

**ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ Ι**  
**ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΙΟΝΤΟΣ**

## **1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΚΤΗΝΙΑΤΡΙΚΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΙΟΝΤΟΣ**

Palladia 10 mg, επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία για σκύλους  
Palladia 15 mg, επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία για σκύλους  
Palladia 50 mg, επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία για σκύλους

## **2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ**

### **Δραστικό συστατικό:**

Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει toceranib phosphate ισοδύναμο με 10 mg, 15 mg ή 50 mg toceranib.

### **Έκδοχα:**

Βλ. τον πλήρη κατάλογο εκδόχων στο κεφάλαιο 6.1.

## **3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ**

Επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία.

Palladia 10 mg: Στρογγυλού σχήματος δισκία, μπλε χρώματος  
Palladia 15 mg: Στρογγυλού σχήματος δισκία, πορτοκαλί χρώματος  
Palladia 50 mg: Στρογγυλού σχήματος δισκία, κόκκινου χρώματος

Σε κάθε δισκίο αναγράφεται η περιεκτικότητα (10, 15 ή 50) στη μία πλευρά, η άλλη πλευρά είναι κενή.

## **4. ΚΛΙΝΙΚΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ**

### **4.1 Είδη ζώων**

Σκύλοι

### **4.2 Θεραπευτικές ενδείξεις προσδιορίζοντας τα είδη ζώων**

Για την θεραπεία μη χειρουργικά εξαιρέσιμων, υποτροπιάζοντων δερματικών μαστοκυτωμάτων σταδίου II (μετρίου βαθμού κακοήθειας) ή III (υψηλού βαθμού κακοήθειας), κατά Patnaik σε σκύλους.

### **4.3 Αντενδείξεις**

Να μη χρησιμοποιείται σε έγκυα ή θηλυκά σκυλιά σε περίοδο γαλουχίας, ή σε σκύλους που προορίζονται για αναπαραγωγή.

Να μη χρησιμοποιείται στις περιπτώσεις υπερευαισθησίας στο δραστικό συστατικό ή σε κάποιο από τα έκδοχα.

Να μη χρησιμοποιείται σε σκύλους ηλικίας μικρότερης των 2 ετών ή με σωματικό βάρος μικρότερο των 3 kg.

Να μη χρησιμοποιείται σε σκύλους με αιμορραγία του γαστρεντερικού σωλήνα.

### **4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις για κάθε είδος ζώου**

Για κάθε μαστοκύτωμα που θεραπεύεται χειρουργικά, η χειρουργική επέμβαση θα πρέπει να είναι η πρώτη επιλογή θεραπείας.

## 4.5 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη χρήση

### Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη χρήση σε ζώα

Οι σκύλοι θα πρέπει να παρακολουθούνται προσεκτικά. Εάν χρειασθεί, η δόση μπορεί να μειωθεί ή/και να διακοπεί η χορήγηση του φαρμάκου, για την αντιμετώπιση των ανεπιθύμητων ενεργειών. Η πορεία της θεραπείας θα πρέπει να αξιολογείται κάθε εβδομάδα κατά τις πρώτες έξι εβδομάδες και, στη συνέχεια, κάθε έξι εβδομάδες ή στην προτεινόμενη από τον κτηνίατρο συχνότητα. Στην αξιολόγηση της θεραπείας περιλαμβάνεται και η εκτίμηση του ιδιοκτήτη για την εξέλιξη της κλινικής πορείας του ζώου.

Για την ορθή χρήση του δοσολογικού πίνακα, συνιστάται η διενέργεια γενικής εξέτασης αίματος, βιοχημικών εξετάσεων στον ορό του αίματος και η ανάλυση των ούρων πριν από την έναρξη της θεραπείας και περίπου ένα μήνα μετά. Στη συνέχεια, οι εξετάσεις πρέπει να επαναλαμβάνονται κάθε έξι περίπου εβδομάδες ή σύμφωνα με τις οδηγίες του κτηνιάτρου. Ο περιοδικός εργαστηριακός έλεγχος βασίζεται στην κλινική κατάσταση του ζώου και στις εργαστηριακές διαταραχές που παρατηρήθηκαν σε προηγούμενες φάσεις της θεραπείας.

Η ασφάλεια του Palladia εκτιμήθηκε σε σκύλους με μαστοκύττωμα σύμφωνα με τα ακόλουθα:

- Απόλυτος αριθμός ουδετερόφιλων >1500/μl
- Αιματοκρίτης >25%
- Αριθμός αιμοπεταλίων >75.000/μl
- ALT ή AST <3 φορές το ανώτατο φυσιολογικό όριο
- Χολερυθρίνη <1,25 φορές το ανώτατο φυσιολογικό όριο
- Κρεατινίνη <2,5 mg/dL
- Αζωτο ουρίας <1,5 φορές το ανώτατο φυσιολογικό όριο

Το Palladia μπορεί να προκαλέσει αγγειακή δυσλειτουργία με πιθανή εμφάνιση οιδήματος, και θρομβοεμβολής, συμπεριλαμβανομένης αυτής του πνεύμονα. Η θεραπεία πρέπει να διακόπτεται έως την κλινική και εργαστηριακή βελτίωση του ζώου. Πριν από τη διενέργεια χειρουργικής επέμβασης, η θεραπεία πρέπει να διακόπτεται για τουλάχιστον 3 ημέρες για την ομαλοποίηση της αγγειακής λειτουργίας.

Αν παρατηρηθεί συστηματική μαστοκύτωση, θα πρέπει να χορηγηθεί προληπτική θεραπεία (π.χ. αναστολείς των H-1 και H-2 υποδοχέων) πριν από την έναρξη χορήγησης του Palladia για να αποφευχθεί ή να ελαχιστοποιηθεί η αποκοκκίωση των μαστοκυττάρων και οι επακόλουθες δυνητικά σοβαρές συστηματικές ανεπιθύμητες ενέργειες.

Το Palladia έχει συνδεθεί με διάρροια ή γαστροεντερική αιμορραγία, η οποία μπορεί να είναι σοβαρή και απαιτεί άμεση θεραπεία. Οι διακοπές της θεραπείας και οι μειώσεις στις δόσεις, μπορεί να είναι αναγκαίες, εξαρτώμενες από τη σοβαρότητα των κλινικών συμπτωμάτων.

Σε σπάνιες περιπτώσεις, έχουν παρατηρηθεί σοβαρές και μερικές φορές θανατηφόρες γαστρεντερικές επιπλοκές, συμπεριλαμβανομένης της διάτρησης του γαστρεντερικού σωλήνα σε σκύλους που υποβάλλονται στη θεραπευτική αγωγή με Palladia (βλέπε παράγραφο 4.6). Σε περίπτωση υποψίας έλκους του γαστρεντερικού σωλήνα, ανεξάρτητα εάν οφείλεται ή όχι στο Palladia ή στην αποκοκκίωση των μαστοκυττάρων, επιβάλλεται η άμεση διακοπή της χορήγησης του Palladia και η εφαρμογή της κατάλληλης θεραπευτικής αγωγής.

Η toceranib, μεταβολίζεται στο ήπαρ και λόγω απουσίας μελετών σχετικών με την επίδραση του φαρμάκου στην νεφρική και ηπατική λειτουργία, θα πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή σε ηπατοπαθείς σκύλους.

Η θεραπεία θα πρέπει να διακόπτεται οριστικά εάν οι παρενέργειες του φαρμάκου επανεμφανίζονται ή εμμένουν, παρά την κατάλληλη υποστηρικτική θεραπεία και τη μείωση της δόσης όπως περιγράφεται στον ακόλουθο πίνακα.

<b>Ρύθμιση Δοσολογίας με βάση την Κλινική/Εργαστηριακή εικόνα</b>	
<b>Κλινική/Εργαστηριακή Εικόνα</b>	<b>Ρύθμιση Δοσολογίας*</b>
<b>Ανορεξία</b>	
<50% πρόσληψη τροφής για $\geq 2$ ημέρες	Διακοπή της θεραπείας και λήψη διαιτητικών μέτρων $\pm$ υποστηρικτική φροντίδα έως ότου βελτιωθεί η πρόσληψη τροφής, κατόπιν μείωση της δόσης κατά 0,5 mg/kg
<b>Διάρροια</b>	
<4 υδαρείς κενώσεις/ ημέρα για <2 ημέρες ή μαλακά κόπρανα	Διατήρηση του ίδιου δοσολογικού σχήματος και χορήγηση υποστηρικτικής αγωγής
>4 υδαρείς κενώσεις / ημέρα ή $\geq 2$ ημέρες	Διακοπή της θεραπείας μέχρι την εμφάνιση σχηματισμένων κοπράνων και χορήγηση υποστηρικτικής αγωγής, μετά μείωση της δόσης κατά 0,5 mg/kg
<b>Γαστρεντερική αιμορραγία</b>	
Φρέσκο αίμα στα κόπρανα ή μέλαινα για >2 ημέρες ή καθαρή αιμοραγία ή πήγματα αίματος στα κόπρανα	Διακοπή της θεραπείας και χορήγηση υποστηρικτικής αγωγής μέχρι την υποχώρηση όλων των κλινικών συμπτωμάτων της αιμορραγίας στα κόπρανα, κατόπιν μείωση της δόσης κατά 0,5 mg/kg
<b>Υπολευκωματιναιμία (λευκωματίνη)</b>	
Λευκωματίνες <1,5 g/dl	Διακοπή της θεραπείας έως την επίτευξη συγκέντρωσης >1,5 g/dl και την κλινική βελτίωση, κατόπιν μείωση της δόσης κατά 0,5 mg/kg
<b>Ουδετεροπενία (αριθμός ουδετερόφιλων)</b>	
>1000/ $\mu$ l	Διατήρηση του ίδιου δοσολογικού σχήματος
$\leq 1000$ / $\mu$ l ή πυρετός οφειλόμενος στην ουδετεροπενία ή λοίμωξη	Διακοπή της θεραπείας έως την επίτευξη αριθμού ουδετερόφιλων >1000/ $\mu$ l και την κλινική βελτίωση, κατόπιν μείωση της δόσης κατά 0,5 mg/kg
<b>Αναιμία ( αιματοκρίτης)</b>	
>26%	Διατήρηση του ίδιου δοσολογικού σχήματος
$\leq 26\%$	Διακοπή της θεραπείας έως την επίτευξη τιμής αιματοκρίτη >26%, κατόπιν μείωση της δόσης κατά 0,5 mg/kg
<b>Ηπατοτοξικότητα (ALT, AST)</b>	
>1X – 3X πάνω από το ανώτερο φυσιολογικό όριο	Διατήρηση του ίδιου δοσολογικού σχήματος. Διακοπή συγχορηγούμενων δυνητικά ηπατοτοξικών φαρμάκων
>3X πάνω από το ανώτερο φυσιολογικό όριο	Διακοπή της θεραπείας έως επίτευξη τιμών $\leq 3X$ πάνω από το φυσιολογικό όριο και διακοπή συγχορηγούμενων ηπατοτοξικών φαρμάκων. Κατόπιν μείωση της δόσης κατά 0,5 mg/kg
<b>Νεφροτοξικότητα (κρεατινίνη)</b>	
<1,25 X πάνω από το ανώτερο φυσιολογικό όριο	Διατήρηση του ίδιου δοσολογικού σχήματος
$\geq 1,25 X$ πάνω από το ανώτερο φυσιολογικό όριο	Διακοπή της θεραπείας έως την επίτευξη τιμής <1,25 X πάνω από το φυσιολογικό όριο, κατόπιν μείωση της δόσης κατά 0,5 mg/kg
<b>Ταυτόχρονη αναιμία, αζωθαιμία, υπολευκωματιναιμία και υπερφωσφαταιμία</b>	
Διακοπή της θεραπείας για 1-2 εβδομάδες μέχρι την εργαστηριακή βελτίωση και την επίτευξη συγκέντρωσης λευκωματίνης >2,5 g/dl, κατόπιν μείωση της δόσης κατά 0,5 mg/kg	

\*Η μείωση της δόσης κατά 0,5 mg/kg σημαίνει μείωση από 3,25 mg/kg σε 2,75 mg/kg ή από 2,75 mg/kg στο 2,25 mg/kg. Η δόση δεν θα πρέπει να είναι <2,2 mg/kg.

## Ιδιαίτερες προφυλάξεις που πρέπει να λαμβάνονται από το άτομο που χορηγεί το φαρμακευτικό προϊόν σε ζώα

Το Palladia μπορεί να προκαλέσει υπογονιμότητα στους άνδρες και στις γυναίκες και να επηρεάσει δυσμενώς την εμβρυική / νεογνική ανάπτυξη. Θα πρέπει να αποφεύγεται η επαφή του δέρματος με τα δισκία, τα κόπρανα, τα ούρα και τον έμετο των σκύλων που βρίσκονται υπό θεραπεία.

Τα δισκία πρέπει να χορηγούνται ολόκληρα και δεν θα πρέπει να θραύονται ή να κονιοποιούνται. Εάν ένα σπασμένο δισκίο απορριφθεί από το σκύλο κατά την μάζηση, θα πρέπει να πετάγεται. Συνιστάται το επιμελές πλύσιμο των χεριών με σαπούνι και νερό μετά τον χειρισμό του προϊόντος και την απόρριψή του εμέτου, των ούρων ή των κοπράνων των υπό θεραπεία ζώων.

Οι κυοφορούσες γυναίκες κανονικά θα πρέπει να αποφεύγουν τη χορήγηση του Palladia, την επαφή με κόπρανα, ούρα και έμετο από σκύλους που βρίσκονται υπό θεραπεία, καθώς και τα σπασμένα ή βρεγμένα δισκία Palladia.

Η κατάποση του Palladia μπορεί να είναι επιβλαβής για τα παιδιά. Τα παιδιά δεν θα πρέπει να έρχονται σε επαφή με το προϊόν, τα κόπρανα, τα ούρα ή τον έμετο που προέρχονται από σκύλους που βρίσκονται υπό θεραπεία.

Η τυχαία κατάποση του φαρμάκου μπορεί να προκαλέσει έμετο ή διάρροια. Στην περίπτωση κατάποσης εξ ατυχήματος, αναζητήστε ιατρική συμβουλή άμεσα και δείξτε το φύλλο οδηγιών χρήσης ή την ετικέτα στον ιατρό.

### **4.6 Ανεπιθύμητες ενέργειες (συχνότητα και σοβαρότητα)**

Τα αποτελέσματα από μια κλινική μελέτη πεδίου στην οποία συμμετείχαν 151 σκύλοι που έλαβαν πραγματική και εικονική θεραπεία, έδειξαν ότι τα κλινικά συμπτώματα και οι παρενέργειες οι σχετιζόμενες με το θεραπευτικό σχήμα είναι παρόμοια.

#### Πολύ συχνή (περισσότερο από 1 στα 10 υπό θεραπεία ζώα παρουσιάζουν ανεπιθύμητες ενέργειες)

Ήπιας έως μέτριας σοβαρότητας:

- Διάρροια, ουδετεροπενία, απώλεια βάρους, αίμα στα κόπρανα/αιμορραγική διάρροια/γαστρεντερική αιμορραγία, ανορεξία, λήθαργος, έμετος, χωλότητα/μυοσκελετικές διαταραχές, αφυδάτωση, δερματίτιδα, κνησμός, αύξηση αλανινικής αμινοτρανσφεράσης, θρομβοκυτταροπενία, υπολευκωματιναιμία, μειωμένος αιματοκρίτης.

#### Συχνή (περισσότερο από 1 αλλά λιγότερο από 10 ζώα στα 100 υπό θεραπεία ζώα)

Σοβαρές:

- Έμετος, διάρροια, ανορεξία, λήθαργος, αφυδάτωση, πυρετός, αίμα στα κόπρανα/αιμορραγική διάρροια/γαστροεντερική αιμορραγία, δωδεκαδακτυλικό έλκος, ναυτία, σηψαιμία, νέκρωση του δέρματος, απώλεια βάρους, αύξηση αλανινικής αμινοτρανσφεράσης, μειωμένος αιματοκρίτης.

Ήπιας έως μέτριας σοβαρότητας:

- Εντοπισμένο ή γενικευμένο άλγος, ναυτία, ταχύπνοια, πολυδιψία, μετεωρισμός, πυρεξία, αποχρωματισμός του ακρορινίου, αλλαγές στο χρώμα του τριχώματος, αλωπεκία, λοιμώξεις του ουροποιητικού, υπερχολερυθριναιμία, υπερκρεατιναιμία.

#### Μη συνηθισμένη (περισσότερο από 1 αλλά λιγότερο από 10 ζώα στα 1000 υπό θεραπεία ζώα)

- Σοβαρή χωλότητα/μυοσκελετικές διαταραχές
- Σοβαρή κυκλοφορική καταπληξία
- Έχουν καταγραφεί δύο θάνατοι με πιθανή συσχέτιση με τη θεραπεία. Στον ένα σκύλο διαπιστώθηκε ιστολογικά αγγειακή θρόμβωση, διάχυτη ενδοαγγειακή πήξη ( DIC ) και παγκρεατίτιδα. Ο άλλος σκύλος πέθανε λόγω διάτρησης του στομάχου.

- Επιπλέον, σε δύο ακόμα θανάτους, δεν μπόρεσε να τεκμηριωθεί η σχέση τους με την θεραπεία.
- Δύο σκύλοι εμφάνισαν επίσταξη, η οποία δεν συνδεόταν με θρομβοκυτταροπενία. Ένας άλλος σκύλος εμφάνισε επίσταξη με ταυτόχρονο σύνδρομο της διάχυτης ενδοαγγειακής πήξης.
- Τρεις σκύλοι εμφάνισαν επεισόδια επιληπτικών κρίσεων, χωρίς ωστόσο να τεκμηριωθεί η σχέση τους με τη θεραπεία.

#### **4.7 Χρήση κατά την κύηση, τη γαλουχία ή την ωοτοκία**

Να μη χρησιμοποιείται σε έγκυα καθώς και σε ζώα που βρίσκονται σε περίοδο γαλουχίας ή σε σκύλους που προορίζονται για αναπαραγωγή. Άλλες ουσίες που ανήκουν στην κατηγορία των αντι-αγγειογενετικών αντινεοπλασματικών φαρμάκων, είναι γνωστό ότι αυξάνουν την εμβρυική θνησιμότητα και τις συγγενείς διαμαρτίες. Καθώς η αγγειογένεση είναι κεφαλαιώδους σημασίας για την εμβρυική ανάπτυξη, η αναστολή της, που ακολουθεί τη χορήγηση του Palladia, θα επηρεάσει αρνητικά την πορεία της εγκυμοσύνης.

#### **4.8 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης**

Δεν έχουν πραγματοποιηθεί μελέτες αλληλεπιδράσεων με την toceranib. Επιπλέον, καμιά πληροφορία δεν είναι διαθέσιμη, αναφορικά με την πιθανότητα εμφάνισης διασταυρωμένης ανθεκτικότητας με άλλα κυτταροστατικά φάρμακα.

Καθώς η toceranib μεταβολίζεται σε μεγάλο βαθμό στο ήπαρ, ο συνδυασμός της με άλλες ουσίες οι οποίες μπορούν να επηρεάσουν ή να αναστέλλουν τα ηπατικά ένζυμα θα πρέπει να γίνεται με προσοχή.

Δεν είναι γνωστό σε τι βαθμό θα μπορούσε η toceranib να επηρεάσει την απέκκριση άλλων ουσιών. Τα μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη φάρμακα πρέπει να συνδυάζονται προσεκτικά με το Palladia, λόγω του αυξημένου κινδύνου γαστροεντερικής εξέλκωσης ή διάρρηξης.

#### **4.9 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης**

Χορήγηση από το στόμα.

Τα δισκία μπορούν να λαμβάνονται με ή χωρίς τροφή.

Η αρχική συνιστώμενη δόση είναι 3,25 mg toceranib ανά kg σωματικού βάρους, χορηγούμενη κάθε δεύτερη ημέρα (για λεπτομέρειες βλ. δοσολογικό πίνακα).

Η χορηγούμενη δόση βασίζεται στις κλινικές και εργαστηριακές εξετάσεις που διεξάγονται κάθε εβδομάδα κατά τις πρώτες έξι εβδομάδες και, στη συνέχεια, κάθε έξι εβδομάδες. Η διάρκεια της θεραπείας εξαρτάται από την παρατηρούμενη ανταπόκριση. Η θεραπεία θα πρέπει να συνεχίζεται σε περίπτωση εγκατεστημένης νόσου ή μερικής ή πλήρους ανταπόκρισης, με την προϋπόθεση ότι το προϊόν είναι καλά ανεκτό. Σε περίπτωση αύξησης του όγκου, η θεραπεία δεν αναμένεται να είναι επιτυχής και πρέπει να επανεξετάζεται.

**ΔΟΣΟΛΟΓΙΚΟΣ ΠΙΝΑΚΑΣ: ΔΙΣΚΙΑ PALLADIA 3,25 MG/KG ΣΒ**

Σωματικό βάρος (kg)	Αριθμός σε δισκία				
	10 mg (μπλε)		15 mg (πορτοκαλί)		50 mg (κόκκινο)
5.0* – 5.3			1		
5.4 – 6.9	2				
7.0 – 8.4	1	συν	1		
8.5 – 10.0			2		
10.1 – 11.5	2	συν	1		
11.6 – 13.0	1	συν	2		
13.1 – 14.6			3		
14.7 – 16.1					1
16.2 – 17.6	1	συν	3		
17.7 – 19.2	1			συν	1
19.3 – 20.7			1	συν	1
20.8 – 23.0	2			συν	1
23.1 – 26.9			2	συν	1
27.0 – 29.9			3	συν	1
30.0 – 32.3					2
32.4 – 34.6	1			συν	2
34.7 – 36.1			1	συν	2
36.2 – 38.4	2			συν	2
38.5 – 43.0			2	συν	2
43.1 – 47.6					3
47.7 – 49.9	1			συν	3
50.0 – 51.5			1	συν	3
51.6 – 53.8	2			συν	3
53.9 – 58.4			2	συν	3
58.5 – 63.0*					4

\* Ο αριθμός των δισκίων που απαιτείται για σκύλους κάτω των 5,0 kg ή πάνω των 63 kg σβ, θα πρέπει να βασίζεται στο δοσολογικό σχήμα των 3,25 mg/kg.

**Ρύθμιση/μείωση της δόσης**

Για τον έλεγχο ανεπιθύμητων ενεργειών, η δόση θα πρέπει να μειωθεί σε 2,75 mg/kg σβ ή περαιτέρω στα 2,25 mg/kg σβ, χορηγούμενο κάθε δεύτερη ημέρα ή η θεραπεία μπορεί να διακοπεί μέχρι δύο εβδομάδες (βλέπε τον πίνακα Ρύθμισης της Δόσης στην παράγραφο 4.5).

**4.10 Υπερδοσολογία (συμπτώματα, μέτρα αντιμετώπισης, αντίδοτα), εάν είναι απαραίτητα**

Οι κλινικές και εργαστηριακές εκδηλώσεις της υπερδοσίας μελετήθηκαν σε μια μελέτη τοξικότητας που διεξήχθη σε υγιείς ενήλικους σκύλους της φυλής Beagle, οι οποίοι υποβλήθηκαν σε θεραπεία με δόσεις 2 mg/kg, 4 mg ή 6 mg toceranib/kg μια φορά κάθε δεύτερη ημέρα για 13 συνεχόμενες εβδομάδες χωρίς διακοπή της δόσης. Η toceranib ήταν καλά ανεκτή στα 2 mg/kg ενώ ανεπιθύμητες ενέργειες σημειώθηκαν σε κάποιους σκύλους που έλαβαν 4 mg/kg και επομένως το υψηλότερο πειραματικό σημείο που δεν έχει δυσμενείς επιπτώσεις (NOAEL) δεν μπόρεσε να αποδειχθεί.

Οι σκύλοι που λάμβαναν 6 mg/kg, κάθε δεύτερη ημέρα, παρουσίασαν τις περισσότερες ανεπιθύμητες ενέργειες, μεταξύ των οποίων περιλαμβανόταν η μειωμένη κατανάλωση τροφής και η απώλεια σωματικού βάρους. Σποραδικές δοσοεξαρτώμενες περιπτώσεις χολόλιθου, δυσκαμψίας, γενικευμένης μυϊκής αδυναμίας και πόνου των άκρων, υποχώρησαν χωρίς θεραπεία. Η αναιμία, η ουδετεροπενία και η ηωσινοπενία ήταν δοσοεξαρτώμενες. Σε δύο σκύλους (6 mg/kg) έγινε ευθανασία μετά από 3 περίπου εβδομάδες λόγω κλινικής τοξικότητας σχετιζόμενης με τη θεραπεία η οποία εκδηλώθηκε αρχικά με μειωμένη πρόσληψη τροφής και μέλαινα και εξελίχθηκε σε ανορεξία, απώλεια βάρους και αιματοχεσία.

Στα κύρια όργανα-στόχους της τοξικότητας περιλαμβάνεται ο γαστροεντερικός σωλήνας, ο μυελός των οστών, οι γεννητικοί αδένες και το μυοσκελετικό σύστημα.

Σε περίπτωση ανεπιθύμητων ενεργειών λόγω υπερδοσίας, η θεραπεία θα πρέπει να διακόπτεται έως την αποδρομή των συμπτωμάτων και να επαναχορηγείται στα συνιστώμενα θεραπευτικά επίπεδα. Βλέπε παραγράφους 4.4, 4.5 και 4.9 για τις Οδηγίες Ρύθμισης της Δόσης.

#### 4.11 Χρόνος(οι) αναμονής

Δεν απαιτείται.

### 5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

Φαρμακοθεραπευτική ομάδα: Αντινεοπλασματικοί Παράγοντες – Άλλοι αναστολείς της πρωτεϊνικής κινάσης.

Κωδικός ATCvet: QL01EX90

#### 5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Η toceranib είναι ένας μικρομοριακός αναστολέας πολλαπλών κινασών που έχει άμεση αντινεοπλασματική και αντιαγγειογενετική δράση. Αναστέλλει εκλεκτικά τη δράση της κινάσης της τυροσίνης, πολυάριθμων μελών της διασπασμένης κινάσης, υποδοχέα της οικογένειας της τυροσινικής κινάσης (RTK) ορισμένα από τα οποία εμπλέκονται στην αύξηση του όγκου, την παθολογική αγγειογένεση και τη μεταστατική εξέλιξη του καρκίνου. Η toceranib ανέστειλε τη δράση της κινάσης της τυροσίνης Flk-1/KDR (υποδοχέας του αγγειακού ενδοθηλιακού αυξητικού παράγοντα, VEGFR2), του υποδοχέα του αυξητικού παράγοντα προερχόμενου από τα αιμοπετάλια (PDGFR) και του υποδοχέα του παράγοντα αρχέγονων κυττάρων (c-Kit) τόσο σε βιοχημικές όσο και σε κυτταρικές δοκιμασίες. Ασκεί αντι-πολλαπλασιαστική δράση στα ενδοθηλιακά κύτταρα *in vitro* και επάγει την διακοπή του κυτταρικού κύκλου και την επακόλουθη απόπτωση στις κυτταρικές σειρές του όγκου, που εκφράζουν ενεργοποιητικές μεταλλάξεις στην διασπασμένη κινάση της τυροσίνης (RTK), c-Kit. Η αύξηση των καρκινικών μαστοκυττάρων του σκύλου συχνά εξαρτάται από μια ενεργοποιητική μετάλλαξη στο c-Kit.

Η αποτελεσματικότητα και η ασφάλεια του Palladia σε μορφή δισκίων από το στόμα για τη θεραπεία των μαστοκυττωμάτων εκτιμήθηκε σε μια τυχαίοποιημένη, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο, διπλά τυφλή, πολυκεντρική κλινική μελέτη πεδίου στην οποία συμμετείχαν 151 σκύλοι με υποτροπιάζοντα δερματικά μαστοκυττώματα σταδίου II ή III κατά Patnaik με ή χωρίς τη διήθηση επιχώριων λεμφαδένων. Η μελέτη πεδίου περιελάμβανε μια διπλά τυφλή, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο φάση διάρκειας 6 εβδομάδων ακολουθούμενη από μία φάση ανοιχτής θεραπείας όπου όλοι οι σκύλοι έλαβαν Palladia για διάστημα 144 ημερών κατά μέσο όρο.

Οι σκύλοι που έλαβαν Palladia παρουσίασαν σημαντικά μεγαλύτερο ποσοστό αντικειμενικής ανταπόκρισης (37,2%) έναντι των σκύλων που έλαβαν εικονικό φάρμακο (7,9%). Μετά από 6 εβδομάδες θεραπείας, παρατηρήθηκε πλήρης ανταπόκριση στο 8,1% και μερική ανταπόκριση στο 29,1% των σκύλων που έλαβαν Palladia. Επίσης, παρατηρήθηκε σημαντικό πλεονέκτημα του Palladia έναντι του εικονικού φαρμάκου ως προς το δευτερεύον τελικό σημείο αποτελεσματικότητας, τον χρόνο της προόδου του όγκου. Ο μέσος χρόνος εξέλιξης του όγκου (TTP) για τους σκύλους που έλαβαν Palladia ήταν 9 με 10 εβδομάδες, ενώ για τους σκύλους που έλαβαν εικονικό φάρμακο ήταν 3 εβδομάδες.

Σκύλοι που έφεραν είτε φυσικά (άγριου τύπου) c-kit και σκύλοι που έφερα μεταλλαγμένο c-kit παρουσίασαν σημαντικά καλύτερη ανταπόκριση στη θεραπεία έναντι του εικονικού φαρμάκου.

#### 5.2 Φαρμακοκινητικά στοιχεία

Κατόπιν χορήγησης 3,25 mg toceranib/kg σωματικού βάρους χορηγούμενου υπό μορφή δισκίων από το στόμα κάθε δεύτερη ημέρα για 2 εβδομάδες (7 δόσεις), αναφέρθηκαν οι ακόλουθες



φαρμακοκινητικές παράμετροι της toceranib στο πλάσμα υγιών σκύλων φυλής Beagle: χρόνος ημίσειας ζωής ( $t_{1/2}$ )  $17,2 \pm 3,9$  ώρες, χρόνος έως τη μέγιστη συγκέντρωση στο πλάσμα ( $T_{max}$ ) περίπου  $6,2 \pm 2,6$  ώρες, μέγιστη συγκέντρωση στο πλάσμα ( $C_{max}$ ) περίπου  $108 \pm 41$  ng/ml, ελάχιστη συγκέντρωση στο πλάσμα ( $C_{min}$ )  $18,7 \pm 8,3$  ng/ml και περιοχή κάτω από την καμπύλη συγκέντρωσης ( $AUC_{0-48}$ )  $2640 \pm 940$  ng·h/mL.

Η toceranib συνδέεται σε υψηλό ποσοστό με τις πρωτεΐνες και συγκεκριμένα μεταξύ 91% και 93%. Η απόλυτη βιοδιαθεσιμότητα της toceranib όταν χορηγείται από το στόμα σε δόσεις των 3,25 mg/kg προσδιορίστηκε στο 86%.

Παρατηρήθηκε γραμμική φαρμακοκινητική ανεξαρτήτως της οδού χορήγησης σε δόσεις έως 5 mg/kg χορηγούμενες δύο φορές την ημέρα. Σε μια *in vitro* μελέτη, η toceranib μεταβολίστηκε κυρίως σε παράγωγο του Ν-οξειδίου σε σκύλους και γάτες. Δεν υπάρχουν *in vivo* δεδομένα για τον ηπατικό μεταβολισμό σε σκύλους και δεν παρατηρήθηκαν φαρμακοκινητικές διαφορές μεταξύ των φύλων *in vivo*. Μετά από χορήγηση φωσφορικής toceranib από το στόμα, περίπου 92% του χορηγούμενου φαρμάκου απεκκρίνεται στα κόπρανα, ενώ ένα επιπλέον 7% απεκκρίνεται στα ούρα.

## **6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ**

### **6.1 Κατάλογος εκδόχων**

#### Πυρήνας του δισκίου:

Lactose monohydrate  
Cellulose, microcrystalline  
Magnesium stearate  
Silica, colloidal anhydrous  
Crospovidone

#### Επικάλυψη δισκίου:

Δισκία Palladia 10 mg:

Macrogol, Titanium dioxide (E171), Lactose monohydrate, Triacetin, Hypromellose, Indigo Carmin Lake (E132)

Δισκία Palladia 15 mg:

Macrogol, Titanium dioxide (E171), Lactose monohydrate, Triacetin, Hypromellose, Sunset Yellow Lake (E110), Iron oxide red (E 172)

Δισκία Palladia 50 mg:

Macrogol, Titanium dioxide (E171), Lactose monohydrate, Triacetin, Hypromellose, Talc, Iron oxide red (E172)

### **6.2 Κύριες ασυμβατότητες**

Δεν ισχύει.

### **6.3 Διάρκεια ζωής**

Διάρκεια ζωής του κτηνιατρικού φαρμακευτικού προϊόντος σύμφωνα με τη συσκευασία πώλησης: 3 έτη.

### **6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη φύλαξη του προϊόντος**

Δεν υπάρχουν ειδικές οδηγίες διατήρησης για αυτό το κτηνιατρικό φαρμακευτικό προϊόν.

## **6.5 Φύση και σύνθεση της στοιχειώδους συσκευασίας**

Κουτί από χαρτόνι που περιέχουν τέσσερις συσκευασίες από αλουμίνιο – PVC blister, και κάθε blister περιέχει 5 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία.

Τα επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία Palladia είναι διαθέσιμα σε περιεκτικότητες των 10 mg, 15 mg και 50 mg.

## **6.6 Ειδικές προφυλάξεις απόρριψης ενός χρησιμοποιηθέντος κτηνιατρικού φαρμακευτικού προϊόντος ή άλλων υλικών που προέρχονται από τη χρήση του προϊόντος, αν υπάρχουν**

Κάθε μη χρησιμοποιηθέν κτηνιατρικό φαρμακευτικό προϊόν ή μη χρησιμοποιηθέντα υπολείμμάτα του πρέπει να απορρίπτονται σύμφωνα με τις ισχύουσες εθνικές απαιτήσεις.

## **7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

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

## **8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

EU/2/09/100/001 (δισκία των 10 mg)

EU/2/09/100/002 (δισκία των 15 mg)

EU/2/09/100/003 (δισκία των 50 mg)

## **9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ/ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ**

Ημερομηνία 1<sup>ης</sup> έγκρισης: 23/09/2009

Ημερομηνία τελευταίας ανανέωσης: 31/07/2014

## **10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ**

Λεπτομερείς πληροφορίες για το εν λόγω κτηνιατρικό φαρμακευτικό προϊόν διατίθενται στον δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων <http://www.ema.europa.eu/>.

## **ΑΠΑΓΟΡΕΥΣΗ ΠΩΛΗΣΗΣ, ΔΙΑΘΕΣΗΣ ΚΑΙ/Η ΧΡΗΣΗΣ**

Δεν ισχύει.

## **ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΙΙ**

- A. ΚΑΤΟΧΟΣ(ΟΙ) ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΠΑΡΑΓΩΓΗΣ, ΥΠΕΥΘΥΝΟΣ(ΟΙ) ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΔΕΣΜΕΥΣΗ ΤΩΝ ΠΑΡΤΙΔΩΝ**
- B. ΟΡΟΙ Η ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΠΟΥ ΑΦΟΡΟΥΝ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ ΚΑΙ ΤΗ ΧΡΗΣΗ**
- Γ. ΕΝΔΕΙΞΗ ΤΩΝ ΑΝΩΤΑΤΩΝ ΟΡΙΩΝ ΚΑΤΑΛΟΙΠΩΝ (ΑΟΚ)**

**A. ΚΑΤΟΧΟΣ(ΟΙ) ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΠΑΡΑΓΩΓΗΣ, ΥΠΕΥΘΥΝΟΣ(ΟΙ) ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΔΕΣΜΕΥΣΗ ΤΩΝ ΠΑΡΤΙΔΩΝ**

Επωνυμία και διεύθυνση του(των) παρασκευαστή(ών) που είναι υπεύθυνος(οι) για την αποδέσμευση των παρτίδων

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

**B. ΟΡΟΙ Η ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΠΟΥ ΑΦΟΡΟΥΝ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ ΚΑΙ ΤΗ ΧΡΗΣΗ**

Να χορηγείται μόνον με κτηνιατρική συνταγή.

**Γ. ΕΝΔΕΙΞΗ ΤΩΝ ΑΝΩΤΑΤΩΝ ΟΡΙΩΝ ΚΑΤΑΛΟΙΠΩΝ (ΑΟΚ)**

Δεν απαιτούνται.

**ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΙΙΙ**  
**ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ ΚΑΙ ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΕΩΣ**

## **Α. ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ**

**ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ**

Κουτί από χαρτόνι/δισκία

**1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΚΤΗΝΙΑΤΡΙΚΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

Palladia 10 mg, επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία για σκύλους  
Palladia 15 mg, επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία για σκύλους  
Palladia 50 mg, επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία για σκύλους  
toceranib

**2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)**

Κάθε δισκίο περιέχει 10 mg toceranib (ως toceranib phosphate)  
Κάθε δισκίο περιέχει 15 mg toceranib (ως toceranib phosphate)  
Κάθε δισκίο περιέχει 50 mg toceranib (ως toceranib phosphate)

**3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ**

Επικαλυμμένα δισκία.

**4. ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ**

20 δισκία

**5. ΕΙΔΟΣ(Η) ΖΩΟΥ(ΩΝ)**

Σκύλος



**6. ΕΝΔΕΙΞΗ(ΕΙΣ)**

**7. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ**

Για χορήγηση από το στόμα.  
Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χρήση.

**8. ΧΡΟΝΟΣ(ΟΙ) ΑΝΑΜΟΝΗΣ**

**9. ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)**

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χρήση.

**10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ**

ΛΗΞΗ:

**11. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΔΙΑΤΗΡΗΣΗΣ**

**12. ΕΙΔΙΚΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΑΠΟΡΡΙΨΗΣ ΕΝΟΣ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΟΣ ΚΤΗΝΙΑΤΡΙΚΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΙΟΝΤΟΣ Ή ΑΛΛΩΝ ΥΛΙΚΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΤΟ ΠΡΟΙΟΝ,ΑΝ ΥΠΑΡΧΟΥΝ**

Απόρριψη: βλ. εσώκλειστο φύλλο οδηγιών χρήσης.

**13. ΟΙ ΛΕΞΕΙΣ «ΑΠΟΚΛΕΙΣΤΙΚΑ ΓΙΑ ΚΤΗΝΙΑΤΡΙΚΗ ΧΡΗΣΗ» ΚΑΙ ΟΙ ΟΡΟΙ Ή ΟΙ ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΠΟΥ ΙΣΧΥΟΥΝ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ ΚΑΙ ΤΗ ΧΡΗΣΗ, αν υπάρχουν**

Αποκλειστικά για κτηνιατρική χρήση. Να διατίθεται μόνον με κτηνιατρική συνταγή.

**14. ΟΙ ΛΕΞΕΙΣ «ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ, ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ»**

Να φυλάσσεται σε θέση, την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

**15. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΤΟΥ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

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

**16. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

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

**17. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ ΠΑΡΑΓΩΓΗΣ**

Παρτίδα:



**ΕΛΑΧΙΣΤΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΙΣ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΕΣ ΤΥΠΟΥ ΒΛΙΣΤΕΡ Ή ΣΤΙΣ ΤΑΙΝΙΕΣ**

**Blisters αλουμινίου – PVC**

**1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΚΤΗΝΙΑΤΡΙΚΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΙΟΝΤΟΣ**

Palladia 10 mg, δισκία για σκύλους  
Palladia 15 mg, δισκία για σκύλους  
Palladia 50 mg, δισκία για σκύλους  
toceranib



**2. ΟΝΟΜΑ ΤΟΥ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

Zoetis

**3. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ**

ΛΗΞΗ:

**4. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ**

Παρτίδα:

**5. ΟΙ ΛΕΞΕΙΣ «ΑΠΟΚΛΕΙΣΤΙΚΑ ΓΙΑ ΚΤΗΝΙΑΤΡΙΚΗ ΧΡΗΣΗ»**

Αποκλειστικά για κτηνιατρική χρήση.

## **B. ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ**

## ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ:

**Palladia 10 mg, επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία για σκύλους**

**Palladia 15 mg, επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία για σκύλους**

**Palladia 50 mg, επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία για σκύλους**

### **1. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΤΟΥ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ ΚΑΙ ΤΟΥ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΠΑΡΑΣΚΕΥΗΣ ΠΟΥ ΕΙΝΑΙ ΥΠΕΥΘΥΝΟΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΔΕΣΜΕΥΣΗ ΠΑΡΤΙΔΩΝ, ΕΦΟΣΟΝ ΕΙΝΑΙ ΔΙΑΦΟΡΕΤΙΚΟΙ**

Κάτοχος της άδειας κυκλοφορίας:

Zoetis Belgium SA

Rue Laid Burniat 1

1348 Louvain-la-Neuve

ΒΕΛΓΙΟ

Παρασκευαστής υπεύθυνος για την απελευθέρωση των παρτίδων:

Pfizer Italia s.r.l.

Località Marino del Tronto

63100 Ascoli Piceno (AP)

ΙΤΑΛΙΑ

### **2. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΚΤΗΝΙΑΤΡΙΚΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

Palladia 10 mg, επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία για σκύλους

Palladia 15 mg, επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία για σκύλους

Palladia 50 mg, επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία για σκύλους

toceranib

### **3. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ) ΚΑΙ ΑΛΛΑ ΣΥΣΤΑΤΙΚΑ**

Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει toceranib phosphate ισοδύναμο με 10 mg, 15 mg ή 50 mg toceranib ως δραστικό συστατικό.

Κάθε δισκίο περιέχει επίσης lactose monohydrate, cellulose microcrystalline, magnesium stearate, silica colloidal anhydrous και crospovidone.

Τα Palladia είναι στρογγυλά δισκία και έχουν ένα χρωματιστό υμένιο επικάλυψης για να μειωθεί το ρίσκο της έκθεσης και να βοηθά στο διαχωρισμό της σωστής περιεκτικότητας του δισκίου.

Palladia 10 mg: μπλε

Palladia 15 mg: πορτοκαλί

Palladia 50 mg: κόκκινο

### **4. ΕΝΔΕΙΞΗ(ΕΙΣ)**

Για την θεραπεία μη χειρουργικά εξαιρέσιμων, υποτροπιάζόντων δερματικών μαστοκυτωμάτων σταδίου II (μετρίου βαθμού κακοήθειας) ή III (υψηλού βαθμού κακοήθειας), κατά Patnaik σε σκύλους.

### **5. ΑΝΤΕΝΔΕΙΞΕΙΣ**

Να μη χρησιμοποιείται σε έγκυα ή θηλυκά σκυλιά σε περίοδο γαλουχίας, ή σε σκύλους που προορίζονται για αναπαραγωγή.

Να μη χρησιμοποιείται στις περιπτώσεις υπερευαισθησίας στο δραστικό συστατικό ή σε κάποιο από τα έκδοχα.

Να μη χρησιμοποιείται σε σκύλους ηλικίας μικρότερης των 2 ετών ή με σωματικό βάρος μικρότερο των 3 kg.

Να μη χρησιμοποιείται σε σκύλους με αιμορραγία του γαστρεντερικού σωλήνα. Ο κτηνίατρός σας θα σας συμβουλευτεί εάν η περίπτωση αυτή αφορά τον σκύλο σας.

## **6. ΑΝΕΠΙΘΥΜΗΤΕΣ ΕΝΕΡΓΕΙΕΣ**

Τα αποτελέσματα από μια κλινική μελέτη πεδίου στην οποία συμμετείχαν 151 σκύλοι που έλαβαν πραγματική και εικονική θεραπεία, έδειξαν ότι τα κλινικά συμπτώματα και οι παρενέργειες οι σχετιζόμενες με το θεραπευτικό σχήμα είναι παρόμοια.

Μερικές πολύ συχνές (περισσότερο από 1 στα 10 υπό θεραπεία ζώα παρουσιάζουν ανεπιθύμητες ενέργειες) ανεπιθύμητες ενέργειες που σχετίζονται με τα δισκία Palladia είναι απώλεια βάρους, διάρροια, ουδετεροπενία (χαμηλός αριθμός λευκών αιμοσφαιρίων), αίμα στα κόπρανα/ αιμορραγική διάρροια/γαστρεντερική αιμορραγία, ανορεξία, λήθαργος, έμετος, χολότητα/μυοσκελετικές διαταραχές, αφυδάτωση, δερματίτιδα, κνησμός (ερεθισμός του δέρματος/ξύσιμο), αύξηση αλανινικής αμινοτρανσφεράσης, θρομβοκυτταροπενία, υπολευκωματιναιμία, μειωμένος αιματοκρίτης.

Υπήρχαν και άλλες παρενέργειες οι οποίες παρατηρήθηκαν συχνά (περισσότερο από 1 αλλά λιγότερο από 10 ζώα στα 100 υπό θεραπεία ζώα) οι οποίες είχαν σοβαρές επιδράσεις, όπως έμετος, διάρροια, ανορεξία, λήθαργος, αφυδάτωση, πυρετός, αίμα στα κόπρανα/αιμορραγική διάρροια/γαστρεντερική αιμορραγία, δωδεκαδακτυλικό έλκος, ναυτία, σηψαιμία, νέκρωση του δέρματος, απώλεια βάρους, αύξηση αλανινικής αμινοτρανσφεράσης, μειωμένος αιματοκρίτης.

Επίσης παρενέργειες οι οποίες παρατηρήθηκαν συχνά αλλά είχαν λιγότερο σοβαρές επιδράσεις ήταν εντοπισμένο ή γενικευμένο άλγος, ναυτία, μετεωρισμός, ταχύπνοια, πολυδιψία, πυρετός, ουρολοιμώξεις, υπερχοληρυθριναιμία, υπερκρεατιναιμία. Μερικοί σκύλοι μπορεί επίσης να παρουσιάσουν αποχρωματισμό του ακρορινίου, ενώ ορισμένοι ενδέχεται να παρουσιάσουν αλλαγή του χρώματος του τριχώματός τους, το οποίο εμφανίζεται πιο ανοιχτόχρωμο και κάποιοι σκύλοι μπορεί να εμφανίσουν τριχόπτωση.

Οι ακόλουθες ανεπιθύμητες ενέργειες ήταν σπάνιες (περισσότερο από 1 αλλά λιγότερο από 10 ζώα στα 1000 υπό θεραπεία ζώα):

- Σοβαρή χολότητα/μυοσκελετικές διαταραχές
- Σοβαρή κυκλοφορική καταπληξία
- Έχουν καταγραφεί δύο θάνατοι με πιθανή συσχέτιση με τη θεραπεία. Στον ένα σκύλο διαπιστώθηκε ιστολογικά αγγειακή θρόμβωση, διάχυτη ενδοαγγειακή πήξη (DIC) και παγκρεατίτιδα. Ο άλλος σκύλος πέθανε λόγω διάτρησης του στομάχου.
- Επιπλέον, σε δύο ακόμα θανάτους, δε μπόρεσε να τεκμηριωθεί η σχέση τους με τη θεραπεία.
- Δύο σκύλοι εμφάνισαν επίσταξη, η οποία δεν συνδεόταν με θρομβοκυτταροπενία. Ένας άλλος σκύλος εμφάνισε επίσταξη με ταυτόχρονο σύνδρομο της διάχυτης ενδοαγγειακής πήξης.
- Τρεις σκύλοι εμφάνισαν επεισόδια επιληπτικών κρίσεων, χωρίς ωστόσο να τεκμηριωθεί η σχέση τους με τη θεραπεία.

Εάν παρατηρήσετε οποιαδήποτε ανεπιθύμητη ενέργεια, ακόμα και αν δεν αναφέρεται στο εσώκλειστο Φύλλο Οδηγιών Χρήσης ή αμφιβάλετε για την αποτελεσματικότητα του φαρμάκου, παρακαλείσθε να ενημερώσετε σχετικά τον κτηνίατρό σας.

## **7. ΕΙΔΗ ΖΩΩΝ**

Σκύλος



## **8. ΔΟΣΟΛΟΓΙΑ ΓΙΑ ΚΑΘΕ ΕΙΔΟΣ, ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ**

Για χορήγηση από το στόμα.

Η αρχική δόση είναι περίπου 3,25 mg toceranib/kg σωματικού βάρους, χορηγούμενη κάθε δεύτερη ημέρα (για λεπτομέρειες βλ. δοσολογικό πίνακα).

Ο αριθμός των δισκίων που χορηγούνται στον σκύλο σας μπορεί να προσαρμοστεί από τον κτηνίατρό σας για την αντιμετώπιση των παρενεργειών. Συνεπώς, η χορηγούμενη δοσολογία θα πρέπει να είναι ίδια με αυτή που συνταγογραφήθηκε από τον κτηνίατρό σας, ακόμη και αν διαφέρει από τον δοσολογικό πίνακα.

Η χορηγούμενη δόση θα πρέπει να βασίζεται στις κλινικές και εργαστηριακές εξετάσεις οι οποίες θα διεξάγονται κάθε εβδομάδα κατά τις πρώτες έξι εβδομάδες και, στη συνέχεια, κάθε έξι εβδομάδες.

Η διάρκεια της θεραπείας εξαρτάται από την παρατηρούμενη ανταπόκριση. Η θεραπεία θα πρέπει να συνεχίζεται σε περίπτωση εγκατεστημένης νόσου ή μερικής ή πλήρους ανταπόκρισης, με την προϋπόθεση ότι το προϊόν είναι καλά ανεκτό. Σε περίπτωση αύξησης του όγκου, η θεραπεία δεν αναμένεται να είναι επιτυχής και πρέπει να επανεξετάζεται.

**ΔΟΣΟΛΟΓΙΚΟΣ ΠΙΝΑΚΑΣ: PALLADIA TABLETS: 3,25 MG/KG ΣΒ**

Σωματικό βάρος σκύλου (kg)	Αριθμός σε δισκία				
	10 mg (μπλε)		15 mg (πορτοκαλί)		50 mg (κόκκινο)
5.0* – 5.3			1		
5.4 – 6.9	2				
7.0 – 8.4	1	συν	1		
8.5 – 10.0			2		
10.1 – 11.5	2	συν	1		
11.6 – 13.0	1	συν	2		
13.1 – 14.6			3		
14.7 – 16.1					1
16.2 – 17.6	1	συν	3		
17.7 – 19.2	1			συν	1
19.3 – 20.7			1	συν	1
20.8 – 23.0	2			συν	1
23.1 – 26.9			2	συν	1
27.0 – 29.9			3	συν	1
30.0 – 32.3					2
32.4 – 34.6	1			συν	2
34.7 – 36.1			1	συν	2
36.2 – 38.4	2			συν	2
38.5 – 43.0			2	συν	2
43.1 – 47.6					3
47.7 – 49.9	1			συν	3
50.0 – 51.5			1	συν	3
51.6 – 53.8	2			συν	3
53.9 – 58.4			2	συν	3
58.5 – 63.0*					4

\* Ο αριθμός των δισκίων που απαιτείται για σκύλους κάτω των 5,0 kg ή πάνω των 63 kg σβ, θα πρέπει να βασίζεται στο δοσολογικό σχήμα των 3,25 mg/kg.

**9. ΟΔΗΓΙΕΣ ΓΙΑ ΤΗ ΣΩΣΤΗ ΧΟΡΗΓΗΣΗ**

Τα δισκία μπορεί να χορηγούνται με ή χωρίς τροφή.

Τα δισκία πρέπει να χορηγούνται ολόκληρα και δεν πρέπει να διαιρούνται, να θραύονται ή να κονιοποιούνται. Εάν ο σκύλος αποβάλλει ένα δισκίο αφού το μασήσει, το δισκίο αυτό πρέπει να απορριφθεί. Για την επίτευξη της σωστής δοσολογίας, μπορεί να χρειαστεί να γίνει συνδυασμός δισκίων διαφορετικής περιεκτικότητας («χρωμάτων»), όπως περιγράφεται στον πίνακα.

Εάν παραλείψετε κάποια δόση, η επόμενη προγραμματισμένη δόση πρέπει να χορηγηθεί σύμφωνα με τις οδηγίες του κτηνιάτρου. Μην αυξάνετε και μη διπλασιάζετε τη δόση. Εάν χορηγήσετε περισσότερα δισκία από τη συνταγογραφούμενη ποσότητα, επικοινωνήστε με τον κτηνιάτρό σας.

Οι σκύλοι μετά την χορήγηση, θα πρέπει να παρατηρούνται προσεκτικά, έτσι ώστε να βεβαιώνεται ότι το κάθε δισκίο έχει καταποθεί.

Υπάρχουν μερικά φάρμακα που δεν θα πρέπει να δίνετε στο σκύλο σας, κατά τη διάρκεια της θεραπείας σας, διότι μαζί μπορεί να προκαλέσουν ανεπιθύμητες ενέργειες. Πείτε στον κτηνιάτρό σας σχετικά με όλα τα φάρμακα που σκοπεύετε να χορηγήσετε στο σκύλο σας.

Καμιά πληροφορία που να συνδέεται με την δυνατότητα διασταυρωμένης ανθεκτικότητας με άλλα κυτταροστατικά προϊόντα, δεν είναι διαθέσιμη.

## **10. ΧΡΟΝΟΣ(ΟΙ) ΑΝΑΜΟΝΗΣ**

Δεν εφαρμόζεται.

## **11. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΔΙΑΤΗΡΗΣΗΣ**

Να φυλάσσεται σε θέση, την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

Να μη χρησιμοποιείται αυτό το κτηνιατρικό φαρμακευτικό προϊόν μετά από την ημερομηνία λήξης που αναγράφεται στο κουτί μετά {ΛΗΞΗ}.

Δεν υπάρχουν ειδικές οδηγίες διατήρησης για αυτό το κτηνιατρικό φαρμακευτικό προϊόν.

## **12. ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ)**

Ειδική προειδοποίηση(εις) για κάθε είδος ζώου:

Για κάθε μαστοκύττωμα που θεραπεύεται χειρουργικά, η χειρουργική επέμβαση θα πρέπει να είναι η πρώτη επιλογή θεραπείας.

Ειδική προφύλαξη για τη χορήγηση στα ζώα:

Οι σκύλοι θα πρέπει να ελέγχονται πολύ προσεκτικά. Οι μειώσεις της δόσης και / ή οι διακοπές της δόσης μπορεί να χρειάζονται για τον έλεγχο ανεπιθύμητων ενεργειών. Η θεραπεία θα πρέπει να επανεξετάζεται εβδομαδιαίως για τις πρώτες έξι εβδομάδες και κάθε έξι εβδομάδες στη συνέχεια ή σε διαστήματα που θεωρείται απαραίτητο από τον κτηνίατρο. Ο κτηνίατρός σας μπορεί να πάρει δείγματα αίματος και ούρων από τον σκύλο σας για να κάνει αυτά τα τεστ.

- Σταματήστε το Palladia αμέσως και επικοινωνήστε με τον κτηνίατρό σας εάν παρατηρήσετε τις ακόλουθες αλλαγές στον σκύλο σας:
  - ✓ Αρνείται να φάει
  - ✓ Έμετος ή υδαρή κόπρανα (διάρροια), ιδιαίτερα εάν είναι πιο συχνά από δύο φορές το 24ωρο
  - ✓ Μαύρα δίκην πίσσας κόπρανα
  - ✓ Έντονο κόκκινο αίμα στον έμετο ή στα κόπρανα
  - ✓ Ανεξήγητες μώλωπες ή αιμορραγίες
  - ✓ Ή ο σκύλος σας παρουσιάζει άλλες αλλαγές που σας ανησυχούν

Η θεραπεία ίσως θα πρέπει να διακοπεί, εάν επανεμφανισθούν ή επιμείνουν ανεπιθύμητες ενέργειες, ανεξαρτήτου της υποστηρικτικής θεραπείας και της μείωσης της δόσης.

Ιδιαίτερες προφυλάξεις που πρέπει να λαμβάνονται από το άτομο που χορηγεί το κτηνιατρικό φαρμακευτικό προϊόν σε ζώα:

- Τα παιδιά δεν θα πρέπει να έρχονται σε επαφή με το Palladia. Κρατήστε τα παιδιά μακριά από τα κόπρανα, τα ούρα ή τον έμετο των σκύλων που υποβάλλονται σε θεραπεία.
- Αν είστε έγκυος, κανονικά δεν θα πρέπει να χορηγείτε το Palladia. Ωστόσο, αν επιλέξετε να χορηγήσετε αυτά τα δισκία στον σκύλο σας, θα πρέπει να είστε ιδιαίτερα προσεκτικοί και να ακολουθείτε τις διαδικασίες χειρισμού που περιγράφονται παρακάτω.
- Αν εσείς ή κάποιο μέλος της οικογένειάς σας λάβει (καταπιεί ή φάει) Palladia κατά λάθος, ζητήστε άμεση ιατρική βοήθεια. Είναι σημαντικό να δείξετε στον γιατρό ένα αντίγραφο του παρόντος φύλλου οδηγιών χρήσης. Σε περίπτωση τυχαίας λήψης του Palladia, μπορεί να παρουσιάσετε δυσφορία του στομάχου, συμπεριλαμβανομένου έμετου ή διάρροιας.

Οι ακόλουθες διαδικασίες χειρισμού θα βοηθήσουν στην ελαχιστοποίηση της δικής σας έκθεσης, αλλά και της έκθεσης των άλλων ατόμων που διαμένουν στο σπίτι σας, στο δραστικό συστατικό του Palladia:

- Όποιος διαμένει στο σπίτι σας και χορηγεί Palladia στον σκύλο σας θα πρέπει πάντα να πλένει τα χέρια του αφού πιάσει τα δισκία.

- Όταν χειρίζεστε τα δισκία:
  - ✓ Μην σπάτε και μην θρυμματίζετε τα δισκία.
  - ✓ Τα δισκία Palladia θα πρέπει να δίνονται αμέσως στο σκύλο, αφού αφαιρεθούν από το μπλίστερ και δεν θα πρέπει να αφήνονται σε σημεία, όπου μπορεί να τα πιάσουν ή να τα καταπιούν παιδιά.
  - ✓ Τα μπλίστερ πάντα θα πρέπει να επιστρέφονται στο χάρτινο κουτί τους, αμέσως μετά την αφαίρεση του(ων) δισκίου(ων).
  - ✓ Εάν το δισκίο Palladia «κρύβεται» μέσα στην τροφή, σιγουρευτείτε ότι ο σκύλος σας έφαγε όλη τη δόση. Αυτό θα μειώσει τον κίνδυνο να έρθουν σε επαφή με το Palladia εξ ατυχήματος τα παιδιά και τα άλλα άτομα που διαμένουν στο σπίτι σας.

#### Εγκυμοσύνη, γαλουχία και γονιμότητα:

Να μη χρησιμοποιείται σε έγκυα καθώς και σε ζώα που βρίσκονται σε περίοδο γαλουχίας ή σε σκύλους που προορίζονται για αναπαραγωγή (βλέπε παράγραφο 5). Άλλες ουσίες που ανήκουν στην κατηγορία των αντι-αγγειογενετικών αντινεοπλασματικών φαρμάκων, είναι γνωστό ότι αυξάνουν την εμβρυική θνησιμότητα και τις συγγενείς διαμαρτίες. Καθώς η αγγειογένεση είναι κεφαλαιώδους σημασίας για την εμβρυική ανάπτυξη, η αναστολή της, που ακολουθεί τη χορήγηση του Palladia, θα επηρεάσει αρνητικά την πορεία της εγκυμοσύνης.

#### Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης:

Δεν έχουν πραγματοποιηθεί μελέτες αλληλεπιδράσεων με την toceranib. Επιπλέον, καμιά πληροφορία δεν είναι διαθέσιμη, αναφορικά με την πιθανότητα εμφάνισης διασταυρωμένης ανθεκτικότητας με άλλα κυτταροστατικά φάρμακα.

Καθώς η toceranib μεταβολίζεται σε μεγάλο βαθμό στο ήπαρ, ο συνδυασμός της με άλλες ουσίες οι οποίες μπορούν να επηρεάσουν ή να αναστέλλουν τα ηπατικά ένζυμα θα πρέπει να γίνεται με προσοχή.

Δεν είναι γνωστό σε τι βαθμό θα μπορούσε η toceranib να επηρεάσει την απέκκριση άλλων ουσιών.

Τα μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη φάρμακα πρέπει να συνδυάζονται προσεκτικά με το Palladia, λόγω του αυξημένου κινδύνου γαστροεντερικής εξέλκωσης ή διάτρησης.

#### Υπερδοσολογία (συμπτώματα, μέτρα αντιμετώπισης, αντίδοτα), εάν είναι απαραίτητα:

Οι κλινικές και εργαστηριακές εκδηλώσεις της υπερδοσίας μελετήθηκαν σε μια μελέτη τοξικότητας που διεξήχθη σε υγιείς ενήλικους σκύλους της φυλής Beagle, οι οποίοι υποβλήθηκαν σε θεραπεία με δόσεις 2 mg/kg, 4 mg/kg ή 6 mg toceranib/kg μια φορά κάθε δεύτερη ημέρα για 13 συνεχόμενες εβδομάδες χωρίς διακοπή της δόσης. Η toceranib ήταν καλά ανεκτή στα 2 mg/kg ενώ ανεπιθύμητες ενέργειες σημειώθηκαν σε κάποιους σκύλους που έλαβαν 4 mg/kg.

Οι σκύλοι που λάμβαναν 6 mg/kg, κάθε δεύτερη ημέρα, παρουσίασαν τις περισσότερες ανεπιθύμητες ενέργειες, μεταξύ των οποίων περιλαμβανόταν η μειωμένη κατανάλωση τροφής και η απώλεια σωματικού βάρους. Σποραδικές δοσοεξαρτώμενες περιπτώσεις χολότητας, δυσκαμψίας, γενικευμένης μυϊκής αδυναμίας και πόνου των άκρων, υποχώρησαν χωρίς θεραπεία. Η αναιμία, η ουδετεροπενία και η ηωσινοπενία ήταν δοσοεξαρτώμενες. Σε δύο σκύλους (6 mg/kg) έγινε ευθανασία μετά από 3 περίπου εβδομάδες λόγω κλινικής τοξικότητας σχετιζόμενης με τη θεραπεία η οποία εκδηλώθηκε αρχικά με μειωμένη πρόσληψη τροφής και μέλαινα και εξελίχθηκε σε ανορεξία, απώλεια βάρους και αιματοχεσία.

Στα κύρια όργανα-στόχους της τοξικότητας περιλαμβάνεται ο γαστροεντερικός σωλήνας, ο μυελός των οστών, οι γεννητικοί αδένες και το μυοσκελετικό σύστημα.

Σε περίπτωση ανεπιθύμητων ενεργειών λόγω υπερδοσίας, η θεραπεία θα πρέπει να διακόπτεται έως την αποδρομή των συμπτωμάτων και να επαναχορηγείται στα συνιστώμενα θεραπευτικά επίπεδα.



### **13. ΕΙΔΙΚΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΑΠΟΡΡΙΨΗΣ ΕΝΟΣ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΟΣ ΚΤΗΝΙΑΤΡΙΚΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΙΟΝΤΟΣ Ή ΑΛΛΩΝ ΥΛΙΚΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΤΗ ΧΡΗΣΗ ΤΟΥ ΠΡΟΙΟΝΤΟΣ**

Συμβουλευθείτε τον κτηνίατρό σας τον για τον τρόπο απόρριψης των χρησιμοποιηθέντων φαρμάκων. Τα μέτρα αυτά αποσκοπούν στην προστασία του περιβάλλοντος.

### **14. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΤΗΣ ΤΕΛΕΥΤΑΙΑΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ ΤΟΥ ΦΥΛΛΟΥ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΕΩΣ**

Λεπτομερείς πληροφορίες για το παρόν κτηνιατρικό φαρμακευτικό προϊόν διατίθενται στον δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων στη διεύθυνση <http://www.ema.europa.eu/>.

### **15. ΑΛΛΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ**

Κουτί από χαρτόνι που περιέχουν τέσσερεις αλουμινένιες – PVC συσκευασίες blister. Κάθε blister περιέχει 5 δισκία.

Τα δισκία είναι διαθέσιμα σε τρεις διαφορετικές περιεκτικότητες.

Μπορεί να μην κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

#### **Ιδιαίτερες πληροφορίες για τον κτηνίατρο**

Οι σκύλοι θα πρέπει να παρακολουθούνται προσεκτικά και, εάν χρειασθεί, η δόση μπορεί να μειωθεί ή/και να διακοπεί η χορήγηση του φαρμάκου, για την αντιμετώπιση των ανεπιθύμητων ενεργειών. Η πορεία της θεραπείας θα πρέπει να αξιολογείται κάθε εβδομάδα κατά τις πρώτες έξι εβδομάδες και, στη συνέχεια, κάθε έξι εβδομάδες ή στην προτεινόμενη από τον κτηνίατρο συχνότητα. Στην αξιολόγηση της θεραπείας περιλαμβάνεται και η εκτίμηση του ιδιοκτήτη για την εξέλιξη της κλινικής πορείας του ζώου.

Για την ορθή χρήση του δοσολογικού πίνακα, συνιστάται η διενέργεια γενικής εξέτασης αίματος, βιοχημικών εξετάσεων στον ορό του αίματος και η ανάλυση των ούρων πριν από την έναρξη της θεραπείας και περίπου ένα μήνα μετά. Στη συνέχεια, οι εξετάσεις πρέπει να επαναλαμβάνονται κάθε έξι περίπου εβδομάδες ή σύμφωνα με τις οδηγίες του κτηνίατρο. Ο περιοδικός εργαστηριακός έλεγχος βασίζεται στην κλινική κατάσταση του ζώου και στις εργαστηριακές διαταραχές που παρατηρήθηκαν σε προηγούμενες φάσεις της θεραπείας.

Η ασφάλεια του Palladia εκτιμήθηκε σε σκύλους με μαστοκύττωμα σύμφωνα με τα ακόλουθα:

- Απόλυτος αριθμός ουδετερόφιλων >1500/μl
- Αιματοκρίτης >25%
- Αριθμός αιμοπεταλίων >75.000/μl
- ALT ή AST <3 φορές το ανώτατο φυσιολογικό όριο
- Χολερυθρίνη <1,25 φορές το ανώτατο φυσιολογικό όριο
- Κρεατινίνη <2,5 mg/dL
- Άζωτο ουρίας <1,5 φορές το ανώτατο φυσιολογικό όριο

Το Palladia μπορεί να προκαλέσει αγγειακή δυσλειτουργία με πιθανή εμφάνιση οιδήματος, και θρομβοεμβολής, συμπεριλαμβανομένης αυτής του πνεύμονα. Η θεραπεία πρέπει να διακόπτεται έως την κλινική και εργαστηριακή βελτίωση του ζώου. Πριν από τη διενέργεια χειρουργικής επέμβασης, η θεραπεία πρέπει να διακόπτεται για τουλάχιστον 3 ημέρες για την ομαλοποίηση της αγγειακής λειτουργίας.

Αν παρατηρηθεί συστηματική μαστοκύτωση, θα πρέπει να χορηγηθεί προληπτική θεραπεία (π.χ. αναστολείς των H-1 και H-2 υποδοχέων) πριν από την έναρξη χορήγησης του Palladia για να

αποφευχθεί ή να ελαχιστοποιηθεί η αποκοκκίωση των μαστοκυττάρων και οι επακόλουθες δυνητικά σοβαρές συστηματικές ανεπιθύμητες ενέργειες.

Το Palladia έχει συνδεθεί με διάρροια ή γαστροεντερική αιμορραγία, η οποία μπορεί να είναι σοβαρή και απαιτεί άμεση θεραπεία. Οι διακοπές της θεραπείας και οι μειώσεις στις δόσεις, μπορεί να είναι αναγκαίες, εξαρτώμενες από τη σοβαρότητα των κλινικών συμπτωμάτων.

Σε σπάνιες περιπτώσεις, έχουν παρατηρηθεί σοβαρές και μερικές φορές θανατηφόρες γαστρεντερικές επιπλοκές, συμπεριλαμβανομένης της διάτρησης του γαστρεντερικού σωλήνα σε σκύλους που υποβάλλονται στη θεραπευτική αγωγή με Palladia. Σε περίπτωση υποψίας έλκους του γαστρεντερικού σωλήνα, ανεξάρτητα εάν οφείλεται ή όχι στο Palladia ή στην αποκοκκίωση των μαστοκυττάρων, επιβάλλεται η άμεση διακοπή της χορήγησης του Palladia και η εφαρμογή της κατάλληλης θεραπευτικής αγωγής.

Η toceranib, μεταβολίζεται στο ήπαρ και λόγω απουσίας μελετών σχετικών με την επίδραση του φαρμάκου στην νεφρική και ηπατική λειτουργία, θα πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή σε ηπατοπαθείς σκύλους.

Η θεραπεία θα πρέπει να διακόπτεται οριστικά εάν οι παρενέργειες του φαρμάκου επανεμφανίζονται ή εμμένουν, παρά την κατάλληλη υποστηρικτική θεραπεία και τη μείωση της δόσης όπως περιγράφεται στον ακόλουθο πίνακα.

<b>Ρύθμιση Δοσολογίας με βάση την Κλινική/Εργαστηριακή εικόνα</b>	
<b>Κλινική/Εργαστηριακή Εικόνα</b>	<b>Ρύθμιση Δοσολογίας*</b>
<b>Ανορεξία</b>	
<50% πρόσληψη τροφής για $\geq 2$ ημέρες	Διακοπή της θεραπείας και λήψη διαιτητικών μέτρων $\pm$ υποστηρικτική φροντίδα έως ότου βελτιωθεί η πρόσληψη τροφής, κατόπιν μείωση της δόσης κατά 0,5 mg/kg
<b>Διάρροια</b>	
<4 υδαρείς κενώσεις/ημέρα για <2 ημέρες ή μαλακά κόπρανα	Διατήρηση του ίδιου δοσολογικού σχήματος και χορήγηση υποστηρικτικής αγωγής
>4 υδαρείς κενώσεις/ημέρα ή $\geq 2$ ημέρες	Διακοπή της θεραπείας μέχρι την εμφάνιση σχηματισμένων κοπράνων και χορήγηση υποστηρικτικής αγωγής, μετά μείωση της δόσης κατά 0,5 mg/kg
<b>Γαστρεντερική αιμορραγία</b>	
Φρέσκο αίμα στα κόπρανα ή μέλαινα για >2 ημέρες ή καθαρή αιμοραγία ή πήγματα αίματος στα κόπρανα	Διακοπή της θεραπείας και χορήγηση υποστηρικτικής αγωγής μέχρι την υποχώρηση όλων των κλινικών συμπτωμάτων της αιμορραγίας στα κόπρανα, κατόπιν μείωση της δόσης κατά 0,5 mg/kg
<b>Υπολευκωματιναιμία (λευκωματίνη)</b>	
Λευκωματίνες <1,5 g/dl	Διακοπή της θεραπείας έως την επίτευξη συγκέντρωσης >1,5 g/dl και την κλινική βελτίωση, κατόπιν μείωση της δόσης κατά 0,5 mg/kg
<b>Ουδετεροπενία (αριθμός ουδετερόφιλων)</b>	
>1000/ $\mu$ l	Διατήρηση του ίδιου δοσολογικού σχήματος
$\leq 1000/\mu$ l ή πυρετός οφειλόμενος στην ουδετεροπενία ή λοίμωξη	Διακοπή της θεραπείας έως την επίτευξη αριθμού ουδετερόφιλων >1000/ $\mu$ l και την κλινική βελτίωση, κατόπιν μείωση της δόσης κατά 0,5 mg/kg
<b>Αναιμία ( αιματοκρίτης)</b>	
>26%	Διατήρηση του ίδιου δοσολογικού σχήματος
$\leq 26\%$	Διακοπή της θεραπείας έως την επίτευξη τιμής αιματοκρίτη >26%, κατόπιν μείωση της δόσης κατά 0,5 mg/kg
<b>Ηπατοτοξικότητα (ALT, AST)</b>	
>1X – 3X πάνω από το ανώτερο φυσιολογικό όριο	Διατήρηση του ίδιου δοσολογικού σχήματος. Διακοπή συγχορηγούμενων δυνητικά ηπατοτοξικών φαρμάκων
>3X πάνω από το ανώτερο φυσιολογικό όριο	Διακοπή της θεραπείας έως επίτευξη τιμών $\leq 3X$ πάνω από το φυσιολογικό όριο και διακοπή συγχορηγούμενων ηπατοτοξικών φαρμάκων. Κατόπιν μείωση της δόσης κατά 0,5 mg/kg
<b>Νεφροτοξικότητα (κρεατινίνη)</b>	
<1,25 X πάνω από το ανώτερο φυσιολογικό όριο	Διατήρηση του ίδιου δοσολογικού σχήματος
$\geq 1,25 X$ πάνω από το ανώτερο φυσιολογικό όριο	Διακοπή της θεραπείας έως την επίτευξη τιμής <1,25 X πάνω από το φυσιολογικό όριο, κατόπιν μείωση της δόσης κατά 0,5 mg/kg
<b>Ταυτόχρονη αναιμία, αζωθαιμία, υπολευκωματιναιμία και υπερφωσφαταιμία</b>	
Διακοπή της θεραπείας για 1-2 εβδομάδες μέχρι την εργαστηριακή βελτίωση και την επίτευξη συγκέντρωσης λευκωματίνης > 2,5g/dl, κατόπιν μείωση της δόσης κατά 0,5 mg/kg.	

\*Η μείωση δόσης 0,5 mg/kg είναι μείωση από 3,25 mg/kg σε 2,75 mg/kg ή από 2,75 mg/kg στο 2,25 mg/kg. Η δόση δεν θα πρέπει να είναι <2,2 mg/kg.