

**PRILOG I.**

**SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA PROIZVODA**

## 1. NAZIV VETERINARSKO-MEDICINSKOG PROIZVODA

Palladia 10 mg filmom obložene tablete za pse  
Palladia 15 mg filmom obložene tablete za pse  
Palladia 50 mg filmom obložene tablete za pse

## 2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

### Djelatna tvar:

Svaka filmom obložena tableta sadrži toceranib fosfat ekvivalentan količini od 10 mg, 15 mg ili 50 mg toceraniba.

### Pomoćne tvari:

<b>Kvalitativni sastav pomoćnih tvari i drugih sastojaka</b>
<b>Jezgra tablete:</b>
Laktoza monohidrat
Mikrokristalična celuloza
Magnezijev stearat
Silicijev dioksid, koloidni, bezvodni
Krospovidon
<b>Obloga tablete:</b>
Makrogol
Titanijev dioksid (E171)
Laktoza monohidrat
Triacetin
Hipromeloza
<b>Palladia 10 mg filmom obložene tablete:</b> boja Indigo Carmin Lake (E132)
<b>Palladia 15 mg filmom obložene tablete:</b> Boja Sunset Yellow Lake (E110) Crveni željezni oksid (E172)
<b>Palladia 50 mg filmom obložene tablete:</b> Crveni željezni oksid (E172) Talk

Palladia 10 mg: okrugle, plave tablete.

Palladia 15 mg: okrugle, narančaste tablete.

Palladia 50 mg: okrugle, crvene tablete.

Svaka je tableta označena oznakama jačine (10, 15 ili 50) s jedne strane, druga strana je prazna.

## 3. KLINIČKI PODATCI

### 3.1 Ciljne vrste životinja

Psi.

### 3.2 Indikacije za primjenu za svaku ciljnu vrstu životinja

Terapija neresektabilnog, rekurentnog, kutanog tumora mastocita drugog (srednji stupanj) ili trećeg stupnja (visokog stupnja) prema Patnaiku, kod pasa.

### 3.3 Kontraindikacije

Ne primjenjivati kod kuja koje su skotne ili koje doje ili rasplodnim psima.

Ne primjenjivati u slučajevima preosjetljivosti na djelatnu tvar ili bilo koje pomoćne tvari.

Ne primjenjivati kod pasa mlađih od dvije godine ili tjelesne težine manje od 3 kg.

Ne primjenjivati kod pasa s gastrointestinalnim krvarenjem.

### 3.4 Posebna upozorenja

Ako je tumor mastocita operabilan, operacija bi trebala biti prva opcija liječenja.

### 3.5 Posebne mjere opreza prilikom primjene

Posebne mjere opreza za neškodljivu primjenu u ciljnih vrsta životinja:

Pse treba pažljivo nadzirati. Za tretman nuspojava možda će biti potrebno smanjiti i/ili prekinuti dozu. Tijekom prvih šest tjedana terapiju bi trebalo korigirati svaki tjedan, a nakon toga svakih šest tjedana ili u intervalima koje odredi veterinar. Procjene bi trebale uključivati zapažanja vlasnika ljubimca o kliničkim simptomima.

Za pravilnu upotrebu tabele za prilagodbu doze preporučuje se napraviti kompletnu krvnu sliku, kemijsku analizu seruma i pretragu urina prije početka terapije i mjesec dana nakon početka terapije, a nakon toga u intervalima od šest tjedana ili u intervalima koje odredi veterinar. Periodičko praćenje laboratorijskih varijabli trebalo bi biti usklađeno s kliničkim simptomima i stanjem životinje te rezultatima laboratorijskih varijabli na prethodnim kontrolama.

Neškodljivost primjene Palladije kod pasa s tumorom mastocita procijenjena je sljedećim nalazima:

- Apsolutni broj neutrofila > 1500/mikrolitra
- Hematokrit > 25%
- Broj trombocita > 75 000/mikrolitra
- ALT ili AST < trostruka gornja normalna granica
- Bilirubin < 1,25 puta gornja normalna granica
- Kreatinin < 2,5 mg/dl
- Urea nitrat u krvi < 1,5 puta gornja normalna granica

Palladia može uzrokovati vaskularnu disfunkciju koja može dovesti do edema i tromboembolije, uključujući plućnu tromboemboliju. Prekinite terapiju dok se klinički simptomi i klinička patologija ne normaliziraju. Prekinite terapiju barem tri dana prije operacije kako bi se osigurala vaskularna homeostaza.

U slučaju sustavne mastocitoze, prije primjene Palladie, potrebno je primijeniti standardnu preventivnu njegu (npr. blokatore H-1 i H-2) kako bi se izbjegla ili maksimalno umanjila klinički značajna degranulacija mastocita i kasnije, potencijalno teške sustavne nuspojave.

Palladia je povezana s proljevom ili gastrointestinalnim krvarenjem koji mogu biti teški i zahtijevaju terapiju bez odgode. Prekid i smanjenje doze mogu biti potrebni u ovisnosti o težini kliničkih simptoma.

U rijetkim slučajevima, kod pasa liječenih Palladijom došlo je do ozbiljnih i ponekad fatalnih gastrointestinalnih komplikacija, uključujući gastrointestinalnu perforaciju (vidi odjeljak 3.6). Ako se

sumnja na gastrointestinalnu ulceraciju, bez obzira na to je li ili nije uzrokovana Palladiom ili degranulacijom tumora mastocita, prekinite primjenu Palladie i primijenite odgovarajuću terapiju.

Toceranib se metabolizira u jetri, a budući da nema studija o utjecaju na bubrežna ili jetrena oštećenja, trebalo bi ga primjenjivati s oprezom kod pasa s bolestima jetre.

Ako se teške nuspojave ponavljaju i ustraju usprkos odgovarajućoj potpornoj skrbi i smanjenju doze u skladu s tabelom u nastavku, terapiju treba trajno prekinuti.

<b>Prilagodba doze na temelju kliničkih simptoma / patologije</b>	
<b>Klinički simptomi / patologija</b>	<b>Prilagodba doze*</b>
<b>Anoreksija</b>	
< 50 % unosa hrane $\geq$ 2 dana	Prekinuti terapiju i uvesti prilagodbu prehrane $\pm$ potpurnu skrb dok se unos hrane ne poboljša, zatim smanjivati dozu po 0,5 mg/kg
<b>Proljevanje</b>	
< 4 vodene stolice dnevno u periodu < 2 dana ili mekane stolice	Zadržati razinu doze i uvesti potpurnu skrb
> 4 vodene stolice dnevno ili $\geq$ 2 dana	Prekinuti terapiju do pojave formirane stolice i uvesti potpurnu skrb, zatim smanjivati dozu po 0,5 mg/kg
<b>Gastrointestinalno krvarenje</b>	
Svježa krv u stolici ili crna katranasta stolica > 2 dana ili očito krvarenje ili krvni ugrušci u stolici	Prekinuti terapiju i uvesti potpurnu skrb do prestanka svih kliničkih simptoma krvi u stolici, zatim smanjivati dozu po 0,5 mg/kg
<b>Hipoalbuminemija (albumin)</b>	
Albumin < 1,5 g/dl	Prekinuti terapiju do > 1,5 g/dl i normalnih kliničkih simptoma, zatim smanjivati dozu po 0,5 mg/kg
<b>Neutropenija (broj neutrofila)</b>	
> 1000/ $\mu$ l	Zadržati razinu doze
$\leq$ 1000/ $\mu$ l ili neutropenijska vrućica ili infekcija	Prekinuti terapiju do > 1000/ $\mu$ l i normalnih kliničkih simptoma, zatim smanjivati dozu po 0,5 mg/kg
<b>Anaemija (hematokrit)</b>	
> 26%	Zadržati razinu doze
$\leq$ 26%	Prekinuti terapiju do > 26%, zatim smanjivati terapiju po 0,5 mg/kg
<b>Jetrena toksičnost (ALT, AST)</b>	
> jednostruka – trostruka gornja normalna granica	Zadržati razinu doze; prekinuti primjenu hepatotoksičnog lijeka, ako je primijenjen
> trostruka gornja normalna granica	Prekinuti terapiju do $\leq$ trostruka gornja normalna vrijednost, prekinuti primjenu hepatotoksičnog lijeka, ako je primijenjen, zatim smanjivati dozu po 0,5 mg/kg
<b>Bubrežna toksičnost (kreatinin)</b>	
< 1,25 puta gornja normalna granica	Zadržati razinu doze
$\geq$ 1,25 puta gornja normalna granica	Prekinuti terapiju do < 1,25 puta gornja normalna granica, zatim smanjivati dozu po 0,5 mg/kg
<b>Istovremena anaemija, azotemija, hypoalbuminemija i hiperfosfatemija</b>	
Prekinuti terapiju na 1 do 2 tjedna dok se vrijednosti ne poprave i albumin > 2,5 g/dl, zatim smanjivati dozu po 0,5 mg/kg.	

\* Smanjivanje doze od 0,5 mg/kg jest smanjivanje s 3,25 mg/kg na 2,75 mg/kg ili s 2,75 mg/kg na 2,25 mg/kg. Doza ne bi trebala biti < 2,2 mg/kg.

Posebne mjere opreza koje mora poduzeti osoba koja primjenjuje veterinarsko-medicinski proizvod u životinja:

Palladia može uzrokovati poremećaje plodnosti u mužjaka i ženki te embrijskog/fetalnog razvoja. Izbjegavajte kontakt kože s tabletama, fekalijama, urinom i povraćanim sadržajem liječenog psa. Tablete se moraju davati u cijelosti i ne smiju se lomiti ili mljeti. Ako pas nakon žvakanja izbaci prelomljenu tabletu, treba ju baciti. Temeljito operite ruke sapunom i vodom nakon rukovanja proizvodom i čišćenja povraćanog sadržaja, urina ili fekalija liječenog psa.

Trudnice ne bi smjele redovito davati Palladiu, trebale bi izbjegavati kontakt s fekalijama, urinom i povraćanim sadržajem liječenih pasa i slomljenim ili vlažnim tabletama Palladia.

Gutanje Palladie može štetiti djeci. Djeca ne smiju doći u kontakt s proizvodom. Ne dopuštajte djeci kontakt s fekalijama, urinom ili povraćanim sadržajem liječenih pasa.

Ako se ovaj lijek nehotice proguta, može doći do gastrointestinalnih poteškoća kao što su povraćanje ili proljev. U slučaju da se VMP nehotice proguta, odmah potražite savjet liječnika i pokažite mu uputu o VMP-u ili etiketu.

Posebne mjere opreza za zaštitu okoliša:

Nije primjenjivo.

### 3.6 Štetni događaji

Psi:

Vrlo često (> 1 životinja / 10 tretiranih životinja):	Blagi do umjereni: Proljev, povraćanje, krv u stolici, hemoragični proljev, gastrointestinalno krvarenje Anoreksija, dehidracija, letargija, gubitak težine Šepanje, mišićno-koštani poremećaj Dermatitis, pruritus Sniženi hematokrit, hipoalbuminemija, povišena alanin-aminotransferaza (ALT), neutropenija, trombocitopenija
Često (1 do 10 životinja / 100 tretiranih životinja):	Teške: Anoreksija, dehidracija, pireksija, gubitak težine, septikemija, letargija Proljev, povraćanje, krv u stolici, hemoragični proljev, gastrointestinalno krvarenje, duodenalna ulceracija, mučnina Nekroza kože Snižen hematokrit, povišena alanin-aminotransferaza (ALT) Blage do umjerene: Lokalizirana bol, opća bol, polidipsija, pireksija Nazalna depigmentacija, promjena boje dlake, alopecija Mučninca, nadutost Tahipneja Infekcija urinarnog trakta Povišeni bilirubin, povišeni kreatinin

Manje često (1 do 10 životinja / 1 000 tretiranih životinja):	Teške: Šepanje, mišićno-koštani poremećaj Cirkulacijski šok
--	---

Rezultati kliničke studije koja je uključivala 151 psa liječenog lijekom i placebom pokazali su da su klinički simptomi bolesti (tumor mastocita) i nuspojave povezane s terapijom vrlo slične prirode.

- Zabilježena su dva smrtna slučaja koja su možda povezana s terapijom. Kod jednog je psa patološki nalaz otkrio vaskularnu trombozu s diseminiranom intravaskularnom koagulopatijom (DIC) i pankreatitis. Drugi je pas uginuo zbog perforacije želuca.
- Zabilježena su još dva smrtna slučaja, međutim, nije se mogla utvrditi veza s terapijom.
- U dva psa se razvio epistaksis koji nije povezan s trombocitopenijom. U jednog psa se razvio epistaksis uz istovremenu diseminiranu intravaskularnu koagulopatiju.
- U tri psa se pojavila aktivnost slična epileptičkom napadaju, međutim, nije se mogla utvrditi veza s terapijom.

Važno je prijaviti štetne događaje. Time se omogućuje kontinuirano praćenje neškodljivosti veterinarsko-medicinskog proizvoda. Prijave treba poslati, po mogućnosti putem veterinaru, nositelju odobrenja za stavljanje u promet ili njegovom lokalnom predstavniku ili nacionalnom nadležnom tijelu putem nacionalnog sustava za prijavljivanje. Odgovarajuće podatke za kontakt možete pronaći u uputi o VMP-u.

### 3.7 Primjena tijekom graviditeta, laktacije ili nesenja

Ne primjenjivati kod kuja koje su skotne ili koje doje ili rasplodnim psima (vidi odjeljak 3.3). Poznato je da ostali antiangiogeni spojevi antineoplastičnih sredstava povećavaju postotak smrtnosti embrija i abnormalnosti fetusa. Budući da je angiogeneza kritična komponenta embrionalnog i fetalnog razvoja, treba očekivati da će inhibicija angiogeneze nakon primjene Palladie uzrokovati nuspojave u trudnoći kuje.

### 3.8 Interakcija s drugim veterinarsko-medicinskim proizvodima i drugi oblici interakcije

Za toceranib nisu provedene studije interakcija. Nema dostupnih informacija o mogućoj unakrižnoj otpornosti s ostalim citostatičnim proizvodima.

Budući da se toceranib vjerojatno u velikoj mjeri eliminira metabolizmom u jetrima, ostale lijekove koji mogu inducirati ili inhibirati jetrene enzime treba kombinirati oprezno.

Nije poznato u kojoj bi mjeri toceranib mogao utjecati na eliminaciju ostalih lijekova.

Oprezno upotrebljavajte nesteroidne protuupalne lijekove u kombinaciji s Palladiom zbog povećane opasnosti od gastrointestinalne ulceracije ili perforacije.

### 3.9 Putovi primjene i doziranje

Peroralna primjena.

Tablete se mogu davati s hranom ili bez hrane.

Početna preporučena doza je 3,25 mg na kilogram tjelesne težine, svaki drugi dan (pojednosti su navedene u Tablici doziranja).

Doza bi se trebala temeljiti na procjeni veterinaru, procijenjenu dozu trebalo bi davati jednom tjedno prvih šest tjedana, a nakon toga svakih šest tjedana.

Trajanje terapije ovisi o reakciji na terapiju. Terapiju treba nastaviti u slučaju stabilizacije bolesti, ili djelomične ili potpune reakcije, pod uvjetom da životinja zadovoljavajuće podnosi proizvod. U slučaju progresije tumora terapija vjerojatno neće biti uspješna i treba je ponovo razmotriti.

**TABLICA DOZIRANJA: PALLADIA TABLETE U KOLIČINI OD 3,25 MG NA KILOGRAM TJELESNE TEŽINE**

Tjelesna težina psa (kg)	Broj tableta				
	10 mg (plava)		15 mg (narančasta)		50 mg (crvena)
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

\* Broj tableta potreban za pse lakše od 5,0 kg ili teže od 63 kg treba izračunati na temelju režima doziranja od 3,25 mg na kilogram tjelesne težine.

Prilagođavanje/smanjivanje doze:

Radi obuzdavanja nuspojava, doza se može smanjiti na 2,75 mg na kilogram tjelesne težine ili dalje na 2,25 mg na kilogram tjelesne težine svaki drugi dan, a terapija se može i prekinuti na dva tjedna (vidi tablicu Prilagodba doze u odjeljku 3.5).

**3.10 Simptomi predoziranja (i, ako je primjenjivo, hitni postupci i antidoti)**

Simptomi predoziranja primijećeni su u studiji toksičnosti na zdravim odraslim psima pasmine Beagle koji su dobivali 2 mg/kg, 4 mg/kg ili 6 mg toceraniba na kilogram po jedanput svakog drugog dana, 13 tjedana uzastopce, bez prekidanja doze. Toceranib je dobro podnošen u dozi od 2 mg/kg, a nuspojave su primijećene u nekih pasa koji su dobivali 4 mg/kg pa se (NOAEL) najviša doza koja ne uzrokuje oštećenje nije mogla ustanoviti.

Kod pasa iz skupine koja je dobivala 6 mg/kg svaki drugi dan uočeno je najviše nuspojava koje su uključivale smanjenu konzumaciju hrane i gubitak tjelesne težine. Sporadično šepanje, ukočenost, slabost i bol u udovima povezani s doziranjem nestali su bez liječenja. Anemija, neutropenija i eozinopenija bile su povezane s doziranjem. Dva psa su (6 mg/kg) eutanazirana otprilike u 3. tjednu zbog kliničkog toksiciteta povezanog s terapijom koji je pokrenuo smanjen unos hrane i melenu, a kulminirao je anoreksijom, gubitkom tjelesne težine i hematokezijom.

Glavni organi pogođeni toksičnošću uključuju gastrointestinalni trakt, koštanu srž, gonade i mišićno-koštani sustav.

U slučaju nuspojava uzrokovanih predoziranje, terapiju treba prekinuti do nestanka simptoma pa nastaviti u preporučenoj dozi. Smjernice za prilagodbu doze potražite u odjeljcima 3.4, 3.5 i 3.9.

### **3.11 Posebna ograničenja za primjenu i posebni uvjeti primjene, uključujući ograničenja primjene antimikrobnih i antiparazitskih veterinarsko-medicinskih proizvoda kako bi se ograničio rizik od razvoja rezistencije**

Nije primjenjivo.

### **3.12 Karencije**

Nije primjenjivo.

## **4. FARMAKOLOŠKI PODATCI**

4.1 ATCvet kôd: QL01EX90

### **4.2 Farmakodinamika**

Toceranib je inhibitor malih molekula multi-kinaze koji djeluje izravno protutumorski i antiangiogeno. Toceranib selektivno inhibira djelovanje tirozin kinaze, nekoliko članova obitelji razgradnog receptora tirozin kinaze (RTK), od kojih su neki uključeni u rast tumora, patološku angiogenezu i metastatsku progresiju raka. Toceranib je inhibirao djelovanje tirozin kinaze Flk-1/KDR (receptor vaskularno endotelnog čimbenika rasta, VEGFR2), receptor trombocitnog čimbenika rasta (PDGFR) i receptora čimbenika matičnih stanica (c-Kit) u biokemijskim analizama i na staničnim pokusima. Toceranib ima antiproliferacijski učinak na endotelne stanice *in-vitro*. Toceranib inducira zastoj staničnog ciklusa i daljnju apoptozu u staničnim linijama tumora koje izražavaju aktivirajuće mutacije u RTK-u razgrađene kinaze, c-Kit-u. Rast psecceg tumora mastocita često je potaknut aktivacijskom mutacijom u c-Kit-u.

Djelotvornost i neškodljivost peroralnih tableta Palladia u terapiji tumora mastocita procijenjena je u nasumičnoj, dvostruko slijepoj placebo-kontroliranoj kliničkoj studiji, koja je provedena u više centara i uključivala je 151 psa s rekurentnim, kutanim tumorom mastocita drugog ili trećeg stupnja prema Patnaiku, sa zahvaćenim lokalnim limfnim čvorovima ili bez njihove zahvaćenosti. Studija je uključivala šestotjednu, dvostruko slijepu placebo-kontroliranu fazu nakon koje je slijedila neslijepa faza u kojoj su svi psi dobivali Palladiu u prosječnom trajanju od 144 dana.

Psi liječeni Palladiom imali su značajno veći postotak objektivne reakcije (37,2 %) u usporedbi s psima koji su primali placebo (7,9 %). Nakon šest tjedana terapije kompletna reakcija zabilježena je na 8,1 %, a djelomična reakcija na 29,1 % pasa liječenih Palladiom. Zabilježena je i značajna prednost Palladie pred placebom u napredovanju tumora u vremenu sekundarne krajnje točke učinkovitosti. Srednje vrijeme progresije bolesti kod pasa liječenih Palladiom bilo je od 9 do 10 tjedana, a kod pasa liječenih placebom 3 tjedna.

Psi s c-kit-om divljeg tipa i psi s mutiranim c-kit-om reagirali su zamjetno bolje na terapiju nego na placebo.

### **4.3 Farmakokinetika**

U režimu od 3,25 mg toceraniba na kilogram tjelesne težine koji se primjenjuje peroralno tabletama svakog drugog dana tijekom 2 tjedna (7 doza), prijavljeni su sljedeći farmakokinetički parametri toceraniba u plazmi zdravih pasa pasmine beagle: poluživot eliminacije ( $t_{1/2}$ )  $17,2 \pm 3,9$  sati, vrijeme do maksimalne koncentracije plazme ( $T_{max}$ ) približno  $6,2 \pm 2,6$  sati, maksimalna koncentracija plazme



(C<sub>max</sub>) približno 108 ± 41 ng/ml, minimalna koncentracija plazme (C<sub>min</sub>) 18,7 ± 8,3 ng/ml i područje pod vremenskom krivuljom koncentracije plazme (AUC<sub>0-48</sub>) 2640 ± 940 ng·h/ml. Toceranib je visoko vezan na bjelančevine, između 91 % i 93 %. Utvrđeno je da je apsolutna biodostupnost toceraniba pri peroralnom doziranju od 3,25 mg/kg 86 %.

Linearna farmakokinetika uočena je bez obzira na način unošenja, u dozama do 5 mg/kg davanim dvaput dnevno. U *in-vitro* studiji toceranib se primarno metabolizirao u derivate dušikovih oksida kod pasa i mačaka. Ne postoje *in vivo* podaci o jetrenom metabolizmu kod pasa. *In-vivo* nisu primijećene spolne razlike u farmakokinetici. Nakon peroralne primjene toceranib fosfata približno 92 % unesenog lijeka izlučuje se u stolici, a još 7 % u urinu.

## **5. FARMACEUTSKI PODATCI**

### **5.1 Glavne inkompatibilnosti**

Nije primjenjivo.

### **5.2 Rok valjanosti**

Rok valjanosti veterinarsko-medicinskog proizvoda kad je zapakiran za prodaju: 3 godine.

### **5.3 Posebne mjere čuvanja**

Ovaj veterinarsko-medicinski proizvod nije potrebno čuvati u posebnim uvjetima.

### **5.4 Vrsta i sastav unutarnjeg pakiranja**

Kartonska kutija koja sadrži 20 filmom obloženih tableta u 4 aluminijska PVC blistera sa zaštitom za djecu, svaki blister sadrži 5 filmom obloženih tableta.

Filmom obložene tablete Palladia dostupne su u jačinama od 10 mg, 15 mg i 50 mg.

### **5.5 Posebne mjere opreza u pogledu zbrinjavanja neiskorištenih veterinarsko-medicinskih proizvoda ili otpadnih materijala nastalih primjenom takvih proizvoda**

Veterinarsko-medicinski proizvodi ne smiju se odlagati u otpadne vode ili kućni otpad.

Koristite programe vraćanja proizvoda za sve neiskorištene veterinarsko-medicinske proizvode ili otpadne materijale nastale njihovom primjenom u skladu s lokalnim propisima i svim nacionalnim sustavima prikupljanja primjenjivima na dotični veterinarsko-medicinski proizvod.

## **6. NAZIV NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE U PROMET**

Zoetis Belgium

## **7. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE U PROMET**

EU/2/09/100/001 (tablete od 10 mg)

EU/2/09/100/002 (tablete od 15 mg)

EU/2/09/100/003 (tablete od 50 mg)

**8. DATUM PRVOG ODOBRENJA**

Datum prvog odobrenja: 23/09/2009

**9. DATUM POSLJEDNJE REVIZIJE SAŽETKA OPISA SVOJSTAVA**

**10. KLASIFIKACIJA VETERINARSKO-MEDICINSKIH PROIZVODA**

Veterinarsko-medicinski proizvod izdaje se na veterinarski recept.

Detaljne informacije o ovom veterinarsko-medicinskom proizvodu dostupne su u Unijinoj bazi podataka o proizvodima (<https://medicines.health.europa.eu/veterinary/hr>).

**PRILOG II.**

**OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE U PROMET**

Nema.

**PRILOG III.**  
**OZNAČIVANJE I UPUTA O VMP-u**

## **A. OZNAČIVANJE**

**PODATCI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU**

**KARTONSKA KUTIJA/TABLETE**

**1. NAZIV VETERINARSKO-MEDICINSKOG PROIZVODA**

Palladia 10 mg filmom obložene tablete  
Palladia 15 mg filmom obložene tablete  
Palladia 50 mg filmom obložene tablete

**2. DJELATNE TVARI**

Svaka tableta sadrži 10 mg toceraniba (u obliku toceranib-fosfata).  
Svaka tableta sadrži 15 mg toceraniba (u obliku toceranib-fosfata).  
Svaka tableta sadrži 50 mg toceraniba (u obliku toceranib-fosfata).

**3. VELIČINA PAKIRANJA**

20 filmom obloženih tableta.

**4. CILJNE VRSTE ŽIVOTINJA**

Psi.



**5. INDIKACIJE**

**6. PUTOVI PRIMJENE**

Peroralna primjena.

**7. KARENCIJE**

**8. ROK VALJANOSTI**

Exp. {mm/gggg}

**9. POSEBNE MJERE ČUVANJA**

**10. RIJEČI „PRIJE PRIMJENE PROČITAJTE UPUTU O VMP-u”**

Prije primjene pročitajte uputu o VMP-u.

**11. RIJEČI „SAMO ZA PRIMJENU NA ŽIVOTINJAMA ”**

Samo za primjenu na životinjama.

**12. RIJEČI „ČUVATI IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE”**

Držati izvan pogleda i dohvata djece.

**13. NAZIV NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE U PROMET**

Zoetis Belgium

**14. BROJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE U PROMET**

EU/2/09/100/001

EU/2/09/100/002

EU/2/09/100/003

**15. BROJ SERIJE**

Lot {broj}

**OSNOVNI PODATCI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA MALIM UNUTARNJIM  
PAKIRANJIMA**

**Alu-PVC/BLISTERI**

**1. NAZIV VETERINARSKO-MEDICINSKOG PROIZVODA**

Palladia 10 mg

Palladia 15 mg

Palladia 50 mg



**2. KVANTITATIVNI PODATCI O DJELATNIM TVARIMA**

10 mg toceraniba

15 mg toceraniba

50 mg toceraniba

**3. BROJ SERIJE**

Lot {broj}

**4. ROK VALJANOSTI**

Exp. {mm/gggg}



**B. UPUTA O VMP-u**

## UPUTA O VMP-u

### 1. Naziv veterinarsko-medicinskog proizvoda

Palladia 10 mg filmom obložene tablete za pse  
Palladia 15 mg filmom obložene tablete za pse  
Palladia 50 mg filmom obložene tablete za pse

### 2. Sastav

#### Djelatna tvar:

Svaka filmom obložena tableta sadrži toceranib fosfat ekvivalentan količini od 10 mg, 15 mg ili 50 mg toceraniba.

Palladia su okrugle filmom obložene tablete u boji kako bi se maksimalno umanjila opasnost od izlaganja i pomoglo u identifikaciji prave jačine tablete.

Palladia 10 mg: plava.  
Palladia 15 mg: narančasta.  
Palladia 50 mg: crvena.

### 3. Ciljne vrste životinja

Psi.

### 4. Indikacije za primjenu

Terapija neresektabilnog, rekurentnog, kutanog tumora mastocita drugog stupnja (srednji stupanj) ili trećeg (visokog stupnja) prema Patnaiku.

### 5. Kontraindikacije

Ne primjenjivati kod kuja koje su skotne ili koje doje ili rasplodnim psima.  
Ne primjenjivati u slučajevima preosjetljivosti na djelatnu tvar ili bilo koje pomoćne tvari.  
Ne primjenjivati kod pasa mlađih od dvije godine ili tjelesne težine manje od 3 kg.  
Ne primjenjivati kod pasa u kojih je utvrđeno želučano krvarenje. Vaš će vam veterinar savjetovati ako se to odnosi na vašeg psa.

### 6. Posebna upozorenja

#### Posebna upozorenja:

Ako je tumor mastocita operabilan, operacija bi trebala biti prva opcija liječenja.

#### Posebne mjere opreza za neškodljivu primjenu u ciljnih vrsta životinja:

Pse treba pažljivo nadzirati. Za tretman nuspojava možda će biti potrebno smanjiti i/ili prekinuti dozu. Tijekom prvih šest tjedana terapiju bi trebalo korigirati svaki tjedan, a nakon toga svakih šest tjedana ili u intervalima koje odredi veterinar. Vaš će veterinar možda morati uzeti uzorak krvi i urina vašeg psa kako bi izvršio te preglede.

- Odmah prekinite davati Palladiu i obratite se veterinaru ako primijetite bilo koju od sljedećih promjena na svojem psu:
  - ✓ odbijanje hrane

- ✓ povraćanje ili vodenastu stolicu (proljev), posebno ako je češće od dvaput u 24 sata,
- ✓ crnu, katranastu stolicu
- ✓ svijetlocrvenu krv u povraćanom sadržaju ili stolici
- ✓ neobjašnjive posjekotine i krvarenje
- ✓ ili ako u svojem psa primijetite neke druge promjene koje vas brinu

Ako se teške nuspojave ponavljaju i ustraju usprkos odgovarajućoj potpornoj skrbi i smanjenju doze u skladu s tabelom u nastavku, terapiju treba trajno prekinuti.

Posebne mjere opreza koje mora poduzeti osoba koja primjenjuje veterinarsko-medicinski proizvod u životinja:

- Djeca ne smiju doći u kontakt s Palladiom. Ne dopuštajte djeci kontakt s fekalijama, urinom ili povraćanim sadržajem liječenih pasa.
- Ako ste trudni, ne biste smjeli redovito davati Palladiu. Međutim, ako odlučite dati psu te tablete, trebali biste biti posebno oprezni i slijediti postupak rukovanja opisan u nastavku teksta.
- Ako vi ili član vaše obitelji slučajno uzmete (progutate ili pojedete) Palladiu, odmah potražite savjet liječnika. Važno je liječniku pokazati uputu o VMP-u. U slučaju nehotičnog uzimanja Palladie možete osjetiti želučane smetnje, koje uključuju povraćanje i proljev.

Sljedeći postupak rukovanja pomoći će pri smanjivanju izloženosti vas i vaših ukućana djelatnom sastojku Palladie:

- Svi oni u vašem kućanstvu koji psu daju Palladiu uvijek bi trebali prati ruke nakon rukovanja tabletama.
- Kada rukujete tabletama:
  - ✓ Ne prelamajte i ne meljite tablete.
  - ✓ Tablete Palladia psu treba dati odmah nakon vađenja iz blistera. Tablete se ne bi trebale ostavljati nadohvat djeci, koja bi ih mogla dirati ili progutati.
  - ✓ Blister bi uvijek trebalo vratiti u kartonsku kutiju kada se tableta ili tablete izvade.
  - ✓ Ako tabletu Palladia "sakrijete" u hranu, neka pas obavezno pojede čitavu dozu. Time ćete smanjiti rizik da će djeca i ostali ukućani slučajno doći u kontakt s Palladiom.

Graviditet, laktacija i plodnost:

Ne primjenjivati kod kuja koje su skotne ili koje doje ili rasplodnim psima (vidi odjeljak 5). Poznato je da ostali antiangiogeni spojevi antineoplastičnih sredstava povećavaju postotak smrtnosti embrija i abnormalnosti fetusa. Budući da je angiogeneza kritična komponenta embrionalnog i fetalnog razvoja, treba očekivati da će inhibicija angiogeneze nakon primjene Palladie uzrokovati nuspojave u trudnoći kuje.

Interakcija s drugim medicinskim proizvodima i drugi oblici interakcije:

Neke lijekove ne biste smjeli davati psu tijekom terapije jer oni zajedno s ovim lijekom mogu uzrokovati ozbiljne nuspojave. Obavijestite veterinaru o svim lijekovima, uključujući i one koji su dostupni bez recepta, koje namjeravate dati svojem psu.

Za toceranib nisu provedene studije interakcija. Nema dostupnih informacija o mogućoj unakrižnoj otpornosti s ostalim citostatičnim proizvodima.

Budući da se toceranib vjerojatno u velikoj mjeri eliminira metabolizmom u jetrima, ostale lijekove koji mogu inducirati ili inhibirati jetrene enzime treba kombinirati oprezno.

Nije poznato u kojoj bi mjeri toceranib mogao utjecati na eliminaciju ostalih lijekova.

Oprezno upotrebljavajte nesteroidne protuupalne lijekove u kombinaciji s Palladiom zbog povećane opasnosti od gastrointestinalne ulceracije ili perforacije.

### Predoziranje:

Simptomi predoziranja primijećeni su u studiji toksičnosti na zdravim odraslim psima pasmine Beagle koji su dobivali 2 mg/kg, 4 mg/kg ili 6 mg toceraniba na kilogram po jedanput svakog drugog dana, 13 tjedana uzastopce, bez prekidanja doze. Toceranib je dobro podnošen u dozi od 2 mg/kg, a nuspojave su primijećene u nekih pasa koji su dobivali 4 mg/kg.

Kod pasa iz skupine koja je dobivala 6 mg/kg svaki drugi dan uočeno je najviše nuspojava koje su uključivale smanjenu konzumaciju hrane i gubitak tjelesne težine. Sporadično šepanje, ukočenost, slabost i bol u udovima povezani s doziranjem nestali su bez liječenja. Anemija, neutropenija i eozinopenija bile su povezane s doziranjem. Dva psa su (6 mg/kg) eutanazirana otprilike u 3. tjednu zbog kliničkog toksiciteta povezanog s terapijom koji je pokrenuo smanjen unos hrane i melenu, a kulminirao je anoreksijom, gubitkom tjelesne težine i hematokezijom.

Glavni organi pogođeni toksičnošću uključuju gastrointestinalni trakt, koštanu srž, gonade i mišićno-koštani sustav.

U slučaju nuspojava uzrokovanih predoziranjem, terapiju treba prekinuti do nestanka simptoma pa nastaviti u preporučenoj dozi.

## 7. Štetni događaji

Psi:

Vrlo često (> 1 životinja / 10 tretiranih životinja):	Blagi do umjereni: Proljev, povraćanje, krv u stolici, hemoragični (krvavi) proljev, gastrointestinalno krvarenje Anoreksija, dehidracija, letargija, gubitak težine Šepanje, mišićno-koštani poremećaj Dermatitis (upala kože), pruritus (svrbež) Sniženi hematokrit (udio crvenih krvnih stanica u krvi), hipoalbuminemija (niska razina proteina u krvi), povišena alanin-aminotransferaza (ALT) (jetreni enzim), neutropenija (niska razina bijelih krvnih stanica), trombocitopenija (niska razina krvnih pločica)
Često (1 do 10 životinja / 100 tretiranih životinja):	Teške: Anoreksija, dehidracija, pireksija (groznica), gubitak težine, septikemija (trovanje krvi), letargija Proljev, povraćanje, krv u stolici, hemoragični (krvavi) proljev, gastrointestinalno krvarenje, duodenalna ulceracija, mučnina Nekroza kože (perutanje i odvajanje kože) Snižen hematokrit (udio crvenih krvnih stanica u krvi), povišena alanin-aminotransferaza (ALT) (jetreni enzim) Blage do umjerene: Lokalizirana bol, opća bol, polidipsija (pojačana žeđ), pireksija (groznica) Nazalna depigmentacija, promjena boje dlake, alopecija (gubitak dlake) Mučninca, nadutost Tahipneja (ubrzano disanje) Infekcija urinarnog trakta Povišeni bilirubin, povišeni kreatinin
Manje često (1 do 10 životinja / 1 000 tretiranih životinja):	Teške: Šepanje, mišićno-koštani poremećaj Cirkulacijski šok

Važno je prijaviti štetne događaje. Time se omogućuje kontinuirano praćenje neškodljivosti proizvoda. Ako primijetite bilo koju nuspojavu, čak i onu koja nije navedena u ovoj uputi o VMP-u, ili mislite da VMP nije djelovao, obratite se prvo veterinaru. Štetne događaje možete prijaviti i nositelju odobrenja za stavljanje u promet ili lokalnom predstavniku nositelja odobrenja za stavljanje u promet koristeći se podacima za kontakt na kraju ove upute ili putem nacionalnog sustava za prijavljivanje: {podatci o nacionalnom sustavu}.

## 8. Doziranje za svaku ciljnu vrstu životinja, putovi i način primjene

Peroralna primjena.

Početna je doza približno 3,25 mg na kilogram tjelesne težine, a daje se svaki drugi dan (pojednosti su navedene u Tablici doziranja na kraju printane upute o VMP-u).

Broj tableta koji se daje psu veterinar može prilagoditi kako bi se izbjegle nuspojave. Stoga, morate davati onu dozu koju je prepisao veterinar, čak i ako se razlikuje od doze iz tabele za doziranje.

Doza bi se trebala temeljiti na procjeni veterinara, procijenjenu dozu trebalo bi davati jednom tjedno prvih šest tjedana, a nakon toga svakih šest tjedana.

Trajanje terapije ovisi o reakciji na terapiju. Terapiju treba nastaviti u slučaju stabilizacije bolesti, ili djelomične ili potpune reakcije, pod uvjetom da životinja zadovoljavajuće podnosi proizvod. U slučaju progresije tumora terapija vjerojatno neće biti uspješna i treba je ponovo razmotriti.

**TABLICA DOZIRANJA: PALLADIA TABLETE: 3,25 mg/kg TJELESNE TEŽINE**

Tjelesna težina psa (kg)	Broj tableta				
	10 mg (plava)		15 mg (narančasta)		50 mg (crvena)
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

\* Broj tableta potreban za pse lakše od 5,0 kg ili teže od 63 kg treba izračunati na temelju režima doziranja od 3,25 mg na kilogram tjelesne težine.

## 9. Savjeti za ispravnu primjenu

Tablete se mogu davati s hranom ili bez hrane.

Tablete se moraju davati u cijelosti, ne smiju se lomiti ili mljeti. Ako pas nakon žvakanja izbaci prelomljenu tabletu, treba je baciti. Kako bi se postigle pravilne doze, možda će biti potrebno kombinirati tablete različitih jačina ("boja"), kao što je prikazano u tabeli.

Ako se propusti doza, sljedeću dozu treba dati kako je prepisano. Ne povećavajte i ne udvostručavajte doze. Ako ste dali više od propisane količine tableta, obratite se veterinaru.

Pažljivo nadgledajte psa nakon davanja lijeka kako biste se uvjerali da je progutao svaku tabletu.

## **10. Karencije**

Nije primjenjivo.

## **11. Posebne mjere čuvanja**

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

Ovaj veterinarsko-medicinski proizvod nije potrebno čuvati u posebnim uvjetima.

Ne koristite ovaj veterinarsko-medicinski proizvod nakon isteka roka valjanosti naznačenog na kutiji nakon Exp.

## **12. Posebne mjere za zbrinjavanje**

Veterinarsko-medicinski proizvodi ne smiju se odlagati u otpadne vode ili kućni otpad. Koristite programe vraćanja proizvoda za sve neiskorištene veterinarsko-medicinske proizvode ili otpadne materijale nastale njihovom primjenom u skladu s lokalnim propisima i svim nacionalnim sustavima prikupljanja. Te bi mjere trebale pomoći u zaštiti okoliša. Pitajte veterinara ili ljekarnika kako odlagati veterinarsko-medicinske proizvode koji vam više nisu potrebni.

## **13. Klasifikacija veterinarsko-medicinskih proizvoda**

Veterinarsko-medicinski proizvod izdaje se na veterinarski recept.

## **14. Brojevi odobrenja za stavljanje u promet i veličine pakiranja**

EU/2/09/100/001-003

Kartonska kutija koja sadrži 20 filmom obloženih tableta u 4 aluminijska PVC blistera sa zaštitom za djecu, svaki blister sadrži 5 filmom obloženih tableta.

Filmom obložene tablete Palladia dostupne su u jačinama od 10 mg, 15 mg i 50 mg.

## **15. Datum posljednje revizije upute o VMP-u**

Detaljne informacije o ovom veterinarsko-medicinskom proizvodu dostupne su u Unijinoj bazi podataka o proizvodima (<https://medicines.health.europa.eu/veterinary/hr>).

## **16. Podatci za kontakt:**

Nositelj odobrenja za stavljanje u promet:

Zoetis Belgium  
Rue Laid Burniat 1  
1348 Louvain-La-Neuve  
Belgija

Proizvođač odgovoran za puštanje serije u promet:

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

Lokalni predstavnici i podatci za kontakt za prijavu sumnji na štetne reakcije:

**België/Belgique/Belgien**

Zoetis Belgium  
Mercuriusstraat 20  
BE-1930 Zaventem  
Tél/Tel: +32 (0) 800 99 189

**Lietuva**

Zoetis Belgium  
Mercuriusstraat 20  
1930 Zaventem  
Belgija  
Tel: +370 610 05088

**Република България**

Zoetis Belgium  
Rue Laid Burniat 1  
1348 Louvain-La-Neuve  
Белгия  
Тел: +359 888 51 30 30

**Luxembourg/Luxemburg**

Zoetis Belgium  
Mercuriusstraat 20  
1930 Zaventem  
Belsch  
Tél/Tel: +32 (2) 746 80 11

**Česká republika**

Zoetis Česká republika, s.r.o.  
náměstí 14. října 642/17  
CZ 150 00 Praha  
Tel: +420 257 101 111

**Magyarország**

Zoetis Hungary Kft.  
Csörsz u. 41.  
HU-1124 Budapest  
Tel.: +36 1 224 5200

**Danmark**

Zoetis Animal Health ApS  
Øster Alle 48  
DK-2100 København  
Tlf: +45 70 20 73 05  
[adr.scandinavia@zoetis.com](mailto:adr.scandinavia@zoetis.com)

**Malta**

Agrimed Limited  
Mdina Road, Zebbug ZBG 9016,  
MT  
Tel: +356 21 465 797

**Deutschland**

Zoetis Deutschland GmbH  
Schellingstr. 1  
DE-10785 Berlin  
Tel: +49 30 2020 0049  
[tierarzneimittelsicherheit@zoetis.com](mailto:tierarzneimittelsicherheit@zoetis.com)

**Nederland**

Zoetis B.V.  
Rivium Westlaan 74  
NL-2909 LD Capelle aan den IJssel  
Tel: +31 (0)10 714 0900

**Eesti**

Zoetis Belgium  
Mercuriusstraat 20  
1930 Zaventem  
Belgia  
Tel: +370 610 05088

**Norge**

Zoetis Animal Health ApS  
Øster Alle 48  
DK-2100 København  
Danmark  
Tlf: +47 23 29 86 80  
[adr.scandinavia@zoetis.com](mailto:adr.scandinavia@zoetis.com)



**Κύπρος**

Zoetis Hellas S.A.  
Φραγκοκκλησιάς 7, Μαρούσι  
15125, Αττική  
Ελλάδα  
Τηλ: +30 210 6791900

**España**

Zoetis Spain, S.L.  
Parque Empresarial Vía Norte Edificio nº1,  
c/ Quintanavides nº13  
ES-28050 Madrid  
Tel: +34 91 4191900

**France**

Zoetis France  
10 rue Raymond David  
FR-92240 Malakoff  
Tél: +33 (0)800 73 00 65

**Hrvatska**

Zoetis B.V.  
Podružnica Zagreb za promidžbu  
Petra Hektorovića 2  
HR-10000 Zagreb  
Tel: +385 1 6441 462

**Ireland**

Zoetis Belgium S.A. (Irish Branch)  
2nd Floor, Building 10,  
Cherrywood Business Park,  
Loughlinstown,  
Co. Dublin,  
IE – Dublin D18 T3Y1  
Tel: +353 (0) 1 256 9800

**Ísland**

Zoetis Animal Health ApS  
Øster Alle 48  
DK-2100 København  
Danmörku  
Sími: +45 70 20 73 05  
[adr.scandinavia@zoetis.com](mailto:adr.scandinavia@zoetis.com)

**Italia**

Zoetis Italia S.r.l.  
Via Andrea Doria 41M,  
IT-00192 Roma  
Tel: +39 06 3366 8111

**Österreich**

Zoetis Österreich GmbH  
Floridsdorfer Hauptstr. 1  
AT-1210 Wien  
Tel: +43 (0)1 2701100 100

**Polska**

Zoetis Polska Sp. z o.o.  
ul. Postępu 17B  
PL - 02-676 Warszawa  
Tel.: +48 22 2234800

**Portugal**

Zoetis Portugal Lda.  
Lagoas Park, Edifício 10  
PT-2740-271 Porto Salvo  
Tel: +351 21 042 72 00

**România**

Zoetis România S.R.L.  
Expo Business Park, 54A Aviator Popișteanu,  
Clădirea 2, Etaj 1-3, Sector 1,  
București, 012095 - RO  
Tel: +40785019479

**Slovenija**

Zoetis B.V.  
Podružnica Zagreb za promidžbu  
Petra Hektorovića 2,  
10000 Zagreb,  
Hrvaška  
Tel: +385 1 6441 462

**Slovenská republika**

Zoetis Česká republika, s.r.o.  
náměstí 14. října 642/17  
150 00 Praha  
Česká republika  
Tel: +420 257 101 111

**Suomi/Finland**

Zoetis Finland Oy  
Bulevardi 21 / SPACES  
FI-00180 Helsinki/Helsingfors  
Suomi/Finland  
Puh/Tel: +358 10 336 7000  
[laaketurva@zoetis.com](mailto:laaketurva@zoetis.com)

**Ελλάδα**

Zoetis Hellas S.A.  
Φραγκοκκλησιάς 7, Μαρούσι  
EL-15125 Αττική  
Τηλ: +30 210 6791900

**Sverige**

Zoetis Animal Health ApS  
Øster Alle 48  
DK-2100 København  
Danmark  
Tel: +46 (0) 76 760 0677  
[adr.scandinavia@zoetis.com](mailto:adr.scandinavia@zoetis.com)

**Latvija**

Zoetis Belgium  
Mercuriusstraat 20  
1930 Zaventem  
Βελγία  
Tel: +370 610 05088

**United Kingdom (Northern Ireland)**

Zoetis Belgium S.A. (Irish Branch)  
2nd Floor, Building 10,  
Cherrywood Business Park,  
Loughlinstown,  
Co. Dublin,  
IE – Dublin D18 T3Y1  
Tel: +353 (0) 1 256 9800

**17. Ostale informacije****Posebne informacije za veterinara**

Rezultati kliničke studije koja je uključivala 151 psa liječenog lijekom i placebom pokazali su da su klinički simptomi bolesti (tumor mastocita) i nuspojave povezane s terapijom vrlo slične prirode.

- Zabilježena su dva smrtna slučaja koja su možda povezane s terapijom. Kod jednog je psa patološki nalaz otkrio vaskularnu trombozu s diseminiranom intravaskularnom koagulopatijom (DIC) i pankreatitis. Drugi je pas uginuo zbog perforacije želuca.
- Zabilježena su dva smrtna slučaja, međutim nije se mogla utvrditi veza s terapijom.
- U dva psa se razvio epistaksis koja nije povezan s trombocitopenijom. U još se jednog psa se razvio epistaksis uz istovremenu diseminiranu intravaskularnu koagulopatiju.
- U tri se psa pojavila aktivnost slična epileptičkom napadaju, međutim, nije se mogla utvrditi veza s terapijom.

Pse treba pažljivo nadzirati. Za tretman nuspojava možda će biti potrebno smanjiti i/ili prekinuti dozu. Tijekom prvih šest tjedana terapiju bi trebalo korigirati svaki tjedan, a nakon toga svakih šest tjedana ili u intervalima koje odredi veterinar. Procjene bi trebale uključivati zapažanja vlasnika ljubimca o kliničkim simptomima.

Za pravilnu upotrebu tabele za prilagodbu doze preporučuje se napraviti kompletnu krvnu sliku, kemijsku analizu seruma i analizu prije početka terapije i otprilike mjesec dana nakon početka terapije, nakon toga u intervalima od šest tjedana ili u intervalima koje odredi veterinar. Periodičko praćenje laboratorijskih varijabli trebalo bi biti usklađeno s kliničkim simptomima i stanjem životinje te rezultatima laboratorijskih varijabli na prethodnim kontrolama.

Sigurnost Palladie procijenjena je kod pasa s tumorom mastocita sa sljedećim nalazima:

- Apsolutni broj neutrofila > 1500/mikrolitra
- Hematokrit > 25 %
- Broj trombocita > 75 000/mikrolitra
- ALT ili AST < trostruka gornja normalna granica
- Bilirubin < 1,25 puta gornja normalna granica
- Kreatinin < 2,5 mg/dl
- Urea nitrat u krvi < 1 puta gornja normalna granica

Palladia može uzrokovati vaskularnu disfunkciju koja može dovesti do edema i tromboembolije, uključujući plućnu tromboemboliju. Prekinite terapiju dok se klinički simptomi i klinička patologija ne

normaliziraju. Prekinite terapiju barem tri dana prije liječenja kako bi se osigurala vaskularna homeostaza.

U slučaju sustavne mastocitoze, prije primjene Palladie, potrebno je primijeniti standardnu preventivnu njegu (npr. blokatore H-1 i H-2) kako bi se izbjegla ili maksimalno umanjila klinički značajna degranulacija mastocita i kasnije, potencijalno teške sustavne nuspojave. Palladia je povezana s proljevom ili gastrointestinalnim krvarenjem koji mogu biti teški i zahtijevaju terapiju bez odgode. Prekid i smanjenje doze mogu biti potrebni u ovisnosti o težini kliničkih simptoma.

U rijetkim slučajevima, kod pasa liječenih Palladiom došlo je do ozbiljnih i ponekad fatalnih gastrointestinalnih komplikacija, uključujući gastrointestinalnu perforaciju. Ako se sumnja na gastrointestinalnu ulceraciju, bez obzira na to je li ili nije uzrokovana Palladiom ili degranulacijom tumora mastocita, zaustavite primjenu Palladie i primijenite odgovarajuću terapiju.

Toceranib se metabolizira u jetri, a budući da nema studija o utjecaju na bubrežna ili jetrena oštećenja, trebalo bi ga primjenjivati s oprezom kod pasa s bolestima jetara.

Ako se teške nuspojave ponavljaju i ustraju usprkos odgovarajućoj potpornoj skrbi i smanjenju doze u skladu s tabelom u nastavku, terapiju treba trajno prekinuti.

<b>Prilagodba doze na temelju kliničkih simptoma/patologije</b>	
<b>Klinički simptomi/patologija</b>	<b>Prilagodba doze*</b>
<b>Anoreksija</b>	
< 50 % unosa hrane ≥ 2 dana	Prekinuti terapiju i uvesti prilagodbu prehrane ± potpornu skrb dok se unos hrane ne poboljša, zatim smanjivati dozu po 0,5 mg/kg
<b>Proljevanje</b>	
< 4 vodene stolice dnevno < 2 dana ili mekane stolice	Zadržati razinu doze i uvesti potpornu skrb
> 4 vodene stolice dnevno ili ≥ 2 dana	Prekinuti terapiju do pojave formirane stolice i uvesti potpornu skrb, zatim smanjivati dozu po 0,5 mg/kg
<b>Gastrointestinalno krvarenje</b>	
Svježa krv u stolici ili crna katranasta stolica > 2 dana ili očito krvarenje ili krvni ugrušci u stolici	Prekinuti terapiju i uvesti potpornu skrb do prestanka svih kliničkih simptoma krvi u stolici, zatim smanjivati dozu po 0,5 mg/kg
<b>Hipoalbuminemija (albumin)</b>	
Albumin < 1,5 g/dl	Prekinuti terapiju do > 1,5 g/dl i normalni klinički simptomi, zatim smanjivati dozu po 0,5 mg/kg
<b>Neutropenija (broj neutrofila)</b>	
> 1000/ul	Zadržati razinu doze
≤ 1000/ul ili neutropenijska vrućica ili infekcija	Prekinuti terapiju do > 1000/ul i normalni klinički simptomi, zatim smanjivati dozu po 0,5 mg/kg
<b>Anaemija (hematokrit)</b>	
> 26%	Zadržati razinu doze
≤ 26%	Prekinuti terapiju do > 26%, zatim smanjivati terapiju po 0,5 mg/kg
<b>Jetrena toksičnost (ALT, AST)</b>	
> jednostruka – trostruka gornja normalna granica	Zadržati razinu doze; prekinuti moguću primjenu hepatotoksičnog lijeka
> trostruka gornja normalna granica	Prekinuti terapiju do ≤ trostruka gornja vrijednost, prekinuti moguću primjenu hepatotoksičnog lijeka, zatim smanjivati dozu po 0,5 mg/kg
<b>Bubrežna toksičnost (kreatinin)</b>	
< 1,25 puta gornja normalna granica	Zadržati razinu doze
≥ 1,25 puta gornja normalna granica	Prekinuti terapiju do < 1,25 puta gornja normalna granica, zatim smanjivati dozu po 0,5 mg/kg
<b>Istovremena anaemija, azotemija, hypoalbuminemija i hiperfosfatemija</b>	
Prekinuti terapiju na 1 do 2 tjedna dok se vrijednosti ne poprave i albumin > 2,5 g/dl, zatim smanjivati dozu po 0,5 mg/kg.	

\*Smanjivanje doze od 0,5 mg/kg jest smanjivanje s 3,25 mg/kg na 2,75 mg/kg ili s 2,75 mg/kg na 2,25 mg/kg. Doza ne bi trebala biti < 2,2 mg/kg.