

1. BEZEICHNUNG DES TIERARZNEIMITTELS

Palladia 10 mg, 15 mg und 50 mg ad us. vet., Filmtabletten für Hunde

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

1 Filmtablette enthält:

Wirkstoff:

Toceranib 10 mg, 15 mg oder 50 mg (als Toceranibphosphat)

Sonstige Bestandteile:

Die vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile finden Sie unter Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Runde Filmtabletten zu

Toceranib (blauer Filmüberzug) 10 mg

Toceranib (oranger Filmüberzug) 15 mg

Toceranib (roter Filmüberzug) 50 mg

Jede Tablette ist auf einer Seite mit der Mengenangabe des Inhaltsstoffes Toceranib gekennzeichnet (10, 15 oder 50).

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Zieltierart(en)

Hunde.

4.2 Anwendungsgebiete unter Angabe der Zieltierart(en)

Antineoplastikum zur Therapie von Mastzelltumoren bei Hunden.

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

4.3 Gegenanzeigen

Nicht anwenden bei trächtigen oder laktierenden Hündinnen oder bei Zuchttieren.

Nicht anwenden bei bekannter Überempfindlichkeit gegenüber dem Wirkstoff oder einem 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.

4.4 Besondere Warnhinweise für jede Zieltierart



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

4.5 Besondere Warnhinweise für die Anwendung

Besondere Vorsichtsmassnahmen für die Anwendung bei Tieren

Die behandelten Hunde müssen 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 (vgl. Rubrik 4.9 Dosierung und Art der Anwendung) 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 von Palladia 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

Palladia 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 Palladia 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 Palladia 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 Palladia behandelten Hunden zu schwerwiegenden und teilweise tödlichen gastrointestinalen Komplikationen einschliesslich gastrointestinaler Perforation gekommen (vgl. Rubrik 4.6 Nebenwirkungen). Bei Verdacht auf eine gastrointestinale Ulzeration ist unabhängig davon, ob diese durch Palladia oder eine Degranulation des Mastzelltumors verursacht wurde, die Verabreichung von Palladia 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.

Der Tierbesitzer ist auf mögliche unerwünschte Wirkungen aufmerksam zu machen. Er soll die Behandlung mit Palladia sofort beenden und den Tierarzt aufsuchen, wenn eine der folgenden Änderungen beim Hund beobachtet werden:

- Verweigerung von Fressen
- Erbrechen und wässriger Kot (Durchfall), besonders wenn häufiger als 2-mal innerhalb von 24 Stunden
- Schwarzer, teerartiger Kot
- Leuchtendrotes Blut im Erbrochenem oder im Kot
- Unerklärliche Blutergüsse oder Blutungen
- Wenn der Hund andere Veränderungen zeigt, die den Besitzer beunruhigen.

Besondere Vorsichtsmassnahmen für die Anwenderin / den Anwender

Die Anwendung beim Menschen ist unzulässig. Palladia kann die männliche und weibliche Fertilität und die embryonale/ fetale Entwicklung beeinträchtigen.

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

Kinder dürfen nicht mit dem Tierarzneimittel in Kontakt kommen. Kinder von Kot, Urin, Speichel oder Erbrochenem von behandelten Hunden fernhalten.

Für die Verabreichung Schutzhandschuhe tragen. Vermeiden Sie Hautkontakt mit den Tabletten sowie mit Kot, Urin, Speichel und Erbrochenem von behandelten Hunden.

Hände nach der Anwendung des Tierarzneimittels und nach der Entsorgung von Erbrochenem, Urin und Kot von behandelten Hunden gründlich mit Wasser und Seife waschen.

Die Tabletten müssen ganz verabreicht werden und sollten nicht zerbrochen oder zermahlen werden. Wenn eine zerbrochene Tablette nach dem Kauen vom Hund ausgespuckt wird, soll sie entsorgt werden.

Verabreichen Sie die Palladia-Tabletten sofort nach der Entnahme aus dem Blisterstreifen. Lassen Sie die Tabletten nicht herumliegen, so dass kein Kind mit diesen in Berührung kommen oder diese schlucken könnte.

Geben Sie den Blisterstreifen nach Entnahme einer oder mehrerer Tabletten immer zurück in den Karton.



Wenn die Palladia-Tabletten 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 Palladia geraten.

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.

4.6 Nebenwirkungen (Häufigkeit und Schwere)

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

Sehr häufig (bei mehr als 1 von 10 behandelten Tieren)

Leicht bis mittelschwer:

- Durchfall, Neutropenie, Gewichtsabnahme, Blut im Kot bzw. blutiger Durchfall oder gastrointestinale Blutungen, Anorexie, Lethargie, Erbrechen, Lahmheit bzw. nicht näher bezeichnete Erkrankungen des Bewegungsapparates, Dehydratation, Dermatitis, Pruritus, Erhöhung der Alanin-Aminotransferase, Thrombozytopenie, verminderte Albuminkonzentration, verminderter Hämatokrit.

Häufig (bei mehr als 1, aber weniger als 10 von 100 behandelten Tieren)

Schwer:

- Erbrechen, Durchfall, Anorexie, Lethargie, Dehydratation, Fieber, Blut im Kot bzw. blutiger Durchfall oder gastrointestinale Blutungen, Zwölffingerdarmgeschwür, Übelkeit, Septikämie, Hautnekrose, Gewichtsabnahme, Erhöhung der Alanin-Aminotransferase, verminderter Hämatokrit.

Leicht bis mittelschwer:

- Lokalisierte oder diffuse Schmerzen, Übelkeit, Tachypnoe, Polydipsie, Flatulenz, Fieber, nasale Depigmentierung, Veränderungen der Fellfarbe, Alopezie, Erkrankung der Harnwege, erhöhtes Bilirubin, erhöhtes Kreatinin.

Gelegentlich (bei mehr als 1, aber weniger als 10 von 1000 behandelten Tieren)

- Schwerwiegende Lahmheiten.
- Schwerwiegender Kreislaufschock.
- Im Verlauf dieser Studie traten zwei möglicherweise arzneimittelbedingte Todesfälle auf. Der pathologische Befund zeigte bei einem dieser Hunde eine Gefäßthrombose mit disseminierter intravasaler Gerinnung (DIC) und eine 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 Angaben zur Häufigkeit von Nebenwirkungen sind folgendermassen definiert:

- Sehr häufig (mehr als 1 von 10 behandelten Tieren zeigen Nebenwirkungen)
- Häufig (mehr als 1 aber weniger als 10 von 100 behandelten Tieren)
- Gelegentlich (mehr als 1 aber weniger als 10 von 1000 behandelten Tieren)
- Selten (mehr als 1 aber weniger als 10 von 10 000 behandelten Tieren)
- Sehr selten (weniger als 1 von 10 000 behandelten Tieren, einschliesslich Einzelfallberichte).

Falls Nebenwirkungen auftreten, insbesondere solche die in dieser Rubrik nicht aufgeführt sind, melden Sie diese an vetvigilance@swissmedic.ch.

4.7 Anwendung während der Trächtigkeit, Laktation oder der Legeperiode

Nicht anwenden bei trächtigen oder laktierenden Hündinnen oder bei Zuchttieren (siehe Rubrik 4.3 Gegenanzeigen). 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 von Palladia eintretende Hemmung der Angiogenese zu unerwünschten Wirkungen auf die Trächtigkeit der Hündin führt.

4.8 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und andere 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. Insbesondere könnte die gleichzeitige Verabreichung mit anderen potenten CYP3A-Hemmern (z.B. Azole wie Ketoconazol, makrocyclische Laktone oder Makrolidantibiotika) resp. Substanzen mit starker Proteinbindung zu erhöhten Toceranib-Konzentrationen führen.

Es ist aber 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 von Palladia und nichtsteroidalen Antiphlogistika Vorsicht geboten.

4.9 Dosierung und Art der Anwendung

Nur zur oralen Anwendung.

Palladia kann mit oder ohne Futter verabreicht werden.

Die Behandlung sollte nur durch einen in der Tumorthherapie erfahrenen Tierarzt eingeleitet und überwacht werden.

Die empfohlene Anfangsdosis beträgt etwa 3.25 mg Toceranib/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 Toceranib/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 erforderliche Tablettenzahl für Hunde mit einem Gewicht von unter 5 kg oder über 63 kg ist auf Grundlage der Dosierung von 3.25 mg Toceranib/kg KGW zu berechnen.

Öffnen der Durchdrückpackung:

Abziehen der obersten Papierfolie entlang der perforierten Linie. Durchdrücken der Tablette durch die Aluminiumfolie.



Dosisanpassung/-reduzierung:

Um Nebenwirkungen zu kontrollieren, kann die Dosis auf 2.75 mg Toceranib/kg Körpergewicht oder weiter auf 2.25 mg Toceranib/kg Körpergewicht jeden zweiten Tag reduziert oder die Behandlung über einen Zeitraum von bis zu zwei Wochen unterbrochen werden.

Die Dosis sollte nicht weniger als 2.2 mg Toceranib/kg Körpergewicht betragen.

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 (weitere Hinweise vgl. auch Rubrik 4.5 Besondere Warnhinweise für die Anwendung, Überschrift «Besondere Vorsichtsmassnahmen für die Anwendung bei Tieren»).

Dosisanpassung* auf Grundlage von klinischen Zeichen/Symptomen

Anorexie

<50% Futteraufnahmen ≥ 2 Tage:

Behandlung unterbrechen, Futter umstellen $\pm$ unterstützende Massnahmen ergreifen, bis sich die Futteraufnahme 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 >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/mcl:

Dosis beibehalten.

≤ 1000 /mcl oder neutropenisches Fieber oder Infektion:

Behandlung unterbrechen, bis der Wert über 1000/mcl liegt und die klinischen Zeichen normal sind. Anschliessend die Dosis um 0.5 mg/kg Körpergewicht reduzieren.



Anämie (Hämatokrit)

>26%:

Dosis beibehalten.

≤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.

≥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.

4.10 Überdosierung (Symptome, Notfallmassnahmen, Gegenmittel), falls erforderlich

Zeichen von Überdosierung wurden in einer Toxizitätsstudie an gesunden erwachsenen Hunden beobachtet. Die Tiere erhielten in dieser Studie über einen Zeitraum von 13 aufeinander folgenden 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 Futteraufnahme 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 Futteraufnahme 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 (vgl. auch Rubrik 4.9 Dosierung und Art der Anwendung, Hinweise zur Dosisanpassung).

4.11 Wartezeit(en)

Nicht zutreffend.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

Pharmakotherapeutische Gruppe: Antineoplastische Wirkstoffe –Andere Proteinkinaseinhibitoren
ATCvet-Code: QL01EX90

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

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 Tumorstadium, pathologische Angiogenese und metastatische Progression eine Rolle spielen.

Aufgrund von biochemischen und zellulären Assays wird angenommen, dass Toceranib die Aktivität von Flk-1/KDR-Tyrosinkinase (vaskulärer endothelialer Wachstumsfaktor-Rezeptor, VEGFR2), Thrombozyten-Wachstumsfaktor-Rezeptor (PDGFR) und Stammzellfaktor-Rezeptor (c-Kit) hemmt. 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 Palladia-Tabletten 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 Palladia über einen Zeitraum von im Durchschnitt 144 Tagen erhielten. Bei den Hunden, die Palladia 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 Palladia behandelten Hunde beobachtet. Auch hinsichtlich des sekundären Wirksamkeitsendpunkts, der Zeit bis zur Tumorprogression, war eine signifikante Überlegenheit von Palladia gegenüber Placebo festzustellen.

Die mediane Zeit bis zur Tumorprogression betrug bei den mit Palladia 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.

5.2 Angaben zur 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 ± 3.9 Stunden, Zeit bis zum Erreichen der maximalen Plasmakonzentration (t_{max}) etwa 6.2 ± 2.6 Stunden, maximale Plasmakonzentration (C_{max}) etwa 108 ± 41 ng/ml, minimale Plasmakonzentration (C_{min}) 18.7 ± 8.3 ng/ml und die Fläche unter der Plasmakonzentrations-Zeit-Kurve (AUC_{0-48}) 2640 ± 940 ng $\times$ 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.

5.3 Umweltverträglichkeit

Keine Angaben.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Verzeichnis der sonstigen Bestandteile

Tablettenkern:

Laktose-Monohydrat

Mikrokristalline Cellulose

Magnesiumstearat

Hochdisperses Siliziumdioxid

Crospovidon

Tablettenüberzug:



Palladia 10 mg Filmtabletten:

Makrogol, Titandioxid (E 171), Laktose-Monohydrat, Triacetin, Hypromellose, Indigokarmin (E 132).

Palladia 15 mg Filmtabletten:

Makrogol, Titandioxid (E 171), Laktose-Monohydrat, Triacetin, Hypromellose, Gelborange S (E 110), Eisen (III)-oxid (E 172).

Palladia 50 mg Filmtabletten:

Makrogol, Titandioxid (E 171), Laktose-Monohydrat, Triacetin, Hypromellose, Talkum, Eisen (III)-oxid (E 172).

6.2 Wesentliche Inkompatibilitäten

Keine bekannt.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

Haltbarkeit des Tierarzneimittels im unversehrten Behältnis: 3 Jahre

Nach Ablauf des auf der Packung mit "EXP" angegebenen Verfalldatums nicht mehr verwenden.

6.4 Besondere Lagerungshinweise

Bei Raumtemperatur (15 - 25°C) lagern.

Ausserhalb der Reich- und Sichtweite von Kindern aufbewahren.

6.5 Art und Beschaffenheit des Behältnisses

Karton mit vier kindergesicherten Alu-PVC-Blisterpackungen.

Ein Blister enthält 5 Filmtabletten.

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

6.6 Besondere Vorsichtsmassnahmen für die Entsorgung nicht verwendeter Tierarzneimittel oder bei der Anwendung entstehender Abfälle

Nicht aufgebrauchte Tierarzneimittel sind vorzugsweise bei Schadstoffsammelstellen abzugeben. Bei gemeinsamer Entsorgung mit dem Hausmüll ist sicherzustellen, dass kein missbräuchlicher Zugriff auf diese Abfälle erfolgen kann. Tierarzneimittel dürfen nicht mit dem Abwasser bzw. über die Kanalisation entsorgt werden.

7. ZULASSUNGSINHABERIN

Zoetis Schweiz GmbH

Rue de la Jeunesse 2



8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

Swissmedic 60121 -01 Palladia 10 mg

Swissmedic 60121 -02 Palladia 15 mg

Swissmedic 60121 -03 Palladia 50 mg

Abgabekategorie B: Abgabe auf tierärztliche Verschreibung

Nur für den Vertrieb im Ausland bestimmt.

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ERSTZULASSUNG / ERNEUERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erstzulassung: 09.07.2010

Datum der letzten Erneuerung: 23.01.2020

10. STAND DER INFORMATION

28.04.2020

VERBOT DES VERKAUFS, DER ABGABE UND / ODER DER ANWENDUNG

Nicht zutreffend.

