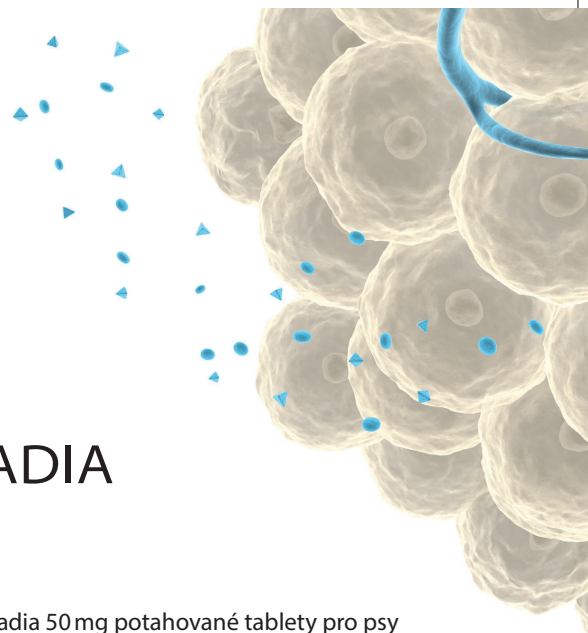




SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU PALLADIA

1. NÁZEV VETERINÁRNÍHO LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

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

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ Léčivá látka:

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

Excipients: Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Potahované tablety.

Palladia 10 mg: Okrouhlé, modře zabarvené tablety. Palladia 15 mg: Okrouhlé, oranžově zabarvené tablety. Palladia 50 mg: Okrouhlé, červeně zabarvené tablety. Každá tableta je označená silou (10, 15 nebo 50) na jedné straně, druhá strana je bez označení.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Cílové druhy zvířat

Psi.

4.2 Indikace s upřesněním pro cílový druh zvířat

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

4.3 Kontraindikace

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

4.4 Zvláštní upozornění pro každý cílový druh

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

4.5 Zvláštní opatření pro použití

Zvláštní opatření pro použití u zvířat

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

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

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

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

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

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

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

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

Tokeranib se metabolizuje v játrech a kvůli absenci jakýchkoliv studií účinku při poškození ledvin nebo jater by se měl používat obezřetně u psů s onemocněním jater. Léčbu trvale přerušit, pokud se vážné nežádoucí účinky opakují nebo přetrvávají navzdory vhodné podpůrné péči a snížení dávky, jak je uvedeno v následující tabulce.

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

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

Dávka by neměla být < 2,2 mg/kg.

Zvláštní opatření určené osobám, které podávají veterinární léčivý přípravek zvířatům

Palladia může poškodit plodnost mužů a žen a embrya/fetální vývoj. Vyhněte se kontaktu kůže s tabletami, výkaly, močí a zvratky léčených psů. Tablety se musí podat celé a neměly by se dělit nebo drtit. Pokud je rozdělená tableta odmítnuta psem po žvýkání, měla by se zlikvidovat. Po manipulaci s lékem a odstraňování zvratků, moče nebo výkalů léčených psů důkladně umýt ruce mýdlem a vodou. Těhotné ženy by neměly přípravek Palladia rutinně podávat, měly by se vyhnout kontaktu s výkaly, močí a zvratky léčených psů a rozdělenými nebo navlhčenými tabletami Palladia. Pozření přípravku Palladia může být škodlivé pro děti. Děti nesmí přijít do styku s přípravkem. Udržujte děti od výkalů, močí a zvratků léčených psů. V případě náhodného požití tohoto přípravku se mohou vyskytnout gastrointestinální těžkosti, jako je zvracení a průjem. V případě náhodného požití vyhledejte ihned lékařskou pomoc a ukažte příbalovou informaci nebo etiketu praktickému lékaři.

4.6 Nežádoucí účinky (frekvence a závažnost)

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

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

Mírné až střední:

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

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

Vážné:

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

Mírné až střední:

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

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

- Těžká kulhání/muskuloskeletální poruchy
- Těžký oběhový šok
- Vyskytly se dva úhyny, které možná souvisely s léčbou. Patologické nálezy odhalily u jednoho psa vaskulární trombózu s diseminovanou intravaskulární koagulopatií (DIC) a pankreatitidou. Druhý pes uhynul následkem perforace žaludku.
- Vyskytla se další dvě úmrtí, u kterých se nedá určit souvislost s léčbou.

- U dvou psů se rozvinulo krvácení z nosu, které nebylo spojeno s trombocytopenií. U dalšího psa se rozvinulo krvácení z nosu se současnou diseminovanou intravaskulární koagulopatií.
- Tři psi měli projevy podobné záchvatům, u kterých se nedá určit souvislost s léčbou.

4.7 Použití v průběhu březosti, laktace nebo snášky

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

4.8 Interakce s dalšími léčivými přípravky a další formy interakce

Nebyly provedeny žádné studie interakcí s tokeranibem. Nejsou dostupné informace týkající se možné zkřížené rezistence s jinými cytostatiky. Protože tokeranib se pravděpodobně do značné míry metabolizuje v játrech, používat obezřetně v kombinaci s jinými látkami schopnými indukovat nebo inhibovat jaterní enzymy. Není známo, v jakém rozsahu může tokeranib ovlivnit eliminaci jiných látek. Z důvodu zvýšeného rizika gastrointestinální ulcerace nebo perforace je třeba používat nesteroidní protizánětlivé léky v kombinaci s přípravkem Palladia obezřetně.

4.9 Podávané množství a způsob podání

Perorální podání. Tablety podávat s jídlem nebo bez jídla. Doporučená počáteční dávka je 3,25 mg/kg živé hmotnosti, podána každý druhý den (viz Dávkovací tabulka). Podaná dávka by měla být založena na zhodnocení veterinárního lékaře provedeném týdně během prvních šesti týdnů a následně každých šest týdnů. Délka léčby závisí na odpovědi na léčbu. Léčba by měla pokračovat v případě stabilního onemocnění nebo částečné nebo kompletní odezvy, za předpokladu, že přípravek je dostatečně dobře tolerován. V případě progresu nádoru je pravděpodobné, že léčba nebude úspěšná a měla by se přehodnotit.

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

Hmotnost psa (kg)	Počet tablet				
	10 mg (modrá)		15 mg (oranžová)		50 mg (červená)
5,0* – 5,3			1		
5,4 – 6,9	2				
7,0 – 8,4	1	plus	1		
8,5 – 10,0			2		
10,1 – 11,5	2	plus	1		
11,6 – 13,0	1	plus	2		
13,1 – 14,6			3		
14,7 – 16,1					1
16,2 – 17,6	1	plus	3		
17,7 – 19,2	1			plus	1
19,3 – 20,7			1	plus	1
20,8 – 23,0	2			plus	1
23,1 – 26,9			2	plus	1
27,0 – 29,9			3	plus	1
30,0 – 32,3					2
32,4 – 34,6	1			plus	2
34,7 – 36,1			1	plus	2
36,2 – 38,4	2			plus	2
38,5 – 43,0			2	plus	2
43,1 – 47,6					3
47,7 – 49,9	1			plus	3
50,0 – 51,5			1	plus	3
51,6 – 53,8	2			plus	3
53,9 – 58,4			2	plus	3
58,5 – 63,0*					4

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

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

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

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

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

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

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

4.11 Ochranná(é) lhůta(y)

Není určeno pro potravinová zvířata.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

Farmakoterapeutická skupina: antineoplastické látky – jiné inhibitory proteinkinázy. ATCvet kód: QL01EX90

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

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

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

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

5.2 Farmakokinetické údaje

Při režimu 3,25 mg tokeranibu/kg živé hmotnosti podané perorálně tabletou každý druhý den během 2 týdnů (7 dávek) byly zaznamenány následující farmakokinetické parametry tokeranibu v plazmě u zdravých beaglů: poločas eliminace ($t_{1/2}$) $17,2 \pm 3,9$ hodin, čas pro dosažení maximální koncentrace v plazmě (T_{max}) přibližně $6,2 \pm 2,6$ hodin, maximální koncentrace v plazmě (C_{max}) přibližně 108 ± 41 ng/ml, minimální koncentrace v plazmě (C_{min}) $18,7 \pm 8,3$ ng/ml a plocha křivkou závislosti času a plazmatické koncentrace (AUC_{0-48}) 2640 ± 940 ng·h/ml. Tokeranib je silně vázán na proteiny mezi 91% a 93%. Celková biologická dostupnost tokeranibu u perorální dávky 3,25 mg/kg byla stanovena na 86%. Lineární farmakokinetika byla viditelná bez ohledu na způsob podání u dávek do 5 mg/kg podávaných dvakrát denně. V *in-vitro* studii byl u psů a koček tokeranib primárně metabolizován na N-oxid derivát. Nejsou dostupné žádné *in vivo* údaje o metabolismu v játrech psů. Rozdíly ve farmakokinetice mezi pohlavími nebyly pozorovány *in-vivo*. Po perorálním podání tokeranib fosfátu je přibližně 92% podaného léku vyloučeno stolicí a dalších 7% se vylučuje močí.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Jádro tablety: Monohydrát laktózy, Mikrokrystalická celulóza, Stearan hořečnatý, Koloidní bezvodý oxid křemičitý, Krospovidon

Potahová vrstva: Palladia 10 mg tablety: Makrogol, oxid titaničitý (E171), monohydrát laktózy, triacetin, hypromelóza, indigokarmín (E132)

Palladia 15 mg tablety: Makrogol, oxid titaničitý (E171), monohydrát laktózy, triacetin, hypromelóza, Oranžová žluť (E110), červený oxid železitý (E172)

Palladia 50 mg tablety: Makrogol, oxid titaničitý (E171), monohydrát laktózy, triacetin, hypromelóza, mastek, červený oxid železitý (E172)

6.2 Hlavní inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

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

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Tento veterinární léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky pro uchovávání.

6.5 Druh a složení vnitřního obalu

Kartonová skládáčka obsahuje čtyři hliník-PVC blistry se zabezpečením proti neoprávněné manipulaci dětmi. Každý blister obsahuje 5 potahovaných tablet. Palladia potahované tablety jsou dostupné v síle 10 mg, 15 mg a 50 mg.

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

Všechny nepoužité veterinární léčivé přípravky nebo odpad, který pochází z tohoto přípravku, musí být likvidován podle místních právních předpisů.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)

EU/2/09/100/001 (10 mg tablety) EU/2/09/100/002 (15 mg tablety) EU/2/09/100/003 (50 mg tablety)

9. DATUM REGISTRACE/ PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum registrace: 23/09/2009

Datum posledního prodloužení: 31/07/2014

10. DATUM REVIZE TEXTU

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

ZÁKAZ PRODEJE, VÝDEJE A/NEBO POUŽITÍ

Neuplatňuje se.

