

LIITE I
VALMISTEYHTEENVETO

1. ELÄINLÄÄKKEEN NIMI

Palladia 10 mg kalvopäällysteiset tabletit koiralle
Palladia 15 mg kalvopäällysteiset tabletit koiralle
Palladia 50 mg kalvopäällysteiset tabletit koiralle

2. LAADULLINEN JA MÄÄRÄLLINEN KOOSTUMUS

Vaikuttava aine:

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää toseranibifosfaattia vastaten 10 mg, 15 mg tai 50 mg toseranibia.

Apuaineet:

Täydellinen apuaineluettelo, katso kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Tabletti, kalvopäällysteinen.

Palladia 10 mg: pyöreä, sininen tabletti
Palladia 15 mg: pyöreä, oranssi tabletti
Palladia 50 mg: pyöreä, punainen tabletti

Jokaisen tabletin toisella puolella on merkintänä tabletin vahvuus (10, 15 tai 50), toinen puoli on merkitsemätön.

4. KLIINiset TIEDOT

4.1 Kohde-eläinlaji(t)

Koira

4.2 Käyttöaiheet kohde-eläinlajeittain

Patnaik-luokan II (kohtalainen) tai III (vaikea) uusiutuvien ihon syöttösolukasvainten hoito koiralla, kun kasvaimia ei voida poistaa leikkauksella.

4.3 Vasta-aiheet

Ei saa käyttää tiineille tai imettäville nartuille eikä siitokseen tarkoitetuille koirille.
Ei saa käyttää tapauksissa, joissa esiintyy yliherkkyyttä vaikuttavalle aineelle tai apuaineille.
Ei saa käyttää alle 2 vuoden ikäisten tai alle 3 kg painavien koirien hoitoon.
Ei saa käyttää, jos koiralla on ruoansulatuselimistön verenvuotoa.

4.4 Erityisvaroitukset kohde-eläinlajeittain

Jos syöttösolukasvain voidaan hoitaa leikkauksella, leikkauksen on oltava ensisijainen hoitomuoto.

4.5 Käyttöön liittyvät erityiset varotoimet

Eläimiä koskevat erityiset varotoimet

Koiran tilaa on seurattava tarkoin. Annoksen pienentäminen ja/tai hoidon keskeyttäminen saattaa olla tarpeen haittavaikutusten lievittämiseksi. Hoitoa on seurattava viikoittain ensimmäisten kuuden

hoitoviikon ajan ja tämän jälkeen kuuden viikon välein tai eläinlääkärin asianmukaiseksi katsomien ajanjaksojen välein. Arviossa tulisi huomioida lemmikin omistajan ilmoittamat kliiniset oireet.

Jotta annosmuutostaulukkoa voidaan soveltaa asianmukaisesti, täydellinen verenkuva, seerumin kemiallinen kuva ja virtsanäyte kehoitetaan analysoimaan ennen hoidon aloittamista ja noin kuukausi hoidon aloittamisen jälkeen sekä tämän jälkeen noin kuuden viikon välein tai eläinlääkärin harkinnan mukaan. Laboratoriokoetuloksia on seurattava säännöllisesti kliinisten oireiden ja eläimen tilan sekä aiempien laboratoriokoetulosten suhteen.

Palladian turvallisuutta on tutkittu koirilla, joilla oli syöttösolukasvain ja seuraavat arvot:

- absoluuttinen neutrofiilimäärä > 1500/mikrolitra
- hematokriitti > 25 %
- trombosyyttimäärä > 75 000/mikrolitra
- ALAT tai ASAT < 3-kertainen viitearvojen ylärajaan nähden
- bilirubiini < 1,25-kertainen viitearvojen ylärajaan nähden
- kreatiniini < 2,5 mg/dl
- veren ureatyyppi < 1,5-kertainen viitearvojen ylärajaan nähden

Palladia saattaa aiheuttaa verisuoniston toimintahäiriöitä, mistä voi aiheutua turvotusta ja tromboemboliaa mukaan lukien keuhkotromboemboliaa. Hoito on keskeytettävä, kunnes kliiniset oireet ja kliiniset poikkeavuudet ovat normalisoituneet. Keskeytä hoito vähintään 3 vuorokauden ajaksi ennen leikkausta, jotta verisuonisto on varmasti saavuttanut homeostaasin.

Jos koiralla on systeeminen mastosytoosi, sille on annettava käyttöön vakiintunutta ennakoivaa hoitoa (esim. H1- ja H2-salpaajia) ennen Palladia-hoidon aloittamista, jotta kliinisesti merkitsevä syöttösolujen degranulaatio ja siitä mahdollisesti seuraavat vaikeat systeemiset haittavaikutukset voidaan minimoida.

Palladia-hoitoon on liittynyt ripulia tai maha-suolikanavan verenvuotoa, joka saattaa olla vaikeasteista ja vaatia nopeaa hoitoa. Hoidon keskeyttäminen ja annoksen pienentäminen saattavat olla tarpeen kliinisten oireiden vaikeusasteesta riippuen.

Palladia-hoitoa saaneilla koirilla on esiintynyt harvinaisina tapauksina vakavia ja toisinaan kuolemaan johtaneita maha-suolikanavan komplikaatioita, kuten perforaatioita (ks. kohta 4.6). Jos epäillään maha-suolikanavan haavaumaa riippumatta siitä, liittyykö se hoitoon tai syöttösolukasvaimen degranulaatioon, hoito on lopetettava ja haavauma hoidettava asianmukaisesti.

Toseranibi metaboloituu maksassa, ja koska valmistetta ei ole tutkittu munuaisten tai maksan vajaatoiminnan yhteydessä, sitä on annettava varoen maksasairautta sairastaville koirille.

Hoito on lopetettava kokonaan, jos vaikeat haittavaikutukset uusiutuvat tai eivät häviä huolimatta asianmukaisesta elintoimintoja tukevasta hoidosta ja annoksen pienentämisestä seuraavan taulukon mukaisesti.

Annoksen muuttaminen kliinisten oireiden / poikkeavuuksien perusteella	
Kliiniset oireet/poikkeavuus	Annosmuutos*
Ruokahaluttomuus	
Ruoan kulutus vähentynyt alle puoleen vähintään 2 vuorokauden ajan	Keskeytä hoito ja muuta ruokavaliota ja/tai anna elintoimintoja tukevaa hoitoa, kunnes ruoan kulutus paranee, pienennä sen jälkeen annosta 0,5 mg/kg
Ripuli	
< 4 vetistä ulostetta/vrk alle 2 vrk ajan tai ulosteet pehmeitä	Jatka samalla annoksella ja aloita elimistön toimintaa tukeva hoito
> 4 vetistä ulostetta/vrk tai vähintään 2 vrk ajan	Keskeytä hoito, kunnes ulosteet kiinteytyvät ja aloita elintoimintoja tukeva hoito, pienennä annosta sitten 0,5 mg/kg
Ruoansulatuselimistön verenvuoto	
Ulosteessa tuoretta verta tai ulosteet mustia ja tervamaisia yli 2 vrk ajan tai suoraa verenvuotoa tai ulosteissa verihyytymiä	Keskeytä hoito ja aloita elintoimintoja tukeva hoito, kunnes kaikki ulosteissa esiintyneeseen vereen liittyvät kliiniset oireet ovat hävinneet, pienennä annosta sitten 0,5 mg/kg
Hypoalbuminemia (albumiini)	
Albumiini < 1,5 g/dl	Keskeytä hoito kunnes arvo > 1,5 g/dl ja kliiniset oireet ovat hävinneet, pienennä annosta sitten 0,5 mg/kg
Neutropenia (neutrofilimäärä)	
> 1000/μl	Jatka aiemmalla annoksella
≤ 1000/μl tai neutropeninen kuume tai infektio	Keskeytä hoito kunnes arvo > 1000/μl ja kliiniset oireet ovat hävinneet, pienennä annosta sitten 0,5 mg/kg
Anemia (hematokriitti)	
> 26 %	Jatka aiemmalla annoksella
≤ 26 %	Keskeytä hoito, kunnes arvo on > 26 %, pienennä annosta sitten 0,5 mg/kg
Maksatoksisuus (ALAT, ASAT)	
> 1-3-kertainen viitearvojen ylärajaan nähden	Jatka aiemmalla annoksella, lopeta mahdollinen maksatoksisten lääkkeiden käyttö
> 3-kertainen viitearvojen ylärajaan nähden	Keskeytä hoito, kunnes arvo on ≤ 3-kertainen viitearvojen ylärajaan nähden, lopeta mahdollinen maksatoksisten lääkkeiden käyttö, pienennä sitten annosta 0,5 mg/kg
Munuaistoksisuus (kreatiniini)	
< 1,25-kertainen viitearvojen ylärajaan nähden	Jatka aiemmalla annoksella
≥ 1,25-kertainen viitearvojen ylärajaan nähden	Keskeytä hoito, kunnes arvo on < 1,25-kertainen viitearvojen ylärajaan nähden, pienennä annosta sitten 0,5 mg/kg
Samanaikainen anemia, atsotemia, hypoalbuminemia ja hyperfosfatemia	
Keskeytä hoito 1–2 viikoksi, kunnes veriarterit ovat parantuneet ja albumiini > 2,5 g/dl, pienennä annosta sitten 0,5 mg/kg	

*Kun annosta pienennetään 0,5 mg/kg, annos 3,25 mg/kg pienennetään annokseen 2,75 mg/kg tai annos 2,75 mg/kg pienennetään annokseen 2,25 mg/kg. Annos ei saa olla pienempi kuin 2,2 mg/kg.

Erietyiset varotoimenpiteet, joita eläinlääkevalmistetta antavan henkilön on noudatettava

Valmiste saattaa heikentää miesten ja naisten hedelmällisyyttä sekä alkion ja sikiön kehitystä. Vältä ihokosketusta tabletteihin sekä hoitoa saaneen koiran ulosteisiin, virtsaan ja oksennukseen. Tabletit on annettava kokonaisina eikä niitä saa rikkoa tai jauhaa. Jos koira kieltäytyy nielemästä rikki

puremaansa tablettia, tabletti on hävitettävä. Pese kädet huolellisesti vedellä ja saippualla valmisteen käsittelyn jälkeen sekä hoidettujen koirien oksennuksen, virtsan tai ulosteiden hävittämisen jälkeen.

Raskaana olevat naiset eivät saa antaa valmistetta rutiininomaisesti ja heidän on vältettävä kosketusta hoitoa saaneen koiran ulosteisiin, virtsaan ja oksennukseen sekä rikkoutuneisiin tai kostuneisiin tabletteihin.

Valmisteen nieleminen saattaa olla lapselle haitallista. Lapsia ei saa päästää kosketuksiin valmisteen kanssa. Pidä lapset poissa hoitoa saaneen koiran ulosteista, virtsasta tai oksennuksesta.

Jos valmistetta niellään vahingossa, siitä saattaa aiheutua maha-suolikanavan vaivoja, kuten oksentelua tai ripulia. Jos vahingossa nielet valmistetta, käänny välittömästi lääkärin puoleen ja näytä hänelle pakkausseloste tai myyntipäällys.

4.6 Haittavaikutukset (yleisyys ja vakavuus)

Tulokset kliinisestä kenttätutkimuksesta 151 hoitoa ja lumehoitoa saaneella koiralla osoittivat, että sairauden kliiniset löydökset (syöttösolukasvain) ja hoitoon liittyvät haittavaikutukset ovat luonteeltaan hyvin samankaltaisia.

Hyvin yleinen (useampi kuin 1/10 hoidettua eläintä saa haittavaikutuksen):

Lievät tai keskivaikeat:

- ripuli, neutropenia, painon lasku, veren esiintyminen ulosteissa / verinen ripuli / ruoansulatuselimistön verenvuoto, ruokahaluttomuus, letargia, oksentelu; ontuminen / tuki- ja liikuntaelimestön häiriöt, nestehukka, ihotulehdus, kutina; lisääntynyt alaniiniaminotransferaasiaktiiviteetti, trombosytopenia, pienentyneet albumiinipitoisuudet, pienentynyt hematokriitti.

Yleinen (useampi kuin 1 mutta alle 10 /100 hoidettua eläintä)

Vaikea-asteiset:

- oksentelu, ripuli, ruokahaluttomuus, letargia, nestehukka, kuume, veren esiintyminen ulosteissa / verinen ripuli / ruoansulatuselimistön verenvuoto, pohjukaisuuhaava, pahoinvointi, septikemia, ihonekroosi, painon lasku; lisääntynyt alaniiniaminotransferaasiaktiiviteetti, pienentynyt hematokriitti.

Lievät tai keskivaikeat:

- paikallinen tai yleistynyt kipu, pahoinvointi, tihentynyt hengitys, runsas juominen, ilmavaivat, kuume, kuonon depigmentaatio; turkin värimuutos, karvanlähtö, virtsatieinfektio; lisääntynyt bilirubiinipitoisuus, lisääntynyt kreatiniinipitoisuus.

Melko harvinainen (useampi kuin 1 mutta alle 10 / 1000 hoidettua eläintä)

- Vaikea-asteinen ontuminen / tuki- ja liikuntaelimestön häiriöt.
- Vakava verenkiertosokki.
- Hoitoon liittyi mahdollisesti kaksi kuolemantapausta. Toisella koiralla havaittiin patologisessa tutkimuksessa verisuoneen muodostuneen verihyytymän aiheuttama tukos ja siihen liittyvä DIC-oireyhtymä (yleistynyt suonensisäinen hyytyminen) ja haimatulehdus. Toinen koira kuoli ruoansulatuselimistön perforaation seurauksena.
- Tämän lisäksi oli kaksi muuta kuolemantapausta, joiden syy-yhteyttä hoitoon ei kuitenkaan kyetty varmistamaan.
- Kahdelle koiralle ilmaantui nenäverenvuotoa, joka ei liittynyt trombosytopeniaan. Toiselle tuli samanaikaisesti nenäverenvuodon kanssa DIC-oireyhtymä.
- Kolmella koiralla esiintyi kouristustyyppisiä kohtauksia, joiden syy-yhteyttä hoitoon ei voitu varmistaa.

4.7 Käyttö tiineyden, imetyksen tai muninnan aikana

Ei saa käyttää nartuille tiineyden eikä imetyksen aikana eikä siitokseen tarkoitetuille koirille (ks. kohta 4.3).

Muiden tähän antiangiogeenien lääkeryhmään kuuluvien antineoplastisten lääkeaineiden tiedetään lisäävän alkiokuolleisuutta ja sikiön epämuodostumia. Koska angiogeneesi on tärkeä vaihe alkion ja sikiön kehityksessä, valmisteen käytöstä aiheutuvan angiogeneesin estymisen voidaan olettaa johtavan nartun tiineyteen kohdistuviin haittavaikutuksiin.

4.8 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Toseranibilla ei ole tehty yhteisvaikutustutkimuksia. Mahdollisesta ristiresistenssistä muille solunsalpaajavalmisteille ei ole tietoa.

Koska toseranibi todennäköisesti eliminoituu suuressa määrin maksametabolian kautta, maksaentsyymejä indusoivien tai estävien aineiden samanaikaisessa käytössä on oltava varovainen.

Ei tiedetä, missä määrin toseranibi voi vaikuttaa muiden aineiden eliminaatioon.

Tulehduskipulääkkeitä on käytettävä varoen Palladia-hoidon yhteydessä, koska ne voivat suurentaa ruoansulatuselimistön haavaumien tai perforaation vaaraa.

4.9 Annostus ja antotapa

Suun kautta.

Tabletit voidaan antaa ruokkimisen yhteydessä tai tyhjään mahaan.

Suosittelut aloitusannos on 3,25 mg toseranibia painokiloa kohden (mg/kg) joka toinen vuorokausi (ks. tarkemmat tiedot annostustaulukosta).

Annostuksen on ensimmäisten 6 viikon ajan perustuttava eläinlääkärin viikoittain tekemään arvioon ja sen jälkeen 6 viikon välein tehtävään arvioon. Hoidon kesto riippuu hoitovasteesta. Hoitoa on jatkettava, jos tila pysyy vakaana tai hoitoon saadaan osittainen tai täydellinen vaste edellyttäen, että potilas sietää valmisteen riittävän hyvin. Jos kasvain suurenee, hoidosta ei todennäköisesti ole hyötyä ja se on arvioitava uudelleen.

ANNOSTUSTAULUKKO: PALLADIA-TABLETTIEN ANNOSTUS 3,25 MG PAINOKILOA KOHDEN (MG/KG)

Koiran paino (kg)	Tablettien lukumäärä				
	10 mg (sininen)		15 mg (oranssi)		50 mg (punainen)
5,0* – 5,3			1		
5,4 – 6,9	2				
7,0 – 8,4	1	ja	1		
8,5 – 10,0			2		
10,1 – 11,5	2	ja	1		
11,6 – 13,0	1	ja	2		
13,1 – 14,6			3		
14,7 – 16,1					1
16,2 – 17,6	1	ja	3		
17,7 – 19,2	1			ja	1
19,3 – 20,7			1	ja	1
20,8 – 23,0	2			ja	1
23,1 – 26,9			2	ja	1
27,0 – 29,9			3	ja	1
30,0 – 32,3					2
32,4 – 34,6	1			ja	2
34,7 – 36,1			1	ja	2
36,2 – 38,4	2			ja	2
38,5 – 43,0			2	ja	2
43,1 – 47,6					3
47,7 – 49,9	1			ja	3
50,0 – 51,5			1	ja	3
51,6 – 53,8	2			ja	3
53,9 – 58,4			2	ja	3
58,5 – 63,0*					4

* alle 5,0 kg tai yli 63 kg painavan koiran tarvitsema tablettimäärä on laskettava annoksen 3,25 mg/kg perusteella.

Annoksen muuttaminen tai pienentäminen:

Annosta voidaan pienentää haittavaikutusten hallintaan saamiseksi annokseen 2,75 mg/kg tai edelleen annokseen 2,25 mg/kg annettuna joka toinen vuorokausi tai hoito voidaan keskeyttää enintään kahdeksi viikoksi (ks. annosmuutostaulukko kohdassa 4.5).

4.10 Yliannostus (oireet, hätätoimenpiteet, vastalääkkeet) (tarvittaessa)

Terveillä aikuisilla beagleillä tehdyssä toksisuustutkimuksessa havaittiin merkkejä yliannoksesta, kun koirat saivat toseranibia 2 mg/kg, 4 mg/kg tai 6 mg/kg joka toinen vuorokausi keskeytyksettä 13 peräkkäisen viikon ajan. Koirat sietivät toseranibin hyvin annoksella 2 mg/kg, mutta osalla koirista havaittiin haittavaikutuksia annoksella 4 mg/kg, joten NOAEL-arvoa ei voitu osoittaa.

Annostus 6 mg/kg joka toinen vuorokausi aiheutti koirille eniten haittavaikutuksia, joita olivat ruoan kulutuksen väheneminen ja painon lasku. Ajoittainen annosriippuvainen ontuminen, jäykkyyt, heikkous ja raajakipu hävisivät ilman hoitoa. Anemia, neutropenia ja eosinopenia olivat annosriippuvia. Kaksi koiraa (6 mg/kg) lopetettiin noin 3 viikon hoidon jälkeen hoitoon liittyvän kliinisen toksisuuden vuoksi, mikä ilmaantui aluksi syömisen vähenemisenä ja mustina veriulosteina ja paheni ruokahaluttomuudeksi, painon laskuksi ja ulosteen verisyydeksi.

Toksisuuden pääasiallisia kohde-elimä ovat ruoansulatuskanava, luuydin, sukupuolirauhaset sekä tuki- ja liikuntaelimestö.

Yliannostuksesta aiheutuvien haittavaikutusten yhteydessä hoito on keskeytettävä, kunnes oireet häviävät, minkä jälkeen hoitoa jatketaan suositeltuina hoitoannoksina. Katso ohjeet annosmuutoksista kohdissa 4.4, 4.5 ja 4.9.

4.11 Varo aika

Ei oleellinen.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Syöpälääkkeet - Proteiinikinaasin estäjät
ATCvet-koodi: QL01XE91

5.1 Farmakodynamiikka

Toseranibi on pienimolekyylinen multikinaasi-inhibiittori, jolla on sekä suoraa antituumoriaktiivisuutta että antiangiogeenistä aktiivisuutta. Toseranibi estää selektiivisesti useiden jakautuneiden kinaasireseptoreiden tyrosiinikinaasiryhmän (RTK) jäsenten tyrosiinikinaasiaktiiviteettiä. Näistä osa on yhteydessä kasvaimen kasvuun, patologiseen angiogeneesiin ja syövän metastaattiseen leviämiseen. Toseranibi esti Flk-1/KDR-tyrosiinikinaasin (endoteelikasvutekijän VEGFR2), verihiutalekasvutekijän (PDGFR) ja kantasolutekijäreseptorin (c-Kit) aktiivisuutta sekä biokemiallisissa että solumäärytyksissä. Toseranibilla on antiproliferatiivinen vaikutus endoteelisoluihin *in vitro*. Toseranibi saa aikaan solukierron pysähtymisen ja sitä seuraavan apoptoosin kasvainsolulinjoissa, jotka aktivoivat RTK:n irroneen kinaasin, c-Kit-reseptorin, mutaatioita. c-Kit-reseptorin aktivoiva mutaatio edistää usein koiran syöttösolukasvainten kasvua.

Suun kautta otettavien Palladia-tablettien tehoa ja turvallisuutta syöttösolukasvainten hoidossa tutkittiin satunnaistetussa, lumekontrolloidussa, kaksoissokkoutetussa kliinisessä monikeskuskenttätutkimuksessa 151 koiralla, joilla oli Patniak-luokan II tai III uusiutuvia ihon syöttösolukasvaimia. Kasvaimet saattoivat olla levinneet paikallisiin imusolmukkeisiin. Kenttätutkimus koostui 6 viikon mittaisesta kaksoissokkoutetusta lumelääkekontrolloidusta vaiheesta, jota seurasi sokkouttamaton vaihe, jolloin kaikki koirat saivat valmistetta keskimäärin 144 vuorokauden ajan.

Objektiivinen vaste ilmaantui merkitsevästi useammin valmistetta saaneille koirille (37,2 %) verrattuna lumelääkehoitoa saaneisiin koiriin (7,9 %). Kuuden viikon hoidon jälkeen täydellinen vaste havaittiin 8,1 %:lla ja osittainen vaste 29,1 %:lla valmistetta saaneista koirista. Hoidosta saatiin myös merkittävä etu lumehoitoon nähden toissijaisen päätetapahtuman, kasvaimen etenemisen viiveen, suhteen. Mediaaniaika kasvaimen etenemiseen oli Palladia-hoitoa saaneilla koirilla 9–10 viikkoa ja lumelääkettä saaneilla koirilla 3 viikkoa.

Sekä koirat, joilla oli villin tyyppin c-kit-reseptori, että koirat, joilla oli c-kit-reseptorin mutaatio, saivat merkittävästi paremman vasteen hoidosta kuin lumelääkkeestä.

5.2 Farmakokinetiikka

Kun toseranibia annettiin 3,25 mg/kg suun kautta tablettina joka toinen päivä 2 viikon ajan (seitsemän annosta), plasman toseranibipitoisuuksien farmakokineettiset ominaisuudet olivat terveillä beagleillä: eliminaation puoliintumisaika ($t_{1/2}$) $17,2 \pm 3,9$ tuntia, aika plasman huippupitoisuuteen (T_{max}) noin $6,2 \pm 2,6$ tuntia, plasman huippupitoisuus (C_{max}) noin 108 ± 41 ng/ml, plasman pienin pitoisuus (C_{min}) $18,7 \pm 8,3$ ng/ml ja aika-pitoisuuskäyrän alle jäävä alue (AUC_{0-48}) 2640 ± 940 ng·h/ml.

Toseranibi sitoutuu voimakkaasti proteiineihin (sitoutumisprosentti 91–93 %). Toseranibin absoluuttiseksi hyötyosuudeksi annoksella 3,25 mg/kg suun kautta määritettiin 86 %.

Farmakokinetiikan havaittiin olevan lineaarinen annoksilla 5 mg/kg kaksi kertaa vuorokaudessa antoreitistä riippumatta. *In vitro* -tutkimuksessa toseranibi metaboloitui koirilla ja kissoilla pääasiassa N-oksidi johdokseksi. Koirien maksametaboliasta ei ole tietoja *in vivo*. Farmakokinetiikassa ei havaittu *in vivo* sukupuoleen liittyviä eroja. Kun toseranibifosfaattia annettiin suun kautta, noin 92 % annetusta lääkeaineesta erittyi ulosteisiin, ja 7 % erittyi virtsan kautta.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Tabletin ydin:

Laktoosimonohydraatti
Selluloosa, mikrokiteinen
Magnesiumstearaatti
Piidioksidi, kolloidinen, vedetön
Krosprovidoni

Tabletin päällyste:

Palladia 10 mg tabletit:

makrogoli, titaanidioksidi (E171), laktoosimonohydraatti, triasetiini, hypromelloosi, indigokarmiinilakka (E132)

Palladia 15 mg tabletit:

makrogoli, titaanidioksidi (E171), laktoosimonohydraatti, triasetiini, hypromelloosi, paraoransi (E110), punainen rautaoksidi (E172)

Palladia 50 mg tabletit:

makrogoli, titaanidioksidi (E171), laktoosimonohydraatti, triasetiini, hypromelloosi, talkki, punainen rautaoksidi (E172)

6.2 Tärkeimmät yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kestoaika

Avaamattoman pakkauksen kesto aika: 3 vuotta.

6.4 Säilytystä koskevat erityiset varotoimet

Ei erityisiä säilytysohjeita.

6.5 Pakkaustyyppi ja sisäpakkauksen kuvaus

Kartonkinen ulkopakkaus, jossa neljä lapsiturvallista alumiini-PVC-läpipainopakkausta, joissa jokaisessa 5 kalvopäällysteistä tablettia.

Palladia kalvopäällysteisiä tabletteja on saatavana vahvuuksina 10 mg, 15 mg ja 50 mg.

6.6 Erityiset varotoimet käyttämättömien lääkevalmisteiden tai niistä peräisin olevien jättemateriaalien hävittämiselle

Käyttämättömät eläinlääkevalmisteet tai niistä peräisin olevat jättemateriaalit on hävitettävä paikallisten määräysten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

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

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

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

9. ENSIMMÄISEN MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ /UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Ensimmäisen myyntiluvan myöntämispäivämäärä: 23/09/2009
Uudistamispäivämäärä: 31/07/2014

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Tätä eläinlääkevalmistetta koskevaa yksityiskohtaista tietoa on saatavilla Euroopan lääkeviraston verkkosivuilla osoitteessa <http://www.ema.europa.eu/>.

MYYNTIÄ, TOIMITTAMISTA JA/TAI KÄYTTÖÄ KOSKEVA KIELTO

Ei oleellinen.

LIITE II

- A. ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVA VALMISTAJA**
- B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT TAI RAJOITUKSET**
- C. SELVITYS JÄÄMIEN ENIMMÄISMÄÄRISTÄ**

A. ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVA VALMISTAJA

Erän vapauttamisesta vastaavien valmistajien nimi ja osoite

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

B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT TAI RAJOITUKSET

Eläinlääkemääräys.

C. SELVITYS JÄÄMIEN ENIMMÄISMÄÄRISTÄ

Ei oleellinen.

LIITE III

MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT JA PAKKAUSSELOSTE

A. MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT

SEURAAVAT TIEDOT ON OLTAVA ULKOPAKKAUKSESSA

Kartonkinen kotelo/tabletit

1. ELÄINLÄÄKKEEN NIMI

Palladia 10 mg kalvopäällysteiset tabletit koiralle
Palladia 15 mg kalvopäällysteiset tabletit koiralle
Palladia 50 mg kalvopäällysteiset tabletit koiralle
toseranibi

2. VAIKUTTAVA AINE

Yksi tabletti sisältää 10 mg toseranibia (toseranibifosfaattina).
Yksi tabletti sisältää 15 mg toseranibia (toseranibifosfaattina).
Yksi tabletti sisältää 50 mg toseranibia (toseranibifosfaattina).

3. LÄÄKEMUOTO

Tabletti, kalvopäällysteinen.

4. PAKKAUSKOKO

20 tablettia

5. KOHDE-ELÄINLAJIT

Koira

6. KÄYTTÖAIHEET

7. ANTOTAPA JA ANTOREITTI(ANTOREITIT)

Suun kautta.
Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

8. VAROAIKA

9. TARVITTAESSA ERITYISVAROITUS (ERITYISVAROITUKSET)

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

10. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

11. SÄILYTYSOLOSUHTEET

12. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMÄN VALMISTEEN TAI LÄÄKEJÄTTEEN HÄVITTÄMISEKSI

Hävittäminen: lue pakkausseloste.

13. MERKINTÄ ”ELÄIMILLE”, TOIMITTAMISLUOKITTELU SEKÄ TOIMITTAMISEN JA KÄYTÖN EHDOT JA RAJOITUKSET, JOS TARPEEN

Eläimille. Reseptivalmiste.

14. MERKINTÄ ”EI LASTEN NÄKYVILLE EIKÄ ULOTTUVILLE”

Ei lasten näkyville eikä ulottuville.

15. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

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

16. MYYNTILUPIEN NUMEROT

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

17. VALMISTAJAN ERÄNUMERO

Lot

LÄPIPAINOPAKKAUKSISSA JA REPÄISYPAKKAUKSISSA ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT TIEDOT

{Alu-PVC/läpipainopakkaukset}

1. ELÄINLÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Palladia 10 mg tabletit, koiralle
Palladia 15 mg tabletit, koiralle
Palladia 50 mg tabletit, koiralle
toseranibi



2. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI

Zoetis

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

4. ERÄNUMERO

Lot

5. MERKINTÄ "ELÄIMILLE"

Eläimille.

B. PAKKAUSSELOSTE

PAKKAUSSELOSTE

Palladia 10 mg kalvopäällysteiset tabletit koiralle

Palladia 15 mg kalvopäällysteiset tabletit koiralle

Palladia 50 mg kalvopäällysteiset tabletit koiralle

1. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE SEKÄ ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVAN VALMISTAJAN NIMI JA OSOITE EUROOPAN TALOUSALUEELLA, JOS ERI

Myyntiluvan haltija:

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

Erän vapauttamisesta vastaava valmistaja:

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

2. ELÄINLÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Palladia 10 mg kalvopäällysteiset tabletit koiralle

Palladia 15 mg kalvopäällysteiset tabletit koiralle

Palladia 50 mg kalvopäällysteiset tabletit koiralle
toseranibi

3. VAIKUTTAVAT JA MUUT AINEET

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää toseranibifosfaattia vastaten 10 mg, 15 mg tai 50 mg toseranibia vaikuttavana aineena.

Tabletit sisältävät myös laktoosimonohydraattia, mikrokiteistä selluloosaa, magnesiumstearaattia, kolloidista vedetöntä piidioksidia ja krosprovidonia.

Palladia-tabletit ovat pyöreitä ja ne on päällystetty värillisellä kalvopäällysteellä altistusriskin minimoimiseksi ja oikean tablettivahvuuden tunnistamisen helpottamiseksi:

Palladia 10 mg: sininen

Palladia 15 mg: oranssi

Palladia 50 mg: punainen

4. KÄYTTÖAIHEET

Patnaik-luokan II (kohtalainen) tai III (vaikea) uusiutuvien ihon syöttösolukasvainten hoito, kun kasvaimia ei voida poistaa leikkauksella.

5. VASTA-AIHEET

Ei saa käyttää tiineille tai imettäville nartuille eikä siitokseen tarkoitetuille koirille.

Ei saa käyttää tapauksissa, joissa esiintyy yliherkkyyttä vaikuttavalle aineelle tai Palladia-tablettien apuaineille.

Ei saa käyttää alle 2 vuoden ikäisten tai alle 3 kg painavien koirien hoitoon.

Ei saa käyttää, jos koiralla on mahan verenvuotoa. Eläinlääkärisi antaa tarkempia ohjeita tällaisessa tapauksessa.

6. HAITTAVAIKUTUKSET

Tulokset kliinisestä kenttätutkimuksesta 151 hoitoa ja lumelääkehoitoa saaneella koiralla osoittivat, että sairauden kliiniset löydökset (syöttösolukasvain) ja hoitoon liittyvät haittavaikutukset ovat luonteeltaan hyvin samankaltaisia.

Hyvin yleisiä Palladia-tabletteihin liittyviä haittavaikutuksia (useampi kuin 1/10 hoidettua eläintä saa haittavaikutuksen) ovat painon lasku, ripuli, neutropenia (veren valkosolujen määrän vähäisyys), veren esiintyminen ulosteissa/verinen ripuli/ruoansulatuselimistön verenvuoto, ruokahaluttomuus, väsymys, oksentelu, ontuminen / tuki- ja liikuntaelimistön häiriöt, nestehukka, ihotulehdus, kutina (ihoärsytys/raapiminen), lisääntynyt alaniiniaminotransferaasiaktiiviteetti, verihiutaleniukkuus, pienentynyt albumiinipitoisuus, pienentynyt hematokriitti.

Yleisiä haittavaikutuksia (useampi kuin 1 mutta alle 10/100 hoidettua eläintä), joihin liittyy vakavia oireita olivat oksentelu, ripuli, ruokahaluttomuus, väsymys, nestehukka, ihon kuolioituminen, kuume, veren esiintyminen ulosteissa/verinen ripuli/ruoansulatuselimistön verenvuoto ja haavaumat, pahoinvointi, verenmyrkytys, painon lasku, lisääntynyt alaniiniaminotransferaasiaktiiviteetti ja pienentynyt hematokriitti.

Myös seuraavat lievemmat vaikutukset ovat yleisiä: paikallinen tai yleistynyt kipu, pahoinvointi, ilmavaivat, tihentynyt hengitys, runsas juominen, kuume, virtsatieinfektiot, kohonneet bilirubiiniarvot, lisääntynyt kreatiniinipitoisuus. Osalla koirista saattaa esiintyä myös värin häviämistä kuonon seudulta, osalla koirista turkin väri muuttui useimmiten vaaleammaksi ja osalla koirista esiintyi myös karvanlähtöä.

Seuraavat haittavaikutukset olivat melko harvinaisia (useampi kuin 1 mutta alle 10/1000 hoidettua eläintä):

- Vaikea-asteinen ontuminen/tuki- ja liikuntaelimistön häiriöt.
- Vaikea verenkiertosokki.
- Hoitoon liittyi mahdollisesti kaksi kuolemantapausta. Toisella koiralla havaittiin patologisessa tutkimuksessa verisuoneen muodostuneen verihyytymän aiheuttama tukos ja siihen liittyvä DIC-oireyhtymä (yleistynyt suonensisäinen hyytyminen) ja haimatulehdus. Toinen koira kuoli maha-suolikanavan puhkeamisen seurauksena.
- Tämän lisäksi oli kaksi muuta kuolemantapausta, joiden syy-yhteyttä hoitoon ei kuitenkaan kyetty varmistamaan.
- Kahdelle koiralle ilmaantui nenäverenvuotoa, joka ei liittynyt trombosytopeniaan. Toiselle tuli samanaikaisesti nenäverenvuodon kanssa DIC-oireyhtymä.
- Kolmella koiralla esiintyi kouristustyyppisiä kohtauksia, mutta niiden syy-yhteyttä hoitoon ei voitu varmistaa.

Jos havaitset haittavaikutuksia, myös sellaisia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa, tai olet sitä mieltä että lääke ei ole tehonnut, ilmoita asiasta eläinlääkäriillesi.

7. KOHDE-ELÄINLAJI(T)

Koira

8. ANNOSTUS, ANTOREITIT JA ANTOTAVAT KOHDE-ELÄINLAJEITTAIN

Suun kautta.

Aloitusannos on noin 3,25 mg toseranibia painokiloa kohden (mg/kg) joka toinen päivä (ks. tarkemmat tiedot annostustaulukosta).

Eläinlääkäri saattaa muuttaa koiralle annettavien tablettien määrää haittavaikutusten hoitamiseksi. Koiralle annetaan siksi eläinlääkärin määrämä annos, vaikka se poikkeaisi annostustaulukosta.

Annostuksen on perustuttava eläinlääkärin viikoittain tekemään arvioon ensimmäisten kuuden viikon ajan ja sen jälkeen kuuden viikon välein tehtävään arvioon.

Hoidon kesto riippuu hoitovasteesta. Hoitoa on jatkettava, jos tila pysyy vakaana tai hoitoon saadaan osittainen tai täydellinen vaste edellyttäen, että koira sietää valmisteen riittävän hyvin. Jos kasvain suurenee, hoidosta ei todennäköisesti ole hyötyä ja se on arvioitava uudelleen.

ANNOSTUSTAULUKKO: PALLADIA-TABLETTIEN ANNOSTUS 3,25 MG PAINOKILOA KOHDEN (MG/KG)

Koiran paino (kg)	Tablettien lukumäärä				
	10 mg (sininen)		15 mg (oranssi)		50 mg (punainen)
5,0* – 5,3			1		
5,4 – 6,9	2				
7,0 – 8,4	1	ja	1		
8,5 – 10,0			2		
10,1 – 11,5	2	ja	1		
11,6 – 13,0	1	ja	2		
13,1 – 14,6			3		
14,7 – 16,1					1
16,2 – 17,6	1	ja	3		
17,7 – 19,2	1			ja	1
19,3 – 20,7			1	ja	1
20,8 – 23,0	2			ja	1
23,1 – 26,9			2	ja	1
27,0 – 29,9			3	ja	1
30,0 – 32,3					2
32,4 – 34,6	1			ja	2
34,7 – 36,1			1	ja	2
36,2 – 38,4	2			ja	2
38,5 – 43,0			2	ja	2
43,1 – 47,6					3
47,7 – 49,9	1			ja	3
50,0 – 51,5			1	ja	3
51,6 – 53,8	2			ja	3
53,9 – 58,4			2	ja	3
58,5 – 63,0*					4

* alle 5,0 kg tai yli 63 kg painavan koiran tarvitsema tablettimäärä on laskettava annostuksen 3,25 mg/kg perusteella.

9. ANNOSTUSOHJEET

Tabletit voidaan antaa ruokkimisen yhteydessä tai tyhjään mahaan.

Tabletit on annettava kokonaisina eikä niitä saa jakaa, rikkoa tai jauhaa. Jos koira kieltäytyy nielemästä rikki puremaansa tablettia, tabletti on hävitettävä. Eri tablettivahvuuksien (eriväristen tablettien) yhdistäminen voi olla tarpeen oikean annostuksen toteuttamiseksi edellä esitetyn taulukon mukaisesti.

Jos annos jää ottamatta, seuraava annos annetaan määrätyn hoito-ohjelman mukaisesti. Älä suurena äläkä kaksinkertaista annosta. Jos tabletteja on annettu enemmän kuin eläinlääkäri on määrännyt, ota yhteyttä eläinlääkäriin.

Koiraa on seurattava tarkoin lääkkeen antamisen jälkeen, jotta voidaan varmistaa sen nielleen kaikki tabletit.

Koiralle ei saa antaa tämän hoidon aikana tiettyjä lääkkeitä, koska ne saattavat samanaikaisesti käytettynä aiheuttaa vakavia haittavaikutuksia. Kerro eläinlääkärille kaikista lääkkeistä, myös ilman reseptiä saatavista lääkkeistä, joita aiot antaa koiralle.

Mahdollisesta ristiresistenssistä muille solunsalpaajavalmisteille ei ole tietoa.

10. VAROAIKA

Ei oleellinen.

11. SÄILYTYSOLOSUHTEET

Ei lasten näkyville eikä ulottuville.

Älä käytä tätä eläinlääkevalmistetta eräntymispäivän jälkeen, joka on ilmoitettu ulkopakkauksessa EXP jälkeen.

Ei erityisiä säilytysohjeita.

12. ERITYISVAROITUKSET

Erityisvaroitukset kohde-eläinlajeittain:

Jos syöttösolukasvain voidaan hoitaa leikkauksella, leikkauksen on oltava ensisijainen hoitomuoto.

Eläimiä koskevat erityiset varotoimet:

Koiran tilaa on seurattava tarkoin. Annoksen pienentäminen ja/tai hoidon keskeyttäminen saattaa olla tarpeen haittavaikutusten hoitamiseksi. Hoitoa on seurattava viikoittain ensimmäisten kuuden hoitoviikon ajan ja tämän jälkeen kuuden viikon välein tai eläinlääkärin asianmukaiseksi katsomien ajanjaksojen välein. Eläinlääkäri saattaa katsoa veri- ja virtsanäytteiden ottamisen koiralta tämän hoidon seurannan kannalta tarpeelliseksi.

- Lopeta Palladia-hoito heti ja ota yhteyttä eläinlääkäriin, jos havaitset koiralla jotakin seuraavista:
 - ✓ koira kieltäytyy syömästä
 - ✓ oksentelua tai vetisiä ulosteita (ripulia) etenkin, jos tällaista esiintyy useammin kuin kaksi kertaa vuorokaudessa (24 tunnissa)
 - ✓ mustia, tervamaisia ulosteita
 - ✓ kirkasta, punaista verta oksennuksessa tai ulosteissa
 - ✓ selittämättömiä mustelmia tai verenvuotoa
 - ✓ tai jos koiralla esiintyy muita muutoksia, joista olet huolestunut.

Hoito on lopetettava kokonaan, jos vaikeat haittavaikutukset uusiutuvat tai eivät häviä asianmukaisesta elintoimintoja tukevasta hoidosta ja annoksen pienentämisestä huolimatta.

Erityiset varotoimenpiteet, joita eläinlääkevalmistetta antavan henkilön on noudatettava:

- Lapsia ei saa päästää kosketuksiin valmisteen kanssa. Pidä lapset poissa hoitoa saaneen koiran ulosteista, virtsasta tai oksennuksesta.
- Jos olet raskaana, et saa antaa Palladia-tabletteja rutiiniluonteisesti. Jos sinun on kuitenkin annettava näitä tabletteja koiralle, sinun on oltava erityisen varovainen ja noudatettava seuraavassa kuvattuja käsittelytoimenpiteitä.
- Jos sinä nielet tai joku perheenjäsen nielee vahingossa valmistetta, hakeutukaa heti lääkärinhoitoon. On tärkeää näyttää lääkärille tätä pakkausselostetta. Jos valmistetta niellään vahingossa, siitä saattaa aiheutua mahavaivoja, kuten oksentelua tai ripulia.

Seuraavat käsittelyohjeet auttavat sinua ja perheenjäseniäsi minimoimaan altistuksen valmisteen vaikuttavalle aineelle:

- Kaikkien, jotka antavat tabletteja koiralle, on aina pestävä kädet tablettien käsittelyn jälkeen.
- Kun käsittelet tabletteja:
 - ✓ Älä riko äläkä jauha tabletteja.
 - ✓ Palladia-tabletit on annettava koiralle heti sen jälkeen, kun ne on otettu läpipainopakkauksesta eikä niitä saa jättää paikkaan, josta lapset voivat saada ne käsiinsä tai niellä ne.
 - ✓ Läpipainopakkaus on laitettava aina takaisin kartonkiseen ulkopakkaukseen, kun tabletti tai tabletit on otettu.
 - ✓ Jos tabletti piilotetaan ruokaan, varmista, että koira syö kaiken ruoan. Tämä vähentää vaaraa, että lapset ja muut perheenjäsenet joutuvat vahingossa kosketuksiin tablettien kanssa.

Tiineys, imetys ja hedelmällisyys:

Ei saa käyttää nartuille tiineyden eikä laktaation aikana eikä siitokseen tarkoitetuille koirille (ks. kohta 5).

Muiden tähän antiangiogeenien lääkeryhmään kuuluvien antineoplastisten lääkeaineiden tiedetään lisäävän alkiokuolleisuutta ja sikiön epämuodostumia. Koska angiogeneesi on tärkeä vaihe alkion ja sikiön kehityksessä, valmisteen käytöstä aiheutuvan angiogeneesin estymisen voidaan olettaa johtavan nartun tiineyteen kohdistuviin haittavaikutuksiin.

Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset:

Toseranibilla ei ole tehty yhteisvaikutustutkimuksia. Mahdollisesta ristiresistenssistä muille solunsalpaajavalmisteille ei ole tietoa.

Koska toseranibi todennäköisesti eliminoituu suuressa määrin maksametabolian kautta, maksaentsyymejä indusoivien tai estävien aineiden samanaikaisessa käytössä on oltava varovainen.

Ei tiedetä, missä määrin toseranibi voi vaikuttaa muiden aineiden eliminaatioon.

Tulehduskipulääkkeitä on käytettävä varoen Palladia-hoidon yhteydessä, koska ne voivat suurentaa ruoansulatuselimistön haavaumien tai perforaation vaaraa.

Yliannostus (oireet, hätätoimenpiteet, vastalääkkeet):

Terveillä aikuisilla beagleillä tehdyssä toksisuustutkimuksessa havaittiin merkkejä yliannoksesta, kun koirat saivat toseranibia 2 mg/kg, 4 mg/kg tai 6 mg/kg joka toinen vuorokausi keskeytyksettä 13 peräkkäisen viikon ajan. Koirat sietivät toseranibin hyvin annoksella 2 mg/kg, mutta osalla koirista havaittiin haittavaikutuksia annoksella 4 mg/kg, joten NOAEL-arvoa ei voitu osoittaa.

Annostus 6 mg/kg joka toinen vuorokausi aiheutti koirille eniten haittavaikutuksia, joita olivat ruoan kulutuksen väheneminen ja painon lasku. Ajoittainen annosriippuvainen ontuminen, jäykkyys, heikkous ja raajakipu hävisivät ilman hoitoa. Verenvähyys ja valkosolujen niukkuus olivat annosriippuvaisia. Kaksi koiraa (6 mg/kg) lopetettiin noin 3 viikon hoidon jälkeen hoitoon liittyvän

kliinisen toksisuuden vuoksi, mikä ilmaantui aluksi syömisen vähenemisenä ja mustina veriulosteina; ja paheni ruokahaluttomuudeksi, painon laskuksi ja ulosteen verisyydeksi.

Toksisuuden pääasiallisia kohde-elimä ovat ruoansulatuskanava, luuydin, sukupuolirauhaset sekä tuki- ja liikuntaelimestö.

Yliannostuksesta aiheutuvien haittavaikutusten yhteydessä hoito on keskeytettävä, kunnes oireet häviävät, minkä jälkeen hoitoa jatketaan suositeltuina hoitoannoksina.

13. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMÄN VALMISTEEN TAI LÄÄKEJÄTTEEN HÄVITTÄMISEKSI

Kysy käyttämättömien lääkkeiden hävittämisestä eläinlääkäriltäsi. Nämä toimenpiteet on tarkoitettu ympäristön suojelemiseksi.

14. PÄIVÄMÄÄRÄ, JOLLOIN PAKKAUSSELOSTE ON VIIMEKSI HYVÄKSYTTY

Tätä eläinlääkevalmistetta koskevia yksityiskohtaisia tietoja on saatavilla Euroopan lääkeviraston verkkosivuilla osoitteessa: <http://www.ema.europa.eu/>.

15. MUUT TIEDOT

Kartonkinen ulkopakkaus, jossa on neljä lapsiturvallista alumiini-PCV-läpipainopakkausta. Yksi läpipainoliуска sisältää 5 tablettia.

Tabletteja on saatavana kolmea eri vahvuutta.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole markkinoilla.

Erityistä tietoa eläinlääkärille

Koiran tilaa on seurattava tarkoin. Annoksen pienentäminen ja/tai hoidon keskeyttäminen saattaa olla tarpeen haittavaikutusten hoitamiseksi. Hoitoa on seurattava viikoittain ensimmäisten kuuden hoitoviikon ajan ja tämän jälkeen kuuden viikon välein tai eläinlääkärin asianmukaiseksi katsomien ajanjaksojen välein. Arviossa tulisi huomioida lemmikin omistajan ilmoittamat kliiniset oireet.

Jotta annosmuutostaulukkoa voidaan soveltaa asianmukaisesti, täydellinen verenkuvä, seerumin kemiallinen kuvä ja virtsanäyte kehotetaan analysoimaan ennen hoidon aloittamista ja noin kuukausi hoidon aloittamisen jälkeen sekä tämän jälkeen noin kuuden viikon välein tai eläinlääkärin harkinnan mukaan. Laboratoriokoetuloksia on seurattava säännöllisesti kliinisten oireiden ja eläimen tilan sekä aiempien laboratoriokoetulosten suhteen.

Palladian turvallisuutta on tutkittu koirilla, joilla oli syöttösolukasvain ja seuraavat veriarvot:

- absoluuttinen neutrofilimäärä > 1500/mikrolitra
- hematokriitti > 25 %
- trombosyyttimäärä > 75 000/mikrolitra
- ALAT tai ASAT < 3-kertainen viitearvojen ylärajaan nähden
- bilirubiini < 1,25-kertainen viitearvojen ylärajaan nähden
- kreatiniini < 2,5 mg/dl
- veren ureatyyppi < 1,5-kertainen viitearvojen ylärajaan nähden

Valmiste saattaa aiheuttaa verisuoniston toimintahäiriöitä, mistä voi aiheutua turvotusta ja tromboemboliaa mukaan lukien keuhkotromboemboliaa. Hoito on keskeytettävä, kunnes kliiniset

oireet ja kliiniset poikkeavuudet ovat normalisoituneet. Keskeytä hoito vähintään 3 vuorokauden ajaksi ennen leikkausta, jotta verisuonisto on varmasti saavuttanut homeostaasin.

Jos koiralla on systeeminen mastosytoosi, sille on annettava käyttöön vakiintunutta ennakoivaa hoitoa (esim. H1- ja H2-salpaajia) ennen Palladia-hoidon aloittamista, jotta kliinisesti merkitsevä syöttösolujen degranulaatio ja siitä mahdollisesti seuraavat vaikeat systeemiset häirtavaikutukset voidaan minimoida.

Hoitoon on liittynyt ripulia tai maha-suolikanavan verenvuotoa, joka saattaa olla vaikea-asteista ja vaatia nopeaa hoitoa. Hoidon keskeyttäminen ja annoksen pienentäminen saattavat olla tarpeen kliinisten oireiden vaikeusasteesta riippuen.

Hoitoa saaneilla koirilla on esiintynyt harvinaisina tapauksina vakavia ja toisinaan kuolemaan johtaneita maha-suolikanavan komplikaatioita, kuten perforaatioita. Jos epäillään maha-suoli haavaumaa riippumatta siitä, liittyykö se hoitoon tai syöttösolukasvaimen degranulaatioon, hoito on lopetettava ja haavauma on hoidettava asianmukaisesti.

Toseranibi metaboloituu maksassa, ja koska valmistetta ei ole tutkittu munuaisten tai maksan vajaatoiminnan yhteydessä, sitä on annettava varoen maksasairautta sairastaville koirille.

Hoito on lopetettava kokonaan, jos vaikeat haittavaikutukset uusiutuvat tai eivät häviä huolimatta asianmukaisesta elintoimintoja tukevasta hoidosta ja annoksen pienentämisestä seuraavan taulukon mukaisesti.

Annoksen muuttaminen kliinisten oireiden / poikkeavuuksien perusteella	
Kliiniset oireet/poikkeavuudet	Annosmuutos*
Ruokahaluttomuus	
Ruoan kulutus vähentynyt alle puoleen vähintään 2 vuorokauden ajan	Keskeytä hoito ja muuta ruokavaliota ja/tai anna elintoimintoja tukevaa hoitoa, kunnes ruoan kulutus paranee, pienennä sen jälkeen annosta 0,5 mg/kg
Ripuli	
< 4 vetistä ulostetta/vrk alle 2 vrk ajan tai ulosteet pehmeitä	Jatka samalla annoksella ja aloita elimistön toimintaa tukeva hoito.
> 4 vetistä ulostetta/vrk tai vähintään 2 vrk ajan	Keskeytä hoito, kunnes ulosteet kiinteytyvät ja aloita elintoimintoja tukeva hoito, pienennä annosta sitten 0,5 mg/kg
Mahasuolikanavan verenvuoto	
Ulosteessa tuoretta verta tai ulosteet mustia ja tervamaisia yli 2 vrk ajan tai suoraa verenvuotoa tai ulosteissa verihyytymiä	Keskeytä hoito ja aloita elintoimintoja tukeva hoito, kunnes kaikki ulosteissa esiintyneeseen vereen liittyvät kliiniset oireet ovat hävinneet, pienennä annosta sitten 0,5 mg/kg
Hypoalbuminemia (albumiini)	
Albumiini < 1,5 g/dl	Keskeytä hoito kunnes arvo > 1,5 g/dl ja kliiniset oireet häviävät, pienennä annosta sitten 0,5 mg/kg
Neutropenia (neutrofiilimäärä)	
> 1000/µl	Jatka aiemmalla annoksella
≤ 1000/µl tai neutropeninen kuume tai infektio	Keskeytä hoito kunnes arvo > 1000/µl ja kliiniset oireet ovat hävinneet, pienennä annosta sitten 0,5 mg/kg
Anemia (hematokriitti)	
> 26 %	Jatka aiemmalla annoksella
≤ 26 %	Keskeytä hoito, kunnes arvo on > 26 %, pienennä annosta sitten 0,5 mg/kg
Maksatoksisuus (ALAT, ASAT)	
> 1-3-kertainen viitearvojen ylärajaan nähden	Jatka aiemmalla annoksella, lopeta mahdollinen maksatoksisten lääkkeiden käyttö
> 3-kertainen viitearvojen ylärajaan nähden	Keskeytä hoito, kunnes arvo on ≤ 3-kertainen viitearvojen ylärajaan nähden, lopeta mahdollinen maksatoksisten lääkkeiden käyttö, pienennä sitten annosta 0,5 mg/kg
Munuaistoksisuus (kreatiniini)	
< 1,25-kertainen viitearvojen ylärajaan nähden	Jatka aiemmalla annoksella
≥ 1,25-kertainen viitearvojen ylärajaan nähden	Keskeytä hoito, kunnes arvo on < 1,25-kertainen viitearvojen ylärajaan nähden, pienennä annosta sitten 0,5 mg/kg
Samanaikainen anemia, atotemia, hypoalbuminemia ja hyperfosfatemia	
Keskeytä hoito 1–2 viikoksi, kunnes veriartot ovat parantuneet ja albumiini > 2,5 g/dl, pienennä annosta sitten 0,5 mg/kg	

*Kun annosta pienennetään 0,5 mg/kg, annos 3,25 mg/kg pienennetään annokseen 2,75 mg/kg tai annos 2,75 mg/kg pienennetään annokseen 2,25 mg/kg. Annos ei saa olla pienempi kuin 2,2 mg/kg.