

ANEKS I

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO WETERYNARYJNEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO WETERYNARYJNEGO

Palladia 10 mg tabletki powlekane dla psów
Palladia 15 mg tabletki powlekane dla psów
Palladia 50 mg tabletki powlekane dla psów

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Substancja czynna:

Każda tabletki powlekana zawiera fosforan tokeranibu w ilości odpowiadającej 10 mg, 15 mg lub 50 mg tokeranibu.

Substancje pomocnicze:

Wykaz wszystkich substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletki powlekane.

Palladia 10 mg: okrągłe, niebieskie tabletki
Palladia 15 mg: okrągłe, pomarańczowe tabletki
Palladia 50 mg: okrągłe, czerwone tabletki

Każda tabletki zawiera informację o mocy (10, 15 lub 50) na jednej stronie, druga strona tabletki jest pusta.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Docelowe gatunki zwierząt

Psy.

4.2 Wskazania lecznicze dla poszczególnych docelowych gatunków zwierząt

Leczenie nieoperacyjnych, nawracających skórnych guzów komórek tłuszczowych stopnia II (pośredni stopień) lub III (wysoki stopień) wg Patnaika

4.3 Przeciwwskazania

Nie stosować u ciężarnych samic lub będących w okresie laktacji oraz u psów przeznaczonych na cele hodowlane.

Nie stosować w przypadkach nadwrażliwości na substancję czynną lub na dowolną substancję pomocniczą.

Nie stosować u psów poniżej 2 lat lub poniżej 3 kg masy ciała.

Nie stosować u psów z krwawieniami z przewodu pokarmowego.

4.4 Specjalne ostrzeżenia dla każdego z docelowych gatunków zwierząt

W przypadku guzów komórek tłuszczowych podlegających leczeniu chirurgicznemu, taka metoda powinna być stosowana jako pierwszego wyboru.

4.5 Specjalne środki ostrożności dotyczące stosowania

Specjalne środki ostrożności dotyczące stosowania u zwierząt

Należy dokładnie obserwować psy. Obniżenie dawki i/lub przerwanie dawkowania, może okazać się konieczne w przypadku wystąpienia działań niepożądanych. Należy dokonywać cotygodniowej oceny terapii przez pierwsze 6 tygodni oraz następnie, co sześć tygodni lub w odstępach uznanych przez lekarza weterynarii jako najodpowiedniejsze. Ocena powinna uwzględniać uwagi odnośnie objawów klinicznych zgłoszone przez właściciela zwierzęcia.

W celu poprawnego użycia tabeli dawkowania zaleca się, by przed rozpoczęciem leczenia oraz około jednego miesiąca po rozpoczęciu leczenia, a następnie w odstępach około 6 miesięcznych dokonać oznaczenia ilości komórek krwi, oznaczyć profil chemiczny surowicy oraz dokonać badania moczu. Okresowa kontrola parametrów laboratoryjnych w kontekście objawów klinicznych i kondycji zwierzęcia oraz parametrów laboratoryjnych powinna być zakończona przed wizytami.

Bezpieczeństwo produktu Palladia oceniane było u psów z guzem komórek tucznych, posiadających następujące wartości poszczególnych parametrów:

- Całkowita ilość neutrofilii > 1500 / mikrolitr
- Hematokryt > 25%
- Ilość płytek krwi > 75000 / mikrolitr
- ALT lub AST < 3 x górna granica normy
- Bilirubina < 1,25 x górna granica normy
- Kreatynina < 2,5 mg / dl
- Azot mocznikowy krwi < 1,5 x górna granica normy

Produkt Palladia może powodować dysfunkcję naczyń, która może prowadzić do obrzęków lub zakrzepów krwi włączając w to zakrzepy w płucach. Należy przerwać leczenie do momentu ustąpienia objawów klinicznych i obrazu patologicznego. Przed przystąpieniem do postępowania chirurgicznego, należy przerwać leczenie na przynajmniej 3 dni, tak by zapewnić odpowiednią homeostazę układu naczyniowego.

Jeśli dojdzie do uogólnionej mastocytozy należy wdrożyć standardowe postępowanie zapobiegawcze (np. H-1 i H-2 blokery) przed rozpoczęciem podawania produktu Palladia, w celu uniknięcia lub zminimalizowania klinicznie znaczącej degranulacji komórek tucznych i w następstwie poważnych uogólnionych efektów ubocznych.

Palladię skojarzono z biegunkami lub krwawieniami z przewodu pokarmowego, które mogą mieć poważny charakter i wymagają natychmiastowego leczenia. Przerwy w stosowaniu i zmniejszenie dawki mogą być konieczne w zależności od nasilenia objawów klinicznych.

W rzadkich przypadkach obserwowano poważne i czasami śmiertelne powikłania ze strony układu pokarmowego, włączając w to perforację układu pokarmowego u psów leczonych Palladią (patrz punkt 4.6). Jeśli podejrzewane jest owrzodzenie w obrębie układu pokarmowego, bez względu na to czy to w wyniku działania produktu Palladia, lub na skutek degranulacji guza komórek tucznych lub innych przyczyn, należy przerwać podawanie produktu Palladia i wdrożyć odpowiednie leczenie.

Tokeranib jest metabolizowany w wątrobie i z uwagi na brak badań dotyczących efektów związanych z upośledzeniem czynności nerek i wątroby, powinien być stosowany ostrożnie u psów cierpiących na schorzenia wątroby.

Leczenie powinno zostać całkowicie przerwane, jeśli poważne działania niepożądane powracają lub nie ustępują, bez względu na wdrożone postępowanie wspomagające i zmniejszanie dawki zgodnie z poniższą tabelą.

Dostosowanie dawki na podstawie objawów klinicznych / nieprawidłowości	
Objawy kliniczne / nieprawidłowości	Dostosowanie dawki*
Anoreksja	
< 50% przyjmowanie pokarmu \geq 2 dni	Przerwać leczenie i wprowadzić zmianę diety \pm działania wspomagające aż poprawi się przyjmowanie pokarmu, następnie zmniejszyć dawkę o 0,5 mg/kg
Biegunka	
< 4 wodniste stolce / dzień przez < 2 dni lub luźny kał	Utrzymywać dawkę i wdrożyć działania wspomagające
> 4 wodniste stolce / dzień lub \geq 2 dni	Przerwać leczenie do momentu prawidłowego uformowania kału i wdrożyć działania wspomagające, następnie zmniejszyć dawkę o 0,5 mg/kg
Krwawienia z przewodu pokarmowego	
Świeża krew w kale lub czarny smolisty kał przez > 2 dni lub ślady krwawień lub zakrzepy krwi w kale	Przerwać leczenie i wdrożyć działania wspomagające do momentu ustąpienia wszystkich klinicznych objawów obecności krwi w kale, następnie zmniejszyć dawkę o 0,5 mg/kg
Hipoalbuminemia (albuminy)	
Albuminy < 1.5 g/dl	Przerwać leczenie do momentu uzyskania poziomu >1.5 g/dl i powrotu objawów klinicznych do normalnego stanu, następnie zmniejszyć dawkę o 0,5 mg/kg
Neutropenia (ilość neutrofilii)	
> 1000/ μ l	Utrzymywać dawkę
\leq 1000/ μ l lub gorączka neutropeniczna lub infekcja	Przerwać leczenie do momentu uzyskania poziomu >1000/ μ l i powrotu objawów klinicznych do normalnego stanu, następnie zmniejszyć dawkę o 0,5 mg/kg
Anemia (hematokryt)	
> 26%	Utrzymywać dawkę
\leq 26%	Przerwać leczenie do momentu uzyskania poziomu >26%, następnie zmniejszyć dawkę o 0,5 mg/kg
Toksyczność wątrobowa (ALT, AST)	
> 1 x – 3 x górna granica normy,	Utrzymywać dawkę; zaprzestać podawania leków o działaniu hepatotoksycznym, jeśli są stosowane.
> 3 x górna granica normy,	Przerwać leczenie do momentu uzyskania poziomu \leq 3x górna granica normy, zaprzestać podawania leków o działaniu hepatotoksycznym, jeśli są stosowane, następnie zmniejszyć dawkę o 0,5 mg/kg
Toksyczność nerkowa (kreatynina)	
< 1,25 x górna granica normy	Utrzymywać dawkę
\geq 1,25 x górna granica normy	Przerwać leczenie do momentu uzyskania poziomu <1,25 x górna granica normy, następnie zmniejszyć dawkę o 0,5 mg/kg
Równoległa anemia, azotemia, hypoalbuminemia i hiperfosfatemia	
Przerwać leczenie na okres 1 – 2 tygodni do momentu, aż nastąpi poprawa wartości wskaźników i albuminy będą na poziomie > 2,5 g/dl, następnie zmniejszyć dawkę o 0,5 mg/kg.	

* Zmniejszenie dawki o 0,5 mg/kg oznacza zmniejszenie dawki z 3,25 mg/kg do 2,75 mg/kg lub z 2,75 mg/kg do 2,25 mg/kg. Dawka nie powinna być mniejsza niż 2,2 mg/kg.

Specjalne środki ostrożności dla osób podających produkt leczniczy weterynaryjny zwierzętom

Produkt Palladia może zaburzać płodność samców i samic oraz rozwój zarodka/płod. Należy unikać kontaktu skóry z tabletkami, kałem, moczem i wymiocinami pochodzącymi od leczonych psów. Tabletki należy podawać w całości i nie powinno się ich dzielić ani kruszyć. Jeśli pies nie chce połknąć tabletki, która jest przełamana i którą wcześniej pies trzymał w pysku, należy ją wyrzucić. Należy dokładnie umyć ręce wodą z mydłem po podawaniu tabletki i sprzątaniu wymiocin, moczu lub kału pochodzącego od leczonych psów.

Kobiety w ciąży nie powinny rutynowo podawać produktu Palladia, powinny unikać kontaktu z kałem, moczem i wymiocinami pochodzącymi od leczonych psów, uszkodzonymi lub wilgotnymi tabletkami.

Połknięcie produktu Palladia może być szkodliwe dla dzieci. Dzieci nie mogą mieć kontaktu z produktem ani z kałem, moczem i wymiocinami pochodzącymi od leczonych psów.

Zaburzenia ze strony układu pokarmowego takie jak wymioty i biegunka mogą pojawić się w następstwie przypadkowego połknięcia tego produktu leczniczego weterynaryjnego. W sytuacji przypadkowego połknięcia, należy niezwłocznie zwrócić się o pomoc lekarską oraz przedstawić lekarzowi ulotkę informacyjną lub opakowanie.

4.6 Działania niepożądane (częstotliwość i stopień nasilenia)

Wyniki terenowych badań klinicznych z udziałem 151 leczonych psów oraz otrzymujących placebo wykazały, że objawy kliniczne choroby (guz komórek tłuszczowych) oraz reakcje niepożądane w wyniku leczenia są z natury bardzo podobne.

Bardzo często (więcej niż 1 na 10 leczonych zwierząt wykazujących działania niepożądane)

Łagodnie do umiarkowanych:

- Biegunka, neutropenia, utrata masy ciała, krew w kale/krwawa biegunka/krwawienia z przewodu pokarmowego, anoreksja, letarg, wymioty; kulawizny/zaburzenia ze strony układu mięśniowo-szkieletowego; odwodnienie, zapalenie skóry, świąd; podwyższony poziom aminotransferazy alaninowej, trombocytopenia, obniżony poziom albumin, obniżona wartość hematokrytu.

Często (więcej niż 1, ale mniej niż 10 na 100 leczonych zwierząt)

Poważne:

- Wymioty, biegunka, anoreksja, letarg, odwodnienie, gorączka, krew w kale/krwawe biegunki / krwawienia z przewodu pokarmowego, owrzodzenia dwunastnicy, nudności, posocznica, martwica skóry, utrata masy ciała; podwyższony poziom aminotransferazy alaninowej, obniżona wartość hematokrytu. kulawizny/zaburzenia ze strony układu mięśniowo-szkieletowego, nudności, przyspieszone oddechy, wstrząs krążeniowy, owrzodzenia dwunastnicy, posocznica, martwica skóry;

Łagodnie do umiarkowanych:

- umiejscowiony lub uogólniony ból, nudności, przyspieszone oddechy, zwiększone pragnienie, wzdęcia, gorączka, odbarwienie nosa; zmiany zabarwienia sierści, wyłysienia, infekcje układu moczowego; zwiększony poziom bilirubiny, zwiększony poziom kreatyniny,

Niezbyt często (więcej niż 1, ale mniej niż 10 na 1000 leczonych zwierząt)

- Poważne kulawizny / zaburzenia ze strony układu mięśniowo-szkieletowego
- Poważny wstrząs krążeniowy
- Były 2 przypadki śmiertelne najprawdopodobniej związane z leczeniem. U jednego psa stwierdzono sekcyjnie zakrzepicę naczyniową z rozsianą koagulopatią wewnątrznaczyniową (DIC) i zapaleniem trzustki. Drugi pies padł z powodu perforacji żołądka.
- Były 2 kolejne przypadki śmiertelne, jednakże nie potwierdzono związku z leczeniem
- U 2 psów obserwowano krwawienie z nosa nie związane z trombocytopenią. U innego psa obserwowano krwawienie z nosa wraz z jednoczesną rozsianą koagulopatią wewnątrznaczyniową
- Trzy psy wykazywały napadowo-podobną aktywność; jednakże nie można potwierdzić związku z leczeniem.

4.7 Stosowanie w ciąży, laktacji lub w okresie nieśności

Nie stosować u ciężarnych samic lub będących w okresie laktacji oraz u psów przeznaczonych na cele hodowlane (patrz punkt 4.3). Inne substancje należące do przeciwnaczyniotwórczej klasy produktów przeciwnowotworowych znane są ze zwiększania śmiertelności zarodków oraz powodowania anomalii rozwojowych płodów. W związku z tym, że angiogeneza jest krytycznym elementem dojrzewania zarodka i płodu, zahamowanie angiogenezy mające miejsce po podaniu produktu Palladia, może wywołać efekty niepożądane dla ciąży u suk.

4.8 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Nie przeprowadzono badań dotyczących interakcji tokeranibu. Brak jest dostępnych informacji o potencjalnej krzyżowej odporności z innymi produktami cytostatycznymi.

Z uwagi na fakt, że tokeranib jest prawdopodobnie eliminowany w znacznym stopniu na drodze metabolizmu w wątrobie, należy zachować ostrożność przy jednoczesnym podawaniu razem z substancjami zdolnymi do pobudzania lub hamowania enzymów wątrobowych.

Nie wiadomo w jakim stopniu tokeranib może wpływać na eliminację innych substancji.

Niesterydowe leki przeciwzapalne powinny być stosowane z ostrożnością w połączeniu z produktem Palladia, z uwagi na zwiększone ryzyko owrzodzeń lub perforacji w obrębie przewodu pokarmowego.

4.9 Dawkowanie i droga(i) podawania

Podanie doustne.

Tabletki mogą być podawane razem z jedzeniem lub osobno.

Początkowa zalecana dawka to 3,25 mg tokeranibu / kg masy ciała, podawana co drugi dzień (patrz tabela dawkowania w celu uzyskania bardziej szczegółowych informacji).

Podana dawka powinna opierać się na ocenie lekarza weterynarii, przeprowadzanej cotygodniowo przez pierwsze 6 tygodni, a następnie co 6 tygodni. Czas terapii zależy od reakcji na leczenie. Leczenie należy kontynuować w przypadku stabilnej choroby lub w sytuacji częściowej lub pełnej reakcji na leczenie, o ile produkt jest zdecydowanie dobrze tolerowany. W przypadku, gdy nowotwór ulega dalszemu wzrostowi w porównaniu do momentu sprzed rozpoczęcia leczenia, dalsza terapia najprawdopodobniej nie będzie skuteczna i powinna zostać zweryfikowana.

TABELA DAWKOWANIA: TABLETKI PALLADIA W DAWCE 3,25 MG/KG MASY CIAŁA

Masa ciała psa (kg)	Liczba tabletek			
	10 mg (niebieskie)		15 mg (pomarańczowe)	50 mg (czerwone)
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

* liczba tabletek dla psów o masie ciała poniżej 5,0 kg lub powyżej 63 kg, powinna zostać obliczona na podstawie dawki 3,25 mg/kg masy ciała

Dostosowanie dawki / zmniejszenie dawki

W celu zapobiegania działaniom niepożądanym dawka może zostać zmniejszona do 2,75 mg/kg masy ciała lub dalej do dawki 2,25 mg/kg podawanej co drugi dzień lub leczenie może zostać przerwane na okres do dwóch tygodni (patrz tabeli dostosowania dawki w punkcie 4.5)

4.10 Przedawkowanie (objawy, sposób postępowania przy udzielaniu natychmiastowej pomocy, odtrutki), jeśli konieczne

Objawy przedawkowania były obserwowane w trakcie badań toksyczności przeprowadzonych u zdrowych dorosłych psów rasy beagle, którym podawano dawki 2 mg/kg, 4 mg/kg lub 6 mg tokeranibu/kg jednorazowo każdego następnego dnia przez 13 kolejnych tygodni bez przerywania podawania dawek. Tokeranib był dobrze tolerowany w dawce 2 mg/kg, podczas gdy u niektórych psów przy dawce 4 mg/kg obserwowano działania niepożądane, dlatego też nie można było ustalić wartości NOAEL.

W grupie psów otrzymujących codzienną dawkę 6 mg/kg obserwowano najwięcej działań niepożądanych włączając w to: zmniejszone przyjmowanie pokarmu i utratę masy ciała. Sporadyczne zależne od dawki kulawizny, sztywność, osłabienie oraz bolesność kończyn ustępowały bez dodatkowego leczenia. Anemia i neutropenia i eozynopenia były zależne od dawki. Dwa psy (6 mg/kg) poddano eutanazji po około 3 tygodniach z powodu zależnych od leczenia klinicznych objawów toksyczności rozpoczętych przez zmniejszone przyjmowanie pokarmu i krwawe stolce i zakończonych anoreksją, utratą masy ciała oraz obecnością świeżej krwi w kale.

Głównymi narządami narażonymi na działanie toksyczne są przewód pokarmowy, szpik kostny, gonady oraz układ mięśniowo szkieletowy.

W przypadku wystąpienia działań niepożądanych po przedawkowaniu, leczenie powinno zostać przerwane do momentu ustąpienia objawów a następnie wznowione z zastosowaniem zalecanych dawek. W celu uzyskania wytycznych odnośnie dostosowania dawki patrz punkty 4.4, 4.5 i 4.9.

4.11 Okres (-y) karencji

Nie dotyczy.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

Grupa farmakoterapeutyczna: Preparaty przeciwnowotworowe. Inhibitory kinazy proteinowej.
Kod ATCvet: QL01XE91

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Tokeranib jest małą cząsteczką, jest inhibitorem multikinazy, posiadającą zarówno bezpośrednie działanie przeciwnowotworowe jak i antynaczyniotwórcze. Tokeranib selektywnie hamuje aktywność kinazy tyrozynowej wielu substancji należących do podzielonej rodziny kinaz receptora kinazy tyrozynowej (RTK), spośród której wiele ma związek ze wzrostem guzów, patologiczną angiogenezą oraz progresją nowotworu na drodze przerzutów. Tokeranib hamował aktywność kinazy tyrozynowej Flk-1/KDR (receptor czynnika wzrostu śródbłonna naczyniowego, VEGFR2), receptora płytkopochodnego czynnika wzrostu (PDGFR) oraz receptora czynnika wzrostu komórek pnia (c-Kit) zarówno w badaniach biochemicznych jak i komórkowych. Tokeranib *in vitro* wywiera na komórki śródbłonna efekt antyproliferacyjny. Tokeranib indukuje zatrzymanie cyklu komórkowego i w konsekwencji apoptozę w komórkach guza wyrażających aktywację mutacji w kinazie RTK, c-Kit. Guzy komórek tucznych u psów są często powodowane przez aktywację mutacji w c-Kit.

Skuteczność i bezpieczeństwo tabletek do stosowania doustnego Palladia w leczeniu guzów komórek tucznych zostały ocenione w randomizowanych, z użyciem placebo, podwójnie zaślepionych, wielośrodkowych badaniach klinicznych, do których włączono 151 psów z nawracającymi guzami komórek tucznych stopnia II lub III (wg Patnaika) z towarzyszącymi lub nie zmianami w okolicznych węzłach chłonnych. Badania kliniczne obejmowały 6-tygodniową podwójnie zaślepianą, placebo kontrolowaną fazę, a następnie niez zaślepioną fazę w której wszystkie psy otrzymywały Palladię i średnio trwało to 144 dni.

Psy otrzymujące produkt Palladia miały znacząco większy obiektywny współczynnik reakcji (37,2 %) w porównaniu do psów otrzymujących placebo (7,9 %). Po 6 tygodniach leczenia, całkowita reakcja była odnotowana jako 8,1% i częściowa reakcja jako 29,1% psów leczonych produktem Palladia. Znacząca przewaga produktu Palladia nad placebo była także we wtórnym końcowym punkcie skuteczności – czasie do progresji guza. Mediana TTP wynosiła dla psów leczonych Palladią 9 – 10 tygodni i dla psów, którym podawano placebo 3 tygodnie.

Psy posiadające naturalnie występujący typ c-Kit jak i psy posiadające zmutowany c-Kit reagowały znacznie lepiej na terapię niż placebo.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Przy zachowaniu dawkowania tokeranibu w wielkości 3,25 mg tokeranibu/kg masy ciała podawanego doustnie, codziennie przez 2 tygodnie (7 dawek), parametry farmakokinetyczne tokeranibu w osoczu zdrowych psów rasy beagle przedstawiały się następująco: półokres eliminacji ($t_{1/2}$) $17,2 \pm 3,9$ godzin, czas do osiągnięcia maksymalnego stężenia w osoczu (T_{max}) średnio $6,2 \pm 2,6$ godzin, maksymalne

stężenie w osoczu (C_{max}) średnio 108 ± 41 ng/ml, minimalne stężenie w osoczu (C_{min}) $18,7 \pm 8,3$ ng/ml i pole pod krzywą stężenia w funkcji czasu (AUC_{0-48}) 2640 ± 940 ng·h/ml.

Tokeranib jest w wysokim stopniu wiązany z białkami w 91% – 93%. Całkowita biodostępność tokeranibu po podaniu doustnym w dawce 3,25 mg/kg została określona na 86%.

Obserwowano liniową farmakokinetykę bez względu na drogę podania w dawkach do 5 mg/kg podawanych dwa razy dziennie. W badaniach *in-vitro*, tokeranib był początkowo metabolizowany do N-tlenkowych pochodnych u psów i kotów. Brak jest danych *in-vivo* dotyczących metabolizmu w wątrobie u psów. *In-vivo* nie obserwowano różnic w farmakokinetyce między płciami. Po podaniu doustnym fosforanu tokeranibu, 92% podanego leku wydalane jest z kałem a 7% z moczem.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Rdzeń tabletki:

Laktoza jednowodna
Celuloza mikrokrystaliczna
Magnezu stearynian
Krzemionka koloidalna
Krospowidon

Otoczka tabletki:

Palladia 10 mg tabletki:

Makrogol, dwutlenek tytanu (E171), laktoza jednowodna, triacetyna, hypromeloza, lak indygotyny (E132)

Palladia 15 mg tabletki:

Makrogol, dwutlenek tytanu (E171), laktoza jednowodna, triacetyna, hypromeloza, lak żółcieni pomarańczowej (E110), czerwony tlenek żelaza (E172)

Palladia 50 mg tabletki:

Makrogol, dwutlenek tytanu (E171), laktoza jednowodna, triacetyna, hypromeloza, talk, czerwony tlenek żelaza (E172)

6.2 Główne niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

Okres ważności produktu leczniczego weterynaryjnego zapakowanego do sprzedaży: 3 lata.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Brak specjalnych środków ostrożności dotyczących przechowywania.

6.5 Rodzaj i skład opakowania bezpośredniego

Pudełko tekturowe zawierające cztery blistry aluminium-PCV zabezpieczone przed dziećmi. Każdy blister zawiera 5 tabletek powlekanych.

Palladia tabletki powlekane, dostępna jest w mocach: 10 mg, 15 mg i 50 mg

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania niezużytego produktu leczniczego weterynaryjnego lub pochodzących z niego odpadów

Niewykorzystany produkt leczniczy weterynaryjny lub jego odpady należy usunąć w sposób zgodny z obowiązującymi przepisami.

7. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

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

8. NUMER(-Y) POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU / DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu 23/09/2009
Data przedłużenia pozwolenia: 31/07/2014

10. DATA OSTATNIEJ AKTUALIZACJI TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO WETERYNARYJNEGO

Szczegółowe informacje dotyczące powyższego produktu leczniczego weterynaryjnego są dostępne w witrynie internetowej Europejskiej Agencji Leków <http://www.ema.europa.eu/>.

ZAKAZ WYTWARZANIA, IMPORTU, POSIADANIA, SPRZEDAŻY, DOSTAWY I/LUB STOSOWANIA

Nie dotyczy.

ANEKS II

- A. WYTWÓRCA ODPOWIEDZIALNY ZA ZWOLNIENIE SERII**
- B. WARUNKI I OGRANICZENIA POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU DOTYCZĄCE DOSTAWY I STOSOWANIA**
- C. USTALENIE MAKSYMALNYCH LIMITÓW POZOSTAŁOŚCI (MRL)**

A. WYTWÓRCA ODPOWIEDZIALNY ZA ZWOLNIENIE SERII

Nazwa i adres wytwórcy odpowiedzialnego za zwolnienie serii

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

**B. WARUNKI I OGRANICZENIA POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU
DOTYCZĄCE DOSTAWY I STOSOWANIA**

Wydawany z przepisu lekarza - Rp.

C. USTALENIE MAKSYMALNYCH LIMITÓW POZOSTAŁOŚCI (MRL)

Nie dotyczy.

ANEKS III

OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ I ULOTKA INFORMACYJNA

A. OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIU ZEWNĘTRZNYM

Pudelko tekturowe/tabletki

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO WETERYNARYJNEGO

Palladia 10 mg tabletki powlekane dla psów
Palladia 15 mg tabletki powlekane dla psów
Palladia 50 mg tabletki powlekane dla psów
tokeranib

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNYCH

Każda tabletki zawiera 10 mg tokeranibu (jako fosforan tokeranibu)
Każda tabletki zawiera 15 mg tokeranibu (jako fosforan tokeranibu)
Każda tabletki zawiera 50 mg tokeranibu (jako fosforan tokeranibu)

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletki powlekane.

4. WIELKOŚĆ OPAKOWANIA

20 tabletek.

5. DOCELOWE GATUNKI ZWIERZĄT

Psy.

6. WSKAZANIA LECZNICZE

7. SPOSÓB I DROGA (-I) PODANIA

Podanie doustne.
Przed użyciem należy przeczytać ulotkę.

8. OKRES(-Y) KARENCJI

9. SPECJALNE OSTRZEŻENIA, JEŚLI KONIECZNE

Przed użyciem należy przeczytać ulotkę.

10. TERMIN WAŻNOŚCI SERII

Termin ważności (EXP):

11. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

12. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO WETERYNARYJNEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI MA TO ZASTOSOWANIE

Usuwanie odpadów: należy przeczytać ulotkę.

13. NAPIS "WYŁĄCZNIE DLA ZWIERZĄT" ORAZ WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE DOSTAWY I STOSOWANIA, JEŚLI DOTYCZY

Wyłącznie dla zwierząt. Wydawany z przepisu lekarza - Rp.

14. NAPIS „PRZECHOWYWAĆ W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI”

Przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

15. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

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

16. NUMER(-Y) POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

17. NUMER SERII

Nr serii (Lot):

**MINIMALNA ILOŚĆ INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA BLISTRACH LUB
OPAKOWANIACH FOLIOWYCH**

AI-PVC/Blistry

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO WETERYNARYJNEGO

Palladia 10 mg tabletki dla psów
Palladia 15 mg tabletki dla psów
Palladia 50 mg tabletki dla psów
tokeranib



2. NAZWA PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

Zoetis

3. TERMIN WAŻNOŚCI SERII

EXP:

4. NUMER SERII

Lot:

5. NAPIS "WYŁĄCZNIE DLA ZWIERZĄT"

Wyłącznie dla zwierząt

B. ULOTKA INFORMACYJNA

ULOTKA INFORMACYJNA
Palladia 10 mg tabletki powlekane dla psów
Palladia 15 mg tabletki powlekane dla psów
Palladia 50 mg tabletki powlekane dla psów

1. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO ORAZ WYTWÓRCY ODPOWIEDZIALNEGO ZA ZWOLNIENIE SERII, JEŚLI JEST INNY

Podmiot odpowiedzialny:

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

Wytwórca odpowiedzialny za zwolnienie serii:

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

2. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO WETERYNARYJNEGO

Palladia 10 mg tabletki powlekane dla psów
Palladia 15 mg tabletki powlekane dla psów
Palladia 50 mg tabletki powlekane dla psów
Tokeranib

3. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ (-CH) I INNYCH SUBSTANCJI

Każda tabletki powlekana zawiera fosforan tokeranibu w ilości odpowiadającej 10 mg, 15 mg lub 50 mg tokeranibu jako substancji czynnej.

Każda tabletki zawiera także laktozę jednowodną, celulozę mikrokrystaliczną, magnezu stearynian, krzemionkę koloidalną i krospowidon.

Palladia ma formę okrągłych tabletek w kolorowej otoczce mającej na celu zmniejszenie ryzyka narażenia na działanie i pomoc w identyfikacji mocy tabletek:

Palladia 10 mg: niebieski
Palladia 15 mg: pomarańczowy
Palladia 50 mg: czerwony

4. WSKAZANIA LECZNICZE

Leczenie nieoperacyjnych, nawracających skórnych guzów komórek tłuszczowych stopnia II (pośredni stopień) lub III (wysoki stopień) wg Patnaika

5. PRZECIWWSKAZANIA

Nie stosować u ciężarnych samic lub będących w okresie laktacji oraz u psów przeznaczonych na cele hodowlane.

Nie stosować w przypadkach nadwrażliwości na substancję czynną lub na dowolną substancję pomocniczą.

Nie stosować u psów poniżej 2 lat lub poniżej 3 kg masy ciała.

Nie stosować u psów z krwawieniami z przewodu pokarmowego. Lekarz weterynarii pomoże określić czy dotyczy to twojego psa.

6. DZIAŁANIA NIEPOŻĄDANE

Wyniki terenowych badań klinicznych z udziałem 151 leczonych psów oraz otrzymujących placebo wykazały, że objawy kliniczne choroby (guz komórek tłuszczowych) oraz reakcje niepożądane w wyniku leczenia są z natury bardzo podobne.

Niektóre bardzo częste (więcej niż 1 na 10 leczonych zwierząt wykazujących działania niepożądane) działania niepożądane związane z podawaniem tabletek Palladia to: utrata masy ciała, biegunka, neutropenia (mała ilość białych ciałek krwi), krew w kale/krwawa biegunka/krwawienia z przewodu pokarmowego, anoreksja, letarg, wymioty; kulawizny/zaburzenia ze strony układu mięśniowo-szkieletowego, odwodnienie, zapalenie skóry, świąd (podrażnienie skóry / drapanie); podwyższony poziom aminotransferazy alaninowej, trombocytopenia, obniżony poziom albumin, obniżona wartość hematokrytu.

Występowały także inne działania niepożądane obserwowane często (więcej niż 1, ale mniej niż 10 na 100 leczonych zwierząt) powodujące poważne efekty i należały tu: wymioty, biegunka, anoreksja, letarg, odwodnienie, martwica skóry, anoreksja, gorączka, krew w kale/krwawe biegunki/krwawienia z przewodu pokarmowego i owrzodzenia przewodu pokarmowego, nudności, posocznica, utrata masy ciała, podwyższony poziom aminotransferazy alaninowej, obniżona wartość hematokrytu.

Także występujące często, ale powodujące mniej poważne efekty: umiejscowiony lub uogólniony ból, nudności, wzdęcia, przyspieszone oddechy, zwiększone pragnienie, gorączka, infekcje układu moczowego, zwiększony poziom bilirubiny, zwiększony poziom kreatyniny. U niektórych psów można zaobserwować odbarwienie wokół nosa, u niektórych psów zmiany zabarwienia sierści, która wydaje się jaśniejsza i u niektórych psów utratę sierści.

Następujące działania niepożądane należały do niezbyt częstych (więcej niż 1, ale mniej niż 10 na 1000 leczonych zwierząt)

- Poważne kulawizny / zaburzenia ze strony układu mięśniowo-szkieletowego
- Poważny wstrząs krążeniowy
- Były 2 przypadki śmiertelne najprawdopodobniej związane z leczeniem. U jednego psa stwierdzono sekcyjnie zakrzepicę naczyniową z rozsianą koagulopatią wewnątrznacyniową (DIC) i zapaleniem trzustki. Drugi pies padł z powodu perforacji żołądka.
- Były 2 kolejne przypadki śmiertelne, jednakże nie potwierdzono związku z leczeniem
- U 2 psów obserwowano krwawienie z nosa nie związane z trombocytopenią. U innego psa obserwowano krwawienie z nosa wraz z jednoczesną rozsianą koagulopatią wewnątrznacyniową
- Trzy psy wykazywały napadowo-podobną aktywność; jednakże nie można potwierdzić związku z leczeniem.

W razie zaobserwowania działań niepożądanych, również nie wymienionych w ulotce informacyjnej, lub w przypadku podejrzenia braku działania produktu, poinformuj o tym lekarza weterynarii.

7. DOCELOWE GATUNKI ZWIERZĄT

Psy

8. DAWKOWANIE DLA KAŻDEGO GATUNKU, DROGA (-I) I SPOSÓB PODANIA

Podanie doustne.

Początkowa dawka to około 3,25 mg/kg masy ciała, podawana co drugi dzień (patrz tabela dawkowania w celu uzyskania bardziej szczegółowych informacji).

Dawka podana psu, może być modyfikowana przez lekarza weterynarii w sytuacjach związanych z wystąpieniem działań niepożądanych i z tego powodu podana dawka powinna być dokładnie taka jak zaleci lekarz weterynarii, nawet jeśli różni się od podanej w tabeli dawkowania

Podana dawka powinna opierać się na ocenie lekarza weterynarii, przeprowadzanej cotygodniowo przez pierwsze 6 tygodni, a następnie co 6 tygodni.

Czas terapii zależy od reakcji na leczenie. Leczenie należy kontynuować w przypadku stabilnej choroby lub w sytuacji częściowej lub pełnej reakcji na leczenie, o ile produkt jest zdecydowanie dobrze tolerowany. W przypadku, gdy nowotwór ulega dalszemu wzrostowi w porównaniu do momentu sprzed rozpoczęcia leczenia, dalsza terapia najprawdopodobniej nie będzie skuteczna i powinna zostać zweryfikowana.

TABELA DAWKOWANIA: TABLETKI PALLADIA:- 3,25 mg/kg MASY CIAŁA

Masa ciała psa (kg)	Liczba tabletek				
	10 mg (niebieskie)		15 mg (pomarańczowe)		50 mg (czerwone)
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

* liczba tabletek dla psów o masie ciała poniżej 5,0 kg lub powyżej 63 kg, powinna zostać obliczona na podstawie dawki 3,25 mg / kg masy ciała

9. ZALECENIA DLA PRAWIDŁOWEGO PODANIA

Tabletki mogą być podawane razem z jedzeniem lub osobno.

Tabletki należy podawać w całości i nie powinno się ich dzielić ani kruszyć. Jeśli pies nie chce połknąć tabletki, która jest przełamana i którą wcześniej pies trzymał w pysku, należy ją wyrzucić.

W celu zapewnienia odpowiedniego dawkowania, może wystąpić konieczność łączenia tabletek o różnej mocy („różnym kolorze”) tak jak to podano w tabeli.

Jeśli jakaś dawka została pominięta następną wypadającą dawką powinna zostać podana zgodnie z zaleceniami. Nie zwiększać ani nie podwajać dawki. Jeśli podano więcej tabletek niż zalecano należy skontaktować się z lekarzem weterynarii.

Należy dokładnie obserwować psy po podaniu tabletek, by mieć pewność, że każda tabletką została połknięta.

Istnieją leki, których nie należy podawać w trakcie leczenia, ponieważ w połączeniu mogą spowodować poważne działania niepożądane. Należy poinformować lekarza weterynarii o wszystkich lekach, także dostępnych bez recepty, które zamierza się podać psu.

Brak jest dostępnych informacji o potencjalnej krzyżowej odporności z innymi produktami cytostatycznymi.

10. OKRES(-Y) KARENCJI

Nie dotyczy.

11. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI PODCZAS PRZECHOWYWANIA

Przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

Nie używać tego produktu leczniczego weterynaryjnego po upływie terminu ważności podanego na pudełku po upływie „Termin ważności”.

Brak specjalnych środków ostrożności dotyczących przechowywania.

12. SPECJALNE OSTRZEŻENIA

Specjalne środki dla każdego z docelowych gatunków zwierząt:

W przypadku guzów komórek tłuszczowych podlegających leczeniu chirurgicznemu, taka metoda powinna być stosowana jako pierwszego wyboru.

Specjalne środki ostrożności dotyczące stosowania u zwierząt:

Należy dokładnie obserwować psy. Obniżenie dawki i/lub przerwanie dawkowania, może okazać się konieczne w przypadku wystąpienia działań niepożądanych. Należy dokonywać cotygodniowej oceny terapii przez pierwsze 6 tygodni oraz następnie co sześć tygodni lub w odstępach uznanych przez lekarza weterynarii jako najodpowiedniejsze. Lekarz weterynarii może pobrać krew lub mocz od psa w celu dokonania takich kontroli

- Zaprześć podawania produktu Palladia natychmiast i skontaktuj się z lekarzem weterynarii jeśli zauważysz u twojego psa następujące objawy:
 - ✓ Brak przyjmowania pokarmu
 - ✓ Wymioty i wodniste stolce (biegunkę), szczególnie jeśli występują częściej niż 2 razy w ciągu 24 godzin

- ✓ Czarny, smolisty stolec
- ✓ Jasno-czerwoną krew w wymiotach lub kale
- ✓ Niewyjaśnionego pochodzenia sine ślady lub krwawienia
- ✓ Lub jeśli pies wykazuje niepokojące Cię objawy

Leczenie powinno zostać całkowicie przerwane, jeśli poważne działania niepożądane powracają lub nie ustępują, bez względu na wdrożone postępowanie wspomagające i zmniejszanie dawki.

Specjalne środki ostrożności dla osób podających produkt leczniczy weterynaryjny zwierzętom:

- Dzieci nie powinny mieć kontaktu z produktem Palladia ani z kałem, moczem i wymiocinami pochodzącymi od leczonych psów.
- Jeśli jesteś w ciąży nie powinnaś rutynowo podawać produktu Palladia, jednakże jeśli zdecydujesz się podać tabletki swojemu psu, pamiętaj by zachować szczególną ostrożność i postępuj zgodnie z poniższymi wskazówkami.
- Jeśli produkt Palladia zostanie przypadkowo spożyty (połknięty lub zjedzony) przez Ciebie, czy kogoś z rodziny, należy niezwłocznie zwrócić się o pomoc lekarską. Ważne jest by pokazać lekarzowi kopię niniejszej ulotki. Po przypadkowym spożyciu produktu Palladia możesz odczuć dolegliwości ze strony żołądka włączając w to wymioty lub może pojawić się biegunka.

Należy przestrzegać poniższych zasad, które pomogą zmniejszyć ryzyko narażenia Ciebie i członków twojej rodziny na działanie substancji czynnej zawartej w produkcie Palladia:

- Każdy z domowników podających produkt Palladia twojemu psu, powinien zawsze umyć ręce po kontakcie z tabletkami.
- Kiedy obchodzisz się z tabletkami:
 - ✓ Nie łam ani nie krusz tabletek.
 - ✓ Tabletki Palladia powinny zostać podane twojemu psu natychmiast po ich wyjęciu z blistra i nie powinny być nigdzie odkładane, gdyż mogą dostać się w ręce dzieci/ mogą zostać połknięte przez dzieci.
 - ✓ Blistery powinny zawsze zostać włożony z powrotem do kartonika zaraz po wyjęciu tabletek.
 - ✓ Jeśli produkt Palladia „jest schowany” w jedzeniu, należy upewnić się, że pies zjadł wszystko. Zmniejszy to ryzyko przypadkowego kontaktu domowników z produktem Palladia.

Ciąża, laktacja lub płodność:

Nie stosować u ciężarnych samic lub będących w okresie laktacji oraz u psów przeznaczonych na cele hodowlane (patrz punkt 5). Inne substancje należące do przeciwnaczyniotwórczej klasy produktów przeciwnowotworowych znane są ze zwiększania śmiertelności zarodków oraz powodowania anomalii rozwojowych płodów. W związku z tym, że angiogeneza jest krytycznym elementem dojrzewania zarodka i płodu, zahamowanie angiogenezy mające miejsce po podaniu produktu Palladia, może wywołać efekty niepożądane dla ciąży u suk.

Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji:

Nie przeprowadzono badań dotyczących interakcji tokeranibu. Brak jest dostępnych informacji o potencjalnej krzyżowej odporności z innymi produktami cytostatycznymi.

Z uwagi na fakt, że tokeranib jest prawdopodobnie eliminowany w znacznym stopniu na drodze metabolizmu w wątrobie, należy zachować ostrożność przy jednoczesnym podawaniu razem z substancjami zdolnymi do pobudzania lub hamowania enzymów wątrobowych.

Nie wiadomo w jakim stopniu tokeranib może wpływać na eliminację innych substancji.

Niesterydowe leki przeciwzapalne powinny być stosowane z ostrożnością w połączeniu z produktem Palladia, z uwagi na zwiększone ryzyko owrzodzeń lub perforacji w obrębie przewodu pokarmowego.

Przedawkowanie (objawy, sposób postępowania przy udzielaniu natychmiastowej pomocy, odtrutki):
Objawy przedawkowania były obserwowane w trakcie badań toksyczności przeprowadzonych u zdrowych dorosłych psów rasy beagle, którym podawano dawki 2 mg/kg, 4 mg/kg lub 6 mg tokeranibu/kg jednorazowo każdego następnego dnia przez 13 kolejnych tygodni bez przerywania podawania dawek. Tokeranib był dobrze tolerowany w dawce 2 mg/kg, podczas gdy u niektórych psów przy dawce 4 mg/kg obserwowano działania niepożądane, dlatego też nie można było ustalić wartości NOAEL.

W grupie psów otrzymujących codzienną dawkę 6 mg/kg obserwowano najwięcej działań niepożądanych włączając w to: zmniejszone przyjmowanie pokarmu i utratę masy ciała. Sporadyczne zależne od dawki kulawizny, sztywność, osłabienie oraz bolesność kończyn ustępowały bez dodatkowego leczenia. Anemia i neutropenia i eozynopenia były zależne od dawki. Dwa psy (6 mg/kg) poddano eutanazji po około 3 tygodniach z powodu zależnych od leczenia klinicznych objawów toksyczności rozpoczętych przez zmniejszone przyjmowanie pokarmu i krwawe stolce i zakończonych anoreksją, utratą masy ciała oraz obecnością świeżej krwi w kale.

Głównymi narządami narażonymi na działanie toksyczne są przewód pokarmowy, szpik kostny, gonady oraz układ mięśniowo szkieletowy.

W przypadku wystąpienia działań niepożądanych po przedawkowaniu, leczenie powinno zostać przerwane do momentu ustąpienia objawów a następnie wznowione z zastosowaniem zalecanych dawek.

13. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO WETERYNARYJNEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI MA TO ZASTOSOWANIE

O sposoby usunięcia niepotrzebnych leków zapytaj lekarza weterynarii. Pomogą one chronić środowisko.

14. DATA ZATWIERDZENIA LUB OSTATNIEJ ZMIANY TEKSTU ULOTKI.

Szczegółowe informacje dotyczące powyższego produktu leczniczego weterynaryjnego są dostępne w witrynie internetowej Europejskiej Agencji Leków <http://www.ema.europa.eu/>.

15. INNE INFORMACJE

Pudełko tekturowe zawierające cztery blistry aluminium-PCV zabezpieczone przed dziećmi. Każdy blister zawiera 5 tabletek.

Tabletki dostępne są w trzech różnych mocach.

Niektóre wielkości opakowań mogą nie być dostępne w obrocie.

Szczególna informacja dla lekarza weterynarii

Należy dokładnie obserwować psy. Obniżenie dawki i/lub przerwanie dawkowania, może okazać się konieczne w przypadku wystąpienia działań niepożądanych. Należy dokonywać cotygodniowej oceny terapii przez pierwsze 6 tygodni oraz następnie, co sześć tygodni lub w odstępach uznanych przez lekarza weterynarii jako najodpowiedniejsze. Ocena powinna uwzględniać uwagi odnośnie objawów klinicznych zgłoszone przez właściciela zwierzęcia.

W celu poprawnego użycia tabeli dawkowania zaleca się, by przed rozpoczęciem leczenia oraz około jednego miesiąca po rozpoczęciu leczenia, a następnie w odstępach około 6 miesięcznych dokonać oznaczenia ilości komórek krwi, oznaczyć profil chemiczny surowicy oraz dokonać badania moczu.

Okresowa kontrola parametrów laboratoryjnych w kontekście objawów klinicznych i kondycji zwierzęcia oraz parametrów laboratoryjnych powinna być zakończona przed wizytami. Bezpieczeństwo produktu Palladia oceniane było u psów z guzem komórek tucznych, posiadających następujące wartości poszczególnych parametrów:

- Całkowita ilość neutrofilii > 1500 / mikrolitr
- Hematokryt > 25%
- Ilość płytek krwi > 75000 / mikrolitr
- ALT lub AST < 3 x górna granica normy
- Bilirubina < 1,25 x górna granica normy
- Kreatynina < 2,5 mg / dl
- Azot mocznikowy krwi < 1,5 x górna granica normy

Produkt Palladia może powodować dysfunkcję naczyń, która może prowadzić do obrzęków lub zakrzepów krwi włączając w to zakrzepy w płucach. Należy przerwać leczenie do momentu ustąpienia objawów klinicznych i obrazu patologicznego. Przed przystąpieniem do postępowania chirurgicznego, należy przerwać leczenie na przynajmniej 3 dni, tak by zapewnić odpowiednią homeostazę układu naczyniowego.

Jeśli dojdzie do uogólnionej mastocytozy należy wdrożyć standardowe postępowanie zapobiegawcze (np. H-1 i H-2 blokery) przed rozpoczęciem podawania produktu Palladia, w celu uniknięcia lub zminimalizowania klinicznie znaczącej degranulacji komórek tucznych i w następstwie poważnych uogólnionych efektów ubocznych.

Produkt Palladia skojarzono z biegunkami lub krwawieniami z przewodu pokarmowego, które mogą mieć poważny charakter i wymagają natychmiastowego leczenia. Przerwy w stosowaniu i zmniejszenie dawki mogą być konieczne w zależności od nasilenia objawów klinicznych.

W rzadkich przypadkach obserwowano poważne i czasami śmiertelne powikłania ze strony układu pokarmowego, włączając w to perforację układu pokarmowego, u psów leczonych produktem Palladia. Jeśli podejrzewane jest owrzodzenie w obrębie układu pokarmowego, bez względu na to czy to w wyniku działania produktu Palladia, lub na skutek degranulacji guza komórek tucznych lub innych przyczyn, należy przerwać podawanie produktu Palladia i wdrożyć odpowiednie leczenie. Tokeranib jest metabolizowany w wątrobie i z uwagi na brak badań dotyczących efektów związanych z upośledzeniem czynności nerek i wątroby, powinien być stosowany ostrożnie u psów cierpiących na schorzenia wątroby.

Leczenie powinno zostać całkowicie przerwane, jeśli poważne działania niepożądane powracają lub nie ustępują, bez względu na wdrożone postępowanie wspomagające i zmniejszanie dawki zgodnie z poniższą tabelą.

Dostosowanie dawki na podstawie objawów klinicznych / nieprawidłowości	
Objawy kliniczne / nieprawidłowości	Dostosowanie dawki*
Anoreksja	
< 50% przyjmowanie pokarmu \geq 2 dni	Przerwać leczenie i wprowadzić zmianę diety \pm działania wspomagające aż poprawi się przyjmowanie pokarmu, następnie zmniejszyć dawkę o 0,5 mg/kg
Biegunka	
< 4 wodniste stolce / dzień przez < 2 dni lub luźny kał	Utrzymywać dawkę i wdrożyć działania wspomagające
> 4 wodniste stolce / dzień lub \geq 2 dni	Przerwać leczenie do momentu prawidłowego uformowania kału i wdrożyć działania wspomagające, następnie zmniejszyć dawkę o 0,5 mg/kg
Krwawienia z przewodu pokarmowego	
Świeża krew w kale lub czarny smolisty kał przez > 2 dni lub ślady krwawień lub zakrzepy krwi w kale	Przerwać leczenie i wdrożyć działania wspomagające do momentu ustąpienia wszystkich klinicznych objawów obecności krwi w kale, następnie zmniejszyć dawkę o 0,5 mg/kg
Hipoalbuminemia (albuminy)	
Albuminy < 1.5 g/dl	Przerwać leczenie do momentu uzyskania poziomu >1.5 g/dl i powrotu objawów klinicznych do normalnego stanu, następnie zmniejszyć dawkę o 0,5 mg/kg
Neutropenia (ilość neutrofilii)	
> 1000/ μ l	Utrzymywać dawkę
\leq 1000/ μ l lub gorączka neutropeniczna lub infekcja	Przerwać leczenie do momentu uzyskania poziomu >1000/ μ l i powrotu objawów klinicznych do normalnego stanu, następnie zmniejszyć dawkę o 0,5 mg/kg
Anemia (hematokryt)	
> 26%	Utrzymywać dawkę
\leq 26%	Przerwać leczenie do momentu uzyskania poziomu >26%, następnie zmniejszyć dawkę o 0,5 mg/kg
Toksyczność wątrobowa (ALT, AST)	
> 1 x – 3 x górna granica normy,	Utrzymywać dawkę; zaprzestać podawania leków o działaniu hepatotoksycznym, jeśli są stosowane.
> 3 x górna granica normy,	Przerwać leczenie do momentu uzyskania poziomu \leq 3x górna granica normy, zaprzestać podawania leków o działaniu hepatotoksycznym, jeśli są stosowane, następnie zmniejszyć dawkę o 0,5 mg/kg
Toksyczność nerkowa (kreatynina)	
< 1,25 x górna granica normy	Utrzymywać dawkę
\geq 1,25 x górna granica normy	Przerwać leczenie do momentu uzyskania poziomu <1,25 x górna granica normy, następnie zmniejszyć dawkę o 0,5 mg/kg
Równoległa anemia, azotemia, hypoalbuminemia i hiperfosfatemia	
Przerwać leczenie na okres 1 – 2 tygodni do momentu, aż nastąpi poprawa wartości wskaźników i albuminy będą na poziomie > 2,5 g/dl, następnie zmniejszyć dawkę o 0,5 mg/kg.	

* Zmniejszenie dawki o 0,5 mg/kg oznacza zmniejszenie dawki z 3,25 mg/kg do 2,75 mg/kg lub z 2,75 mg/kg do 2,25 mg/kg. Dawka nie powinna być mniejsza niż 2,2 mg/kg.