

I PIELIKUMS
VETERINĀRO ZĀĻU APRAKSTS

1. VETERINĀRO ZĀĻU NOSAUKUMS

Palladia 10 mg apvalkotās tabletes suņiem
Palladia 15 mg apvalkotās tabletes suņiem
Palladia 50 mg apvalkotās tabletes suņiem

2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

Aktīvā viela:

Viena apvalkotā tablete satur toceraniba fosfāts, kas ekvivalents 10 mg, 15 mg vai 50 mg toceraniba.

Palīgviela(s):

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt 6.1. apakšpunktā.

3. ZĀĻU FORMA

Apvalkotās tabletes.

Palladia 10 mg: apaļas tabletes zilā krāsā.
Palladia 15 mg: apaļas tabletes oranžā krāsā.
Palladia 50 mg: apaļas tabletes sarkanā krāsā.

Tabletes ir marķētas, norādot zāļu stiprumu (10, 15 vai 50) vienā pusē, otrā pusē ir tukša.

4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

4.1 Mērķa sugas

Suņi.

4.2 Lietošanas indikācijas, norādot mērķa sugas

Neoperējamu Patnaika II (vidēja diferenciacijas pakāpe) vai III (augsta diferenciacijas pakāpe) pakāpes ķirurģiski atkārtujošos ādas tuklo šūnu audzēju ārstēšanai suņiem.

4.3 Kontrindikācijas

Nelietot grūsnām vai laktējošām kucēm vai vaislai paredzētiem suņiem.
Nelietot gadījumos, ja konstatēta pastiprināta jutība pret aktīvo vielu, vai pret kādu no palīgvielām.
Nelietot suņiem līdz 2 gadu vecumam vai ar ķermeņa svaru līdz 3 kg.
Nelietot suņiem ar asiņošanu kuņģa-zarnu traktā.

4.4 Īpaši brīdinājumi katrai mērķa sugai

Jebkuram tuklo šūnu audzējam, kas ārstējams ķirurģiski, ķirurģiskai operācijai ir jābūt pirmās izvēles ārstēšanas metodei.

4.5 Īpaši piesardzības pasākumi lietošanā

Īpaši piesardzības pasākumi, lietojot dzīvniekiem

Suņi rūpīgi jāmonitorē. Lai kontrolētu nevēlamas reakcijas, var būt nepieciešama devas samazināšana un/vai pārtraukums. Pirmās sešas nedēļas ārstēšana jāpārskata ik pēc nedēļas, pēc tam – ik pēc sešām

nedēļām vai pēc veterinārārsta ieskata noteiktiem laika periodiem. Novērtējot jāņem vērā dzīvnieka īpašnieka ziņojums par klīniskajām pazīmēm.

Lai pareizi lietotu devu pielāgošanas tabulu, pirms ārstēšanas sākšanas, kā arī apmēram vienu mēnesi pēc ārstēšanas sākuma ieteicams veikt pilnu asins šūnu skaita analīzi, seruma ķīmisko analīzi un urīna analīzi; pēc tam ik pēc sešām nedēļām vai pēc veterinārārsta ieskata noteiktiem intervāliem.

Periodiskais laboratorisko izmeklējumu monitorings jāveic kontekstā ar dzīvnieka klīniskajām pazīmēm un stāvokli, kā arī iepriekšējiem laboratoriskajiem izmeklējumiem.

Palladia drošība tika vērtēta tuklo šūnu audzēja gadījumos suņiem ar šādiem raksturlielumiem:

- Absolūtais neitrofilo leikocītu skaits >1500/mikrolitrs
- Hematokrīts >25%
- Trombocītu skaits >75 000/mikrolitrs
- ALAT vai ASAT <3 X virs normas robežas
- Bilirubīns <1,25 X virs normas robežas
- Kreatinīns <2,5 mg/dl
- Urīnvielas slāpekļa saturs asinīs < 1,5x virs normas robežas

Palladia var izraisīt vaskulāru disfunkciju, kas var radīt tūsku un trombemboliju, tostarp plaušu trombemboliju. Ārstēšana jāpārtrauc, līdz normalizējas klīniskās pazīmes un klīniskā patoloģija. Pirms ķirurģiskas operācijas ārstēšana jāpārtrauc vismaz 3 dienas iepriekš, lai nodrošinātu vaskulāro homeostāzi.

Ja ir sistēmiska mastocitoze, pirms *Palladia* lietošanas sākšanas jāveic standarta preventīva aprūpe (piemēram, H-1 un H-2 blokatori), lai izvairītos vai minimizētu klīniski nozīmīgu tuklo šūnu degranulāciju un sekojošas iespējami smagas sistēmiskas blakusparādības.

Palladia ir izraisījusi ar caureju vai kuņģa-zarnu trakta asiņošanu, kas var būt smaga un prasa tūlītēju ārstēšanu. Atkarībā no klīnisko pazīmju smaguma var būt nepieciešama ārstēšanas pārtraukšana vai devas samazināšana.

Suņiem, kas ārstēti ar *Palladia*, smagi un dažreiz letāli kuņģa-zarnu trakta sarežģījumi, tostarp kuņģa-zarnu trakta perforācija novērota reti (skatīt apakšpunktu 4.6). Ja ir aizdomas par čūlu veidošanos kuņģa-zarnu traktā neatkarīgi no tā, vai to būtu izraisījusi *Palladia* lietošana vai tuklo šūnu degranulācija, *Palladia* lietošana jāpārtrauc un jāveic atbilstoša ārstēšana.

Toceranībs metabolizējas aknās, un sakarā ar to, ka nav nekādu pētījumu par ietekmi uz nieru vai aknu darbību, suņiem ar aknu slimību tas jālieto piesardzīgi.

Ārstēšana pavisam jāpārtrauc, ja, neraugoties uz attiecīgu atbalstošu aprūpi un devas samazinājumu, kā tas minēts turpmākajā tabulā, smagas nevēlamas reakcijas atkārtojas vai ir pastāvīgi novērojamas.

Devas pielāgošana, balstoties uz klīniskajām pazīmēm / patoloģiju	
Klīniskās pazīmes / patoloģija	Devas pielāgošana*
Anoreksija	
<50% barības uzņemšana ≥2 dienas	Pārtrauciet ārstēšanu un izdariet izmaiņas ± atbalstoša aprūpe līdz uzlabojas barības uzņemšana, tad samaziniet devu par 0,5 mg/kg
Caureja	
<4 ūdeņaini izkārnījumi/dienā < 2 dienas vai mīksti izkārnījumi	Uzturiet devas līmeni un veiciet atbalstošu aprūpi
>4 ūdeņaini izkārnījumi/dienā vai ≥2 dienas	Pārtrauciet ārstēšanu līdz formētiem izkārnījumiem un veiciet atbalstošu aprūpi, tad samaziniet devu par 0,5 mg/kg
Asiņošana kuņģa-zarnu traktā	
Svaigas asinis izkārnījumos vai melni darvaini izkārnījumi >2 dienas vai atklāta hemorāģija vai asins recekļi izkārnījumos	Pārtrauciet ārstēšanu un veiciet atbalstošu aprūpi līdz visu asins klātbūtnes izkārnījumos klīnisko pazīmju izzušanai, tad samaziniet devu par 0,5 mg/kg
Hipoalbuminēmija (albumīns)	
Albumīns <1,5 g/dl	Pārtrauciet ārstēšanu līdz >1,5 g/dl un klīnisko pazīmju normalizācijai, tad samaziniet devu par 0,5 mg/kg
Neitropēnija (neitrofilo leukocītu skaits)	
>1000/μl	Uzturiet devas līmeni
≤1000/ μl vai netropēnisks drudzis vai infekcija	Pārtrauciet ārstēšanu līdz >1000/μl un klīnisko pazīmju normalizācijai, tad samaziniet devu par 0,5 mg/kg
Anēmija (hematokrīts)	
>26%	Uzturiet devas līmeni
≤26%	Pārtrauciet ārstēšanu līdz >26%, tad samaziniet devu par 0,5 mg/kg
Aknu toksicitāte (ALAT, ASAT)	
>1X – 3X virs normas	Uzturiet devas līmeni; ja ir lietotas hepatotoksiskas zāles, pārtrauciet to lietošanu.
>3X virs normas	Pārtrauciet ārstēšanu līdz ≤3X virs normas, ja ir lietotas hepatotoksiskas zāles, pārtrauciet to lietošanu, tad samaziniet devu par 0,5 mg/kg
Nieru toksicitāte (kreatinīns)	
<1,25 X virs normas	Uzturiet devas līmeni
≥1.,5 X virs normas	Pārtrauciet ārstēšanu līdz <1,25 X virs normas, tad samaziniet devu par 0,5 mg/kg
Vienlaicīga anēmija, azotēmija, hipoalbuminēmija un hiperfosfatēmija	
Pārtrauciet ārstēšanu 1-2 nedēļas, līdz vērtības uzlabojušās un albumīns >2,5 g/dl, tad samaziniet devu par 0,5 mg/kg.	

*Devas samazinājums par 0,5 mg/kg ir samazinājums no 3,25 mg/kg līdz 2,75 mg/kg vai no 2,75 mg/kg līdz 2,25 mg/kg. Deva nedrīkst būt <2,2 mg/kg.

Piesardzības pasākumi, kas jāievēro personai, kura lieto veterinārās zāles dzīvnieku ārstēšanai

Palladia var kaitēt vīriešu un sieviešu auglībai un embrio/fetālai attīstībai. Izvairieties no tablešu, ārstēto suņu izkārnījumu, urīna un izvemto masu saskares ar ādu. Tabletes jāievada veselās, tās nedrīkst pārlauzt vai sasmalcināt. Ja suns pēc sakošļāšanas tableti izgrūž, tā jāiznīcina. Pēc rīkošanās ar

zālēm, ārstēto suņu izvētajām masām, urīna vai izkārnījumu iznīcināšanas rūpīgi nomazgājiet rokas ar ziepēm un ūdeni.

Grūtnieces nedrīkst regulāri ievadīt Palladia, tām jāizvairās no saskares ar ārstēto suņu izkārnījumiem, urīnu un izvētajām masām, kā arī pārlūzušām vai samitrinātām Palladia tabletēm.

Palladia norīšana bērniem var būt kaitīga. Bērni nedrīkst nonākt saskarē ar zālēm. Turiet bērnus prom no ārstēto suņu izkārnījumiem, urīna vai izvētajām masām.

Ja šīs veterinārās zāles tiek nejauši norītas, var būt diskomforta sajūta kuņģa-zarnu traktā. Nejaušas norīšanas gadījumā nekavējoties meklējiet medicīnisko palīdzību un parādiet ārstam lietošanas instrukciju vai marķējumu.

4.6 Iespējamās blakusparādības (biežums un bīstamība)

Klīniskā lauka pētījuma rezultāti, ārstējot un lietojot *placebo* 151 sunim, rādīja, ka slimības (tuklo šūnu audzējs) klīnisko pazīmju un ar ārstēšanu saistīto nevēlamo reakciju raksturs ir ļoti līdzīgs.

Ļoti bieži (vairāk nekā 1 no 10 ārstētajiem dzīvniekiem novērota(-s) nevēlama(-s) blakusparādība(-s))

Vieglas līdz vidējas:

- Caureja, neitropēnija, ķermeņa svara zudums, asiņaini izkārnījumi / hemorāģiska caureja / kuņģa-zarnu trakta asiņošana, anoreksija, letarģija, vemšana, klibums / muskuļu-skeleta sistēmas sarežģījumi, dehidratācija, dermatīts, nieze, palielināts alanīna aminotransferāzes saturs, trombocitopēnija, samazināts albumīna saturs, samazināts hematokrīta saturs.

Bieži (vairāk nekā 1, bet mazāk nekā 10 dzīvniekiem no 100 ārstētajiem dzīvniekiem)

Smagas:

- Vemšana, caureja, anoreksija, letarģija, dehidratācija, drudzis, asiņaini izkārnījumi / hemorāģiska caureja / asiņošana kuņģa-zarnu traktā, divpadsmitpirkstu zarnas čūla, slikta dūša, septicēmija, ādas nekroze, ķermeņa masas zudums; palielināts alanīna aminotransferāzes saturs, samazināts hematokrīta saturs.

Vieglas līdz vidējas:

- Lokalizētas vai ģeneralizētas sāpes, slikta dūša, tahipnoja, polidipsija, meteorisms, drudzis, izmaiņas deguna pigmentācijā, apmatojuma krāsas izmaiņas, alopecija, urīnceļu infekcija, palielināts bilirubīna saturs, palielināts kreatinīna saturs.

Retāk (vairāk nekā 1, bet mazāk nekā 10 dzīvniekiem no 1 000 ārstētajiem dzīvniekiem)

- Smags klibums / muskuļu-skeleta sistēmas sarežģījumi.
- Smags cirkulārais šoks.
- Bija divi, iespējams ar ārstēšanu saistīti nāves gadījumi. Patoloģijas izmeklējumos vienam sunim konstatēja asinsvadu trombozi ar izkliedētu intravaskulāru koagulopātiju (*DIC*) un pankreatītu. Otrs suns nobeidzās pēc kuņģa perforācijas.
- Bija vēl divi nāves gadījumi, taču to saistību ar ārstēšanu nevarēja noteikt.
- Diviem suņiem attīstījās epistakse, kas nebija saistīta ar trombocitopēniju. Citam sunim epistakse attīstījās vienlaicīgi ar izkliedētu intravaskulāru koagulopātiju.
- Trim suņiem bija krampjiem līdzīgas kustības, tomēr to saistību ar ārstēšanu nevarēja noteikt.

4.7 Lietošana grūsnības, laktācijas vai dēšanas laikā

Nelietot grūsnām vai laktējošām kucēm vai vaislai paredzētiem suņiem (skatīt apakšpunktu 4.3). Ir zināms, ka citi šīs antiangiogēnās klases antineoplastiskie līdzekļi palielina embrioletalitāti un augļa patoloģijas. Tā kā angiogēnēze ir kristiska sastāvdaļa embrija un augļa attīstībā, jāsapaida, ka angiogēnēzes kavēšana pēc *Palladia* ievadīšanas kucēm radīs nelabvēlīgu ietekmi uz grūsnību.

4.8 Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi

Ar toceranibu mijiedarbības pētījumi netika veikti. Nav pieejama informācija par iespējamu krustenisko rezistenci pret citiem citostatiskiem līdzekļiem.

Tā kā toceranibs, iespējams, lielā mērā izdalās metabolizējoties aknās, kombinācija ar citām zālēm, kas var stimulēt vai inhibēt aknu enzīmus, jālieto piesardzīgi

Nav zināms, kādā pakāpē toceranibs var ietekmēt citu vielu elimināciju.

Nesteroīdie pretiekaisuma līdzekļi kopā ar Palladia jālieto piesardzīgi paaugstinātā čūlu veidošanās riska kuņģa-zarnu traktā vai perforācijas riska dēļ.

4.9 Devas un lietošanas veids

Iekšķīgai lietošanai.

Tabletes var ievadīt kopā ar barību vai bez tās.

Ieteicamā sākumdeva ir 3,25 mg toceraniba/kg ķermeņa svara, lietota katru otro dienu (sīkāku informāciju skatīt devu tabulā).

Lietotās devas lielumam jābalstās uz iknedēļas veterināro novērtējumu pirmajās sešās nedēļās, pēc tam – ik pēc sešām nedēļām. Ārstēšanas ilgums atkarīgs no atbildes reakcijas uz ārstēšanu. Stabīlas slimības vai daļējas vai pilnīgas atbildes reakcijas gadījumā ārstēšana jāturpina pie nosacījuma, ka tolerance pret zālēm ir apmierinoša. Ja audzējs progresē, ārstēšanas sekmes ir maz ticamas, un tā ir jāpārskata.

DEVU TABULA: PALLADIA TABLETES DEVĀ 3,25 MG/KG ĶERMEŅA MASAS

Suņa ķermeņa masa (kg)	Tablešu skaits				
	10 mg (zilas)		15 mg (oranžas)		50 mg (sarkanas)
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

* tablešu skaits, kas nepieciešams suņiem ar ķermeņa svaru zem 5,0 kg vai virs 63 kg jāaprēķina, balstoties uz devu režīmu 3,25 mg/kg ķermeņa svara.

Devas pielāgošana/samazināšana:

Lai kontrolētu nevēlamās reakcijas, devu var samazināt līdz 2,75 mg/kg ķermeņa svara vai tālāk līdz 2,25 mg/kg ķermeņa svara, ievadot to katru otro dienu, vai ārstēšanu var pārtraukt līdz 2 nedēļām ilgi (Skatīt devu pielāgošanas tabulu apakšpunktā 4.5).

4.10 Pārdozēšana (simptomi, rīcība ārkārtas situācijā, antidoti), ja nepieciešams

Pārdozēšanas pazīmes novēroja toksicitātes pētījumā klīniski veseliem dzinējsuņiem, kurus ārstēja ar 2 mg/kg, 4 mg/kg vai 6 mg toceraniba/kg vienu reizi katru otro dienu 13 nedēļas pēc kārtas bez devu pārtraukuma. Toceranibam bija laba panesamība devā 2 mg/kg, bet dažiem suņiem novēroja nevēlamas reakcijas, ārstējot ar 4 mg/kg, tādējādi nevarēja noteikt nelabvēlīgās ietekmes līmeni (NOAEL).

Suņiem grupā ar 6 mg/kg devu katru otro dienu bija vislielākā nelabvēlīgā ietekme, tostarp samazināta ēstgriba un ķermeņa svara zudums. Sporādisks no devas atkarīgs klibums, stūvums, vārgums un sāpes locekļos izzuda bez ārstēšanas. Anēmija, neitropēnija un eozinopēnija bija atkarīgas no devas. Diviem suņiem (6 mg/kg) tika veikta eitanāzija apmēram pēc 3 nedēļām ar ārstēšanu saistītas klīniskas toksicitātes dēļ, ko izraisīja samazināta ēstgriba un melēna, kas kulminējas anoreksijā, ķermeņa svara zudums un hematohēzija.

Galvenie toksicitātes mērķa orgāni ir kuņģa-zarnu trakts, kaulu smadzenes, gonādas un muskuļu-skeleta sistēma.

Blakusparādību gadījumā pēc pārdozēšanas ārstēšana jāpārtrauc līdz atlabšanai un tad jāatgriežas pie ieteiktā terapeitiskā devu līmeņa. Skatīt apakšpunktus 4.4, 4.5 un 4.9 par devu pielāgošanas vadlīnijām.

4.11 Ierobežojumu periods(-i) dzīvnieku produkcijas izmantošanā

Nav piemērojams.

5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS

Farmakoterapeitiskā grupa: Antineoplastiskie līdzekļi – proteīnkināzes inhibitori.
ATĶ vet kods: QL01XE91

5.1 Farmakodinamiskās īpašības

Toceranibam ir maza molekula, tas ir multi-kināzes inhibitors, kam ir gan tieša pretaudzēju, gan antiangiogēnā aktivitāte. Toceranibs selektīvi inhibē vairāku šķēltās kināzes receptora tirozīnkināzes (RTK) grupas locekļu tirozīnkināzes aktivitāti, no kuriem daži ir saistīti ar audzēja augšanu, patoloģisku angiogēnēzi un vēža metastāžu progresiju. Gan bioķīmiskajos, gan šūnu testos toceranibs inhibēja Flk-1/KDR tirozīnkināzi (asinsvadu endotēlija augšanas faktora receptoru VEGFR2), trombocītu augšanas faktora receptoru (PDGFR) un cilmes šūnu faktora receptoru (c-komplektu). *In vitro* toceranibam nav proliferējošas ietekmes uz endotēlija šūnām. Audzēja šūnu līnijās, kas aktīvē šķēltās kināzes RTK, c-komplekta mutācijas, toceranibs ierosina šūnu cikla apstāšanos un sekojošu apoptozi. Suņu tuklo šūnu audzēja augšanu bieži veicina mutāciju aktivēšana c-komplektā atrašanās vietā.

Palladia iekšķīgi lietojamo tablešu efektivitāte un drošība audzēju tuklo šūnu audzēju ārstēšanā tika novērtēta randomizētā, ar *placebo*-kontrolētā, dubultmaskētā daudzcentru klīniskajā lauka pētījumā, kurā iesaistīts 151 suns, kam bija recidivējošs ādas tuklo šūnu Patnaika II vai III pakāpes audzējs, skarot vai neskarot lokālos limfmezglus. Lauka pētījums sastāvēja no 6 nedēļu dubultmaskētas ar *placebo* kontrolētas fāzes un sekojošas nemaskētas fāzes, kad visi suņi saņēma Palladia vidēji 144 dienas.

Suņiem, kas ārstēti ar Palladia, bija ievērojami lielāka objektīvās atbildes reakcijas pakāpe (37,2 %) salīdzinājumā ar suņiem, kas saņēma *placebo* (7,9 %). Pēc 6 nedēļu ārstēšanas pilnīgu atbildi konstatēja 8,1 %, un daļēju atbildi – 29,1 % suņu, kas ārstēti ar Palladia. Ievērojama Palladia priekšrocība salīdzinājumā ar *placebo* bija arī sekundārajā efektivitātes galauztādījumā, laikā līdz audzēja progresēšanai. Vidējais progresijas laiks (*TTP*) suņiem, kas ārstēti ar Palladia, bija 9–10 nedēļas, bet ar *placebo* ārstētiem suņiem – 3 nedēļas.

Suņiem ar savvaļas tipa c-komplektu un mutācijām pakļautu c-komplektu tika novērota ievērojami labāka atbildes reakcija uz ārstēšanu, salīdzinot ar *placebo*.

5.2 Farmakokinētiskie dati

Devu režīmā 3,25 mg toceraniba/kg ķermeņa svara, lietojot tabletes iekšķīgi katru otro dienu 2 nedēļas (7 devas) klīniski veseliem dzinējsuņiem, tika ziņots par šādiem toceraniba farmakokinētiskajiem parametriem plazmā: eliminācijas pusperiods ($t_{1/2}$) $17,2 \pm 3,9$ stundas, laiks, kurā tiek sasniegta maksimālā koncentrācija plazmā (T_{max}), – apmēram $6,2 \pm 2,6$ stundas, maksimālā koncentrācija plazmā (C_{max}) – apmēram 108 ± 41 ng/ml, minimālā koncentrācija plazmā (C_{min}) $18,7 \pm 8,3$ ng/ml un laukums zem koncentrācijas plazmā-laika līknes (AUC_{0-48}) 2640 ± 940 ng·h/ml.

Toceranibs lielā mērā – 91 % līdz 93 % robežās piesaistās proteīniem. Absolūtā biopieejamība, kas noteikt, lietojot toceranibu iekšķīgi 3,25 mg/kg devā, ir 86 %.

Lineārā farmakokinētika tika konstatēta līdz 5 mg/kg lielām devām, kas lietotas divas reizes dienā neatkarīgi no ievadīšanas ceļa. Toceraniba metabolisma rezultātā *in-vitro* pētījumā suņiem un kaķiem tika konstatēti galvenokārt N-oksīdu atvasinājumi. Nav datu par metabolismu aknās *in-vivo* suņiem. *In-vivo* farmakokinētikas pētījumā atšķirības starp dzimumiem netika novērotas. Pēc iekšķīgas toceraniba fosfāta ievadīšanas apmēram 92 % ievadīto zāļu izdalās ar izkārnījumiem un 7 % – ar urīnu.

6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA

6.1 Palīgvielu saraksts

Tabletes kodols:

Laktozes monohidrāts

Mikrokristāliskā celuloze

Magnija stearāts

Koloidālais bezūdens silīcija dioksīds

Krospovidons

Tabletes apvalks:

Palladia 10 mg tabletes:

Makrogols, titāna dioksīds (E171), laktozes monohidrāts, triacetīns, hipromeloze, indigokarmīna laka (E132).

Palladia 15 mg tabletes:

Makrogols, titāna dioksīds (E171), laktozes monohidrāts, triacetīns, hipromeloze, saulrieta dzeltenā laka (E110), sarkanais dzelzs dioksīds (E172).

Palladia 50 mg tabletes:

Makrogols, titāna dioksīds (E171), laktozes monohidrāts, triacetīns, hipromeloze, talks, sarkanais dzelzs dioksīds (E172)

6.2 Būtiska nesaderība

Nav piemērojama.

6.3 Derīguma termiņš

Veterināro zāļu derīguma termiņš izplatīšanai paredzētā iepakojumā: 3 gadi.

6.4 Īpaši uzglabāšanas nosacījumi

Šīm veterinārajām zālēm nav nepieciešami īpaši uzglabāšanas apstākļi.

6.5 Tiešā iepakojuma veids un saturs

Kartona kārba ar četriem alumīnija/PVH bērniem neattaisāmiem blistera iepakojumiem; vienā blistera iepakojumā ir 5 apvalkotās tabletes.

Palladia apvalkotās tabletes ir pieejamas ar 10 mg, 15 mg un 50 mg stiprumiem.

6.6 Īpaši norādījumi neizlietotu veterināro zāļu vai to atkritumu iznīcināšanai

Jebkuras neizlietotas veterinārās zāles vai to atkritumi jāznīcina saskaņā ar nacionālajiem tiesību aktiem.

7. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS

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

8. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

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

9. REĢISTRĀCIJAS / PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS

Pirmās reģistrācijas datums: 23/09/2009
Pēdējās pārreģistrācijas datums: 31/07/2014

10. TEKSTA PĒDĒJĀS PĀRSKATĪŠANAS DATUMS

Sīkākas ziņas par šīm veterinārajām zālēm ir atrodamas Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē (<http://www.ema.europa.eu/>).

RAŽOŠANAS, IEVEŠANAS, IZPLATĪŠANAS, TIRDZNIECĪBAS, PIEGĀDES UN/VAI LIETOŠANAS AIZLIEGUMS

Nav piemērojams.

II PIELIKUMS

- A. RAŽOTĀJS, KAS ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI**
- B. IZPLATĪŠANAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI**
- C. MAKSIMĀLI PIEĻAUJAMO ATLIEKVIELU DAUDZUMS (MRL)**

A. RAŽOTĀJS, KAS ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI

Ražotāja, kas atbild par sērijas izlaidi, nosaukums un adrese

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

B. IZPLATĪŠANAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI

Recepšu veterinārās zāles.

C. MAKSIMĀLI PIEĻAUJAMO ATLIEKVIELU DAUDZUMS (MRL)

Nav piemērojams.

III PIELIKUMS
MARKĒJUMS UN LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

A. MARKĒJUMS

INFORMĀCIJA, KURAI JĀBŪT UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

Kartona kārba/tabletes

1. VETERINĀRO ZĀĻU NOSAUKUMS

Palladia 10 mg apvalkotās tabletes suņiem

Palladia 15 mg apvalkotās tabletes suņiem

Palladia 50 mg apvalkotās tabletes suņiem

Toceranibs

2. AKTĪVO VIELU NOSAUKUMS

Viena tablete satur 10 mg toceraniba (toceraniba fosfāta veidā).

Viena tablete satur 15 mg toceraniba (toceraniba fosfāta veidā).

Viena tablete satur 50 mg toceraniba (toceraniba fosfāta veidā).

3. ZĀĻU FORMA

Apvalkotās tabletes.

4. IEPAKOJUMA IZMĒRS

20 tabletes

5. MĒRĶA SUGAS

Suņi.

6. INDIKĀCIJA(-S)

7. LIETOŠANAS METODE UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Iekšķīgai lietošanai.

Pirms lietošanas izlasiet iepakojumam pievienoto lietošanas instrukciju.

8. IEROBEŽOJUMU PERIODS(-I) DZĪVNIEKU PRODUKCIJAS IZMANTOŠANĀ

9. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

Pirms lietošanas izlasiet iepakojumam pievienoto lietošanas instrukciju.

10. DERĪGUMA TERMIŅŠ

Derīgs līdz {mēnesis/gads}:

11. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI**12. ĪPAŠI NORĀDĪJUMI NEIZLIETOTU VETERINĀRO ZĀĻU VAI TO ATKRITUMU IZNĪCINĀŠANAI**

Atkritumu iznīcināšana: izlasiet lietošanas instrukciju.

13. VĀRDI “LIETOŠANAI DZĪVNIEKIEM” UN NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ PIEGĀDI UN LIETOŠANU, JA PIEMĒROJAMI

Lietošanai dzīvniekiem. Receptu veterinārās zāles.

14. VĀRDI “UZGLABĀT BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ”

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

15. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

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

16. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

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

17. RAŽOŠANAS SĒRIJAS NUMURS

Sērija {numurs}

DATI, KAS OBLIGĀTI JĀNORĀDA UZ BLISTERIEM JEB SLOKSNĪTĒM

AI/PVH blisteri

1. VETERINĀRO ZĀĻU NOSAUKUMS

Palladia 10 mg tabletes suņiem

Palladia 15 mg tabletes suņiem

Palladia 50 mg tabletes suņiem

Toceranibs



2. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS

Zoetis

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP {mēnesis/gads}

4. SĒRIJAS NUMURS

Lot {numurs}

5. VĀRDI “LIETOŠANAI DZĪVNIEKIEM”

Lietošanai dzīvniekiem.

B. LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

LIETOŠANAS INSTRUKCIJA
Palladia 10 mg apvalkotās tabletes suņiem
Palladia 15 mg apvalkotās tabletes suņiem
Palladia 50 mg apvalkotās tabletes suņiem

1. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA UN RAŽOŠANAS LICENCES TURĒTĀJA, KURŠ ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI, NOSAUKUMS UN ADRESE, JA DAŽĀDI

Reģistrācijas apliecības īpašnieks:

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

Par sērijas izlaidi atbildīgais ražotājs:

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

2. VETERINĀRO ZĀĻU NOSAUKUMS

Palladia 10 mg apvalkotās tabletes suņiem
Palladia 15 mg apvalkotās tabletes suņiem
Palladia 50 mg apvalkotās tabletes suņiem
Toceranibs.

3. AKTĪVO VIELU UN CITU VIELU NOSAUKUMS

Viena apvalkotā tablete satur toceraniba fosfātu, kas ekvivalents 10 mg, 15 mg vai 50 mg aktīvās vielas toceraniba.

Katra tablete satur arī laktozes monohidrātu, mikrokristālisko celulozi, magnija stearātu, koloidālo bezūdens silīcija dioksīdu un krospovidonu.

Palladia ir apaļas tabletes ar krāsainu apvalku, lai samazinātu iedarbības risku un palīdzētu pareizi noteikt tabletes stiprumu:

Palladia 10 mg: zilas
Palladia 15 mg: oranžas
Palladia 50 mg: sarkanas

4. INDIKĀCIJA(-S)

Neoperējamu Patnaika II (vidēja diferenciacijas pakāpe) vai III (augsta diferenciacijas pakāpe) pakāpes ķirurģiski atkārtjošos ādas tuklo šūnu audzēju ārstēšanai suņiem.

5. KONTRINDIKĀCIJAS

Nelietot grūsnām vai laktējošām kucēm vai vaislai paredzētiem suņiem.
Nelietot gadījumos, ja konstatēta pastiprināta jutība pret aktīvo vielu, vai pret kādu no palīgvielām.

Nelietot suņiem līdz 2 gadu vecumam vai ar ķermeņa svaru līdz 3 kg.

Nelietot suņiem ar asiņošanas pazīmēm vēdera dobumā. Jūsu veterinārārsts pateiks, ka minētais atbilst gadījumam ir Jūsu sunim.

6. IESPĒJAMĀS BLAKUSPARĀDĪBAS

Klīniskā lauka pētījuma rezultāti, ārstējot un lietojot *placebo* 151 sunim, uzrādīja, ka slimības (tuklo šūnu audzējs) klīnisko pazīmju un ar ārstēšanu saistīto nevēlamo reakciju raksturs ir ļoti līdzīgs.

Dažas ļoti biežas (vairāk nekā 1 no 10 ārstētajiem dzīvniekiem novērota(-s) nevēlama(-s) blakusparādība(-s)) nevēlamās reakcijas, kas saistītas ar Palladia tablešu lietošanu, ir ķermeņa svara zudums, caureja, neitropēnija (mazs balto asins ķermenīšu skaits), asiņaini izkārnījumi/hemorāģiska caureja/asiņošana kuņģa-zarnu traktā, anoreksija, letarģija, vemšana, klibums/muskuļu-skeleta sistēmas sarežģījumi, dehidratācija, dermatīts, nieze (ādas kairinājums/kasīšanās); palielināts alanīna aminotransferāzes saturs, trombocitopēnija, samazināts albumīna saturs, samazināts hematokrīta saturs.

Bija citas bieži (vairāk nekā 1, bet mazāk nekā 10 dzīvniekiem no 100 ārstētajiem dzīvniekiem) novērotas blakusparādības ar smagu iedarbību, piemēram, vemšana, caureja, anoreksija, letarģija, dehidratācija, ādas nekroze, anoreksija, drudzis, asiņaini izkārnījumi/hemorāģiska caureja/asiņošana un čūlu veidošanās kuņģa-zarnu traktā, slikta dūša, septicēmija, ķermeņa masas zudums, palielināts alanīna aminotransferāzes saturs un samazināts hematokrīta saturs.

Tāpat bieži, bet ar mazāk smagu iedarbību novēroja lokalizētas vai ģeneralizētas sāpes, sliktu dūšu, vēdera uzpūšanos, tahipnoju, polidipsiju, drudzi, urīnceļu infekciju, palielinātu bilirubīna saturu, palielinātu kreatinīna saturu. Dažiem suņiem var būt krāsas zudums ap degunu, dažiem suņiem ir apmatojuma krāsas izmaiņas, tam kļūstot gaišākam, un daži suņi var zaudēt apmatojumu.

Retāki (vairāk nekā 1, bet mazāk nekā 10 dzīvniekiem no 1,000 ārstētajiem dzīvniekiem) bija šādi nevēlami notikumi:

- Smags klibums/ muskuļu-skeleta sistēmas sarežģījumi
- Smags cirkulārais šoks
- Bija divi, iespējams ar ārstēšanu saistīti nāves gadījumi. Patoloģijas izmeklējumos vienam sunim konstatēja asinsvadu trombozi ar izkliedētu intravaskulāru koagulopātiju (*DIC*) un pankreatītu. Otrs suns nobeidzās pēc kuņģa perforācijas.
- Bija vēl divi nāves gadījumi, taču to saistību ar ārstēšanu nevarēja noteikt.
- Diviem suņiem attīstījās epistakse, kas nebija saistīta ar trombocitopēniju. Citam sunim epistakse attīstījās vienlaicīgi ar izkliedētu intravaskulāru koagulopātiju.
- Trim suņiem bija krampjiem līdzīgas kustības, tomēr to saistību ar ārstēšanu nevarēja noteikt.

Ja novērojat jebkuras būtiskas blakusparādības vai citu iedarbību, kas nav minētas šajā lietošanas instrukcijā, lūdzu informējiet par tām savu veterinārārstu.

7. MĒRĶA SUGAS

Suņi.

8. DEVAS ATKARĪBĀ NO DZĪVNIEKU SUGAS, LIETOŠANAS VEIDA UN METODES

Iekšķīgai lietošanai.

Ieteicamā sākumdeva ir apmēram 3,25 mg toceraniba/kg ķermeņa svara, lietota katru otro dienu (sīkāku informāciju skatīt devu tabulā).

Veterinārārsts var pielāgot Jūsu sunim lietojamo devu, lai kontrolētu nevēlamās reakcijas. Līdz ar to lietojamai devai jābūt tādai, kādu to noteicis Jūsu veterinārārsts, pat ja tā atšķiras no devu tabulā norādītās.

Lietotās devas lielumam jābalstās uz iknedēļas veterināro novērtējumu pirmajās sešās nedēļās, pēc tam – ik pēc sešām nedēļām.

Ārstēšanas ilgums atkarīgs no atbildes uz ārstēšanu. Stabīlas slimības vai daļējas vai pilnīgas atbildes gadījumā ārstēšana jāturpina pie nosacījuma, ka zāļu panesamība ir apmierinoša. Ja audzējs progresē, ārstēšanas sekmes ir maz ticamas, un tā ir jāpārskata.

DEVU TABULA: PALLADIA TABLETES:- 3,25 mg/kg ĶERMEŅA MASAS

Suņa ķermeņa masa (kg)	Tablešu skaits			
	10 mg (zilas)		15 mg (oranžas)	50 mg (sarkanas)
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

* tablešu skaits, kas nepieciešams suņiem ar ķermeņa svaru zem 5,0 kg vai virs 63 kg jāaprēķina, balstoties uz devu režīmu 3,25 mg/kg ķermeņa svara.

9. IETEIKUMI PAREIZAI LIETOŠANAI

Tabletes var ievadīt kopā ar barību vai bez tās.

Tabletes jāievada veselas, tās nedrīkst dalīt, lauzt vai sasmalcināt. Ja suns pēc sakošļāšanas izgrūž salauztu tableti, tā jāiznīcina. Lai panāktu pareizu dozēšanu, tablešu dažādie stiprumi (“krāsa”) ir jākombinē, kā norādīts tabulā.

Ja deva tiek izlaista, nākamā deva jālieto paredzētajā laikā. Nepalīdiniet vai nedubultojiet devu. Ja lietota lielāka deva nekā noteikts, sazinieties ar savu veterinārārstu.

Suņi pēc tabletes ievadīšanas ir rūpīgi jānovēro, lai nodrošinātu, ka katra tablete tiek norīta.

Ir dažas zāles, ko ārstēšanas laikā Jūs nedrīkstat dot savam sunim, jo kopā tās var izraisīt smagu nevēlamu iedarbību. Izstāstiet veterinārārstam par visām zālēm, tostarp bezrecepšu zālēm, ko esat paredzējis lietot savam sunim.

Nav pieejama informācija par iespējamu krustenisko rezistenci ar citām citostatiskām zālēm.

10. IEROBEŽOJUMU PERIODS(-I) DZĪVNIEKU PRODUKCIJAS IZMANTOŠANĀ

Nav piemērojams.

11. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NORĀDĪJUMI

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

Nelietot šīs veterinārās zāles, ja beidzies derīguma termiņš, kas norādīts uz iepakojuma pēc "Derīgs līdz:".

Šīm veterinārajām zālēm nav nepieciešami īpaši uzglabāšanas apstākļi.

12. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI

Īpaši brīdinājumi katrai dzīvnieku sugai:

Jebkuram tuklo šūnu audzējam, kas ārstējams ķirurģiski, ķirurģiskai operācijai ir jābūt pirmās izvēles ārstēšanai.

Īpaši piesardzības pasākumi, lietojot dzīvniekiem:

Suņi ir rūpīgi jāmonitorē. Lai kontrolētu nevēlamo iedarbību, var būt nepieciešama devas samazināšana un/vai devas pārtraukums. Pirmās sešas nedēļas ārstēšana jāpārskata ik pēc nedēļas, pēc tam – ik pēc sešām nedēļām vai pēc veterinārārsta ieskata laika periodiem. Lai veiktu šīs pārbaudes, Jūsu veterinārārstam var būt nepieciešami suņa asins un urīna paraugi.

- Nekavējoties pārtrauciet ārstēšanu ar Palladia un sazinieties ar savu veterinārārstu, ja novērojat kādu šādām izmaiņām savā sunī:
 - ✓ Atteikšanos no barības
 - ✓ Vemšanu vai ūdeņainus izkārnījumus (caureja), īpaši, ja tie ir biežāk nekā divas reizes 24 stunu laikā
 - ✓ Melnus darvainus izkārnījumus
 - ✓ Spilgti sarkanas asinis izvemtajās masās vai izkārnījumos
 - ✓ Neizskaidrojamus zilumus vai asiņošanu
 - ✓ Vai ja Jūsu sunim ir citas izmaiņas, kas rada Jums raizes

Ārstēšana pavisam jāpārtrauc, ja, neraugoties uz attiecīgu atbalstošu aprūpi un devas samazinājumu, smagas nevēlamas reakcijas atkārtojas vai novērojamas pastāvīgi.

Īpaši piesardzības pasākumi, kas jāievēro personai, kura lieto veterinārās zāles dzīvnieku ārstēšanai:

- Bērni nedrīkst nonākt saskarē ar Palladia. Turiet bērnus prom no ārstēto suņu izkārnījumiem, urīna vai izvemtajām masām.
- Ja esat grūtniece, Jūs nedrīkstat regulāri ievadīt Palladia; ja tomēr izvēlaties dot šīs zāles un jāievēro turpmāk aprakstītā rīkošanās procedūra.

- Ja Jums vai Jūsu ģimenes loceklim Palladia tabletes nejauši nokļūst gremošanas traktā (norijot vai apēdot), nekavējoties meklējiet medicīnisko palīdzību. Ir svarīgi parādīt ārstam šīs lietošanas instrukcijas kopiju. Nejaušas Palladia norīšanas gadījumā var būt diskomforta sajūta kuņģī, tostarp vemšana un caureja.

Turpmāk minētā rīkošanās procedūra Jums un Jūsu apkārtējām personām palīdzēs minimizēt saskari ar Palladia aktīvo vielu:

- Jebkuram no Jūsu apkārtējām personām, kas ievada Palladia Jūsu sunim, pēc rīkošanās ar tabletēm vienmēr jāmazgā rokas.
- Kad Jūs rīkojaties ar tabletēm:
 - ✓ Nelauziet un nesmalciniet tabletes.
 - ✓ Palladia tabletes sunim jāievada nekavējoties pēc to izņemšanas no blistera, un tabletes nedrīkst atstāt vietā, kur ar tām varētu rīkoties/norīt bērni.
 - ✓ Kad tablete vai tabletes ir izņemtas, blisteris vienmēr ir jāieliek atpakaļ kartona kārbā.
 - ✓ Ja Palladia tablete tiek “paslēpta” barībā, pārlicinieties, ka tiek apēsta visa porcija. Tas samazinās Palladia nejaušas saskares iespējamību ar bērniem vai citiem mājdzīvniekiem.

Grūsnība, laktācija un auglība:

Nelietot grūsnām vai laktējošām kucēm vai vaislai paredzētiem suņiem (skatīt apakšpunktu 5). Ir zināms, ka citi šīs antiangiogēnās klases antineoplastiskie līdzekļi palielina embrioletalitāti un augļa patoloģijas. Tā kā angiogēnēze ir kristiska sastāvdaļa embrija un augļa attīstībā, jāsapņā, ka angiogēnēzes kavēšana pēc Palladia ievadīšanas kucēm radīs nelabvēlīgu ietekmi uz grūsnību.

Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi:

Ar toceranību mijiedarbības pētījumi netika veikti. Nav pieejama informācija par iespējamu krustenisko rezistenci pret citiem citostatiskiem līdzekļiem.

Tā kā toceranibs, iespējams, lielā mērā izdalās metabolizējoties aknās, kombinācija ar citām zālēm, kas var stimulēt vai inhibēt aknu enzīmus, jālieto piesardzīgi

Nav zināms, kādā pakāpē toceranibs var ietekmēt citu vielu elimināciju.

Nesteroīdie pretiekaisuma līdzekļi kopā ar Palladia jālieto piesardzīgi paaugstinātā čūlu veidošanās riska kuņģa-zarnu traktā vai perforācijas riska dēļ.

Pārdozēšana (simptomi, rīcība ārkārtas situācijā, antidoti):

Pārdozēšanas pazīmes novēroja toksicitātes pētījumā veseliem dzinējsuņiem, ko ārstēja ar 2 mg/kg, 4 mg/kg vai 6 mg toceraniba/kg vienu reizi katru otro dienu 13 nedēļas pēc kārtas bez devu pārtraukuma. Toceranibam bija laba panesamība devā 2 mg/kg, bet dažiem suņiem novēroja nevēlamas reakcijas, ārstējot ar 4 mg/kg, tādējādi nevarēja noteikt nelabvēlīgās ietekmes līmeni (NOAEL).

Suņiem grupā ar 6 mg/kg devu katru otro dienu bija vislielākā nelabvēlīgā ietekme, tostarp samazināts barības patēriņš un ķermeņa svara zudums. Sporādisks no devas atkarīgs klibums, stīvums, vārgums un sāpes locekļos izzuda bez ārstēšanas. Anēmija un neitropēnija, un eozinopēnija bija atkarīgas no devas. Diviem suņiem (6 mg/kg) tika veikta eitanāzija apmēram pēc 3 nedēļām ar ārstēšanu saistītas klīniskas toksicitātes dēļ, ko izraisīja samazināta ēstgriba un melēna, kas kulminējas anoreksijā, ķermeņa svara zudums un hematohēzija.

Galvenie toksicitātes mērķa orgāni ir kuņģa-zarnu trakts, kaulu smadzenes, gonādas un muskuļu-skeleta sistēma.

Blakusparādību gadījumā pēc pārdozēšanas ārstēšana jāpārtrauc līdz atlabšanai un tad jāatgriežas pie ieteiktā terapeitiskā devu līmeņa.

13. ĪPAŠI NORĀDĪJUMI NEIZLIETOTU VETERINĀRO ZĀĻU VAI TO ATKRITUMU IZNĪCINĀŠANAI

Jautājiet savam veterinārārstam, kā atbrīvoties no nevajadzīgām veterinārajām zālēm. Šādi pasākumi palīdzēs aizsargāt apkārtējo vidi.

14. DATUMS, KAD LIETOŠANAS INSTRUKCIJA PĒDĒJO REIZI TIKA APSTIPRINĀTA

Sīkākas ziņas par šīm veterinārajām zālēm ir atrodamas Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē <http://www.ema.europa.eu/>.

15. CITA INFORMĀCIJA

Kartona kārbā ar četriem AI/PVH bērniem neattaisāma blistera iepakojumiem. Vienā blistera iepakojumā ir 5 tabletes.

Tabletes ir pieejamas trīs dažādos stiprumos.

Ne visi iepakojuma izmēri var tikt izplatīti.

Īpaša informācija veterinārārstam

Suņi rūpīgi jāmonitorē. Lai kontrolētu nevēlamas reakcijas, var būt nepieciešama devas samazināšana un/vai ārstēšanas pārtraukums. Pirmās sešas nedēļas ārstēšana jāpārskata ik pēc nedēļas, pēc tam – ik pēc sešām nedēļām vai pēc veterinārārsta ieskata laika periodiem. Novērtējot jāņem vērā dzīvnieka īpašnieka ziņojums par klīniskajām pazīmēm.

Lai pareizi lietotu devu pielāgošanas tabulu, pirms ārstēšanas sākšanas, kā arī apmēram vienu mēnesi pēc ārstēšanas sākuma ieteicams veikt pilnu asins šūnu skaita analīzi, seruma ķīmisko analīzi un urīna analīzi; pēc tam ik pēc sešām nedēļām vai pēc veterinārārsta ieskata noteiktiem intervāliem. Periodiskais laboratorisko izmeklējumu monitorings jāveic kontekstā ar dzīvnieka klīniskajām pazīmēm un stāvokli, kā arī iepriekšējiem laboratoriskajiem izmeklējumiem.

Palladia drošība tika vērtēta tuklo šūnu audzēja gadījumos suņiem ar šādiem raksturlielumiem:

- Absolūtais neitrofīlo leikocītu skaits >1500/mikrolitrs
- Hematokrīts >25%
- Trombocītu skaits >75 000/mikrolitrs
- ALAT vai ASAT <3 X virs normas robežas
- Bilirubīns <1,25 X virs normas robežas
- Kreatinīns <2,5 mg/dl
- Urīnvielas slāpekļa saturs asinīs < 1,5x virs normas robežas

Palladia var izraisīt vaskulāru disfunkciju, kas var radīt tūsku un trombemboliju, tostarp plaušu trombemboliju. Ārstēšana jāpārtrauc, līdz normalizējas klīniskās pazīmes un klīniskā patoloģija. Pirms ķirurģiskas operācijas ārstēšana jāpārtrauc vismaz 3 dienas iepriekš, lai nodrošinātu vaskulāru homeostāzi.

Ja ir sistēmiska mastocitoze, pirms Palladia lietošanas sākšanas jāveic standarta preventīva aprūpe (piemēram, H-1 un H-2 blokatori), lai izvairītos vai minimizētu klīniski nozīmīgu tuklo šūnu degranulāciju un sekojošas iespējami smagas sistēmiskas blakusparādības.

Palladia ir bijusi saistīta ar caureju vai kuņģa-zarnu trakta asiņošanu, kas var būt smaga un prasa tūlītēju ārstēšanu. Atkarībā no klīnisko pazīmju smaguma var būt nepieciešams devu pārtraukums vai samazinājums.

Suņiem, kas ārstēti ar Palladia, smagi un dažreiz letāli kuņģa-zarnu trakta sarežģījumi, tostarp kuņģa-zarnu trakta perforācija, novērota reti. Ja ir aizdomas par čūlu veidošanos kuņģa-zarnu traktā neatkarīgi no tā, vai to būtu izraisījusi Palladia lietošana vai tuklo šūnu degranulācija, Palladia lietošana jāpārtrauc un jāveic atbilstoša ārstēšana.

Toceranibs metabolizējas aknās, un sakarā ar to, ka nav nekādu pētījumu par ietekmi uz nieru vai aknu darbību, suņiem ar aknu slimību tas jālieto piesardzīgi.

Ārstēšana pavisam jāpārtrauc, ja, neraugoties uz attiecīgu atbalstošu aprūpi un devas samazinājumu, kā tas minēts turpmākajā tabulā, smagas nevēlamas reakcijas atkārtojas vai novērojamas pastāvīgi.

Devas pielāgošana, balstoties uz klīniskajām pazīmēm / patoloģiju	
Klīniskās pazīmes / patoloģija	Devas pielāgošana*
Anoreksija	
<50% barības uzņemšana ≥ 2 dienas	Pārtrauciet ārstēšanu un izdariet izmaiņas \pm atbalstoša aprūpe līdz uzlabojas barības uzņemšana, tad samaziniet devu par 0,5 mg/kg
Caureja	
<4 ūdeņaini izkārnījumi/dienā < 2 dienas vai mīksti izkārnījumi	Uzturiet devas līmeni un veiciet atbalstošu aprūpi
>4 ūdeņaini izkārnījumi/dienā vai ≥ 2 dienas	Pārtrauciet ārstēšanu līdz formētiem izkārnījumiem un veiciet atbalstošu aprūpi, tad samaziniet devu par 0,5 mg/kg
Asiņošana kuņģa-zarnu traktā	
Svaigas asinis izkārnījumos vai melni darvaini izkārnījumi >2 dienas vai atklāta hemorāģija vai asins recekļi izkārnījumos	Pārtrauciet ārstēšanu un veiciet atbalstošu aprūpi līdz visu asins klātbūtnes izkārnījumos klīnisko pazīmju izzušanai, tad samaziniet devu par 0,5 mg/kg
Hipoalbuminēmija (albumīns)	
Albumīns <1,5 g/dl	Pārtrauciet ārstēšanu līdz >1,5 g/dl un klīnisko pazīmju normalizācijai, tad samaziniet devu par 0,5 mg/kg
Neitropēnija (neitrofilo leikocītu skaits)	
>1000/ μ l	Uzturiet devas līmeni
≤ 1000 / μ l vai netropēniska drudzis vai infekcija	Pārtrauciet ārstēšanu līdz >1000/ μ l un klīnisko pazīmju normalizācijai, tad samaziniet devu par 0,5 mg/kg
Anēmija (hematokrīts)	
>26%	Uzturiet devas līmeni
$\leq 26\%$	Pārtrauciet ārstēšanu līdz >26%, tad samaziniet devu par 0,5 mg/kg
Aknu toksicitāte (ALAT, ASAT)	
>1X – 3X virs normas	Uzturiet devas līmeni; ja ir lietotas hepatotoksiskas zāles, pārtrauciet to lietošanu.
>3X virs normas	Pārtrauciet ārstēšanu līdz $\leq 3X$ virs normas, ja ir lietotas hepatotoksiskas zāles, pārtrauciet to lietošanu, tad samaziniet devu par 0,5 mg/kg
Nieru toksicitāte (kreatinīns)	
<1,25 X virs normas	Uzturiet devas līmeni
$\geq 1,5$ X virs normas	Pārtrauciet ārstēšanu līdz <1,25 X virs normas, tad samaziniet devu par 0,5 mg/kg
Vienlaicīga anēmija, azotēmija, hipoalbuminēmija un hiperfosfatēmija	
Pārtrauciet ārstēšanu 1-2 nedēļas, līdz vērtības uzlabojušās un albumīns >2,5 g/dl, tad samaziniet devu par 0,5 mg/kg.	

*Devas samazinājums par 0,5 mg/kg ir samazinājums no 3,25 mg/kg līdz 2,75 mg/kg vai no 2,75 mg/kg līdz 2,25 mg/kg. Deva nedrīkst būt <2,2 mg/kg.