Die behandelten Hunde sollten sorgfältig überwacht werden. Zur Kontrolle von Nebenwirkungen muss die Dosis unter Umständen gesenkt und/ oder die Behandlung unterbrochen werden. Die Behandlung sollte in den ersten 6 Wochen wöchentlich und anschließend alle 6 Wochen oder in Abständen, die vom Tierarzt als geeignet angesehen werden, überprüft werden. Bei der Überprüfung sollten auch die vom Hundebesitzer beschriebenen klinischen Anzeichen bewertet werden.

Um die Tabelle zur Dosisanpassung korrekt anwenden zu können empfiehlt es sich, vor und etwa einen Monat nach Beginn der Behandlung ein großes Blutbild anzufertigen sowie eine blutchemische und eine Harnuntersuchung durchzuführen; anschließend sollten diese Untersuchungen in Abständen von etwa 6 Wochen oder wie vom Tierarzt festgelegt erfolgen. Die regelmäßige Überwachung der Laborwerte sollte im Zusammenhang mit den klinischen Krankheitszeichen, dem Zustand des Tieres sowie den Laborbefunden früherer Besuche erfolgen.

Die Verträglichkeit des Tierarzneimittels wurde bei Hunden mit Mastzelltumor, die die folgenden Laborwerte aufwiesen, untersucht:

- Absolute Neutrophilenzahl >1500/Mikroliter
- Hämatokrit >25%
- Thrombozytenzahl >75 000/Mikroliter
- ALT oder AST <3-fach des oberen Normwertes
- Bilirubin <1,25-fach des oberen Normwertes
- Kreatinin <2,5 mg/dl
- Blut-Harnstoff-Stickstoff <1,5-fach des oberen Normwertes

Das Tierarzneimittel kann eine vaskuläre Dysfunktion verursachen, die zu Ödemen und Thrombembolien einschließlich Thrombembolien der Lunge führen kann. Die Behandlung ist bis zur Normalisierung des klinischen Zustands und der Laborwerte zu unterbrechen. Die Behandlung ist mindestens 3 Tage vor einem chirurgischen Eingriff abzusetzen, um die Stabilität des Gefäßsystems zu gewährleisten.

Bei Vorliegen einer systemischen Mastozytose sind vor Beginn der Behandlung mit dem Tierarzneimittel die üblichen Vorsorgemaßnahmen zu treffen (z. B. H1- und H2-Blocker), um eine klinisch bedeutsame Mastzelldegranulation und damit verbundene möglicherweise schwerwiegende systemische Nebenwirkungen zu verhindern oder zu minimieren.

Unter Therapie mit dem Tierarzneimittel traten Fälle von Durchfall oder gastrointestinalen Blutungen auf. Diese können schwerwiegend sein und bedürfen einer sofortigen Behandlung. Je nach Schweregrad der klinischen Zeichen können Behandlungsunterbrechungen und Dosisreduktionen erforderlich sein.

In seltenen Fällen ist es bei mit dem Tierarzneimittel behandelten Hunden zu schwerwiegenden und teilweise tödlichen gastrointestinalen Komplikationen einschließlich gastrointestinaler Perforation gekommen (siehe Abschnitt 3.6). Bei Verdacht auf eine gastrointestinale Ulzeration ist unabhängig davon, ob diese durch das Tierarzneimittel oder eine Degranulation des Mastzelltumors verursacht wurde, die Verabreichung des Tierarzneimittels einzustellen und eine geeignete Behandlung einzuleiten.

Toceranib wird in der Leber metabolisiert und sollte in Anbetracht des Fehlens von Studien zu den Auswirkungen einer Nieren- oder Leberfunktionsstörung bei leberkranken Hunden mit Vorsicht angewendet werden.

Die Behandlung sollte dauerhaft beendet werden, wenn schwerwiegende Nebenwirkungen trotz geeigneter unterstützender Maßnahmen und einer wie in der folgenden Tabelle beschriebenen Dosisreduktion erneut auftreten oder anhalten.

Dosisanpassung auf Grundlage von klinischen Zeichen/Symptomen	
Klinische Zeichen/Symptome	Dosisanpassung*
Anorexie	
<50% Futtermittelaufnahme ≥ 2 Tage	Behandlung unterbrechen, Futter umstellen \pm unterstützende Maßnahmen ergreifen, bis sich die Futtermittelaufnahme bessert. Anschließend die Dosis um 0,5 mg/kg Körpergewicht reduzieren.
Diarrhoe	
<4-mal wässriger Kot/Tag über weniger als 2 Tage oder weicher Kot	Dosis beibehalten und unterstützende Maßnahmen ergreifen
>4-mal wässriger Kot/Tag oder über mindestens 2 Tage	Behandlung unterbrechen, bis geformter Kot abgesetzt wird und unterstützende Maßnahmen ergreifen. Anschließend die Dosis um 0,5 mg/kg Körpergewicht reduzieren.
Gastrointestinale Blutung	
Frisches Blut im Kot oder schwarzer, teerartiger Kot länger als >2 Tage oder deutlich sichtbare Beimischungen von Blut oder Blutgerinnseln im Kot	Behandlung unterbrechen und unterstützende Maßnahmen ergreifen, bis alle klinischen Zeichen von Blut im Kot verschwunden sind. Anschließend die Dosis um 0,5 mg/kg Körpergewicht reduzieren.
Hypoalbuminämie (Albumin)	
Albumin <1,5 g/dl	Behandlung unterbrechen, bis der Wert über 1,5 g/dl liegt und die klinischen Zeichen normal sind. Anschließend die Dosis um 0,5 mg/kg Körpergewicht reduzieren.
Neutropenie (Neutrophilenzahl)	
>1000/ μ l	Dosis beibehalten
≤ 1000 / μ l oder neutropenisches Fieber oder Infektion	Behandlung unterbrechen, bis der Wert über 1000/ μ l liegt und die klinischen Zeichen normal sind. Anschließend die Dosis um 0,5 mg/kg Körpergewicht reduzieren.
Anämie (Hämatokrit)	
>26%	Dosis beibehalten
$\leq 26\%$	Behandlung unterbrechen, bis der Wert über 26% liegt. Anschließend die Dosis um 0,5 mg/kg Körpergewicht reduzieren.
Hepatische Toxizität (ALT, AST)	
>1- 3-fach des oberen Normwertes	Dosis beibehalten; falls eingesetzt, sind hepatotoxische Arzneimittel abzusetzen.
>3-fach des oberen Normwertes	Behandlung unterbrechen, bis der Wert bei oder unter dem 3-Fachen des oberen Normwertes liegt, falls eingesetzt, sind hepatotoxische Arzneimittel abzusetzen. Anschließend die Dosis um 0,5 mg/kg Körpergewicht reduzieren.
Renale Toxizität (Kreatinin)	
<1,25-fach des oberen Normwertes	Dosis beibehalten
$\geq 1,25$ -fach des oberen Normwertes	Behandlung unterbrechen, bis der Wert unter dem 1,25-Fachen des oberen Normwertes liegt. Anschließend die Dosis um 0,5 mg/kg Körpergewicht reduzieren.
Gleichzeitig auftretende Anämie, Azotämie, Hypoalbuminämie und Hyperphosphatämie	
Behandlung für 1 bis 2 Wochen unterbrechen, bis die Werte sich gebessert haben und die Albuminkonzentration oberhalb von 2,5 g/dl liegt. Anschließend die Dosis um 0,5 mg/kg Körpergewicht reduzieren.	

*Eine Reduktion der Dosis um 0,5 mg/kg Körpergewicht entspricht einer Reduktion von 3,25 mg/kg Körpergewicht auf 2,75 mg/kg Körpergewicht oder von 2,75 mg/kg Körpergewicht auf 2,25 mg/kg Körpergewicht. Die Dosis sollte nicht weniger als 2,2 mg/kg Körpergewicht betragen.

Besondere Vorsichtsmaßnahmen für den Anwender

Das Tierarzneimittel kann die männliche und weibliche Fertilität und die embryonale/ fetale Entwicklung beeinträchtigen. Vermeiden Sie Hautkontakt mit den Tabletten sowie mit Kot, Urin und Erbrochenem von behandelten Hunden. Die Tabletten müssen ganz verabreicht werden und sollten nicht zerbrochen oder zermahlen werden. Wenn eine zerbrochene Tablette nach dem Kauen vom Hund ausgespuckt wird, sollte sie entsorgt werden. Hände nach der Anwendung des Tierarzneimittels und nach der Entsorgung von Erbrochenem, Urin und Kot von behandelten Hunden gründlich mit Wasser und Seife waschen.

Schwangere Frauen sollten das Tierarzneimittel gewöhnlich nicht verabreichen und den Kontakt mit Kot, Urin und Erbrochenem von behandelten Hunden sowie zerbrochenen oder feucht gewordenen Tabletten vermeiden.

Die Einnahme des Tierarzneimittels kann bei Kindern schädlich sein. Kinder dürfen nicht mit dem Tierarzneimittel in Kontakt kommen. Kinder von Kot, Urin oder Erbrochenem von behandelten Hunden fernhalten.

Bei versehentlicher Einnahme dieses Tierarzneimittels kann es zu gastrointestinalen Beschwerden wie Erbrechen oder Durchfall kommen. Bei versehentlicher Einnahme ist unverzüglich ein Arzt zu Rate zu ziehen und die Packungsbeilage oder das Etikett vorzuzeigen.

Besondere Vorsichtsmaßnahmen für den Umweltschutz:

Nicht zutreffend.

3.6 Nebenwirkungen

Hund:

Sehr häufig (> 1 Tier / 10 behandelte Tiere):	Leicht bis mittelschwer: Durchfall, Erbrechen, Blut im Kot, blutiger Durchfall, Blutung im Verdauungstrakt Anorexie, Dehydratation, Lethargie, Gewichtsverlust Lahmheit, muskuloskeletale Störung Dermatitis, Pruritus Verminderter Hämatokrit, Hypoalbuminämie, Erhöhung der Alanin-Aminotransferase (ALT), Neutropenie, Thrombozytopenie
Häufig (1 bis 10 Tiere / 100 behandelte Tiere):	Schwer: Anorexie, Dehydratation, Fieber, Gewichtsverlust, Septikämie, Lethargie Durchfall, Erbrechen, Blut im Kot, blutiger Durchfall, Blutung im Verdauungstrakt, Zwölffingerdarmgeschwür, Übelkeit Hautnekrose Verminderter Hämatokrit, Erhöhung der Alanin-Aminotransferase (ALT) Leicht bis mittelschwer: Lokaler Schmerz, diffuser Schmerz, Polydipsie, Fieber Nasale Depigmentierung, Veränderungen der Fellfarbe, Alopezie Übelkeit, Flatulenz Tachypnoe Harnwegsinfektion Erhöhtes totales Bilirubin, erhöhtes Kreatinin
Gelegentlich (1 bis 10 Tiere / 1 000 behandelte Tiere):	Schwer: Lahmheit, muskuloskeletale Störung Kreislaufschock

Die Ergebnisse der klinischen Feldstudie mit 151 Hunden, die mit dem Tierarzneimittel oder Placebo behandelt wurden, zeigten, dass die klinischen Zeichen der Erkrankung (Mastzelltumor) und die behandlungsbezogenen Nebenwirkungen sehr ähnlich sind.

- Es gab zwei Todesfälle, die möglicherweise behandlungsbedingt waren. Bei einem Hund ergaben die pathologischen Befunde eine Gefäßthrombose mit disseminierter intravaskulärer Koagulopathie (DIC) und Pankreatitis. Der andere Hund starb an den Folgen einer Magenperforation.
- Es gab zwei weitere Todesfälle; ein Zusammenhang mit der Behandlung konnte jedoch nicht festgestellt werden.
- Zwei Hunde entwickelten Nasenbluten, das nicht mit einer Thrombozytopenie verbunden war. Ein weiterer Hund entwickelte Nasenbluten bei gleichzeitig vorliegender disseminierter intravasaler Gerinnung.
- Drei Hunde hatten krampfanfallähnliche Reaktionen; ein Zusammenhang mit der Behandlung konnte jedoch nicht festgestellt werden.

Die Meldung von Nebenwirkungen ist wichtig. Sie ermöglicht die kontinuierliche Überwachung der Verträglichkeit eines Tierarzneimittels. Die Meldungen sind vorzugsweise durch einen Tierarzt über das nationale Meldesystem entweder an den Zulassungsinhaber oder die zuständige nationale Behörde zu senden. Die entsprechenden Kontaktdaten finden Sie in der Packungsbeilage.

3.7 Anwendung während der Trächtigkeit, Laktation oder der Legeperiode

Nicht anwenden bei trächtigen oder laktierenden Hündinnen oder bei Zuchttieren (siehe Abschnitt 3.3). Von anderen antiangiogen wirkenden Antineoplastika ist bekannt, dass sie erhöhte Embryoletalität und fetale Missbildungen verursachen. Da es sich bei der Angiogenese um einen kritischen Teil der embryonalen und fetalen Entwicklung handelt, ist damit zu rechnen, dass die nach Verabreichung des Tierarzneimittels eintretende Hemmung der Angiogenese zu unerwünschten Wirkungen auf die Trächtigkeit der Hündin führt.

3.8 Wechselwirkung mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Es wurden keine Wechselwirkungsstudien mit Toceranib durchgeführt. Es liegen keine Informationen zu möglichen Kreuzresistenzen mit anderen zytostatischen Arzneimitteln vor.

Da Toceranib wahrscheinlich weitestgehend durch Metabolisierung in der Leber eliminiert wird, sollte die Kombination mit anderen Substanzen, die in der Lage sind, die Aktivität der Leberenzyme zu induzieren oder zu hemmen, mit Vorsicht erfolgen.

Es ist nicht bekannt, in welchem Maß Toceranib die Elimination anderer Substanzen beeinflusst.

Aufgrund eines erhöhten Risikos für gastrointestinale Ulzeration oder Perforation ist bei der gleichzeitigen Anwendung des Tierarzneimittels und nichtsteroidalen Antiphlogistika Vorsicht geboten.

3.9 Art der Anwendung und Dosierung

Zum Eingeben.

Die Tabletten können mit oder ohne Futter verabreicht werden.

Die empfohlene Anfangsdosis beträgt 3,25 mg/kg Körpergewicht jeden zweiten Tag (Einzelheiten siehe Dosierungstabelle).

Die verabreichte Dosis sollte auf der Grundlage der tierärztlichen Untersuchungen festgelegt werden, die während der ersten 6 Behandlungswochen wöchentlich und anschließend alle 6 Wochen stattfinden sollten. Die Dauer der Behandlung richtet sich nach dem Ansprechen. Im Fall einer stabilen Erkrankung oder einer partiellen bzw. kompletten Remission sollte die Behandlung fortgesetzt werden, sofern das Arzneimittel ausreichend gut vertragen wird. Zeigt sich eine Tumorprogression, hat die Behandlung wenig Aussicht auf Erfolg und sollte überdacht werden.

DOSIERUNGSTABELLE: PALLADIA-TABLETTEN IN EINER DOSIERUNG VON 3,25 mg/kg KÖRPERGEWICHT

Körpergewicht des Hundes (kg)	Anzahl Tabletten				
	10 mg (blau)		15 mg (orange)		50 mg (rot)
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

* Die Anzahl der für Hunde mit einem Körpergewicht von unter 5,0 kg bzw. über 63 kg benötigten Tabletten ist auf Grundlage des Dosierungsregimes von 3,25 mg/kg zu berechnen.

Dosisanpassung/-reduzierung:

Um Nebenwirkungen zu kontrollieren, kann die Dosis auf 2,75 mg/kg Körpergewicht oder weiter auf 2,25 mg/kg Körpergewicht jeden zweiten Tag reduziert oder die Behandlung über einen Zeitraum von bis zu zwei Wochen unterbrochen werden (siehe Tabelle zur Dosisanpassung in Abschnitt 3.5).

3.10 Symptome einer Überdosierung (und gegebenenfalls Notfallmaßnahmen und Gegenmittel)

Zeichen von Überdosierung wurden in einer Toxizitätsstudie an gesunden erwachsenen Hunden beobachtet. Die Tiere erhielten in dieser Studie über einen Zeitraum von 13 aufeinanderfolgenden Wochen ohne Behandlungsunterbrechung jeden zweiten Tag eine Toceranib-Dosis von 2 mg/kg, 4 mg/kg oder 6 mg/kg Körpergewicht. Toceranib wurde in einer Dosierung von 2 mg/kg gut vertragen. Bei 4 mg/kg wurden bei einigen Hunden Nebenwirkungen beobachtet, so dass ein NOAEL nicht ermittelt werden konnte.

Bei den Hunden in der Gruppe mit 6 mg/kg jeden zweiten Tag traten die meisten unerwünschten Wirkungen auf, darunter verminderte Futtermittelaufnahme und Gewichtsabnahme. Vereinzelt auftretende dosisabhängige Lahmheit, Steifheit, Schwäche und Schmerzen in den Extremitäten klangen ohne Behandlung ab. Es traten dosisabhängige Anämie, Neutropenie und Eosinopenie auf. Zwei Hunde (6 mg/kg) wurden nach etwa 3 Wochen wegen behandlungsbedingter klinischer Toxizität euthanasiert,

die sich anfangs in Form von verminderter Futtermittelaufnahme und Meläna manifestierte und zu Anorexie, Gewichtsabnahme und Hämatochezie (Blut im Kot) führte.

Zielorgane der toxischen Wirkungen sind vor allem der Gastrointestinaltrakt, das Knochenmark, die Gonaden und der Bewegungsapparat.

Bei Auftreten von unerwünschten Ereignissen nach einer Überdosierung ist die Behandlung bis zum Abklingen abzusetzen und anschließend mit der empfohlenen therapeutischen Dosis wieder aufzunehmen. Hinweise zur Dosisanpassung siehe Abschnitte 3.4, 3.5 und 3.9.

3.11 Besondere Anwendungsbeschränkungen und besondere Anwendungsbedingungen, einschließlich Beschränkungen für die Anwendung von antimikrobiellen und antiparasitären Tierarzneimitteln, um das Risiko einer Resistenzentwicklung zu begrenzen

Nicht zutreffend.

3.12 Wartezeiten

Nicht zutreffend.

4. PHARMAKOLOGISCHE ANGABEN

4.1 ATCvet Code: QL01EX90.

4.2 Pharmakodynamik

Toceranib ist ein kleinmolekularer Multikinasehemmer mit direkter antineoplastischer und antiangiogener Wirkung. Toceranib hemmt selektiv die Tyrosinkinase-Aktivität verschiedener Vertreter der Familie der Rezeptortyrosinkinasen (RTK) mit Split-Kinase-Domäne, von denen einige für Tumorwachstum, pathologische Angiogenese und metastatische Progression eine Rolle spielen. In biochemischen und zellulären Assays hemmt Toceranib die Aktivität von Flk-1/KDR-Tyrosinkinase (vaskulärer endothelialer Wachstumsfaktor-Rezeptor, VEGFR2), Thrombozyten-Wachstumsfaktor-Rezeptor (PDGFR) und Stammzellfaktor-Rezeptor (c-Kit). Toceranib übt *in vitro* eine antiproliferative Wirkung auf Endothelzellen aus. Toceranib induziert bei Tumorzelllinien, die aktivierende Mutationen in der Split-Kinase-RTK c-Kit exprimieren, einen Stillstand des Zellzyklus mit nachfolgender Apoptose. Das Wachstum caniner Mastzelltumoren wird häufig durch eine aktivierende c-Kit-Mutation gesteuert.

Die Wirksamkeit und Verträglichkeit der oralen Anwendung von Tabletten des Tierarzneimittels zur Behandlung von Mastzelltumoren wurden in einer randomisierten, placebokontrollierten, doppelblinden, multizentrischen klinischen Feldstudie mit 151 Hunden mit rezidivierenden kutanen Mastzelltumoren des Grades II oder III nach Patnaik mit oder ohne Lymphknotenbefall evaluiert. Die Feldstudie umfasste eine 6-wöchige doppelblinde, placebokontrollierte Phase gefolgt von einer nicht verblindeten Phase, in der alle Hunde das Tierarzneimittel über einen Zeitraum von im Durchschnitt 144 Tagen erhielten.

Bei den Hunden, die das Tierarzneimittel erhielten, war im Vergleich zu Placebo (7,9%) eine signifikant höhere objektive Ansprechrate (37,2%) festzustellen. Nach 6 Wochen Behandlung wurden eine vollständige Remission bei 8,1% und eine partielle Remission bei 29,1% der mit dem Tierarzneimittel behandelten Hunde beobachtet. Auch hinsichtlich des sekundären Wirksamkeitseindpunkts, der Zeit bis zur Tumorprogression, war eine signifikante Überlegenheit des Tierarzneimittels gegenüber Placebo festzustellen. Die mediane Zeit bis zur Tumorprogression betrug bei den mit dem Tierarzneimittel behandelten Hunden 9 bis 10 Wochen und bei den Hunden, die Placebo erhielten, 3 Wochen.

Hunde mit Wildtyp c-Kit-Gen und die Hunde mit mutiertem c-Kit sprachen signifikant besser auf die Behandlung als auf das Placebo an.

4.3 Pharmakokinetik

Bei der Verabreichung einer Dosis von 3,25 mg Toceranib/kg Körpergewicht als Tablette zum Eingeben jeden zweiten Tag über einen Zeitraum von 2 Wochen (7 Gaben) wurden die folgenden pharmakokinetischen Parameter von Toceranib im Plasma gesunder Hunde dokumentiert: Eliminationshalbwertszeit ($t_{1/2}$) $17,2 \pm 3,9$ Stunden, Zeit bis zum Erreichen der maximalen Plasmakonzentration (t_{max}) etwa $6,2 \pm 2,6$ Stunden, maximale Plasmakonzentration (C_{max}) etwa 108 ± 41 ng/ml, minimale Plasmakonzentration (C_{min}) $18,7 \pm 8,3$ ng/ml und die Fläche unter der Plasmakonzentrations-Zeit-Kurve (AUC_{0-48}) 2640 ± 940 ng·h/ml.

Toceranib wird zwischen 91% und 93% hochgradig an Proteine gebunden. Die absolute Bioverfügbarkeit von Toceranib bei oraler Gabe von 3,25 mg/kg beträgt 86%.

Unabhängig von der Art der Verabreichung war bei Dosen von bis zu 5 mg/kg zweimal täglich eine lineare Pharmakokinetik zu beobachten. In einer *In-vitro*-Studie wurde Toceranib bei Hunden und Katzen hauptsächlich zu seinem N-Oxid-Derivat metabolisiert. Es liegen keine *In-vivo*-Daten zur hepatischen Metabolisierung bei Hunden vor. *In vivo* zeigten sich keine Geschlechtsunterschiede in der Pharmakokinetik. Nach oraler Verabreichung von Toceranibphosphat werden etwa 92% der verabreichten Dosis mit dem Kot und weitere 7% im Urin ausgeschieden.

5. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

5.1 Wesentliche Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

5.2 Dauer der Haltbarkeit

Haltbarkeit des Tierarzneimittels im unversehrten Behältnis: 3 Jahre.

5.3 Besondere Lagerungshinweise

Für dieses Tierarzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

5.4 Art und Beschaffenheit des Behältnisses

Karton mit 20 Filmtabletten in 4 kindergesicherten Alu-PVC-Blisterpackungen.
Jeder Blister enthält 5 Filmtabletten.

Palladia Filmtabletten sind in den Wirkstärken 10 mg, 15 mg und 50 mg erhältlich.

5.5 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Entsorgung nicht verwendeter Tierarzneimittel oder bei der Anwendung entstehender Abfälle

Arzneimittel sollten nicht über das Abwasser oder den Haushaltsabfall entsorgt werden.

Nutzen Sie Rücknahmesysteme für die Entsorgung nicht verwendeter Tierarzneimittel oder daraus entstandener Abfälle nach den örtlichen Vorschriften und die für das betreffende Tierarzneimittel geltenden nationalen Sammelsysteme.

6. NAME DES ZULASSUNGSINHABERS

Zoetis Belgium

7. ZULASSUNGSNUMMER(N)

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 DER ERTEILUNG DER ERSTZULASSUNG

Datum der Erstzulassung: 23/09/2009

9. DATUM DER LETZTEN ÜBERARBEITUNG DER ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

10. EINSTUFUNG VON TIERARZNEIMITTELN

Tierarzneimittel, das der Verschreibungspflicht unterliegt.

Detaillierte Angaben zu diesem Tierarzneimittel sind in der Produktdatenbank der Europäischen Union verfügbar (<https://medicines.health.europa.eu/veterinary>).

ANHANG II

SONSTIGE BEDINGUNGEN UND AUFLAGEN DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN

Keine.

ANHANG III
KENNZEICHNUNG UND PACKUNGSBEILAGE

A. KENNZEICHNUNG

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

Karton/Tabletten

1. BEZEICHNUNG DES TIERARZNEIMITTELS

Palladia 10 mg Filmtabletten
Palladia 15 mg Filmtabletten
Palladia 50 mg Filmtabletten

2. WIRKSTOFF(E)

Eine Tablette enthält 10 mg Toceranib (als Toceranibphosphat).
Eine Tablette enthält 15 mg Toceranib (als Toceranibphosphat).
Eine Tablette enthält 50 mg Toceranib (als Toceranibphosphat).

3. PACKUNGSGRÖSSE(N)

20 Filmtabletten.

4. ZIELTIERART(EN)

Hunde.



5. ANWENDUNGSGEBIETE

6. ARTEN DER ANWENDUNG

Zum Eingeben.

7. WARTEZEITEN

8. VERFALLDATUM

Exp. {MM/JJJJ}

9. BESONDERE LAGERUNGSHINWEISE

10. VERMERK „LESEN SIE VOR DER ANWENDUNG DIE PACKUNGSBEILAGE.“

Lesen Sie vor der Anwendung die Packungsbeilage.

11. VERMERK „NUR ZUR BEHANDLUNG VON TIEREN“

Nur zur Behandlung von Tieren.

12. KINDERWARNHINWEIS „ARZNEIMITTEL UNZUGÄNGLICH FÜR KINDER AUFBEWAHREN“

Arzneimittel unzugänglich für Kinder aufbewahren.

13. NAME DES ZULASSUNGSINHABERS

Zoetis Belgium

14. ZULASSUNGSNUMMERN

EU/2/09/100/001

EU/2/09/100/002

EU/2/09/100/003

15. CHARGENBEZEICHNUNG

Lot {Nummer}

MINDESTANGABEN AUF KLEINEN BEHÄLTNISSEN

Alu/PVC-Blister

1. BEZEICHNUNG DES TIERARZNEIMITTELS

Palladia 10 mg Tabletten

Palladia 15 mg Tabletten

Palladia 50 mg Tabletten



2. MENGENANGABEN ZU DEN WIRKSTOFFEN

10 mg Toceranib

15 mg Toceranib

50 mg Toceranib

3. CHARGENBEZEICHNUNG

Lot {Nummer}

4. VERFALLDATUM

Exp. {MM/JJJJ}

B. PACKUNGSBEILAGE

PACKUNGSBEILAGE

1. Bezeichnung des Tierarzneimittels

Palladia 10 mg Filmtabletten für Hunde
Palladia 15 mg Filmtabletten für Hunde
Palladia 50 mg Filmtabletten für Hunde

2. Zusammensetzung

Wirkstoff:

Eine Filmtablette enthält Toceranibphosphat entsprechend 10 mg, 15 mg oder 50 mg Toceranib.

Palladia Filmtabletten sind runde Filmtabletten und haben einen farbigen Überzug, um das Risiko, mit dem in den Tabletten enthaltenen Wirkstoff in Kontakt zu kommen, so gering wie möglich zu halten und dem Anwender zu helfen, die richtige Tablettenstärke zu finden:

Palladia 10 mg: blau.
Palladia 15 mg: orange.
Palladia 50 mg: rot.

3. Zieltierart(en)

Hunde.

4. Anwendungsgebiet(e)

Behandlung von nicht resezierbaren rezidivierenden kutanen Mastzelltumoren des Grades II (mittelgradig) oder III (hochgradig) nach Patnaik bei Hunden.

5. Gegenanzeigen

Nicht anwenden bei trächtigen oder säugenden Hündinnen oder Zuchttieren.
Nicht anwenden bei bekannter Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile.
Nicht anwenden bei Hunden, die jünger als 2 Jahre sind oder weniger als 3 kg wiegen.
Nicht anwenden bei Hunden mit Magenblutungen (Magen-Darm-Blutungen). Ihr Tierarzt wird Ihnen sagen, ob dies bei Ihrem Hund der Fall ist.

6. Besondere Warnhinweise

Besondere Warnhinweise:

Für alle Mastzelltumoren, die chirurgisch behandelt werden können, sollte die chirurgische Entfernung das Mittel der Wahl sein.

Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die sichere Anwendung bei den Zieltierarten:

Die behandelten Hunde sollten sorgfältig überwacht werden. Zur Kontrolle von Nebenwirkungen muss die Dosis unter Umständen gesenkt und / oder die Behandlung unterbrochen werden. Die Behandlung sollte in den ersten 6 Wochen wöchentlich und anschließend alle 6 Wochen oder in Abständen, die vom Tierarzt als geeignet angesehen werden, überprüft werden. Ihr Tierarzt muss unter Umständen Blut- und Urinproben bei Ihrem Hund entnehmen, um entsprechende Untersuchungen durchzuführen.

- Sie sollten die Behandlung mit dem Tierarzneimittel sofort beenden und Ihren Tierarzt informieren, wenn Sie eine der folgenden Veränderungen bei Ihrem Hund beobachten:
 - ✓ Verweigerung der Futtermittelaufnahme
 - ✓ Erbrechen und wässriger Kot (Durchfall), insbesondere, wenn häufiger als zweimal innerhalb von 24 Stunden
 - ✓ schwarzer, teerartiger Kot
 - ✓ leuchtendrotes Blut im Erbrochenem oder im Kot
 - ✓ unerklärliche Blutergüsse oder Blutungen
 - ✓ oder wenn Ihr Hund andere Veränderungen zeigt, die Sie beunruhigen.

Die Behandlung sollte dauerhaft beendet werden, wenn schwerwiegende Nebenwirkungen trotz geeigneter unterstützender Maßnahmen und einer Dosisreduktion erneut auftreten oder anhalten.

Besondere Vorsichtsmaßnahmen für den Anwender:

- Kinder dürfen nicht in Kontakt mit dem Tierarzneimittel kommen. Halten Sie Kinder von Kot, Urin oder Erbrochenem behandelter Hunde fern.
- Wenn Sie schwanger sind, sollten Sie das Tierarzneimittel generell nicht verabreichen; wenn Sie Ihrem Hund die Tabletten dennoch geben möchten, sollten Sie besonders vorsichtig sein und die untenstehenden Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung genau beachten.
- Falls das Tierarzneimittel versehentlich von Ihnen oder einem Familienmitglied eingenommen (verschluckt oder gegessen) wird, ist unverzüglich ärztliche Hilfe zu suchen. Es ist wichtig, dem behandelnden Arzt ein Exemplar dieser Packungsbeilage zu zeigen. Nach versehentlicher Einnahme des Tierarzneimittels kann es zu Magen-Darm-Beschwerden wie Erbrechen oder Durchfall kommen.

Die folgenden Vorsichtsmaßnahmen für die Handhabung tragen dazu bei, den Kontakt mit dem in dem Tierarzneimittel enthaltenen Wirkstoff für Sie und andere in Ihrem Haushalt lebende Personen möglichst gering zu halten:

- Jede Person, die das Tierarzneimittel an Ihren Hund verabreicht, sollte sich nach der Handhabung der Tabletten stets die Hände waschen.
- Beachten Sie bezüglich der Anwendung der Tabletten Folgendes:
 - ✓ Zerkleinern oder zermahlen Sie die Tabletten nicht.
 - ✓ Verabreichen Sie die Tabletten des Tierarzneimittels sofort nach der Entnahme aus dem Blisterstreifen. Lassen Sie die Tabletten nicht herumliegen, so dass ein Kind mit diesen in Berührung kommen oder diese schlucken könnte.
 - ✓ Legen Sie den Blisterstreifen nach Entnahme einer oder mehrerer Tabletten immer in die Packung zurück.
 - ✓ Wenn die Tabletten des Tierarzneimittels im Futter „versteckt“ werden, vergewissern Sie sich, dass der Hund die gesamte Dosis aufgenommen hat. Dies verringert die Gefahr, dass Kinder oder andere im Haushalt lebende Personen versehentlich in Kontakt mit dem Tierarzneimittel geraten.

Trächtigkeit, Laktation und Fortpflanzungsfähigkeit:

Nicht anwenden bei trächtigen oder laktierenden Hündinnen oder bei Zuchttieren (siehe Abschnitt 5). Von anderen antiangiogen wirkenden Antineoplastika ist bekannt, dass sie die embryonale Sterblichkeit erhöhen und vermehrt fetale Missbildungen verursachen. Da die Angiogenese große Bedeutung für die embryonale und fetale Entwicklung hat, muss damit gerechnet werden, dass ihre Hemmung nach Verabreichung des Tierarzneimittels zu unerwünschten Wirkungen auf die Trächtigkeit der Hündin führt.

Wechselwirkung mit anderen Arzneimitteln und andere Wechselwirkungen:

Es gibt einige Arzneimittel, die Sie Ihrem Hund während der Behandlung nicht verabreichen sollten, da sie zusammen schwerwiegende Nebenwirkungen hervorrufen können. Informieren Sie Ihren Tierarzt über alle Arzneimittel, einschließlich rezeptfreier Produkte, die Sie Ihrem Hund verabreichen möchten.

Es wurden keine Wechselwirkungsstudien mit Toceranib durchgeführt. Es liegen keine Informationen über mögliche Kreuzresistenzen mit anderen zytostatischen Arzneimitteln vor.

Da Toceranib wahrscheinlich weitestgehend durch Metabolisierung in der Leber eliminiert wird, sollte die Kombination mit anderen Substanzen, die in der Lage sind, Leberenzyme zu induzieren oder zu hemmen, mit Vorsicht erfolgen.

Es ist nicht bekannt, in welchem Maß Toceranib die Elimination anderer Substanzen beeinflusst.

Aufgrund eines erhöhten Risikos für gastrointestinale Ulzeration oder Perforation ist bei der gleichzeitigen Anwendung des Tierarzneimittels und nichtsteroidalen Antiphlogistika Vorsicht geboten.

Überdosierung:

Zeichen von Überdosierung wurden in einer Toxizitätsstudie an gesunden erwachsenen Hunden beobachtet. Die Tiere erhielten in dieser Studie über einen Zeitraum von 13 aufeinanderfolgenden Wochen ohne Behandlungsunterbrechung jeden zweiten Tag eine Toceranib-Dosis von 2 mg/kg, 4 mg/kg oder 6 mg/kg Körpergewicht. Toceranib wurde in einer Dosierung von 2 mg/kg gut vertragen, während bei einer Dosierung von 4 mg/kg bei einigen Hunden Nebenwirkungen beobachtet wurden.

Hunde in der Gruppe mit 6 mg/kg jeden zweiten Tag zeigten die meisten unerwünschten Reaktionen, darunter verminderte Futtermittelaufnahme und Gewichtsabnahme. Vereinzelt auftretende dosisabhängige Lahmheit, Steifheit, Schwäche und Schmerzen in den Extremitäten besserten sich ohne Behandlung. Es traten dosisabhängige Anämie, Neutropenie und Eosinopenie auf. Zwei Hunde (6 mg/kg) wurden nach etwa drei Wochen wegen behandlungsbedingter klinischer Toxizität euthanasiert, die mit verminderter Futtermittelaufnahme und Meläna begann und zu Anorexie, Gewichtsabnahme und Hämatochezie (Blut im Kot) führte.

Zielorgane der toxischen Wirkungen sind vor allem der Gastrointestinaltrakt, das Knochenmark, die Gonaden und der Bewegungsapparat.

Bei Auftreten von unerwünschten Reaktionen infolge hoher Dosierung ist die Behandlung bis zum Abklingen der Symptome abzusetzen und anschließend mit der empfohlenen therapeutischen Dosis wieder aufzunehmen.

7. Nebenwirkungen

Hunde:

Sehr häufig (> 1 Tier / 10 behandelte Tiere):	Leicht bis mittelschwer: Durchfall, Erbrechen, Blut im Kot, blutiger Durchfall, Blutung im Verdauungstrakt Anorexie, Dehydratation, Lethargie, Gewichtsverlust Lahmheit, muskuloskeletale Störung Dermatitis (Hautentzündung), Pruritus (Kratzen) Verminderter Hämatokrit (Anteil der roten Blutkörperchen im Blut), Hypoalbuminämie (verminderte Albuminkonzentration im Blut), Erhöhung der Alanin-Aminotransferase (ALT) (ein Leberenzym), Neutropenie (niedrige Werte weißer Blutkörperchen), Thrombozytopenie (niedrige Werte an Blutplättchen)
Häufig (1 bis 10 Tiere / 100 behandelte Tiere):	Schwer: Anorexie, Dehydratation, Fieber, Gewichtsverlust, Septikämie (Blutvergiftung), Lethargie Durchfall, Erbrechen, Blut im Kot, blutiger Durchfall, Blutung im Verdauungstrakt, Zwölffingerdarmgeschwür, Übelkeit Hautnekrose (Hautschuppung und Ablösung) Verminderter Hämatokrit (Anteil der roten Blutkörperchen im Blut). Erhöhung der Alanin-Aminotransferase (ALT) (ein Leberenzym) Leicht bis mittelschwer: Lokaler Schmerz, diffuser Schmerz, Polydipsie (gesteigerter Durst), Fieber Nasale Depigmentierung, Veränderungen der Fellfarbe, Alopezie (Haarverlust) Übelkeit, Flatulenz Tachypnoe (schnelles Atmen) Harnwegsinfektion Erhöhtes totales Bilirubin, erhöhtes Kreatinin
Gelegentlich (1 bis 10 Tiere / 1 000 behandelte Tiere):	Schwer: Lahmheit, muskuloskeletale Störung Kreislaufschock

Die Meldung von Nebenwirkungen ist wichtig. Sie ermöglicht die kontinuierliche Überwachung der Verträglichkeit eines Tierarzneimittels. Falls Sie Nebenwirkungen, insbesondere solche, die nicht in der Packungsbeilage aufgeführt sind, bei Ihrem Tier feststellen, oder falls Sie vermuten, dass das Tierarzneimittel nicht gewirkt hat, teilen Sie dies bitte zuerst Ihrem Tierarzt mit. Sie können Nebenwirkungen auch an den Zulassungsinhaber unter Verwendung der Kontaktdaten am Ende dieser Packungsbeilage oder über Ihr nationales Meldesystem {Details zum nationalen System} melden.

8. Dosierung für jede Tierart, Art und Dauer der Anwendung

Zum Eingeben.

Die Anfangsdosis beträgt 3,25 mg/kg Körpergewicht jeden zweiten Tag (Einzelheiten siehe Dosierungstabelle am Ende der gedruckten Packungsbeilage).

Ihr Tierarzt kann die Anzahl der Tabletten für Ihren Hund anpassen, um Nebenwirkungen zu kontrollieren. Verabreichen Sie deshalb immer die von Ihrem Tierarzt verordnete Dosis, auch wenn diese von den Angaben in der Dosierungstabelle abweicht.

Die verabreichte Dosis sollte auf der Grundlage der tierärztlichen Untersuchungen festgelegt werden, die während der ersten 6 Behandlungswochen wöchentlich und anschließend alle 6 Wochen stattfinden sollten.

Die Dauer der Behandlung richtet sich nach dem Ansprechen. Im Fall einer stabilen Erkrankung oder einem teilweisen bzw. vollständigen Rückgang des Tumors sollte die Behandlung fortgesetzt werden, sofern das Arzneimittel ausreichend gut vertragen wird. Zeigt sich ein Fortschreiten des Tumors, hat die Behandlung wenig Aussicht auf Erfolg und sollte überdacht werden.

DOSIERUNGSTABELLE: PALLADIA-TABLETTEN: 3,25 mg/kg KÖRPERGEWICHT

Körpergewicht des Hundes (kg)	Anzahl Tabletten				
	10 mg (blau)		15 mg (orange)		50 mg (rot)
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

* Die Anzahl der für Hunde mit einem Körpergewicht von unter 5,0 kg bzw. über 63 kg benötigten Tabletten ist auf Grundlage des Dosierungsregimes von 3,25 mg/kg zu berechnen.

9. Hinweise für die richtige Anwendung

Die Tabletten können mit oder ohne Futter verabreicht werden.

Die Tabletten müssen ganz verabreicht werden und sollten nicht geteilt, zerbrochen oder zermahlen werden. Wenn eine zerbrochene Tablette nach dem Kauen vom Hund ausgespuckt wird, sollte sie entsorgt werden. Zur Verabreichung der richtigen Dosis müssen möglicherweise Tabletten unterschiedlicher Stärken („Farben“) wie in der Tabelle beschrieben kombiniert werden.

Wenn eine Dosis versäumt wird, sollte die nächste fällige Dosis wie verordnet verabreicht werden. Sie dürfen die Dosis nicht erhöhen oder verdoppeln. Falls Sie mehr als die verordnete Anzahl an Tabletten verabreicht haben, wenden Sie sich an Ihren Tierarzt.

Die Hunde sind nach der Gabe aufmerksam zu beobachten, um sicherzustellen, dass alle Tabletten geschluckt wurden.

10. Wartezeiten

Nicht zutreffend.

11. Besondere Lagerungshinweise

Arzneimittel unzugänglich für Kinder aufbewahren.

Für dieses Tierarzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

Sie dürfen das Tierarzneimittel nach dem auf dem Karton angegebenen Verfalldatum nach "Exp." nicht mehr anwenden.

12. Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Entsorgung

Arzneimittel sollten nicht über das Abwasser oder den Haushaltsabfall entsorgt werden.

Nutzen Sie Rücknahmesysteme für die Entsorgung nicht verwendeter Tierarzneimittel oder daraus entstandener Abfälle nach den örtlichen Vorschriften und die für das betreffende Tierarzneimittel geltenden nationalen Sammelsysteme. Diese Maßnahmen dienen dem Umweltschutz.

Fragen Sie Ihren Tierarzt oder Apotheker, wie nicht mehr benötigte Arzneimittel zu entsorgen sind. Diese Maßnahmen dienen dem Umweltschutz.

13. Einstufung von Tierarzneimitteln

Tierarzneimittel, das der Verschreibungspflicht unterliegt.

14. Zulassungsnummern und Packungsgrößen

EU/2/09/100/001-003

Karton mit 20 Filmtabletten in 4 kindergesicherten Alu-PVC-Blisterpackungen. Jeder Blister enthält 5 Filmtabletten.

Palladia Filmtabletten sind in den Wirkstärken 10 mg, 15 mg und 50 mg erhältlich.

15. Datum der letzten Überarbeitung der Packungsbeilage

Detaillierte Angaben zu diesem Tierarzneimittel sind in der Produktdatenbank der Europäischen Union verfügbar (<https://medicines.health.europa.eu/veterinary>).

16. Kontaktangaben

Zulassungsinhaber und Kontaktdaten zur Meldung vermuteter Nebenwirkungen:

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

România
Tel: +40785019479
zoetisromania@zoetis.com

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

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

Italia

Tel: +39 06 3366 8111

farmacovigilanza.italia@zoetis.com**Κύπρος**

Τηλ: +30 210 6791900

infoqr@zoetis.com**Latvija**

Tel: +370 610 05088

zoetis.latvia@zoetis.com**Suomi/Finland**

Puh/Tel: +358 10 336 7000

laaketurva@zoetis.com**Sverige**

Tel: +46 (0) 76 760 0677

adr.scandinavia@zoetis.com**United Kingdom (Northern Ireland)**

Tel: +353 (0) 1 256 9800

pvsupportireland@zoetis.comFür die Chargenfreigabe verantwortlicher Hersteller:

Pfizer Italia s.r.l.

Località Marino del Tronto

63100 Ascoli Piceno (AP)

Italien

17. Weitere Informationen**Besondere Informationen für den Tierarzt**

Die Ergebnisse der klinischen Feldstudie mit 151 Hunden, die mit dem Tierarzneimittel oder Placebo behandelt wurden, zeigten, dass die klinischen Zeichen der Erkrankung (Mastzelltumor) und die behandlungsbezogenen Nebenwirkungen sehr ähnlich sind.

- Es gab zwei Todesfälle, die möglicherweise behandlungsbedingt waren. Bei einem Hund ergaben die pathologischen Befunde eine Gefäßthrombose mit disseminierter intravaskulärer Koagulopathie (DIC) und Pankreatitis. Der andere Hund starb an den Folgen einer Magenperforation.
- Es gab zwei weitere Todesfälle; ein Zusammenhang mit der Behandlung konnte jedoch nicht festgestellt werden.
- Zwei Hunde entwickelten Nasenbluten, das nicht mit einer Thrombozytopenie verbunden war. Ein weiterer Hund entwickelte Nasenbluten bei gleichzeitig vorliegender disseminierter intravasaler Gerinnung.
- Drei Hunde hatten krampfanfallähnliche Reaktionen; ein Zusammenhang mit der Behandlung konnte jedoch nicht festgestellt werden.

Die behandelten Hunde sollten sorgfältig überwacht werden. Zur Kontrolle von Nebenwirkungen muss die Dosis unter Umständen gesenkt und/ oder die Behandlung unterbrochen werden. Die Behandlung sollte in den ersten 6 Wochen wöchentlich und anschließend alle 6 Wochen oder in Abständen, die vom Tierarzt als geeignet angesehen werden, überprüft werden. Bei der Überprüfung sollten auch die vom Hundebesitzer beschriebenen klinischen Anzeichen bewertet werden.

Um die Tabelle zur Dosisanpassung korrekt anwenden zu können, empfiehlt es sich, vor und etwa einen Monat nach Beginn der Behandlung ein großes Blutbild anzufertigen sowie eine blutchemische und eine Harnuntersuchung durchzuführen; anschließend sollten diese Untersuchungen in Abständen von etwa 6 Wochen oder wie vom Tierarzt festgelegt erfolgen. Die regelmäßige Überwachung der Laborwerte sollte im Zusammenhang mit den klinischen Krankheitszeichen, dem Zustand des Tieres sowie den Laborbefunden früherer Besuche erfolgen.

Die Verträglichkeit des Tierarzneimittels wurde bei Hunden mit Mastzelltumor, die die folgenden Laborwerte aufwiesen, untersucht:

- Absolute Neutrophilenzahl >1500/Mikroliter
- Hämatokrit >25%
- Thrombozytenzahl >75 000/Mikroliter

- ALT oder AST <3-fach des oberen Normwertes
- Bilirubin <1,25-fach des oberen Normwertes
- Kreatinin <2,5 mg/dl
- Blut-Harnstoff-Stickstoff <1,5-fach des oberen Normwertes

Das Tierarzneimittel kann eine vaskuläre Dysfunktion verursachen, die zu Ödemen und Thromboembolien einschließlich Thromboembolien der Lunge führen kann. Die Behandlung ist bis zur Normalisierung des klinischen Zustands und der Laborwerte zu unterbrechen. Die Behandlung ist mindestens 3 Tage vor einem chirurgischen Eingriff abzusetzen, um die Stabilität des Gefäßsystems zu gewährleisten.

Bei Vorliegen einer systemischen Mastozytose sind vor Beginn der Behandlung mit dem Tierarzneimittel die üblichen Vorsorgemaßnahmen zu treffen (z. B. H1- und H2-Blocker), um eine klinisch bedeutsame Mastzelldegranulation und damit verbundene, möglicherweise schwerwiegende systemische Nebenwirkungen zu verhindern oder zu minimieren.

Unter Therapie mit dem Tierarzneimittel traten Fälle von Durchfall oder gastrointestinalen Blutungen auf. Diese können schwerwiegend sein und bedürfen einer sofortigen Behandlung. Je nach Schweregrad der klinischen Zeichen können Behandlungsunterbrechungen und Dosisreduktionen erforderlich sein.

In seltenen Fällen ist es bei mit dem Tierarzneimittel behandelten Hunden zu schwerwiegenden und teilweise tödlichen gastrointestinalen Komplikationen einschließlich gastrointestinaler Perforation gekommen. Bei Verdacht auf eine gastrointestinale Ulzeration ist unabhängig davon, ob diese durch das Tierarzneimittel oder eine Degranulation des Mastzelltumors verursacht wurde, die Verabreichung des Tierarzneimittels einzustellen und eine geeignete Behandlung einzuleiten.

Toceranib wird in der Leber metabolisiert und sollte in Anbetracht des Fehlens von Studien zu den Auswirkungen einer Nieren- oder Leberfunktionsstörung bei leberkranken Hunden mit Vorsicht angewendet werden.

Die Behandlung sollte dauerhaft beendet werden, wenn schwerwiegende Nebenwirkungen trotz geeigneter unterstützender Maßnahmen und einer wie in der folgenden Tabelle beschriebenen Dosisreduktion erneut auftreten oder anhalten.

Dosisanpassung auf Grundlage von klinischen Zeichen/Symptomen	
Klinische Zeichen / Symptome	Dosisanpassung*
Anorexie	
<50% Futtermittelaufnahme \geq 2 Tage	Behandlung unterbrechen, Futter umstellen \pm unterstützende Maßnahmen ergreifen, bis sich die Futtermittelaufnahme bessert. Anschließend die Dosis um 0,5 mg/kg Körpergewicht reduzieren.
Diarrhoe	
<4-mal wässriger Kot/Tag über weniger als 2 Tage oder weicher Kot	Dosis beibehalten und unterstützende Maßnahmen ergreifen
>4-mal wässriger Kot/Tag oder über mindestens 2 Tage	Behandlung unterbrechen, bis geformter Kot abgesetzt wird und unterstützende Maßnahmen ergreifen. Anschließend die Dosis um 0,5 mg/kg Körpergewicht reduzieren.
Gastrointestinale Blutung	
Frisches Blut im Kot oder schwarzer, teerartiger Kot länger als >2 Tage oder deutlich sichtbare Beimischungen von Blut oder Blutgerinnseln im Kot	Behandlung unterbrechen und unterstützende Maßnahmen ergreifen, bis alle klinischen Zeichen von Blut im Kot verschwunden sind. Anschließend die Dosis um 0,5 mg/kg Körpergewicht reduzieren.
Hypoalbuminämie (Albumin)	
Albumin <1,5 g/dl	Behandlung unterbrechen, bis der Wert über 1,5 g/dl liegt und die klinischen Zeichen normal sind. Anschließend die Dosis um 0,5 mg/kg Körpergewicht reduzieren.
Neutropenie (Neutrophilenzahl)	
>1000/ μ l	Dosis beibehalten
\leq 1000/ μ l oder neutropenisches Fieber oder Infektion	Behandlung unterbrechen, bis der Wert über 1000/ μ l liegt und die klinischen Zeichen normal sind. Anschließend die Dosis um 0,5 mg/kg Körpergewicht reduzieren.
Anämie (Hämatokrit)	
>26%	Dosis beibehalten
\leq 26%	Behandlung unterbrechen, bis der Wert über 26% liegt. Anschließend die Dosis um 0,5 mg/kg Körpergewicht reduzieren.
Hepatische Toxizität (ALT, AST)	
>1- –3-fach des oberen Normwertes	Dosis beibehalten; falls eingesetzt, sind hepatotoxische Arzneimittel abzusetzen.
>3-fach des oberen Normwertes	Behandlung unterbrechen, bis der Wert bei oder unter dem 3-fachen des oberen Normwertes liegt, falls eingesetzt, sind hepatotoxische Arzneimittel abzusetzen. Anschließend die Dosis um 0,5 mg/kg Körpergewicht reduzieren.
Renale Toxizität (Kreatinin)	
<1,25-fach des oberen Normwertes	Dosis beibehalten
\geq 1,25-fach des oberen Normwertes	Behandlung unterbrechen, bis der Wert unter dem 1,25-fachen des oberen Normwertes liegt. Anschließend die Dosis um 0,5 mg/kg Körpergewicht reduzieren.
Gleichzeitig auftretende Anämie, Azotämie, Hypoalbuminämie und Hyperphosphatämie	
Behandlung für 1 bis 2 Wochen unterbrechen, bis die Werte sich gebessert haben und die Albuminkonzentration oberhalb von 2,5 g/dl liegt. Anschließend die Dosis um 0,5 mg/kg Körpergewicht reduzieren.	

*Eine Reduktion der Dosis um 0,5 mg/kg Körpergewicht entspricht einer Reduktion von 3,25 mg/kg Körpergewicht auf 2,75 mg/kg Körpergewicht oder von 2,75 mg/kg Körpergewicht auf 2,25 mg/kg Körpergewicht. Die Dosis sollte nicht weniger als 2,2 mg/kg Körpergewicht betragen.