

**ANNES 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 FARMACEWTIKA**

Pilloli miksija b'rita.

Palladia 10 mg: Pilloli blu b'forma tonda  
Palladia 15 mg: Pilloli orangjo 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 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 għall-ingredjent attiv; ingredjenti mhux attivi 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 mmaniġġjati effetti mhux mixtieqa. It-trattament għandu jkun rivedut

kull ġimgha għall-ewwel sitt ġimghat u imbagħad kull sitt ġimghat jew f'intervalli li jitqiesu xierqa mill-veterinarju. Evalwazzjonijiet għandhom jinkludu sinjali kliniċi rrapportati minn sid l-animall.

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 wiehded u iehor sitt ġimghat jew kif iddeterminat mill-veterinarju. Monitoraġġ perjodik ta' parametri tal-laboratorju għandhom isiru skont sinjali kliniċi u l-kundizzjoni tal-animall 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-demm <1.5 X l-ogħla limitu normali

Palladia tista' tikkawża disfunzjoni vaskulari li tista' twassal għal nefha u tromboembolizmu, li tinkludi tromboembolizmu pulmonari. Waqqaf il-kura sakemm is-sinjali kliniċi u l-patoloġija klinika jiġu għan-normal. Qabel issir kirurġija, waqqaf il-kura għal mill-anqas 3-ijiem biex ikun żgurat 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 isehhu wara.

Palladia ġiet assoċjata ma' dijarea u telf ta' demm gastro-intestinali li jistgħu ikunu severii u jinhtieġu 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 seħħew 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 jsofru minn mard tal-fwied.

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

<b>Aġġustament tad-doża bbażat fuq sinjali/patoloġiji kliniċi</b>	
<b>Sinjali/patoloġiji kliniċi</b>	<b>Aġġustament tad-doża*</b>
<b>Anoressija</b>	
<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
<b>Dijarea</b>	
Ippurġar immerraq <4 /jum anqas minn jumejn jew ippurġar 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
<b>Telf tad-Demm Gastro-Intestinali</b>	
Demm frisk fl-ippurgar jew ippurgar iswed u jwahhal għal >jumejn jew telf qawwi ta' demm jew għoqod tad-demmi fl-ippurgar	Waqqaf it-trattament u ibda kura ta' appoġġ sakemm jieqfu s-sinjali kliniċi ta' telf tad-demmi fl-ippurgar, imbagħad naqqas id-doża b'0.5 mg/kg
<b>Ipoalbuminimja (albumina)</b>	
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
<b>Newtropinja (ammont ta' newtrofili)</b>	
>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
<b>Anemija (ematokrit)</b>	
>26%	Kompli bid-doża
≤26%	Waqqaf it-trattament sa >26%, imbagħad naqqas id-doża b'0.5 mg/kg
<b>Tossicità Epatika (ALT, AST)</b>	
>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-trattament 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
<b>Tossicità Renali (krejatinina)</b>	
<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
<b>Anemija, azotemja, ipoalbuminimja u iperfosfatimja isehhu flimkien</b>	
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. Ahsel 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.

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 wiehed 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-tikketta.

#### **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 hafna (aktar minn 1 f' 10 animala ttrattati li wrew effetti mhux mixtieqa)

Hfief għal moderati:

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

##### Komuni (aktar minn wiehed iżda inqas minn 10 animala f' 100 animala ittrattati)

Serji:

- Rimettar, dijarea, anoressija, telqa, deidratazzjoni, deni, demm fl-ippurġar/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:

- Ugħi lokalizzati jew ġeneralizzati, taqlib fl-istonku, zieda fit-tehid tan-nifs, polidipsja, gass fl-imsaren, deni, depigmentazzjoni nażali; bdil fil-kulur tal-pil, twaqqiegh tax-xagħar, infezzjoni fis-sistema urinara, zieda fil-bilirubin, zieda fil-kreatinina.

##### Mhux komuni (aktar minn wiehed iżda inqas minn 10 animala f' 1,000 animala ittrattati)

- 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 wiehed. Il-kelb l-iehor 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 iehor 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-treddigh 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-angjoġeniċi ta' sustanzi antineoplastiċi 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.

#### **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' rezistenza inkroċjata ma' prodotti ċitostatiċi oħra.

Billi x'aktarx li toceranib tiġi eliminata l-aktar b' metabolizmu fil-fwied, għandha tintuża bil-għaqqal 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' sustanzi oħra.

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

#### 4.9 Ammont li jinghata u l-metodu ta' amministrazzjoni

Użu orali.

Il-pilloli jistghu jinghataw mal-ikel jew minghajru.

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

Id-doża mogħtija għandha tkun ibbazata fuq stimi tal-veterinarju magħmula kull ġimgha għall-ewwel sitt ġimghat u imbagħad kull sitt ġimghat. Ir-rispons għat-trattament għandu jiġi rivedut wara 4 sa 6 ġimghat biex jiġi smat ir-rispons inizjali tat-tumur. 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 javvanza meta mqabbel mal-kejl qabel inbeda t-trattament, 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			+	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 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-trattament 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 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-ġogi għaddeu minghajr kura. Anemija u newtropsinija u eosinofilja kienu relatati mad-doża. Żewġt iklieb (6 mg/kg) ġew imraqqda bejn wiehed 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' tizimim**

Mhux applikabbli.

### **5. KWALITAJIET FARMAKOLOĠIĊI**

Grupp farmako-terapewtiku: Sustanzi Antineoplastiċi – inibituri ta' protein-kinase.  
Kodici ATC veterinarja: QL01XE91

#### **5.1 Kwalitajiet farmakodinamiċi**

Toceranib hija molekola żgħira, li tinibixxi l-enzim multi-kinase, li għandha kemm attività diretta kontra t-tumuri kif ukoll attività angjogenika. 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, angjogenesi 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'assaġġi bijokimiċi kif ukoll ċellulari. Toceranib, *in-vitro*, teżerċita effett antiproliferattiv fuq ċelluli endoteljali. Toceranib tikkawża waqfien ta' ċiklu ċellulari li jwassal għal f'diġenerazzjoni 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 (randomised, placebo-controlled, double-masked u multi-centred) li involva 151 kelb b'tumuri mast cell rikorrenti b'Patnaik grad II jew III, b'involverment jew le ta' nodi tal-limf lokali. L-istudju tat-tip double-blind placebo controlled kien jikkonsisti f'fazi ta' 6 ġimghat segwita minn fazi 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 ghat-trattament meta mqabbel mal-placebo.

## 5.2 Taghrif farmakokinetiku

B'regim ta' 3.25 mg toceranib/kg piż amministrat b'pilloli mill-halq kull jumejn għal gimghatejn (7 dozi), ġew irrapportati dawn il-parametri farmakokinetiċi ta' toceranib fil-plażma ta' klieb Beagle f' saħħithom: half-life ta' eliminazzjoni ( $t_{1/2}$ )  $17.2 \pm 3.9$  siegħat, hin għall-koncentrazzjoni massima fil-plażma ( $T_{max}$ ) bejn wiehed u iehor  $6.2 \pm 2.6$  siegħa, koncentrazzjoni massima fil-plażma ( $C_{max}$ ) bejn wiehed u iehor  $108 \pm 41$  ng/ml, koncentrazzjoni minima fil-plażma ( $C_{min}$ )  $18.7 \pm 8.3$  ng/ml u l-Arja taħt il-kurva tal-koncentrazzjoni fil-plażma u hin ( $AUC_{0-48}$ )  $2640 \pm 940$  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 jinghataw mill-halq giet iddeterminata li hi ta' 86%.

Il-farmakokinetika dehret linjari irrispettivament mill-mod tal-amministrazzjoni, b' dozi sa 5 mg/kg mogħtija darbtejn kuljum. Fi studju *in-vitro* fil-klieb u qtates, toceranib kien metabolizzat primarjament għad-derivat N-oxide. Għalkemm dehret differenza żgħira bejn is-sessi fil-klieb fl-istudju *in-vitro* (konverżjoni ta' 81% fl-irġiel, konverżjoni ta' 56% fin-nisa) ma dehrinx differenza bejn is-sessi fil-farmakokinetika *in-vivo*. Wara amministrazzjoni orali tal-fosfat ta' toceranib, bejn wiehed u iehor 92% tal-mediċina amministrata titnehħa mal-ippurgar u 7% oħra titnehħa 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 ghandu jinhażen**

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

#### **6.5 In-natura u l-għamla 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 giex 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, PROVVISTA 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-hruġ 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 jinghata 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' AMMINISTRAZZJONI**

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-ANNIMALI BISS" U KUNDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET DWAR IL-PROVVISTA U L-UŻU, JEKK APPLIKABBLI**

Ghall-kura tal-annimali biss. Ghandu jinghata biss b'ricetta 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 ghal klieb**  
**Palladia pilloli ta' 15 mg miksija b'rita ghal klieb**  
**Palladia pilloli ta' 50 mg miksija b'rita ghal klieb**

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

Detentur tal-awtorizzazzjoni ghat-tqeghid fis-suq:

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

Manifattur responsabbli ghall-hrug 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 ghal klieb.  
Palladia pilloli ta' 15 mg miksija b'rita ghal klieb.  
Palladia pilloli ta' 50 mg miksija b'rita ghal klieb.  
toceranib.

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

Kull pillola miksija b'rita fiha fosfat ta' toceranib ekwivalenti ghal 10 mg, 15 mg jew 50 mg ta' toceranib bhala 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 ikkulurita li tnaqqas ir-riskju li tigi espost u biex tghin tagħraf is-saħħa korretta tal-pillola:

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

**4. INDIKAZZJONI(JIET)**

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

**5. KONTRAINDIKAZZJONIJIET**

Tużax fi klieb nisa waqt it-tqala jew li qed iredgħu jew klieb miżmuma għar-razza.  
Tużax f'kazijiet ta' sensitività għall-ingredjent attiv; ingredjenti mhux attivi jew ingredjenti ohra.

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 jaghtik parir jekk dan huwa l-każ tal-kelb tiegħek.

## **6. EFFETTI MHUX MIXTIEQA**

Riżultati minn studju kliniku fuq 151 kelb ittrattati bil-medicina 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 hafna (*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/hakk tal-ġilda); zieda 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, zieda f'alanine aminotransferase u tnaqqis fl-ematokrit.

Dehru ukoll ta' spiss imma b'effetti anqas serji kienu uġiġh lokalizzat jew ġeneralizzat, nawseja, gass fl-imsaren, zieda fit-tehid tan-nifs, polydipsia, deni, infezzjoni fis-sistema urinarja, zieda fil-bilirubin, zieda 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 jtilflu 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-medicina. Sejbiet patoloġiċi urew trombozi vaskulari b'disseminated intravascular coagulopathy (DIC) u pankreatite f'kelb wieħed. Il-kelb l-iehor miet wara perforazzjoni gastrika.
- Kien hemm żewġt imwiet oħra; imma ma setax jiġi stabbilit li kienu relatati mal-medicina.
- Żewġt iklieb żviluppaw epistaxis, kundizzjoni li ma kienitx assoċjata ma' thromboċitopenja. Kelb iehor żviluppa epistaxis fl-istess hin ma' disseminated intravascular coagulopathy.
- Tlett iklieb kellhom attivitá bħal meta jthom tal-qamar; imma ma setax jiġi stabbilit li kienet relatata mal-medicina.

Jekk tinnota xi effetti mhux mixtieqa, anke dawk mhux imsemmija f'dan il-fuljett, jew tahseb li l-medicina ma ħadmitx, jekk jogħgbok 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 moghtija lill-kelb tieghek jista' jiġi aġġustata mill-veterinarju tieghek bie jiġu mmaniġjati effetti mhux mixtieqa. Ghalhekk id-dożaġġ moghti ghandu jkun dak deskritt mill-veterinarju tieghek anke jekk dan huwa differenti mit-tabella tad-dożaġġ.

Id-doża moghtija ghandha tkun ibbażata fuq stimi veterinarji maghmula 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 ghandu jitkompli 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 ghandha 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			+	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 taht 5.0 kg jew 'l fuq minn 63 kg piż, ghandu jiġi kkalkulat meta bbażat fuq reġim ta' dożaġġ ta' 3.25 mg/kg.

#### 9. PARIR SABIEX TAMMINISTRA B'MOD KORRETT

Il-pilloli jistgħu jinghataw ma' l-ikel jew mingħajru.

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

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

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 jistgħu iwasslu għal effetti serji mhux mixtieqa. Għid lill-veterinarju tiegħek bil-mediċini kollha li beħsiebek tagħti lill-kelb tiegħek, inkluż dawk li jingħataw minn fuq il-bank.

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

## **10. PERJODU TA' TIŻMIM**

Mhux applikabbli.

## **11. PREKAWZJONIJIET SPEĊJALI GĦALL-HAŻNA**

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlahaqx 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-trattament 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 jwahhal
  - ✓ Demm ahmar 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-animalli:

- 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 taħt.
- Jekk b'mod aċċidentali Palladia tittiehed bil-halq (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' thoss skumdità gastro-intestinali fosthom rimettar u dijarea f'kazijiet fejn Palladia tittiehed bil-halq 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 idejha 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/jinbelghu mit-tfal.
  - ✓ L-istrixxa għandha titqiegħed lura fil-kartuna wara li l-pillola jew pilloli jitneħħew.
  - ✓ Jekk il-pillola Palladia tiġi "moħbija" fl-ikel, kun żgur li l-kelb tiegħek ha 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 ireddeġu jew klieb miżmuma għar-razza (ara sezzjoni 5). Sustanzi oħra fil-klassi tal-anti-aġġoġeniċi ta' sustanzi anti-neoplastiċi huma magħrufa li jżidu l-imwiet tal-embrijo u abnormalitajiet tal-fetu. Billi l-aġġoġenesi hija komponent kritiku fl-iżvilupp tal-embrijo u l-fetu, l-imblukkar tal-aġġoġenesi 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' rezistenza inkroċjata ma' prodotti ċitostatiċi oħra.

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

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

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

#### Doża eċċessiva (sintomi, proċeduri ta' emerġenza, antidoti):

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 mingħajr interuzzjoni fid-doża. Toceranib kienet ittollerata tajjeb b'2 mg/kg filwaqt li effetti mhux mixtieqa kienu nnotati b'4 mg/kg u għalhekk NOAEL ma setatx tiġi stabbilita.

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, dghjufija u uġiġh fil-ġogi għaddew mingħajr kura. Anemija u newtropinja 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-skeletal.

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

### **13. PREKAWZJONIJIET SPEĊJALI DWAR RIMI TA' PRODOTT MHUX UŻAT JEW MATERJAL IEHOR GħAR-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-mizuri għandhom jgħinu sabiex jiproteġu l-ambjent.

### **14. DATA META ĠIE APPROVAT L-AĦĦAR 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 qeġhdin 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 mmanigġjati effetti mhux mixtieqa. It-trattament għandu jkun rivedut kull ġimgha għall-ewwel sitt ġimghat u imbagħad kull sitt ġimghat jew f'intervalli li jitqiesu xierqa mill-veterinarju. Evalwazzjonijiet għandhom jinkludu sinjali kliniċi rrapportati minn sid l-animmal.

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 wieħed u iehor sitt ġimghat jew kif iddeterminat mill-veterinarju. Monitoraġġ perjodiku ta' parametri tal-laboratorju għandhom isiru skont sinjali kliniċi u l-kundizzjoni tal-animmal u r-riżultati tal-parametri tal-laboratorju f'viziti ta' qabel.

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

- Ammont assolut ta' newtrofilu >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-demem <1.5 X l-ogħla limitu normali

Palladia tista' tikkawża disfunzjoni vaskulari li tista' twassal għal nefha u tromboembolizmu, li tinkludi tromboembolizmu 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 ikun żgurat 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 isehhu wara.

Palladia ġiet assoċjata ma' dijarea u telf ta' demm gastro-intestinali li jistgħu ikunu severi u jinhtiegu 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 seħħew 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 aġti 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 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.



<b>Aġġustament tad-doża bbażat fuq sinjali/patoloġiji kliniċi</b>	
<b>Sinjali/patoloġiji kliniċi</b>	<b>Aġġustament tad-doża*</b>
<b>Anoressija</b>	
<50% konsum ta' ikel ≥jumejn	Waqqaf it-trattament u immodifika d-dieta ± kura ta' appoġġ sakemm il-konsum tal-ikel jitjieb, imbagħad naqqas id-doża b'0.5 mg/kg
<b>Dijarea</b>	
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
<b>Telf tad-Demm Gastro-Intestinali</b>	
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
<b>Ipoalbuminimja (albumina)</b>	
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
<b>Newtropolinja (ammont ta' newtrofili)</b>	
>1000/μl	Kompli bid-doża
≤1000/ μl jew deni newtropoliniku jew infezzjoni	Waqqaf it-trattament sa >1000/ μl u sinjali kliniċi normali, imbagħad naqqas id-doża b'0.5 mg/kg
<b>Anemija (ematokrit)</b>	
>26%	Kompli bid-doża
≤26%	Waqqaf it-trattament sa >26%, imbagħad naqqas id-doża b'0.5 mg/kg
<b>Tossiċità Epatika (ALT, AST)</b>	
>1X – 3X l-oghla limitu normali	Kompli bid-doża; jekk qed jintużaw waqqaf il-medicini li huma tossiċi għall-fwied.
>3X l-oghla limitu normali	Waqqaf it-trattament sa ≤3X l-oghla limitu normali, jekk qed jintużaw waqqaf il-medicini li huma tossiċi għall-fwied, imbagħad naqqas id-doża b'0.5 mg/kg
<b>Tossiċità Renali (kreatinina)</b>	
<1.25 X l-oghla limitu normali	Kompli bid-doża
≥1.25 X l-oghla limitu normali	Waqqaf it-trattament sa <1.25 X l-oghla limitu normali, imbagħad naqqas id-doża b'0.5 mg/kg
<b>Anemija, azotemja, ipoalbuminimja u iperfosfatimja isehhu flimkien</b>	
Waqqaf it-trattament 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.