

**ANEKS I**

**CHARAKTERYSTYKA WETERYNARYJNEGO PRODUKTU LECZNICZEGO**

## 1. NAZWA WETERYNARYJNEGO PRODUKTU LECZNICZEGO

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:

<b>Skład jakościowy substancji pomocniczych i pozostałych składników</b>
<b>Rdzeń tabletki:</b>
Laktoza jednowodna
Celuloza mikrokrystaliczna
Magnezu stearynian
Krzemionka koloidalna bezwodna
Krospowidon
<b>Otoczka tabletki:</b>
Makrogol
Dwutlenek tytanu (E171)
Laktoza jednowodna
Triacetyna
Hypromeloza
<b>Palladia 10 mg tabletki powlekane:</b> Lak indygotyny (E132)
<b>Palladia 15 mg tabletki powlekane:</b> Żółcieni pomarańczowej (E110) Czerwony tlenek żelaza (E172)
<b>Palladia 50 mg tabletki powlekane:</b> Czerwony tlenek żelaza (E172) Talk

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.

## 3. DANE KLINICZNE

### 3.1 Docelowe gatunki zwierząt

Psy.

### **3.2 Wskazania lecznicze dla każdego z docelowych gatunków zwierząt**

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

### **3.3 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.

### **3.4 Specjalne ostrzeżenia**

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

### **3.5 Specjalne środki ostrożności dotyczące stosowania**

Specjalne środki ostrożności dotyczące bezpiecznego stosowania u docelowych gatunków zwierząt

Należy dokładnie obserwować psy. Obniżenie dawki i/lub przerwanie dawkowania, może okazać się konieczne w przypadku wystąpienia zdarzeń niepożądanych. Należy dokonywać cotygodniowej oceny terapii przez pierwsze sześć 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 sześciomiesięcznych 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 3.6). 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 tłuszczowych 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 zdarzenia niepożądane powracają lub nie ustępują, bez względu na wdrożone postępowanie wspomagające i zmniejszanie dawki zgodnie z poniższą tabelą.

<b>Dostosowanie dawki na podstawie objawów klinicznych / nieprawidłowości</b>	
<b>Objawy kliniczne / nieprawidłowości</b>	<b>Dostosowanie dawki*</b>
<b>Anoreksja</b>	
< 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
<b>Biegunka</b>	
< 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
<b>Krwawienia z przewodu pokarmowego</b>	
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
<b>Hipoalbuminemia (albuminy)</b>	
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
<b>Neutropenia (ilość neutrofilii)</b>	
> 1000/ $\mu$ l	Utrzymywać dawkę
$\leq$ 1000/ $\mu$ l lub gorączka neutropeniczna lub infekcja	Przerwać leczenie do momentu uzyskania poziomu >1000/ $\mu$ l i powrotu objawów klinicznych do normalnego stanu, następnie zmniejszyć dawkę o 0,5 mg/kg
<b>Anemia (hematokryt)</b>	
> 26%	Utrzymywać dawkę
$\leq$ 26%	Przerwać leczenie do momentu uzyskania poziomu >26%, następnie zmniejszyć dawkę o 0,5 mg/kg

<b>Toksyczność wątrobowa (ALT, AST)</b>	
> 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
<b>Toksyczność nerkowa (kreatynina)</b>	
< 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
<b>Równoległa anemia, azotemia, hipoalbuminemia i hiperfosfatemia</b>	
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.

#### Specjalne środki ostrożności dotyczące ochrony środowiska:

Nie dotyczy.

### **3.6 Zdarzenia niepożądane**

Psy:

Bardzo często (> 1 zwierzę/10 leczonych zwierząt):	Łagodne do umiarkowanych: Biegunka, wymioty, krew w kale, krwawa biegunka, krwawienie z przewodu pokarmowego Anoreksja, odwodnienie, letarg, utrata masy ciała Kulawizna, zaburzenia ze strony układu mięśniowo-szkieletowego Zapalenie skóry, świąd
----------------------------------------------------	------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

	Obniżona wartość hematokrytu, hipoalbuminemia, podwyższony poziom aminotransferazy alaninowej (ALT), neutropenia, trombocytopenia.
Często (1 do 10 zwierząt/100 leczonych zwierząt):	<p>Poważne:</p> <p>Anoreksja, odwodnienie, gorączka, utrata masy ciała, posocznica, letarg</p> <p>Biegunka, wymioty, krew w kale, krwawe biegunki, krwawienie z przewodu pokarmowego, owrzodzenia dwunastnicy, nudności</p> <p>Martwica skóry</p> <p>Obniżona wartość hematokrytu, podwyższony poziom aminotransferazy alaninowej (ALT)</p> <p>Łagodne do umiarkowanych:</p> <p>Umiejscowiony ból, uogólniony ból, polidypsja, gorączka</p> <p>Odbarwienie nosa, zmiana zabarwienia sierści, wyłysienia</p> <p>Nudności, wzdęcia</p> <p>Przyspieszone oddechy</p> <p>Infekcja układu moczowego</p> <p>Zwiększony poziom bilirubiny, zwiększony poziom kreatyniny</p>
Niezbyt często (1 do 10 zwierząt/1 000 leczonych zwierząt):	<p>Poważne:</p> <p>Kulawizna, zaburzenia ze strony układu mięśniowo-szkieletowego</p> <p>Wstrząs krążeniowy</p>

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

- Były dwa przypadki śmiertelne najprawdopodobniej związane z leczeniem. U jednego psa stwierdzono sekcynie zakrzepicę naczyniową z rozsianą koagulacją wewnątrznaczyniową (DIC) i zapaleniem trzustki. Drugi pies padł z powodu perforacji żołądka.
- Były dwa kolejne przypadki śmiertelne, jednakże nie potwierdzono związku z leczeniem.
- U dwóch psów obserwowano krwawienie z nosa niezwiązane z trombocytopenią. U innego psa obserwowano krwawienie z nosa wraz z jednoczesną rozsianą koagulacją wewnątrznaczyniową
- Trzy psy wykazywały napadowo-podobną aktywność; jednakże nie można potwierdzić związku z leczeniem.

Zgłaszanie zdarzeń niepożądanych jest istotne, ponieważ umożliwia ciągle monitorowanie bezpieczeństwa stosowania weterynaryjnego produktu leczniczego. Zgłoszenia najlepiej przesłać za pośrednictwem lekarza weterynarii do właściwych organów krajowych lub do podmiotu odpowiedzialnego lub jego lokalnego przedstawiciela za pośrednictwem krajowego systemu zgłaszania. Właściwe dane kontaktowe znajdują się w ulotce informacyjnej.

### 3.7 Stosowanie w ciąży, podczas laktacji lub w okresie nieśności

Nie stosować u ciężarnych samic lub będących w okresie laktacji oraz u psów przeznaczonych na cele hodowlane (patrz punkt 3.3). Inne substancje należące do przeciwnacznicotwórczej 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.

### 3.8 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.

### 3.9 Droga podania i dawkowanie

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 sześć tygodni, a następnie co sześć 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	<b>1</b>			<b>plus</b>	<b>3</b>
50,0 – 51,5			<b>1</b>	<b>plus</b>	<b>3</b>
51,6 – 53,8	<b>2</b>			<b>plus</b>	<b>3</b>
53,9 – 58,4			<b>2</b>	<b>plus</b>	<b>3</b>
58,5 – 63,0*					<b>4</b>

\* 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 zdarzeniom 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 tabela Dostosowanie dawki w punkcie 3.5)

### **3.10 Objawy przedawkowania (oraz sposób postępowania przy udzielaniu natychmiastowej pomocy i odtrutki, w stosownych przypadkach)**

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 zdarzenia niepożądane, dlatego też nie można było ustalić wartości NOAEL.

W grupie psów otrzymujących codzienną dawkę 6 mg/kg obserwowano najwięcej zdarzeń 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 zdarzeń 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 3.4, 3.5 i 3.9.

### **3.11 Szczególne ograniczenia dotyczące stosowania i specjalne warunki stosowania, w tym ograniczenia dotyczące stosowania przeciwdrobnoustrojowych i przeciw pasożytniczych weterynaryjnych produktów leczniczych w celu ograniczenia ryzyka rozwoju oporności**

Nie dotyczy.

### **3.12 Okresy karencji**

Nie dotyczy.

## **4. DANE FARMAKOLOGICZNE**

### **4.1 Kod ATCvet: QL01EX90**



## 4.2 Dane 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 śródbłónka 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 śródbłónka 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 niezaślepioną 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.

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

## 5. DANE FARMACEUTYCZNE

### 5.1 Główne niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

## **5.2 Okres ważności**

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

## **5.3 Specjalne środki ostrożności przy przechowywaniu**

Brak specjalnych środków ostrożności dotyczących przechowywania.

## **5.4 Rodzaj i skład opakowania bezpośredniego**

Pudełko tekturowe zawierające 20 tabletek powlekanych w 4 blistrach aluminium-PCV zabezpieczonych przed dziećmi. Każdy blister zawiera 5 tabletek powlekanych.

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

## **5.5 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania niezużytych weterynaryjnych produktów leczniczych lub pochodzących z nich odpadów**

Leków nie należy usuwać do kanalizacji ani wyrzucać do śmieci.

Należy skorzystać z krajowego systemu odbioru odpadów w celu usunięcia niewykorzystanego weterynaryjnego produktu leczniczego lub materiałów odpadowych pochodzących z jego zastosowania w sposób zgodny z obowiązującymi przepisami oraz krajowymi systemami odbioru odpadów dotyczącymi danego weterynaryjnego produktu leczniczego.

## **6. NAZWA PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

Zoetis Belgium

## **7. 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)

## **8. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu 23/09/2009

## **9. DATA OSTATNIEJ AKTUALIZACJI CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO WETERYNARYJNEGO**

## **10. KLASYFIKACJA WETERYNARYJNYCH PRODUKTÓW LECZNICZYCH**

Wydawany na receptę weterynaryjną.

Szczegółowe informacje dotyczące powyższego weterynaryjnego produktu leczniczego są dostępne w unijnej bazie danych produktów (<https://medicines.health.europa.eu/veterinary>).

## **ANEKS II**

### **INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOPUSZCZENIA DO OBROTU**

Brak.

### **ANEKS III**

## **OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ I ULOTKA INFORMACYJNA**

## **A. OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ**

**INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIU ZEWNĘTRZNYM**

**PUDEŁKO TEKTUROWE/TABLETKI**

**1. NAZWA WETERYNARYJNEGO PRODUKTU LECZNICZEGO**

Palladia 10 mg tabletki powlekane  
Palladia 15 mg tabletki powlekane  
Palladia 50 mg tabletki powlekane

**2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNYCH**

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

**3. WIELKOŚĆ OPAKOWANIA**

20 tabletek powlekanych.

**4. DOCELOWE GATUNKI ZWIERZĄT**

Psy.



**5. WSKAZANIA LECZNICZE**

**6. DROGI PODANIA**

Podanie doustne.

**7. OKRESY KARENCCI**

**8. TERMIN WAŻNOŚCI SERII**

Exp. {mm/rrrr}

**9. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI PODCZAS PRZECHOWYWANIA**

**10. NAPIS „PRZED UŻYCIEM NALEŻY PRZECZYTAĆ ULOTKĘ.”**

Przed użyciem należy przeczytać ulotkę.

**11. NAPIS „WYŁĄCZNIE DLA ZWIERZĄT”**

Wyłącznie dla zwierząt.

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

Przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

**13. NAZWA PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

Zoetis Belgium

**14. NUMERY POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

EU/2/09/100/001

EU/2/09/100/002

EU/2/09/100/003

**15. NUMER SERII**

Lot {numer}

**MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA MAŁYCH OPAKOWANIACH  
BEZPOŚREDNICH**

**Alu-PVC/BLISTRY**

**1. NAZWA WETERYNARYJNEGO PRODUKTU LECZNICZEGO**

Palladia 10 mg

Palladia 15 mg

Palladia 50 mg



**2. SKŁAD ILOŚCIOWY SUBSTANCJI CZYNNYCH**

10 mg tokeranibu

15 mg tokeranibu

50 mg tokeranibu

**3. NUMER SERII**

Lot {numer}

**4. TERMIN WAŻNOŚCI SERII**

Exp. {mm/rrrr}



## **B. ULOTKA INFORMACYJNA**

## ULOTKA INFORMACYJNA

### 1. Nazwa weterynaryjnego produktu leczniczego

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

### 2. Skład

#### Substancja czynna:

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

Palladia ma formę okrągłych, powlekanych 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.

### 3. Docelowe gatunki zwierząt

Psy.

### 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. Specjalne ostrzeżenia

#### Specjalne ostrzeżenia:

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

#### Specjalne środki ostrożności dotyczące bezpiecznego stosowania u docelowych gatunków zwierząt:

Należy dokładnie obserwować psy. Obniżenie dawki i/lub przerwanie dawkowania, może okazać się konieczne w przypadku wystąpienia zdarzeń niepożądanych. Należy dokonywać cotygodniowej oceny terapii przez pierwsze sześć tygodni oraz następnie co sześć tygodni lub w odstępach uznanych przez

lekarza weterynarii jako najodpowiedniejsze. Lekarz weterynarii może pobrać krew lub moczu 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 ślady lub krwawienia
  - ✓ Lub jeśli pies wykazuje niepokojące Cię objawy

Leczenie powinno zostać całkowicie przerwane, jeśli poważne zdarzenia 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.
  - ✓ Blister powinien 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:

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.

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 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 zdarzenia niepożądane.

W grupie psów otrzymujących codzienną dawkę 6 mg/kg obserwowano najwięcej zdarzeń 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 zdarzeń niepożądanych po przedawkowaniu, leczenie powinno zostać przerwane do momentu ustąpienia objawów a następnie wznowione z zastosowaniem zalecanych dawek.

## 7. Zdarzenia niepożądane

Psy:

Bardzo często (> 1 zwierzę/10 leczonych zwierząt):	Łagodne do umiarkowanych: Biegunka, wymioty, krew w kale, krwawa biegunka, krwawienie z przewodu pokarmowego Anoreksja, odwodnienie, letarg, utrata masy ciała Kulawizna, zaburzenia ze strony układu mięśniowo-szkieletowego Zapalenie skóry, świąd (swędzenie) Obniżona wartość hematokrytu (frakcji krwinek czerwonych we krwi), hipoalbuminemia (niski poziom białek we krwi), podwyższony poziom aminotransferazy alaninowej (ALT) (enzymu wątroby), neutropenia (niski poziom białych krwinek), trombocytopenia (niski poziom płytek krwi).
Często (1 do 10 zwierząt/100 leczonych zwierząt):	Poważne: Anoreksja, odwodnienie, gorączka, utrata masy ciała, posocznica (zakażenie krwi), letarg Biegunka, wymioty, krew w kale, krwawe biegunki, krwawienie z przewodu pokarmowego, owrzodzenia dwunastnicy, nudności Martwica skóry (łuszczenie się i odpadanie skóry) Obniżona wartość hematokrytu (frakcji krwinek czerwonych we krwi), podwyższony poziom aminotransferazy alaninowej (ALT) (enzymu wątroby)  Łagodne do umiarkowanych: Umiejęscowiony ból, uogólniony ból, polidypsja (zwiększone pragnienie), gorączka Odbarwienie nosa, zmiana zabarwienia sierści, wyłysienia (utrata włosów) Nudności, wzdęcia Przyspieszone oddechy Infekcja układu moczowego Zwiększony poziom bilirubiny, zwiększony poziom kreatyniny
Niezbyt często (1 do 10 zwierząt/1 000 leczonych zwierząt):	Poważne: Kulawizna, zaburzenia ze strony układu mięśniowo-szkieletowego Wstrząs krążeniowy

Zgłaszanie zdarzeń niepożądanych jest istotne, ponieważ umożliwia ciągłe monitorowanie bezpieczeństwa stosowania weterynaryjnego produktu leczniczego. W razie zaobserwowania zdarzeń niepożądanych, również niewymienionych w ulotce informacyjnej, lub w przypadku podejrzenia braku działania produktu, w pierwszej kolejności poinformuj o tym lekarza weterynarii. Można również zgłosić zdarzenie niepożądane do podmiotu odpowiedzialnego lub lokalnego przedstawiciela podmiotu odpowiedzialnego przy użyciu danych kontaktowych zamieszczonych w końcowej części tej ulotki lub poprzez krajowy system zgłaszania: { dane systemu krajowego }.

## 8. Dawkowanie dla każdego gatunku, drogi i sposób podania

Podanie doustne.

Początkowa dawka to około 3,25 mg/kg masy ciała, podawana co drugi dzień (patrz tabela dawkowania na końcu wydrukowanej ulotki 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 sześć tygodni, a następnie co sześć 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.

## **10. Okresy karencji**

Nie dotyczy.

## **11. Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania**

Przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

Brak specjalnych środków ostrożności dotyczących przechowywania.

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

## **12. Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania**

Leków nie należy usuwać do kanalizacji ani wyrzucać do śmieci.

Należy skorzystać z krajowego systemu odbioru odpadów w celu usunięcia niewykorzystanego weterynaryjnego produktu leczniczego lub materiałów odpadowych pochodzących z jego zastosowania w sposób zgodny z obowiązującymi przepisami oraz właściwymi krajowymi systemami odbioru odpadów. Pomoże to chronić środowisko.

O sposoby usunięcia niepotrzebnych leków zapytaj lekarza weterynarii.

## **13. Klasyfikacja weterynaryjnych produktów leczniczych**

Wydawany na receptę weterynaryjną.

## **14. Numery pozwolenia na dopuszczenie do obrotu i wielkości opakowań**

EU/2/09/100/001-003

Pudełko tekturowe zawierające 20 tabletek powlekanych w czterech blistrach aluminium-PCV zabezpieczonych przed dziećmi. Każdy blister zawiera 5 tabletek powlekanych.

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

## 15. Data ostatniej aktualizacji ulotki informacyjnej

Szczegółowe informacje dotyczące powyższego weterynaryjnego produktu leczniczego są dostępne w unijnej bazie danych produktów (<https://medicines.health.europa.eu/veterinary>).

## 16. Dane kontaktowe

### Podmiot odpowiedzialny:

Zoetis Belgium  
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

### Lokalni przedstawiciele oraz dane kontaktowe do zgłaszania podejrzeń działań niepożądanych:

#### **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

**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)

**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)

**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

**Italia**

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

**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  
Belgija  
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. Inne informacje**

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

- Były dwa przypadki śmiertelne najprawdopodobniej związane z leczeniem. U jednego psa stwierdzono sekcyjnie zakrzepicę naczyń z rozsianą koagulopatią wewnątrznaczyńową (DIC) i zapaleniem trzustki. Drugi pies padł z powodu perforacji żołądka.
- Były dwa kolejne przypadki śmiertelne, jednakże nie potwierdzono związku z leczeniem.
- U dwóch psów obserwowano krwawienie z nosa nie związane z trombocytopenią. U innego psa obserwowano krwawienie z nosa wraz z jednoczesną rozsianą koagulopatią wewnątrznaczyńową.
- Trzy psy wykazywały napadowo-podobną aktywność; jednakże nie można potwierdzić związku z leczeniem.

Należy dokładnie obserwować psy. Obniżenie dawki i/lub przerwanie dawkowania, może okazać się konieczne w przypadku wystąpienia zdarzeń niepożądanych. Należy dokonywać cotygodniowej oceny terapii przez pierwsze sześć 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 sześciomiesięcznych 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 zdarzenia niepożądane powracają lub nie ustępują, bez względu na wdrożone postępowanie wspomagające i zmniejszanie dawki zgodnie z poniższą tabelą.

<b>Dostosowanie dawki na podstawie objawów klinicznych / nieprawidłowości</b>	
<b>Objawy kliniczne / nieprawidłowości</b>	<b>Dostosowanie dawki*</b>
<b>Anoreksja</b>	
< 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
<b>Biegunka</b>	
< 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
<b>Krwawienia z przewodu pokarmowego</b>	
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
<b>Hipoalbuminemia (albuminy)</b>	
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
<b>Neutropenia (ilość neutrofilii)</b>	
> 1000/ $\mu$ l	Utrzymywać dawkę
$\leq$ 1000/ $\mu$ l lub gorączka neutropeniczna lub infekcja	Przerwać leczenie do momentu uzyskania poziomu >1000/ $\mu$ l i powrotu objawów klinicznych do normalnego stanu, następnie zmniejszyć dawkę o 0,5 mg/kg
<b>Anemia (hematokryt)</b>	
> 26%	Utrzymywać dawkę
$\leq$ 26%	Przerwać leczenie do momentu uzyskania poziomu >26%, następnie zmniejszyć dawkę o 0,5 mg/kg
<b>Toksyczność wątrobowa (ALT, AST)</b>	
> 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
<b>Toksyczność nerkowa (kreatynina)</b>	
< 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
<b>Równoległa anemia, azotemia, hypoalbuminemia i hiperfosfatemia</b>	
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.