

ANNEX I
KARATTERISTIĊI TAL-PRODOTT FIL-QOSOR

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI VETERINARJU

Palladia pilloli ta' 10 mg miksija b'rita għal Klieb
Palladia pilloli ta' 15 mg miksija b'rita għal Klieb
Palladia pilloli ta' 50 mg miksija b'rita għal Klieb

2. KOMPOŻIZZJONI KWALITATTIVA U KWANTITATTIVA

Sustanza Attiva:

Kull pillola miksija b'rita fiha fosfat ta' toceranib ekwivalenti għal 10 mg, 15 mg jew 50 mg ta' toceranib.

Ingredjenti oħra:

Għal-lista sħiħa tal-ingredjenti (mhux attivi), ara s-sezzjoni 6.1.

3. GHAMLA FARMAĊEWTIKA

Pilloli miksija b'rita.

Palladia 10 mg: Pilloli blu b'forma tonda
Palladia 15 mg: Pilloli oranġjo b'forma tonda
Palladia 50 mg: Pilloli ħomor b'forma tonda

Kull pillola hija mmarkata bis-saħħa (10, 15 jew 50) fuq naħa waħda, in-naħa l-oħra m'hemm xejn..

4. TAGHRIF KLINIKU

4.1 Speċi li fuqhom ser jintuża l-prodott

Klieb

4.2 Indikazzjonijiet għal użu tal-prodott li jispeċifikaw l-ispeċi li fuqhom se jintuża l-prodott.

Trattament fil-klieb ta' tumuri mast cell kutanji rikorrenti li mhumiex operabbli, b'Patnaik grad II (grad intermedju) jew III (grad għoli).

4.3 Kontra indikazzjonijiet

Tużax fi klieb nisa waqt it-tqala jew li qed iredgħu jew klieb intenzjonati għar-razza.
Tużax f'kazijiet ta' sensittività eċċessiva għall-ingredjent attiv jew ingredjenti oħra.
Tużax fi klieb ta' anqas minn sentejn jew ta' anqas minn 3 kg piż.
Tużax fi klieb b'telf ta' demm gastro-intestinali.

4.4 Twissijiet speċjali għal kull speċi li għaliha hu indikat il-prodott

Il-kirurgija għandha tkun l-ewwel għażla ta' kura għal tumuri mast cell li huma operabbli.

4.5 Prekawzjonijiet Speċjali għall-Użu

Prekawzjonijiet speċjali għall-użu fl-animali

Il-klieb għandhom ikunu mmonitorati sew. Jista' jkun hemm bżonn ta' tnaqqis fid-doża u/jew interruzzjoni tad-doża biex jiġu mmanigġjati effetti mhux mixtieqa. It-trattament għandu jkun rivedut kull ġimgħa għall-ewwel sitt ġimgħat u imbagħad kull sitt ġimgħat jew f'intervalli li jitqiesu xierqa

mill-veterinarju. Evalwazzjonijiet għandhom jinkludu valutazzjoni tas-sinjali kliniċi rrapportati minn sid l-annimal.

Biex tkun użata sew it-tabella tal-aġġustament tad-doża ikun xieraq li jsir blood cell count komplut, serum chemistry panel u urinalysis qabel ma jinbeda t-ttrattament u kull xahar wara li jkun beda t-ttrattament; imbagħad f'intervalli ta' bejn wieħed u iehor sitt ġimgħat jew kif iddeterminat mill-veterinarju. Monitoraġġ perjodiku ta' parametri tal-laboratorju għandhom isiru skont sinjali kliniċi u l-kundizzjoni tal-annimal u r-riżultati tal-parametri tal-laboratorju f'viżiti ta' qabel.

Is-sigurtà ta' Palladia ġiet evalwata fi klieb b'tumuri mast cell skont dawn li ġejjin:

- Ammont assolut ta' newtrofili >1500/mikrolitru
- Ematokrit > 25%
- Ammont ta' platelets >75,000/mikrolitru
- ALT jew AST <3 X l-ogħla limitu normali
- Bilirubin <1.25 X l-ogħla limitu normali
- Kreatinina <2.5 mg/dl
- *urea nitrogen* fid-demmi <1.5 X l-ogħla limitu normali

Palladia tista' tikkawża disfunzjoni vaskulari li tista' twassal għal nefha u tromboemboliżmu, li tinkludi tromboemboliżmu pulmonari. Waqqaf il-kura sakemm is-sinjali kliniċi u l-patoloġija klinika jiġu għan-normal. Qabel issir kirurgija, waqqaf il-kura għal mill-anqas 3-ijiem biex tkun żgurata emostażi stabbilita vaskulatorja.

Jekk ikun hemm mastoċitozi sistemika għanda tinghata kura bażika preventiva (eż. H-1 u H-2 blockers) qabel tibda Palladia biex tkun evitata jew titnaqqas mast cell degranulation klinikament sinifikanti u effetti sistemici serji mhux mixtieqa li jistgħu potenzjalment jistgħu isehħu wara.

Palladia ġiet assoċjata ma' dijarea u telf ta' demm gastro-intestinali li jistgħu ikunu severii u jinħtieġu kura fil-pront. Jista' jkun hemm bżonn ta' interruzzjonijiet fid-doża jew tnaqqis fid-doża skond kemm ikunu serji s-sinjali kliniċi.

Kumplikazzjonijiet gastro-intestinali serji, u kultant fatali, li jinkludu perforazzjoni gastro-intestinali, rarament sehħew fi klieb trattati b'Palladia (Ara sezzjoni 4.6). Jekk hemm suspett ta' ulċera gastro-intestinali, kemm jekk minhabba Palladia jew minhabba mast *cell tumour degranulation*, waqqaf l-amministrazzjoni ta' Palladia u agħti t-ttrattament li jkun hemm bżonn.

Toceranib tiġi metabolizzata fil-fwied u fin-nuqqas ta' studji dwar l-effetti ta' tnaqqis fis-sistemi tal-kliewi u tal-fwied, għandha tintuża b'kawtela fi klieb li jsufu minn mard tal-fwied.

Il-kura għandha titwaqqaf għal kollox jekk effetti serji mhux mixtieqa jergħu isehħu jew jippersistu minkejja l-kura adattata ta' appoġġ u tnaqqis fid-doża skont it-tabella li ġejja.

Aġġustament tad-doża bbażat fuq sinjali/patoloġiji kliniċi	
Sinjali/patoloġiji kliniċi	Aġġustament tad-doża*
Anoressija	
<50% konsum ta' ikel ≥jumejn	Waqqaf it-ttrattament u immodifika d-dieta ± kura ta' appoġġ sakemm il-konsum tal-ikel jitjieb, imbagħad naqqas id-doża b'0.5 mg/kg
Dijarea	
Ippurgar immerraq <4 /jum anqas minn jumejn jew ippurgar artab	Kompli bid-doża u ibda kura ta' appoġġ.

Ippurgar immerraq >4 /jum għal jumejn jew aktar	Waqqaf it-trattament sakemm l-ippurgar ikun iffurmat sew u ibda kura ta' appoġġ, imbagħad naqqas id-doża b'0.5 mg/kg
Telf tad-Demm Gastro-Intestinali	
Demm frisk fl-ippurgar jew ippurgar iswed u jwahhal għal >jumejn jew telf qawwi ta' demm jew għoqod tad-demm fl-ippurgar	Waqqaf it-trattament u ibda kura ta' appoġġ sakemm jieqfu s-sinjali kliniċi ta' telf tad-demm fl-ippurgar, imbagħad naqqas id-doża b'0.5 mg/kg
Ipoalbuminimja (albumina)	
Albumina <1.5 g/dl	Waqqaf it-trattament sa >1.5 g/dl u sinjali kliniċi normali, imbagħad naqqas id-doża b'0.5 mg/kg
Newtropinja (ammont ta' newtrofili)	
>1000/μl	Kompli bid-doża
≤1000/ μl jew deni newtopeniku jew infezzjoni	Waqqaf it-trattament sa >1000/ μl u sinjali kliniċi normali, imbagħad naqqas id-doża b'0.5 mg/kg
Anemija (ematokrit)	
>26%	Kompli bid-doża
≤26%	Waqqaf it-trattament sa >26%, imbagħad naqqas id-doża b'0.5 mg/kg
Tossicità Epatika (ALT, AST)	
>1X – 3X l-ogħla limitu normali	Kompli bid-doża; jekk qed jintużaw waqqaf il-mediċini li huma tossiċi għall-fwied.
>3X l-ogħla limitu normali	Waqqaf it-trattament sa ≤3X l-ogħla limitu normali, jekk qed jintużaw waqqaf il-mediċini li huma tossiċi għall-fwied, imbagħad naqqas id-doża b'0.5 mg/kg
Tossicità Renali (krejatinina)	
<1.25 X l-ogħla limitu normali	Kompli bid-doża
≥1.25 X l-ogħla limitu normali	Waqqaf it-trattament sa <1.25 X l-ogħla limitu normali, imbagħad naqqas id-doża b'0.5 mg/kg
Anemija, azotemja, ipoalbuminimja u iperfosfatimja isehhu flimkien	
Waqqaf it-trattament minn ġimgha sa ġimghatejn sakemm il-valuri jitjiebu u albimina >2.5 g/dl, imbagħad naqqas id-doża b'0.5 mg/kg	

*Tnaqqis ta' 0.5 mg/kg fid-doża huwa tnaqqis minn 3.25 mg/kg sa 2.75 mg/kg jew minn 2.75 mg/kg sa 2.25 mg/kg. Id-doża m'għandiex tkun <2.2 mg/kg.

Prekawzjonijiet speċjali li għandhom jittiehdu mill-persuna li tamministra l-prodott mediċinali veterinarju lill-annimali

Palladia tista' tnaqqas il-fertilità maskili u femminili u l-iżvilupp tal-embrijun/fetu. Evita kuntatt tal-ġilda ma' pilloli, purgar, urina u rimettar ta' klieb ittrattati. Il-pilloli għandhom jingħataw shaħ u m'għandhomx jitkissru jew jiġu mithuna. Jekk il-kelb inehhi pillola mkissra wara li jkun għomodha, din għandha tintrema. Aħsel idejk sew bl-ilma u bis-sapun wara li tmiss il-prodott, u tiddisponi minn rimettar, urina, jew purgar ta' klieb ittrattati.

Nisa tqal m'għandhomx jamministraw Palladia regolarment, għandhom jevitaw kuntatt ma' purgar, urina u rimettar ta' klieb ittrattati, u pilloli Palladia imkissra jew umdi.

L-ingestjoni ta' Palladia tista' tkun ta' hsara għat-tfal. Tfal m'għandhomx jiġu f'kuntatt mal-prodott. Żomm lit-tfal il-bogħod minn purgar, urina u rimettar ta' klieb ittrattati.

Jekk wieħed jiehu minn dan il-prodott mediċinali veterinarju b'mod aċċidentali, jista' jkun hemm skumdità gastro-intestinali bħal rimettar u dijarea. F'każ li Palladia tittiehed aċċidentalment, fittex parir mediku mall-ewwel u uri lit-tabib il-fuljett li jinsab fil-pakkett jew it-ticketta.

4.6 Effetti mhux mixtieqa (frekwenza u gravità)

Riżultati minn studju kliniku fuq 151 kelb ittrattati bil-mediċina u bi placebo wera li s-sinjali kliniċi tal-marda (tumur mast cell) u effetti mhux mixtieqa tal-kura kienu simili ta' xulxin.

Komuni ħafna (aktar minn 1 f'10 annimali ttrattati li wrew effetti mhux mixtieqa)

Hfief għal moderati:

- Dijarea, newtropinja, telf fil-piż, demm fl-ippurgar, dijarea bid-demm, telf ta' demm gastro-intestinali, anoressija, telqa, rimettar; zappip / disturbi muskolu-skeletali, diżidratazzjoni, dermatite, prurite, zieda f'alanine aminotransferase, thromboċitopenja, tnaqqis fl-albumina, tnaqqis fl-ematokrit.

Komuni (aktar minn wieħed iżda inqas minn 10 annimali f'100 animal ittrattat)

Serji:

- Rimettar, dijarea, anoressija, telqa, deidratazzjoni, deni, demm fl-ippurgar/dijarea bid-demm/telf ta' demm gastro-intestinali, ulċerazzjoni duodenali, nawżja, septiċimija, nekrosi tal-gilda, telf fil-piż; zieda f'alanine aminotransferase, tnaqqis fl-ematokrit.

Hfief għal moderati:

- Uġiġh lokalizzat jew ġeneralizzat, taqlib fl-istonku, zieda fit-tehid tan-nifs, polidipsja, gass fl-imsaren, deni, depigmentazzjoni nażali; bdil fil-kulur tal-pil, twaqqieġh tax-xagħar, infezzjoni fis-sistema urinarka, zieda fil-bilirubin, zieda fil-kreatinina.

Mhux komuni (aktar minn wieħed iżda inqas minn 10 annimali f'1,000 animal ittrattat)

- Zappip / disturbi muskolu-skeletali serji.
- Xokk ċirkolatorju serju.
- Kien hemm żewġ imwiet li setgħu kienu relatati mal-mediċina. Sejbiet patoloġiċi urew trombozi vaskulari b'disseminated intravascular coagulopathy (DIC) u pankreatite f'kelb wieħed. Il-kelb l-ieħor miet wara perforazzjoni gastrika.
- Kien hemm żewġ imwiet oħra; imma ma setax jiġi stabbilit li kienu relatati mal-mediċina.
- Żewġ iklieb żviluppaw epistaxis, kundizzjoni li ma kienitx assoċjata ma' thromboċitopenja. Kelb ieħor żviluppa epistaxis fl-istess hin ma' disseminated intravascular coagulopathy.
- Tlett iklieb kellhom attività bħal meta jtihom tal-qamar; imma ma setax jiġi stabbilit li kienet relatata mal-mediċina.

4.7 Użu fit-tqala, fit-treddiġh u fi żmien il-bidien

Tużax fi klieb nisa waqt it-tqala jew li qed iredgħu jew klieb miżmuma għar-razza. Sustanzi oħra fil-klassi tal-anti-aġjoġeniċi ta' sustanzi antineoplastiċi huma magħrufa li jżidu l-imwiet tal-embrijo u abnormalitajiet tal-fetu. Billi l-aġjoġenesi hija komponent kritiku fl-iżvilupp tal-embrijo u l-fetu, l-imblukkar tal-aġjoġenesi wara amministazzjoni ta' Palladia huwa mistenni li jwassal għal effetti mhux mixtieqa fuq it-tqala tal-kelba.

4.8 Interazzjoni ma' prodotti mediċinali oħra jew forom oħra ta' interazzjoni

Ma sar l-ebda studju dwar l-effetti ta' toceranib ma' prodotti oħra. M'hemm l-ebda informazzjoni dwar il-potenzjal ta' reżistenza inkroċjata ma' prodotti ċitostatiċi oħra.

Billi x'aktarx li toceranib tiġi eliminata l-aktar b'metaboliżmu fil-fwied, għandha tintuża bil-għaqal jekk tingħata fl-istess hin ma' sustanzi li jistgħu jżiedu jew inaqqsu l-effett ta' l-enzimi tal-fwied.

Mhux magħruf kemm toceranib tista' taffettwa l-eliminazzjoni ta' mediċini oħra.

Uża b'kawtela mediċini anti-infjammatorji li mhumiex steroidi flimkien ma' Palladia minħabba fiż-żieda tar-riskju ta' ulċerazzjoni gastro-intestinali jew perforazzjoni.

4.9 Ammont li jinghata u l-metodu ta' amministrazzjoni

Użu orali.

Il-pilloli jistgħu jinghataw mal-ikel jew mingħajru.

Id-doża inizjali rakkomandata hija 3.25 mg/kg piż, amministrata kull jumejn (ara Tabella tad-dożaġġ għal dettalji).

Id-doża mogħtija għandha tkun ibbażata fuq stimi tal-veterinarju magħmula kull ġimgha għall-ewwel sitt ġimghat u imbagħad kull sitt ġimghat. It-tul ta' żmien tat-ttrattament jiddependi fuq ir-rispons tat-ttrattament. It-ttrattament għandu jitkompla f'każ li l-marda tibqa' stabbli, jew jekk ikun hemm rispons parzjali jew komplut, sakemm il-prodott huwa ttollerat b'mod suffiċjenti. F'każ li t-tumur jibqa javvanza meta mqabbel mal-kejl qabel inbeda t-ttrattament, x'aktarx li l-kura mhix se tkun ta' suċċess u għandha tiġi riveduta.

TABELLA TAD-DOŽAĠĠ: PILLOLI PALLADIA 3.25 MG/KG PIŻ

Piż tal-Kelb (kg)	Numru ta' Pilloli			
	10 mg (blu)		15 mg (orangjo)	50 mg (homor)
5.0* – 5.3			1	
5.4 – 6.9	2			
7.0 – 8.4	1	+	1	
8.5 – 10.0			2	
10.1 – 11.5	2	+	1	
11.6 – 13.0	1	+	2	
13.1 – 14.6			3	
14.7 – 16.1				1
16.2 – 17.6	1	+	3	
17.7 – 19.2	1			+
19.3 – 20.7			1	+
20.8 – 23.0	2			+
23.1 – 26.9			2	+
27.0 – 29.9			3	+
30.0 – 32.3				2
32.4 – 34.6	1			+
34.7 – 36.1			1	+
36.2 – 38.4	2			+
38.5 – 43.0			2	+
43.1 – 47.6				3
47.7 – 49.9	1			+
50.0 – 51.5			1	+
51.6 – 53.8	2			+
53.9 – 58.4			2	+
58.5 – 63.0*				4

* in-numru ta' pilloli li hemm bżonn għal klieb taht 5.0 kg jew 'l fuq minn 63 kg piż, għandu jiġi kkalkulat meta bbażat fuq reġim ta' dożaġġ ta' 3.25 mg/kg.

Aġġustament/Tnaqqis fid-Doża:

Biex jiġu mmaniġġjati effetti mhux mixtieqa, id-doża tista' tiġi mnaqqsa għal 2.75 mg/kg piż jew anqas għal 2.25 mg/kg piż amministrati kull jumejn jew it-ttrattament jista' jitwaqqaf sa ġimghatejn (Ara t-tabella tal-Aġġustament tad-Doża f' sezzjoni 4.5).

4.10 Doża eċċessiva (sintomi, proċeduri ta' emerġenza, antidoti), jekk ikun hemm bżonn

Fi studju tat-tossiċità fuq klieb Beagle adulti f' saħħithom kienu osservati sinjali ta' doża eċċessiva b'doži ta' 2 mg/kg, 4 mg/kg jew 6 mg toceranib/kg darba kull jumejn għal 13-il ġimgha konsekuttiva minghajr interuzzjoni fid-doża. Toceranib kienet ittollerata tajjeb b'2 mg/kg filwaqt li effetti mhux mixtieqa kienu nnotati b'4 mg/kg f'xi klieb u għalhekk NOAEL ma setatx tiġi stabbilita.

Klieb fil-grupp ta' 6 mg/kg kull jumejn urew l-aktar effetti mhux mixtieqa li inkludew tnaqqis fil-konsum ta' l-ikel u telf fil-piż. Zappip sporadiku relatat mad-doża, ebusija, dgħufija u uġiġh fil-gogi għaddew minghajr kura. Anemija u newtropsinija u eosinofilja kienu relatati mad-doża. Żewġt iklieb (6 mg/kg) ġew imraqqda bejn wieħed u iehor wara 3 ġimghat minhabba tossiċitajiet kliniċi relatati mad-doża li bdew b'nuqqas ta' konsum tal-ikel u melena li wasslet għal anoressija, telf fil-piż u ematokizja.

L-organi prinċipali milquta minn tossiċità inkludew l-apparat gastro-intestinali, il-mudullun, il-gonadi u s-sistema muskolu-skeletali.

F'każ ta' effetti mhux mixtieqa wara doża eċċessiva, it-treatment għandu jitwaqqaf sakemm jgħaddu u imbagħad jerga' jinbeda fil-livell ta' dożaġġ rakkomandat. Ara sezzjonijiet 4.4, 4.5 u 4.9 għal Gwidi dwar Aġġustament tad-Doża.

4.11 Perjodu ta' tiżmim

Mhux applikabbli.

5. KWALITAJIET FARMAKOLOĠIĊI

Grupp farmako-terapewtiku: Sustanzi Antineoplastiċi – inibituri oħra ta' protein-kinase.
Kodici ATC veterinarja: QL01EX90

5.1 Kwalitajiet farmakodinamiċi

Toceranib hija molekola żgħira, li tinibixxi l-eżim multi-kinase, li għandha kemm attività diretta kontra t-tumuri kif ukoll attività anġjoġenika. Toceranib timblokka b'mod selettiv l-attività ta' tyrosine kinase ta' hafna mill-membri tal-familja split kinase receptor tyrosine kinase (RTK) li f'it minnhom għandhom x'jaqsmu ma' tkabbir ta' tumuri, anġjoġenesi patoloġika, u tixrid metastatiku tal-kanċer. Toceranib imblokka l-attività ta' Flk-1/KDR tyrosine kinase (vascular endothelial growth factor receptor, VEGFR2), platelet-derived growth factor receptor (PDGFR) u stem cell factor receptor (c-Kit) kemm f'assaggi bijokimiċi kif ukoll ċellulari. Toceranib, *in-vitro*, teżerċita effett antiproliferattiv fuq ċelluli endoteljali. Toceranib tikkawża waqfien taċ-ċiklu ċellulari li jwassal għal f'digenerazzjoni ta' linji ta' ċelloli fit-tumur li juru mutazzjonijiet attivi fl-split kinase RTK, c-Kit. Tumuri mast cell fil-klieb jikbru ta' spiss minhabba mutazzjoni li tattiva is-c-kit.

L-effiċjenza u s-sigurtà ta' pilloli orali Palladia għat-treatment ta' tumuri mast cell ġew evalwati fi studju kliniku fuq il-post (randomised, placebo-controlled, double-masked u multi-centred) li involva 151 kelb b'tumuri mast cell rikorrenti b'Patnaik grad II jew III, b'involvement jew le ta' nodi tal-limf lokali. L-istudju fuq il-post tat-tip double-blind placebo controlled kien jikkonsisti f'fażi ta' 6 ġimghat segwita minn fażi un-blinded fejn il-klieb kollha irċewew Palladia għal tul medju ta' 144 ġurnata.

Klieb ittrattati b'Palladia kellhom rata ta' rispons oġġettiv oghla (37.2%) meta mqabbel ma' klieb ittrattati bi placebo (7.9%). Wara 6 ġimghat ta' treatment ġie innotat rispons komplut fi 8.1% u rispons parzjali fi 29.1% tal-klieb ittrattati b'Palladia. Kien hemm vantaġġ sinifikanti ta' Palladia fuq placebo fl-effikaċja sekondarja, żmien biex it-tumur jinfirex. Iż-żmien medju biex it-tumur jinfirex kien minn 9 sa 10 ġimghat fi klieb ittrattati b'Palladia u ta' 3 ġimghat fi klieb ittrattati bi placebo.

Klieb li kellhom wild-type c-kit kif u klieb li kellhom c-kit mutat irrispondew b'mod sinifikanti ahjar għat-treatment meta mqabbel mal-placebo.

5.2 Taghrif farmakokinetiku

B'reġim ta' 3.25 mg toceranib/kg piż amministrat b'pilloli mill-ħalq kull jumejn għal ġimghatejn (7 doži), ġew irrapportati dawn il-parametri farmakokinetiċi ta' toceranib fil-plażma ta' klieb Beagle f'saħħithom: half-life ta' eliminazzjoni ($t_{1/2}$) 17.2 ± 3.9 siegħat, ħin għall-konċentrazzjoni massima fil-plażma (T_{max}) bejn wieħed u ieħor 6.2 ± 2.6 siegħa, konċentrazzjoni massima fil-plażma (C_{max}) bejn wieħed u ieħor 108 ± 41 ng/ml, konċentrazzjoni minima fil-plażma (C_{min}) 18.7 ± 8.3 ng/ml u l-Arja taħt il-kurva tal-konċentrazzjoni fil-plażma u ħin (AUC_{0-48}) 2640 ± 940 ng·h/ml.

Toceranib tabbina mal-proteġini b'rata għolja ta' bejn 91% u 93%. Il-bio-avilibilita assoluta ta' toceranib meta 3.25 mg/kg jingħataw mill-ħalq ġiet iddeterminata li hi ta' 86%.

Il-farmakokinetika dehret linjari irrispettivament mill-mod tal-amministrazzjoni, b'doži sa 5 mg/kg mogħtija darbtejn kuljum. Fi studju *in-vitro* fil-klieb u qtates, toceranib kien metabolizzat primarjament għad-derivat N-oxide. M'hemm l-ebda data in vivo dwar il-metaboliżmu epatiku fil-klieb. Ma ġiet osservata l-ebda differenza bejn is-sessi fil-farmakokinetika in vivo. Wara amministrazzjoni orali tal-fosfat ta' toceranib, bejn wieħed u ieħor 92% tal-medicina amministrata titneħħa mal-ippurgar u 7% oħra titneħħa mal-urina.

6. TAGHRIF FARMAĊEWTIKU

6.1 Lista ta' ingredjenti

Qalba tal-pillola

Lactose monohydrate

Microcrystalline cellulose

Magnesium stearate

Silica, colloidal anhydrous

Crospovidone

Kisja tal-pillola:

Palladia pilloli ta' 10 mg:

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

Palladia pilloli ta' 15 mg:

Macrogol, Titanium dioxide (E171), Lactose monohydrate, Triacetin, Hypromellose, Sunset Yellow Lake (E110), Iron oxide red (E172)

Palladia pilloli ta' 50 mg:

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

6.2 Inkompatibilitajiet maġġuri

Mhux applikabbli.

6.3 Żmien kemm idum tajjeb il-prodott mediċinali

Żmien kemm idum tajjeb il-prodott mediċinali veterinarju kif ippakkjat għall-bejgħ: 3 snin.

6.4 Taghrif speċjali dwar kif għandu jinħażen

Dan il-prodott mediċinali veterinarju m'għandux bżonn tal-ebda kundizzjoni speċjali sabiex jinħażen.

6.5 In-natura u l-ghamla tal-ippakkjar li jmiss mall-prodott

Kaxxa tal-kartun b'erba strixxi tal-Aluminjum-PVC rezistenti għat-tfal, kull strixxa fiha 5 pilloli miksija b'rita.

Palladia pilloli miksija b'rita jiġu f'qawwa ta' 10 mg, 15 mg, u 50 mg

6.6 Prekawzjonijiet speċjali għar-rimi tal-prodotti mediċinali veterinarji mhux użati jew materjal ieħor għar-rimi li huwa derivat minn dawn il-prodotti

Kwalunkwe prodott mediċinali veterinarju li ma ġiex użat jew materjal għar-rimi li huwa derivat minn dan il-prodott mediċinali veterinarju għandhom jintremew skont kif jitolbu r-regolamenti tal-pajjiż.

7. DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

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

8. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI(JIET) GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

EU/2/09/100/001 (pilloli 10 mg)

EU/2/09/100/002 (pilloli 15 mg)

EU/2/09/100/003 (pilloli 50 mg)

9. DATA TAL-EWWEL AWTORIZZAZZJONI / TIĠDID TAL-AWTORIZZAZZJONI

Data tal-ewwel awtorizzazzjoni: 23/09/2009

Data tal-aħħar tiġdid: 31/07/2014

10. DATA TA' REVIŻJONI TAT-TEST

Informazzjoni dettaljata dwar dan il-prodott mediċinali veterinarju tinstab fuq il-websajt tal-Aġenzija Ewropea dwar il-Mediċini <http://www.ema.europa.eu/>.

PROJBIZZJONI TA' BEJGH, PROVVISATA U/JEW UŻU

Mhux applikabbli.

ANNEX II

- A. MANIFATTUR(I) RESPONSABBLI GHALL-HRUĠ TAL-
LOTT**
- B. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET RIGWARD
IL-PROVVISTA U L-UŻU**
- Ċ. DIKJARAZZJONI TAL-MRLs**

A. MANIFATTUR(I) RESPONSABBLI GHALL-HRUĠ TAL-LOTT

Isem u indirizz tal-manifattur responsabbli mill-ħruġ tal-lott.

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

B. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET RIGWARD IL-PROVVISTA U L-UŻU

Prodott mediċinali veterinarju li jingħata bir-ricetta.

Ċ. DIKJARAZZJONI TA' L-MRLs

Mhux applikabbli.

ANNEX III

TIKKETTA U L-FULJETT TA' TAGHRIF

A. TIKKETTA

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA

Pakkett tal-kartun/pilloli

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI VETERINARJU

Palladia pilloli miksija b'rita ta' 10 mg għal klieb.
Palladia pilloli miksija b'rita ta' 15 mg għal klieb.
Palladia pilloli miksija b'rita ta' 50 mg għal klieb.
toceranib

2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZI ATTIVI

Kull pillola fiha 10 mg toceranib (bħala fosfat ta' toceranib)
Kull pillola fiha 15 mg toceranib (bħala fosfat ta' toceranib)
Kull pillola fiha 50 mg toceranib (bħala fosfat ta' toceranib)

3. GHAMLA FARMAĊEWTIKA

Pilloli miksija b'rita.

4. DAQS TAL-PAKKETT

20 pillola

5. SPEĊI GHAL XIEX HUWA INDIKAT IL-PRODOTT

Klieb



6. INDIKAZZJONI(JIET)

7. METODU U MOD(I) TA' AMMINISTRIZZJONI

Għal użu orali.
Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu.

8. ŻMIEN TA' TIŻMIM

9. TWISSIJET SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠ

Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu.

10. DATA TA' SKADENZA

Jiskadi

11. KUNDIZZJONIJIET SPEĊJALI DWAR KIF GHANDU JINHAŻEN

12. PREKAWZJONIJIET SPEĊJALI DWAR IR-RIMI TA' PRODOTTI MHUX UŻATI JEW MATERJAL IEHOR GHAR-RIMI, JEKK IKUN IL-KAŻ

Rimi: ara l-fuljett ta' taghrif.

13. IL-KLIEM "GHALL-KURA TAL-ANIMALI BISS" U KUNDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET DWAR IL-PROVVISTA U L-UŻU, JEKK APPLIKABBLI

Għall-kura tal-animali biss. Għandu jingħata biss b'riċetta veterinarja.

14. IL-KLIEM "ŻOMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL"

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlaħaqx mit-tfal.

15. L-ISEM U L-INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

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

16. NUMRU/I TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

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

17. NUMRU TAL-LOTT TAL-MANIFATTUR

Lott.

TAGHRIF MINIMU LI GHANDU JIDHER FUQ *BLISTERS* JEW STRIXXI

{Alu-PVC/Blisters}

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI VETERINARJU

Palladia pilloli ta' 10 mg għal klieb.

Palladia pilloli ta' 15 mg għal klieb.

Palladia pilloli ta' 50 mg għal klieb.

toceranib



2. ISEM TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

Zoetis

3. DATA TA' SKADENZA

Jiskadi

4. NUMRU TAL-LOTT

Lott

5. IL-KLIEM "GHALL-KURA TAL-ANIMALI BISS"

Għall-kura tal-animali biss.

B. FULJETT TA' TAGHRIF

FULJETT TA' TAGHRIF:
Palladia pilloli ta' 10 mg miksija b'rita għal klieb
Palladia pilloli ta' 15 mg miksija b'rita għal klieb
Palladia pilloli ta' 50 mg miksija b'rita għal klieb

1. L-ISEM U L-INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ U TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHALL-MANIFATTURA RESPONSABBLI GHALL-HRUĠ TAL-LOTT, JEKK DIFFERENTI

Detentur tal-awtorizzazzjoni għat-tqeghid fis-suq:

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

Manifattur responsabbli għall-ħrug tal-lott:

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

2. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI VETERINARJU

Palladia pilloli ta' 10 mg miksija b'rita għal klieb.
Palladia pilloli ta' 15 mg miksija b'rita għal klieb.
Palladia pilloli ta' 50 mg miksija b'rita għal klieb.
toceranib.

3. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA(I) U INGREDJENT(I) OHRA

Kull pillola miksija b'rita fiha fosfat ta' toceranib ekwivalenti għal 10 mg, 15 mg jew 50 mg ta' toceranib bħala sustanza attiva.

Kull pilola fiha wkoll lactose monohydrate, microcrystalline cellulose, magnesium stearate, colloidal anhydrous silica u crospovidone.

Palladia huma pilloli tondi u huma miksija b'rita ikkukurita li tnaqqas ir-riskju li tiġi espost u biex tgħin tagħraf is-saħħa korretta tal-pillola:

Palladia 10 mg: blu
Palladia 15 mg: orangjo
Palladia 50 mg: ħomor

4. INDIKAZZJONI(JIET)

Trattament fil-klieb ta' tumuri mast cell kutanji rikorrenti li mhumiex operabbli, b'Patnaik grad II (grad intermedju) jew III (grad għoli).

5. KONTRAINDIKAZZJONIJIET

Tużax fi klieb nisa waqt it-tqala jew li qed iredgħu jew klieb miżmuma għar-razza.
Tużax f'każijiet ta' sensitività eċċessiva għall-ingredjent attiv jew ingredjenti oħra.
Tużax fi klieb ta' anqas minn sentejn jew ta' anqas minn 3 kg piż.

Tużax fi klieb b'telf ta' demm gastro-intestinali. Il-veterenarju jagħtik parir jekk dan huwa l-każ tal-kelb tiegħek.

6. EFFETTI MHUX MIXTIEQA

Riżultati minn studju kliniku fuq 151 kelb ittrattati bil-mediċina u biplacebo wera li s-sinjali kliniċi tal-marda (tumur mast cell) u effetti mhux mixtieqa tal-kura kienu simili ta' xulxin.

Ftit mill-effetti mhux mixtieqa komuni ħafna (*i.e.* aktar minn 1 f'10 annimali ttrattati li wrew effetti mhux mixtieqa) assoċjati mall-pilloli Palladia huma telf fil-piż, dijarea, newtropinja (numru baxx ta' ċelloli bojod fid-demm), demm fl-ippurgar/dijarea bid-demm/telf ta' demm gastro-intestinali, anoressija, telqa, rimettar; zappip / disturbi muskolu-skeletali, diżidratazzjoni, dermatite, prurite (irritazzjoni/ħakk tal-ġilda); żieda f'alanine aminotransferase, tromboċitopenja, tnaqqis fl-albumina, tnaqqis fl-ematokrit.

Kien hemm effetti oħra mhux mixtieqa li jidhru spiss (aktar minn wieħed iżda inqas minn 10 annimali f'100 annimal ittrattat), li għandhom effetti serji, dawn huma rimettar, dijarea, anoressija, telqa, diżidratazzjoni, nekrosi tal-ġilda, deni, demm fl-ippurgar/dijarea bid-demm/telf ta' demm gastro-intestinali u ulċeri, nawżja, septicemija, telf fil-piż, żieda f'alanine aminotransferase u tnaqqis fl-ematokrit.

Dehru ukoll ta' spiss imma b'effetti anqas serji kienu uġiħ lokalizzat jew ġeneralizzat, nawseja, gass fl-imsaren, żieda fit-teħid tan-nifs, polydipsia, deni, infezzjoni fis-sistema urinarja, żieda fil-bilirubin, żieda fil-kreatinina. Xi klieb jistgħu ikollhom telf ta' kulur madwar l-immieher, xi klieb jistgħu ikollhom bidla fil-kulur tal-pil li jista' jiċċara u xi klieb jistgħu jitilfu l-pil.

L-effetti mhux mixtieqa li ġejjin mhumix komuni (aktar minn wieħed iżda inqas minn 10 annimali f'1,000 annimal ittrattat):

- Zappip / disturbi muskolu-skeletali serji.
- Xokk ċirkolatorju serju.
- Kien hemm żewġt imwiet li setgħu kienu relatati mal-mediċina. Sejbiet patoloġiċi urew trombozi vaskulari b'disseminated intravascular coagulopathy (DIC) u pankreatite f'kelb wieħed. Il-kelb l-ieħor miet wara perforazzjoni gastrika.
- Kien hemm żewġt imwiet oħra; imma ma setax jiġi stabbilit li kienu relatati mal-mediċina.
- Żewġt iklieb żviluppaw epistaxis, kundizzjoni li ma kienitx assoċjata ma' thromboċitopenja. Kelb ieħor żviluppa epistaxis fl-istess ħin ma' disseminated intravascular coagulopathy.
- Tlett iklieb kellhom attività bħal meta jtihom tal-qamar; imma ma setax jiġi stabbilit li kienet relatata mal-mediċina.

Jekk tinnota xi effetti mhux mixtieqa, anke dawk mhux imsemmija f'dan il-fuljett, jew taħseb li l-mediċina ma ħadmitx, jekk jogħġbok informa lit-tabib veterinarju tiegħek.

7. SPEĊI LI GĦALIHOM HUWA INDIKAT IL-PRODOTT

Klieb



8. DOŻA GĦAL KULL SPEĊI, MOD(I) U METODU TA' AMMINISTRAZZJONI

Għal użu orali.

Id-doża inizjali hija 3.25 mg/kg piż, amministrata kull jumejn (ara tabella tad-dożaġġ għal dettalji).

In-numru ta' pilloli mogħtija lill-kelb tiegħek jista' jiġi aġġustata mill-veterinarju tiegħek bie jiġu mmanigjati effetti mhux mixtieqa. Għalhekk id-dożaġġ mogħti għandu jkun dak deskritt mill-veterinarju tiegħek anke jekk dan huwa differenti mit-tabella tad-dożaġġ.

Id-doża mogħtija għandha tkun ibbażata fuq stimi veterinarji magħmula kull ġimgha għall-ewwel sitt ġimghat u imbagħad kull sitt ġimghat.

It-tul ta' żmien tat-trattament jiddependi fuq ir-rispons tat-trattament. It-trattament għandu jitkompla f'każ li l-marda tibqa' stabbli, jew jekk ikun hemm rispons parzjali jew komplut, sakemm il-prodott huwa ttollerat b'mod suffiċjenti. F'każ li t-tumur jibqa javanza meta mqabbel mal-kejl qabel inbeda t-trattament, x'aktarx li l-kura mhix se tkun ta' suċċess u għandha tiġi riveduta.

TABELLA TAD-DOŻAĠĠ: PILLOLI PALLADIA 3.25 MG/KG PIŻ

Piż tal-Kelb (kg)	Numru ta' Pilloli				
	10 mg (blu)		15 mg (oraġġjo)		50 mg (homor)
5.0* – 5.3			1		
5.4 – 6.9	2				
7.0 – 8.4	1	+	1		
8.5 – 10.0			2		
10.1 – 11.5	2	+	1		
11.6 – 13.0	1	+	2		
13.1 – 14.6			3		
14.7 – 16.1					1
16.2 – 17.6	1	+	3		
17.7 – 19.2	1			+	1
19.3 – 20.7			1	+	1
20.8 – 23.0	2			+	1
23.1 – 26.9			2	+	1
27.0 – 29.9			3	+	1
30.0 – 32.3					2
32.4 – 34.6	1			+	2
34.7 – 36.1			1	+	2
36.2 – 38.4	2			+	2
38.5 – 43.0			2	+	2
43.1 – 47.6					3
47.7 – 49.9	1			+	3
50.0 – 51.5			1	+	3
51.6 – 53.8	2			+	3
53.9 – 58.4			2	+	3
58.5 – 63.0*					4

* in-numru ta' pilloli li hemm bżonn għal klieb taħt 5.0 kg jew 'l fuq minn 63 kg piż, għandu jiġi kkalkulat meta bbażat fuq reġim ta' dożaġġ ta' 3.25 mg/kg.

9. PARIR SABIEX TAMMINISTRA B'MOD KORRETT

Il-pilloli jistghu jinghataw ma' l-ikel jew minghajru.

Il-pilloli għandhom jinghataw shaħ u m'għandhomx jitkissru jew jiġu mithuna. Jekk il-kelb inehhi pillola mkissra wara li jkun għomodha, din għandha tintrema. Biex jinghata dożaġġ korrett jistghu jinghataw flimkien pilloli ta' saħħa differenti ("kuluri") kif deskritt fit-tabella.

Jekk tinqabeż xi doża, id-doża ta' wara għandha tinghata kif preskritta. Iżżidx jew tirdoppja id-doża. Jekk jinghataw aktar pilloli milli ġew preskritti, ikkuntattja lill-veterinarju tiegħek.

Wara l-amministrazzjoni il-klieb għandhom jiġu osservati sew biex ikun żgurat li kull pillola inbelgħat.

Hemm xi mediċini li m'għandekx tagħti lill-kelb tiegħek għax flimkien dawn jistghu iwasslu għal effetti serji mhux mixtieqa. Għid lill-veterinarju tiegħek bil-mediċini kollha li behsiebek tagħti lill-kelb tiegħek, inkluż dawk li jinghataw minn fuq il-bank.

M'hemm l-ebda informazzjoni dwar il-potenzjal ta' rezistenza inkroċjata ma' prodotti ċitostatiċi oħra.

10. PERJODU TA' TIŻMIM

Mhux applikabbli.

11. PREKAWZJONIJIET SPEĊJALI GĦALL-HAŻNA

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlaħaqx mit-tfal.

Tużax dan il-prodott mediċinali veterinarju wara d-data ta' skadenza murija fuq il-pakkett wara "Jiskadi".

Dan il-prodott mediċinali veterinarju m'għandux bżonn ta' kundizzjonijiet ta' hażna speċjali.

12. TWISSIJIET SPEĊJALI

Prekawzjonijiet speċjali għal kull speci għal xiex huwa indikat:

Il-kirurgija għandha tkun l-ewwel għażla ta' kura għal tumuri mast cell li huma operabbli.

Prekawzjonijiet speċjali għall-użu fl-animalli:

Il-kelb għandu jkun immonitorjat sew. Jista' jkun hemm bżonn ta' tnaqqis fid-doża u/jew interruzzjoni tad-doża biex jiġu mmaniġġjati effetti mhux mixtieqa. It-treatment għandu jkun rivedut kull ġimgħa għall-ewwel sitt ġimgħat u imbagħad kull sitt ġimgħat jew f'intervalli li jitqiesu xierqa mill-veterinarju.

Il-veterinarju tiegħek jista' jkollu bżonn jieħu xi kampjuni tad-demem u tal-urina tal-kelb tiegħek biex jagħmel dawn il-kontrolli.

•

- Waqqaf Palladia mall-ewwel u kkuntattja lill-veterinarju tiegħek jekk tara xi bidla fil-kelb tiegħek bħal dawn li ġejjin:
 - ✓ Jirrifjuta l-ikel
 - ✓ Rimettar jew purgar immerraq (dijarea), speċjalment jekk aktar spiss minn darbtejn f'24 siegħa
 - ✓ Ippurgar iswed u jwahħal
 - ✓ Demm aħmar jgħajjat fir-rimettar jew fl-ippurgar.
 - ✓ Tbenġil jew telf ta' demm mhux spjegabbli
 - ✓ Jew jekk il-kelb tiegħek juri xi bidliet oħra li jinkwetawk

Il-kura għandha titwaqqaf għal kollox jekk effetti serji mhux mixtieqa jerggħu isehħu jew jippersistu minkejja l-kura adattata ta' appoġġ u tnaqqis fid-doża.

Prekawzjonijiet speċjali li għandhom jittieħdu mill-persuna li tamministra l-prodott mediċinali veterinarju lill-annimali:

- It-tfal m'għandhomx jiġu f'kuntatt ma' Palladia. Żomm lit-tfal il-bogħod minn purgar, urina jew rimettar tal-klieb ittrattati.
- Jekk inti tqila, m'għandekx tamministra Palladia regolarment; madankollu, jekk tagħzel li tagħti dawn il-pilloli lill-kelb tiegħek għandek tkun partikolarment attenta u ssegwi il proċeduri deskritti hawn taht.
- Jekk b'mod aċċidentali Palladia tittieħed bil-ħalq (tinbela' jew tittiekel) minnek jew minn membru tal-familja, fittex parir mediku mall-ewwel. Huwa mportanti li turi lit-tabib kopja ta' dan il fuljett. Tista' tħoss skumdità gastro-intestinali fosthom rimettar u dijarea f'kazijiet fejn Palladia tittieħed bil-ħalq b'mod aċċidentali.

Il-proċeduri li ġejjin jgħinu biex int u membri oħra fid-dar tiegħek jiġu esposti mill-anqas possibbli għas-sustanza attiva ta' Palladia:

- Kull min fid-dar tiegħek jamministra Palladia lill-kelb tiegħek għandu dejjem jaħsel idejh wara li jmiss il-pilloli.
- Meta tkun qed tmiss il-pilloli:
 - ✓ Tkissirx jew tidhanx il-pilloli.
 - ✓ Pilloli Palladia għandhom jiġu amministrati lill-kelb tiegħek fil-pront wara li jinħarġu minn ġol-istrixxa u m'għandhomx jithallew barra fejn jistgħu jintmissu/jinbelgħu mit-tfal.
 - ✓ L-istrixxa għandha titqiegħed lura fil-kartuna wara li l-pillola jew pilloli jitneħħew.
 - ✓ Jekk il-pillola Palladia tiġi "mohbija" fl-ikel, kun żgur li l-kelb tiegħek ħa d-doża kollha. Dan inaqqas ir-riskju li tfal jew membri oħra fid-dar jiġu esposti għal Palladia.

Fit-tqala, fit-treddiġh u il-fertilità:

Tużax fi klieb nisa waqt it-tqala jew li qed iredgħu jew klieb miżmuma għar-razza (ara sezzjoni 5). Sustanzi oħra fil-klassi tal-anti-angjoġeniċi ta' sustanzi anti-neoplastiċi huma magħrufa li jżidu l-imwiet tal-embrijo u abnormalitajiet tal-fetu. Billi l-angjoġenesi hija komponent kritiku fl-iżvilupp tal-embrijo u l-fetu, l-imblukkar tal-angjoġenesi wara amministrazzjoni ta' Palladia huwa mistenni li jwassal għal effetti mhux mixtieqa fuq it-tqala tal-kelba.

Interazzjoni ma' prodotti mediċinali oħra jew forom oħra ta' interazzjoni:

Ma sar l-ebda studju dwar l-effetti ta' toceranib ma' prodotti oħra. M'hemm l-ebda informazzjoni dwar il-potenzjal ta' reżistenza inkroċjata ma' prodotti ċitostatiċi oħra.

Billi x'aktarx li toceranib tiġi eliminata l-aktar b'metaboliżmu fil-fwied, għandha tintuża bil-għaqa jekk tingħata fl-istess hin ma' sustanzi li jstgħu jżiedu jew inaqqsu l-effett ta' l-enzimi tal-fwied.

Mhux magħruf kemm toceranib tista' taffettwa l-eliminazzjoni ta' mediċini oħra.

Uża b'kawtela mediċini anti-infjammatorji li mhumix sterojdi flimkien ma' Palladia minħabba fiż-żieda tar-riskju ta' ulċerazzjoni gastro-intestinali jew perforazzjoni.

Doża eċċessiva (sintomi, proċeduri ta' emergenza, antidoti):

Fi studju tat-tossiċità fuq klieb Beagle adulti f'saħħithom kienu osservati sinjali ta' doża eċċessiva b'dozi ta' 2 mg/kg, 4 mg/kg jew 6 mg toceranib/kg darba kull jumejn għal 13-il ġimgħa konsekuttiva mingħajr interuzzjoni fid-doża. Toceranib kienet ittollerata tajjeb b'2 mg/kg filwaqt li effetti mhux mixtieqa kienu nnotati b'4 mg/kg f'xi klieb.

Klieb fil-grupp ta' 6 mg/kg kull jumejn urew l-aktar effetti mhux mixtieqa li nkludew tnaqqis fil-konsum ta' l-ikel u telf fil-piż. Zappip sporadiku relatat mad-doża, ebusija, dgħjufija u uġiġh fil-ġogi għaddew mingħajr kura. Anemija u newtropinja u eosinofilja kienu relatati mad-doża. Żewġt-iklieb (6

mg/kg) ġew imraqqda bejn wiehed u ieħor wara 3 ġimġhat minhabba tossiċitajiet kliniċi relatati mad-doża li bdew b'nuqqas ta' konsum tal-ikel u melena li wasslet għal anoressija, telf fil-piż u ematokijża.

L-organi prinċipali milquta minn tossiċità inkludew l-apparat gastro-intestinali, il-mudullun, il-gonadi u s-sistema muskolu-skeletali.

F'każ ta' effetti mhux mixtieqa wara doża eċċessiva, it-trattament għandu jitwaqqaf sakemm jgħaddu u imbagħad jerġa' jinbeda fil-livell ta' dożaġġ rakkomandat.

13. PREKAWZJONIJIET SPEĊJALI DWAR RIMI TA' PRODOTT MHUX UŻAT JEW MATERJAL IEHOR GHAR-RIMI, JEKK IKUN IL-KAŻ

Staqsì lill-kirurgu veterinarju tiegħek dwar kif l-aħjar li tarmi l-mediċini li ma jkunux aktar meħtieġa. Dawn il-miżuri għandhom jgħinu sabiex jiproteġu l-ambjent.

14. DATA META ĠIE APPROVAT L-AHHAR IL-FULJETT TA' TAGHRIF

Informazzjoni dettaljata dwar dan il-prodott mediċinali veterinarju tinstab fuq il-websajt tal-Aġenzija Ewropea dwar il-Mediċini <http://www.ema.europa.eu/>.

15. TAGHRIF IEHOR

Kaxxa tal-kartun b'erba strixxi tal-Aluminju-PVC rezistenti għat-tfal.
Kull strixxa fiha 5 pilloli.

Il-pilloli jiġu fi tliet qawwiet differenti.

Mhux id-daqsijiet kollha tal-pakkett jistgħu qegħdin fis-suq.

Informazzjoni speċjali għall-veterinarju

Il-klieb għandhom ikunu mmonitorati sew. Jista' jkun hemm bżonn ta' tnaqqis fid-doża u/jew interruzzjoni tad-doża biex jiġu mmaniġġjati effetti mhux mixtieqa. It-trattament għandu jkun rivedut kull ġimġha għall-ewwel sitt ġimġhat u imbagħad kull sitt ġimġhat jew f'intervalli li jitqiesu xierqa mill-veterinarju. Evalwazzjonijiet għandhom jinkludu valutazzjoni tas-sinjali kliniċi rrapportati minn sid l-annimal.

Biex tkun użata sew it-tabella tal-aġġustament tad-doża ikun xieraq li jsir blood cell count komplut, serum chemistry panel u urinalysis qabel ma jinbeda t-trattament u kull xahar wara li jkun beda t-trattament; imbagħad f'intervalli ta' bejn wiehed u ieħor sitt ġimġhat jew kif iddeterminat mill-veterinarju. Monitoraġġ perjodiku ta' parametri tal-laboratorju għandhom isiru skont sinjali kliniċi u l-kundizzjoni tal-annimal u r-riżultati tal-parametri tal-laboratorju f'viżti ta' qabel.

Is-sigurtà ta' Palladia ġiet evalwata fi klieb b'tumuri mast cell skont dawn li ġejjin:

- Ammont assolut ta' newtrofili >1500/mikrolitru
- Ematokrit > 25%
- Ammont ta' platelets >75,000/mikrolitru
- ALT jew AST <3 X l-ogħla limitu normali
- Bilirubin <1.25 X l-ogħla limitu normali
- Kreatinina <2.5 mg/dl
- *urea nitrogen* fid-demmi <1.5 X l-ogħla limitu normali

Palladia tista' tikkawża disfunzjoni vaskulari li tista' twassal għal nefha u tromboemboliżmu, li tinkludi tromboemboliżmu pulmonari. Waqqaf il-kura sakemm is-sinjali kliniċi u l-patoloġija klinika

jigū għan-normal. Qabel issir kirurgija, waqqaf il-kura għal mill-anqas 3-ijiem biex tkun żgurata emostażi vaskulatorja.

Jekk ikun hemm mastoċitozi sistemika għanda tinghata kura bażika preventiva (eż. H-1 u H-2 blockers) qabel tibda Palladia biex tkun evitata jew titnaqqas mast cell degranulation klinikament sinifikanti u effetti sistemici serji mhux mixtieqa li jistgħu potenzjalment jistgħu isehħu wara.

Palladia għet assoċjata ma' dijarea u telf ta' demm gastro-intestinali li jistgħu ikunu severi u jinħtiegu kura fil-pront. Jista' jkun hemm bżonn ta' interruzzjonijiet fid-doża jew tnaqqis fid-doża skond kemm ikunu serji s-sinjali klinici.

Kumplikazzjonijiet gastro-intestinali serji, u kultant fatali, li jinkludu perforazzjoni gastro-intestinali, rarament sehħew fi klieb trattati b'Palladia. Jekk hemm suspett ta' ulċera gastro-intestinali, kemm jekk minhabba Palladia jew minhabba mast cell tumour degranulation, waqqaf l-amministrazzjoni ta' Palladia u aghți t-trattament li jkun hemm bżonn.

Toceranib tiġi metabolizzata fil-fwied u fin-nuqqas ta' studji dwar l-effetti ta' tnaqqis fis-sistemi tal-kliewi u tal-fwied, għandha tintuża b'kawtela fi klieb li jsofru minn mard tal-fwied.

Il-kura għandha titwaqqaf għal kollox jekk effetti serji mhux mixtieqa jerggħu jsehħu jew jippersistu minkejja l-kura adattata ta' appoġġ u tnaqqis fid-doża skont it-tabella li ġejja.

Aġġustament tad-doża bbażat fuq sinjali/patoloġiji kliniċi	
Sinjali/patoloġiji kliniċi	Aġġustament tad-doża*
Anoressija	
<50% konsum ta' ikel ≥jumejn	Waqqaf it-ttrattament u immodifika d-dieta ± kura ta' appoġġ sakemm il-konsum tal-ikel jitjieb, imbagħad naqqas id-doża b'0.5 mg/kg
Dijarea	
Ippurgar immerraq <4 /jum anqas minn jumejn jew ippurgar artab	Kompli bid-doża u ibda kura ta' appoġġ.
Ippurgar immerraq >4 /jum għal jumejn jew aktar	Waqqaf it-ttrattament sakemm l-ippurgar ikun iffurmat sew u ibda kura ta' appoġġ, imbagħad naqqas id-doża b'0.5 mg/kg
Telf tad-Demm Gastro-Intestinali	
Demm frisk fl-ippurgar jew ippurgar iswed u jwahhal għal >jumejn jew telf qawwi ta' demm jew għoqod tad-demm fl-ippurgar	Waqqaf it-ttrattament u ibda kura ta' appoġġ sakemm jieqfu s-sinjali kliniċi ta' telf tad-demm fl-ippurgar, imbagħad naqqas id-doża b'0.5 mg/kg
Ipoalbuminimja (albumina)	
Albumina <1.5 g/dl	Waqqaf it-ttrattament sa >1.5 g/dl u sinjali kliniċi normali, imbagħad naqqas id-doża b'0.5 mg/kg
Newtropolinja (ammont ta' newtrofili)	
>1000/μl	Kompli bid-doża
≤1000/ μl jew deni newtropoliniku jew infezzjoni	Waqqaf it-ttrattament sa >1000/ μl u sinjali kliniċi normali, imbagħad naqqas id-doża b'0.5 mg/kg
Anemija (ematokrit)	
>26%	Kompli bid-doża
≤26%	Waqqaf it-ttrattament sa >26%, imbagħad naqqas id-doża b'0.5 mg/kg
Tossiċità Epatika (ALT, AST)	
>1X – 3X l-ogħla limitu normali	Kompli bid-doża; jekk qed jintużaw waqqaf il-medicini li huma tossiċi għall-fwied.
>3X l-ogħla limitu normali	Waqqaf it-ttrattament sa ≤3X l-ogħla limitu normali, jekk qed jintużaw waqqaf il-medicini li huma tossiċi għall-fwied, imbagħad naqqas id-doża b'0.5 mg/kg
Tossiċità Renali (kreatinina)	
<1.25 X l-ogħla limitu normali	Kompli bid-doża
≥1.25 X l-ogħla limitu normali	Waqqaf it-ttrattament sa <1.25 X l-ogħla limitu normali, imbagħad naqqas id-doża b'0.5 mg/kg
Anemija, azotemja, ipoalbuminimja u iperfosfatimja isehhu flimkien	
Waqqaf it-ttrattament minn ġimgha sa ġimghatejn sakemm il-valuri jitjiebu u albumina >2.5 g/dl, imbagħad naqqas id-doża b'0.5 mg/kg	

*Tnaqqis ta' 0.5 mg/kg fid-doża huwa tnaqqis minn 3.25 mg/kg sa 2.75 mg/kg jew minn 2.75 mg/kg sa 2.25 mg/kg. Id-doża m'għandhiex tkun <2.2 mg/kg.