

**ПРИЛОЖЕНИЕ I**  
**КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА**

## 1. НАИМЕНОВАНИЕ НА ВЕТЕРИНАРНИЯ ЛЕКАРСТВЕН ПРОДУКТ

Palladia 10 mg филмирани таблетки за кучета  
Palladia 15 mg филмирани таблетки за кучета  
Palladia 50 mg филмирани таблетки за кучета

## 2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

### Активни вещества:

Всяка филмирана таблетка съдържа toceranib phosphate, еквивалентен на 10, 15 mg или 50 mg toceranib

### Помощни вещества:

<b>Качествен състав на помощните вещества и другите съставки</b>
<b>Сърцевина на таблетката:</b>
Lactose monohydrate
Cellulose, microcrystalline
Magnesium stearate
Silica, colloidal anhydrous
Crospovidone
<b>Таблетна обвивка:</b>
Macrogol
Titanium dioxide (E171)
Lactose monohydrate
Triacetin
Hypromellose
<b>Palladia 10 mg филмирани таблетки за кучета:</b> Indigo Carmin Lake (E132)
<b>Palladia 15 mg филмирани таблетки за кучета:</b> Sunset Yellow Lake (E110) Iron oxide red (E172)
<b>Palladia 50 mg филмирани таблетки за кучета:</b> Iron oxide red (E172) Talc

Palladia 10 mg: Кръгли, сини таблетки  
Palladia 15 mg: Кръгли, оранжеви таблетки  
Palladia 50 mg: Кръгли, червени таблетки

Върху всяка таблетка е отбелязана концентрацията от едната страна (10, 15 или 50), а обратната страна е гладка.

## 3. КЛИНИЧНА ИНФОРМАЦИЯ

### 3.1 Видове животни, за които е предназначен ВЛП

Кучета.

### 3.2 Показания за употреба за всеки вид животни, за който е предназначен продуктът

Лечение на Patnaik II степен (средна степен) или III (висока степен), рецидивиращи, кожни мастно-клетъчни тумори, които не подлежат на хирургично отстраняване.

### 3.3 Противопоказания

Да не се използва при бременни или лактиращи кучета или кучета, предназначени за разплод. Да не се използва при случаи на свръхчувствителност към активното вещество или към някое от помощните вещества.

Да не се използва при кучета на възраст под 2 години или с телесна маса по-малко от 3 kg.

Да не се използва при кучета с данни за стомашно кървене.

### 3.4 Специални предупреждения

При всички мастно-клетъчни тумори, които могат да се лекуват хирургично, оперативната намеса трябва да бъде първият избор на лечение.

### 3.5 Специални предпазни мерки при употреба

Специални предпазни мерки за безопасна употреба при видовете животни, за които е предназначен ВЛП:

Кучетата трябва да бъдат наблюдавани внимателно. Може да е необходимо редуциране на дозата и/или прекратяване на лечението, за да се избегнат неблагоприятните реакции. Лечението трябва да бъде преразглеждано ежеседмично през първите шест седмици и на всеки шест седмици след това или на подходящ интервал, определен от ветеринарния лекар. Оценката трябва да включва преценка на клиничните признаци, докладвани от собственика.

За правилна употреба на таблицата за определяне на дозата е препоръчително преди започване на лечението да се изследват кръвните, биохимичните показатели и да се извърши анализ на урината, а след това отново приблизително един месец по-късно; след това с приблизително шест седмичен интервал или както е определено от ветеринарния лекар. Периодично проследяване на лабораторните променливи трябва да бъде завършено в контекста на клиничните признаци и състоянието на животните и резултатите от лабораторните изследвания да са налични преди третирането.

Безопасността на Palladia е била определена при кучета с мастно-клетъчни тумори, както следва:

- Абсолютен брой на неутрофили >1500/ $\mu$ l
- Хематокрит >25%
- Брой на тромбоцити >75,000/ $\mu$ l
- ALT или AST <3 X горна граница на нормата
- Билирубин <1,25 X горна граница на нормата
- Креатинин <2,5 mg/dl
- Blood urea nitrogen < 1,5 x горна граница на нормата

Palladia може да предизвика съдова дисфункция, която може да доведе до оток и тромбоемболия, включително и белодробна тромбоемболия. Необходимо е да се прекъсне лечението до нормализиране на клиничните признаци и клинична патология. Преди извършване на операция е необходимо да се преустанови лечението в продължение на поне 3 дни, с цел да се осигури васкуларна хомеостаза.

При наличие на системна мастоцитоза, трябва да се вземат стандартни превантивни мерки (напр. H-1 и H 2-блокери) преди лечението с Palladia, за да се избегне или намали клинично значимата мастно клетъчна дегранулация и последващите потенциално тежки системни неблагоприятни реакции.

При приложението на Palladia могат да се наблюдават диария или стомашно-чревни кръвоизливи, които могат да бъдат тежки и изискват незабавно лечение. Може да е необходимо прекратяване на третирането или намаляване на дозата в зависимост от тежестта на клиничните признаци.

В редки случаи, сериозни и понякога фатални стомашно-чревни усложнения, включително и стомашно-чревна перфорация възникват при кучета, третирани с Palladia (вж. точка 3.6). Ако съществува съмнение за стомашно-чревни язви, независимо дали се дължи на приложението на Palladia или не или мастно-клетъчна туморна дегранулация, е необходимо да се спре приложението на Palladia и да се приложи подходящо лечение.

Toseranib се метаболизира в черния дроб и поради отсъствието на всякакви проучвания за ефектите при бъбречно или чернодробно увреждане, трябва да се използва внимателно при кучета, страдащи от чернодробно заболяване.

Лечението трябва да бъде окончателно прекратено при наличие или повторна проява на тежки неблагоприятни реакции, въпреки подходящата поддържаща терапия и намаляване на дозата, както е описано в таблицата по-долу.

<b>Коригиране на дозата в зависимост от клиничните признаци / Патология</b>	
<b>Клиничните признаци / Патология</b>	<b>Коригиране на дозата *</b>
<b>Анорексия</b>	
<50% прием на храна $\geq$ 2 дни	Прекъсване на лечението и диетична модификация $\pm$ поддържаща терапия до подобряване приема на храна, след което понижаване на дозата с 0,5 mg/kg
<b>Диария</b>	
<4 воднисти изпражнения/ден за < 2 дни или меки изпражнения	Поддържане на дозата и поддържаща терапия
>4 воднисти изпражнения/ден или $\geq$ 2 дни	Прекъсване на лечението до оформяне на изпражненията и поддържаща терапия, след което понижаване на дозата с 0,5 mg/kg
<b>Гастроинтестинални кръвоизливи</b>	
Прясна кръв в изпражненията или черни, лепкави изпражнения за > 2 дни или явни хеморагии или кръвни съсиреци в изпражненията	Прекъсване на лечението и поддържаща терапия до отшумяване на клиничните признаци (кръв във изпражненията), след което понижаване на дозата с 0,5 mg/kg
<b>Хипоалбуминемия (албумин)</b>	
Албумин <1,5 g/dl	Прекъсване на лечението до >1,5 g/dl и изчезване на клиничните признаци, след което понижаване на дозата с 0,5 mg/kg
<b>Неутропения (брой неутрофили)</b>	
>1000/ $\mu$ l	Поддържане на дозата
$\leq$ 1000/ $\mu$ l или треска, свързана с неутропения или инфекция	Прекъсване на лечението до >1000/ $\mu$ l и изчезване на клиничните признаци, след което понижаване на дозата с 0,5 mg/kg
<b>Анемия (хематокрит)</b>	
>26%	Поддържане на дозата
$\leq$ 26%	Прекъсване на лечението до >26%, след което понижаване на дозата с 0,5 mg/kg

<b>Чернодробна токсичност (ALT, AST)</b>	
>1X – 3X над нормалната граница	Поддържане на дозата; прекъсване на лечението с хепатотоксични продукти, ако се прилагат такива
>3X над нормалната граница	Прекъсване на лечението до $\leq 3X$ над нормалната граница, прекъсване на лечението с хепатотоксични продукти, ако се прилагат такива, след което понижаване на дозата с 0,5 mg/kg
<b>Бъбречна токсичност (креатинин)</b>	
<1,25 X над нормалната граница	Поддържане на дозата
$\geq 1,25 X$ над нормалната граница	Прекъсване на лечението до <1,25 X над нормалната граница, след което понижаване на дозата с 0,5 mg/kg
<b>Едновременна анемия, азотемия, хипоалбуминемия и хиперфосфатемия</b>	
Прекъсване на лечението за 1 до 2 седмици до до подобряване на стойностите и албумин >2,5 g/dl, след което понижаване на дозата с 0,5 mg/kg.	

\* Понижение на дозата с 0,5 mg/kg е понижение от 3,25 mg/kg до 2,75 mg/kg или от 2,75 mg/kg до 2,25 mg/kg. Дозата не трябва да бъде <2,2 mg/kg.

#### Специални предпазни мерки за лицата, прилагащи ветеринарния лекарствен продукт на животните:

Palladia може да наруши мъжките и женските репродуктивни функции и ембрио/феталното развитие. Избягвайте контакт на кожата с таблетките, фекалиите, урината и повръщано от третираните кучета. Таблетките трябва да се прилагат цели и не трябва да бъдат счупени или смлени. Ако счупена таблетка е отхвърлена от кучето след дъвчене, тя трябва да се изхвърли. Измийте старателно ръцете си със сапун и вода след работа с продукта или при контакт с повръщано, урина или фекалии от третираните кучета.

Бременните жени не трябва рутинно да прилагат Palladia, трябва да избягват контакт с фекалиите, урината и повръщаното от третираните кучета, както и с натрошени или навлажнени Palladia таблетки.

Поглъщането на Palladia може да бъде вредно за децата. Децата не трябва да влизат в контакт с продукта. Дръжте децата далеч от изпражненията, урината или повръщаното от третираните кучета.

При случайно поглъщане на този ветеринарен лекарствен продукт, може да възникне стомашно-чревен дискомфорт, като например повръщане или диария. При случайно поглъщане, незабавно да се потърси медицински съвет, като на лекаря се предостави листовката или етикета на продукта.

#### Специални предпазни мерки за защита на околната среда:

Не е приложимо.

### **3.6 Неблагоприятни реакции**

Кучета:

Много чести (повече от 1 на 10 третиран животни):	Лека до умерена: Диария, повръщане, кръв в изпражненията, хеморагична диария, кръвоизлив в храносмилателния тракт Анорексия, дехидратация, летаргия, загуба на тегло Куцота, мускулно-скелетно разстройство Дерматит, пруритус Намален хематокрит, хипоалбуминемия, повишена аланин аминотрансфераза (ALT), неутропения, тромбоцитопения
---	---

<p>Чести (1 до 10 на 100 третирани животни):</p>	<p>Тежки: Анорексия, дехидратация, пирексия, загуба на тегло, септицемия, летаргия Диария, повръщане, кръв в изпражненията, хеморагична диария, кръвоизлив в храносмилателния тракт, язва на дванадесетопръстника, гадене Некроза на кожата Намален хематокрит, повишена аланин аминотрансфераза (ALT)</p> <p>Лека до умерена: Локализирана болка, обща болка, полидипсия, пирексия Депигментация на носната повърхност, обезцветяване на козината, алопеция Гадене, метеоризъм тахипнея Инфекция на пикочните пътища Повишен общ билирубин, повишен креатинин</p>
<p>Нечести (1 до 10 на 1 000 третирани животни):</p>	<p>Тежки: Кучота, мускулно-скелетно разстройство Циркулаторен шок</p>

Резултати от клиничното проучване, включващо 151 третирани кучета и кучета, третирани с плацебо показват, че клиничните признаци на заболяването (мастно-клетъчни тумори) и свързани с лечението неблагоприятни реакции са много сходни по характер.

- Наблюдавани са два смъртни случая, които вероятно са свързани с лечението. При едното куче патологичните находки показват съдови тромбози с дисеминирана интраваскуларна коагулопатия (DIC) и панкреатит. Другото куче е починало след перфорация на стомаха.
- Установени са били още два смъртни случая, но връзка с приложеното лечение не може да бъде доказана.
- Две кучета са развили епистаксис, който не е бил свързан с тромбоцитопения. При друго куче е установен епистаксис с едновременна проява на дисеминирана интраваскуларна коагулопатия.
- При три кучета са установени епилептични признаци, но не е установена връзка с приложеното лечение.

Съобщаването на неблагоприятни реакции е важно. Това позволява непрекъснат мониторинг на безопасността на ветеринарния лекарствен продукт. Съобщенията трябва да се изпращат, за предпочитане чрез ветеринарен лекар, или на притежателя на разрешението за търговия или на местния му представител, или на националния компетентен орган чрез националната система за съобщаване. За съответните данни за връзка вижте листовката.

### 3.7 Употреба по време на бременност, лактация или яйценосене

Да не се използва при бременни или лактиращи кучета или кучета, предназначени за разплод (вж. точка 3.3). Останалите представители на анти-ангиогения клас на анти-неопластичните агенти имат способността да увеличават ембрионалната смъртност и феталните аномалии. Поради факта, че ангиогенезата е критичен етап от ембрионалното и феталното развитие, при потискане на ангиогенезата, след приложението на Palladia, е логично да се очаква неблагоприятен ефект върху бременността при кучетата.

### 3.8 Взаимодействие с други ветеринарни лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Не са проведени проучвания за взаимодействие с toceranib. Няма налична информация, свързана с потенциална кръстосана резистентност с други цитостатични продукти.

Тъй като toceranib вероятно се елиминира до голяма степен чрез метаболизъм в черния дроб, трябва да се използва с повишено внимание в комбинация с други лекарства, способни да индуцират или инхибират чернодробните ензими.

Не е известно до каква степен toceranib може да повлияе върху елиминирането на други вещества.

Нестероидните противовъзпалителни средства трябва предпазливо да се използват в комбинация с Palladia, поради увеличаване на риска от гастроинтестинални язви или перфорации.

### 3.9 Начин на приложение и дозировка

За перорално приложение.

Таблетките могат да бъдат прилагани с и без храна.

Препоръчителната първоначална доза е 3,25 mg/kg телесна маса, приложена всеки втори ден (виж таблицата за дозиране за подробности).

Приложената доза трябва да се базира на оценката на ветеринарния лекар, ежеседмично за първите шест седмици и в следствие на всеки шест седмици. Продължителността на лечение зависи от отчетените резултати. Лечението трябва да продължи в случай на устойчиво заболяване или при частичен или цялостен резултат доказващ, че продуктът е задоволително, добре поносим. В случаи на туморна прогресия е слабо вероятно лечението да е успешно и трябва да се преразгледа.

**ТАБЛИЦА ЗА ДОЗИРАНЕ: PALLADIA ТАБЛЕТКИ - 3,25 MG/KG ТЕЛЕСНА МАСА**

Телесна маса на кучетата (kg)	Брой таблетки				
	10 mg (сини)		15 mg (оранжеви)		50 mg (червени)
5,0* – 5,3			1		
5,4 – 6,9	2				
7,0 – 8,4	1	плюс	1		
8,5 – 10,0			2		
10,1 – 11,5	2	плюс	1		
11,6 – 13,0	1	плюс	2		
13,1 – 14,6			3		
14,7 – 16,1					1
16,2 – 17,6	1	плюс	3		
17,7 – 19,2	1			плюс	1
19,3 – 20,7			1	плюс	1
20,8 – 23,0	2			плюс	1
23,1 – 26,9			2	плюс	1
27,0 – 29,9			3	плюс	1
30,0 – 32,3					2
32,4 – 34,6	1			плюс	2
34,7 – 36,1			1	плюс	2
36,2 – 38,4	2			плюс	2
38,5 – 43,0			2	плюс	2

43,1 – 47,6					<b>3</b>
47,7 – 49,9	<b>1</b>			<b>плюс</b>	<b>3</b>
50,0 – 51,5			<b>1</b>	<b>плюс</b>	<b>3</b>
51,6 – 53,8	<b>2</b>			<b>плюс</b>	<b>3</b>
53,9 – 58,4			<b>2</b>	<b>плюс</b>	<b>3</b>
58,5 – 63,0*					<b>4</b>

\* броят на таблетките, необходими за куче под 5,0 kg или над 63 kg телесна маса, трябва да се изчисли въз основа на дозата от 3,25 mg/kg.

#### Коригиране на дозата/намаляване:

За контрол на неблагоприятните реакции, дозата може да бъде намалена до 2,75 mg / kg телесна маса или в следствие на 2,25 mg / kg телесна маса, прилаган на всеки втори ден или лечението да бъде спряно в продължение на до две седмици (Виж таблицата за коригиране на дозата в точка 3.5).

### **3.10 Симптоми на предозиране (и когато е приложимо — процедури на действие при спешни случаи и антидоти)**

Признаците на предозиране са установени при изследванията за определяне на токсичност, проведени със здрави възрастни кучета, порода Бигъл, третиран с доза от 2 mg/kg, 4 mg/kg или 6 mg toceranib/kg веднъж на ден в продължение на 13 последователни седмици без прекъсване. Toseranib добре се понася в доза 2 mg/kg, докато при някои кучета, третиран с доза 4 mg/kg, са установени неблагоприятни реакции и NOAEL не е било определено.

При кучета, третиран с 6 mg/kg през ден са се проявили най-много неблагоприятни реакции, които включват понижена консумация на храна и загуба на тегло. Били са установени спорадични, свързани с дозата признаци - куцане, скованост, слабост и болки в крайниците, които са изчезнали без допълнително лечение. Били са установени и свързани с дозата анемия, неутропения и еозинопения. Две кучета (6 mg/kg) са били евтаназирани на около 3 седмици от третирането, поради свързана с третирането проява на клинична токсичност, започнала с намален прием на храна и кръв в изпражненията, довели до анорексия, загуба на тегло и хематохезия.

Основните прицелни места за проява на токсичност са били храносмилателния канал, костния мозък, половите жлези и мускулноскелетната система.

В случаи на неблагоприятни реакции след предозиране, лечението трябва да се прекъсне до възстановяване и тогава да се възобнови препоръчаната терапевтична доза. Виж т. 3.4, 3.5 и 3.9 за коригиране на дозата.

### **3.11 Специални ограничения за употреба и специални условия за употреба, включително ограничения за употребата на антимикробни и противопаразитни ветеринарни лекарствени продукти, с цел да се ограничи рискът от развитие на резистентност**

Не е приложимо.

### **3.12 Карентни срокове**

Не е приложимо.

## **4. ФАРМАКОЛОГИЧНА ИНФОРМАЦИЯ**

### **4.1 Ветеринарен лекарствен анатомо-терапевтичен код (ATCvet Code): QL01EX90.**



## 4.2 Фармакодинамика

Toseranib е малка молекула, мулти-киназен инхибитор, която притежава директна анти-туморна и анти-ангиогенна активност. Toseranib избирателно инхибира тирозин-киназната активност на някои членове на отделни киназа рецептори от тирозин-киназното (RTK) семейство, някои от които се включват в туморния растеж, патологичната ангиогенеза и метастатичната прогресия на туморите. При биохимични и клетъчни опити е установено, че Toseranib инхибира активността на Flk-1/KDR тирозин-киназата (рецептор на васкуларен ендотелен растежен фактор, VEGFR2), рецептор на растежен фактор, произлизащ от тромбоцитите (PDGFR) и рецептор на фактора на стволовите клетки (c-Kit), както в биохимични, така и в клетъчни анализи. Toseranib упражнява антипролиферативен ефект върху ендотелните клетки *in vitro*. Toseranib предизвиква спиране на клетъчния цикъл и в следствие апоптоза на туморно клетъчните линии, свързани с активирани мутации на отделни киназа-рецептори от тирозин-киназното семейство и рецептор на фактора на стволовите клетки. Растежът на мастно-клетъчните тумори в повечето случаи се ръководи от активна мутация в c-Kit.

Ефикасността и безопасността на Palladia орални таблетки за лечение на мастно-клетъчни тумори е била определена в произволно, плацебо-контролирано клинично изпитване, включващо 151 кучета с Patnaik степен II или III мастно-клетъчни тумори, със или без метастази в регионалните лимфни възли. Проведеното проучване е включвало 6-седмична, закрыта плацебо-контролирана фаза последвана от открита фаза, при която всички кучета, получили Palladia за средна продължителност от 144 дни.

Третираните с Palladia кучета са дали значително по-голям отговор (37,2%) в сравнение с кучета, лекувани с плацебо (7,9%). След 6 седмици от лечението, пълен отговор е бил установен при 8,1% и частичен отговор за 29,1% от кучетата, третирани с Palladia. Установено е било значително предимство на Palladia над плацебо във края на втората фаза от опита за определяне на ефикасност, времето за прогресия на тумора. Медианата ТТР за Palladia лекувани кучета е от 9 до 10 седмици, а за кучетата, лекувани с плацебо е 3 седмици.

Кучетата са реагирани значително по-добре на лечението в сравнение с приложение на плацебо. Както при терения тип c-kit, така и при мутирания c-kit.

## 4.3 Фармакокинетика

При употреба на toseranib в доза от 3,25 mg/kg телесна маса, приложен под формата на перорални таблетки, всеки втори ден за 2 седмици (7 дози), са били отчетени следните фармакокинетични параметри на toseranib в плазмата на здрави кучета, порода Бигъл: полу-живот на елиминиране ( $t_{1/2}$ )  $17,2 \pm 3,9$  часа, време за достигане на максималната плазмена концентрация ( $T_{max}$ ) приблизително  $6,2 \pm 2,6$  часа, максимална плазмена концентрация ( $C_{max}$ ) приблизително  $108 \pm 41$  ng/ml, минимална плазмена концентрация ( $C_{min}$ )  $18,7 \pm 8,3$  ng/ml и площта под кривата плазмена концентрация-време ( $AUC_{0-48}$ )  $2640 \pm 940$  на ng·h/ml. Toseranib се свързва силно с протеините, между 91% и 93%. Абсолютната бионаличност на toseranib, приложен орално в доза от 3,25 mg/kg е определена на 86%.

Установена е линеарна фармакокинетика, независимо от начина на приложение, при доза над 5 mg/kg, прилагана два пъти дневно. При *in vitro* изследвания, метаболизмът на toseranib е бил основно до N-оксид производни при кучета и котки. Няма *in vivo* данни за чернодробния метаболизъм при кучета. Не са наблюдавани плови различия във фармакокинетиката *in vivo*. След перорално приложение на toseranib phosphate, приблизително 92% от приложената доза се екскретира с фекалиите и 7% с урината.

## **5. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ**

### **5.1 Основни несъвместимости**

Не е приложимо.

### **5.2 Срок на годност**

Срок на годност на крайния ветеринарен лекарствен продукт: 3 години.

### **5.3 Специални условия за съхранение**

Този ветеринарен лекарствен продукт не изисква никакви специални условия за съхранение.

### **5.4 Вид и състав на първичната опаковка**

Картонена кутия, която съдържа 20 филмирани таблетки в 4 алуминиево-PVC защитени от деца блистери, всеки блистер съдържа 5 филмирани таблетки.

Palladia филмирани таблетки са налични в концентрации по 10 mg, 15 mg и 50 mg.

### **5.5 Специални мерки за унищожаване на неизползвани продукти или остатъци от тях**

Ветеринарните лекарствени продукти не трябва да бъдат изхвърляни чрез отпадни води или битови отпадъци.

Използвайте програми за връщане при унищожаването на неизползвани ветеринарни лекарствени продукти или остатъци от тях в съответствие с изискванията на местното законодателство и с всички национални системи за събиране, приложими за съответния ветеринарен лекарствен продукт.

## **6. ИМЕ НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА ТЪРГОВИЯ**

Zoetis Belgium

## **7. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА ТЪРГОВИЯ**

EU/2/09/100/001 (10 mg таблетки)

EU/2/09/100/002 (15 mg таблетки)

EU/2/09/100/003 (50 mg таблетки)

## **8. ДАТА НА ПЪРВОТО ИЗДАВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА ТЪРГОВИЯ**

Дата на първото издаване на разрешението за търговия: 23/09/2009

## **9. ДАТА НА ПОСЛЕДНАТА РЕДАКЦИЯ НА КРАТКАТА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА**

## **10. КЛАСИФИКАЦИЯ НА ВЕТЕРИНАРНИТЕ ЛЕКАРСТВЕНИ ПРОДУКТИ**

Да се отпуска само по лекарско предписание.

Подробна информация за този ветеринарен лекарствен продукт може да намерите в базата данни на Съюза относно продуктите (<https://medicines.health.europa.eu/veterinary>).

## **ПРИЛОЖЕНИЕ II**

### **ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ КЪМ РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА ТЪРГОВИЯ**

Няма.

**ПРИЛОЖЕНИЕ III**  
**ЕТИКЕТ И ЛИСТОВКА**

## **А. ЕТИКЕТИ**

**ИНФОРМАЦИЯ, КОЯТО СЕ ИЗПИСВА ВЪРХУ ВЪНШНАТА ОПАКОВКА**

**КАРТОНЕНИ КУТИИ/ТАБЛЕТКИ**

**1. НАИМЕНОВАНИЕ НА ВЕТЕРИНАРНИЯ ЛЕКАРСТВЕН ПРОДУКТ**

Palladia 10 mg филмирани таблетки  
Palladia 15 mg филмирани таблетки  
Palladia 50 mg филмирани таблетки

**2. КОЛИЧЕСТВО НА АКТИВНИТЕ ВЕЩЕСТВА**

Всяка таблетка съдържа 10 mg toceranib (като toceranib phosphate).  
Всяка таблетка съдържа 15 mg toceranib (като toceranib phosphate).  
Всяка таблетка съдържа 50 mg toceranib (като toceranib phosphate).

**3. РАЗМЕР НА ОПАКОВКАТА**

20 филмирани таблетки.

**4. ВИДОВЕ ЖИВОТНИ, ЗА КОИТО Е ПРЕДНАЗНАЧЕН ВЛП**

Кучета.



**5. ТЕРАПЕВТИЧНИ ПОКАЗАНИЯ**

**6. НАЧИНИ НА ПРИЛОЖЕНИЕ**

Перорално приложение.

**7. КАРЕНТНИ СРОКОВЕ**

**8. СРОК НА ГОДНОСТ**

Ехр. {мм/гггг}

**9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ ЗА СЪХРАНЕНИЕ**

**10. НАДПИСЪТ „ПРЕДИ УПОТРЕБА ПРОЧЕТЕТЕ ЛИСТОВКАТА“**

Преди употреба прочетете листовката.

**11. НАДПИСЪТ “САМО ЗА ВЕТЕРИНАРНОМЕДИЦИНСКА УПОТРЕБА”**

Само за ветеринарномедицинска употреба.

**12. НАДПИСЪТ “ДА СЕ СЪХРАНЯВА ДАЛЕЧ ОТ ПОГЛЕДА И НА НЕДОСТЪПНИ ЗА ДЕЦА МЕСТА”**

Да се съхранява далеч от погледа и на недостъпни за деца места.

**13. ИМЕ НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕ ЗА ТЪРГОВИЯ**

Zoetis Belgium

**14. НОМЕРА НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА ТЪРГОВИЯ НА ВЛП**

EU/2/09/100/001

EU/2/09/100/002

EU/2/09/100/003

**15. ПАРТИДЕН НОМЕР**

Lot {number}



**МИНИМУМ ИНФОРМАЦИЯ, КОЯТО ТРЯБВА ДА БЪДЕ ИЗПИСАНА ВЪРХУ МАЛКИ  
ОПАКОВКИ ВЛП, КОИТО СЪДЪРЖАТ ЕДИНИЧНА ДОЗА**

**Alu-PVC/БЛИСТЕРИ**

**1. НАИМЕНОВАНИЕ НА ВЕТЕРИНАРНИЯ ЛЕКАРСТВЕН ПРОДУКТ**

Palladia 10 mg

Palladia 15 mg

Palladia 50 mg



**2. КОЛИЧЕСТВО НА АКТИВНИТЕ ВЕЩЕСТВА**

10 mg toceranib

15 mg toceranib

50 mg toceranib

**3. ПАРТИДЕН НОМЕР**

Lot {number}

**4. СРОК НА ГОДНОСТ**

Exp. {мм/гггг}

## **В. ЛИСТОВКА**

## ЛИСТОВКА

### 1. Наименование на ветеринарния лекарствен продукт

Palladia 10 mg филмирани таблетки за кучета  
Palladia 15 mg филмирани таблетки за кучета  
Palladia 50 mg филмирани таблетки за кучета

### 2. Състав

#### Активни вещества:

Всяка филмирана таблетка съдържа toceranib phosphate, еквивалентен на 10 mg, 15 mg или 50 mg toceranib.

Palladia са кръгли, филмирани таблетки с оцветена филмирана обвивка, за да се сведе до минимум риска от излагане на външни фактори и да се подпомогне правилното идентифициране на концентрацията:

Palladia 10 mg: синя  
Palladia 15 mg: оранжева  
Palladia 50 mg: червена

### 3. Видове животни, за които е предназначен ВЛП

Кучета.

### 4. Показания за употреба

Лечение на Patnaik II степен (средна степен) или III (висока степен), рецидивиращи, кожни мастно-клетъчни тумори, които не подлежат на хирургично отстраняване.

### 5. Противопоказания

Да не се използва при бременни или лактиращи кучета или кучета, предназначени за разплод.  
Да не се използва при случаи на свръхчувствителност към активното вещество или към някое от помощните вещества.

Да не се използва при кучета на възраст под 2 години или с телесна маса по-малко от 3 kg.  
Да не се използва при кучета с данни за стомашно кървене. Вашият ветеринарен лекар ще ви посъветва, ако случаят с Вашето куче е такъв.

### 6. Специални предупреждения

#### Специални предупреждения:

При всички мастно-клетъчни тумори, които могат да се третират хирургично, оперативната намеса трябва да бъде първият избор на лечение.

#### Специални предпазни мерки за безопасна употреба при видовете животни, за които е предназначен ВЛП:

Кучетата трябва да бъдат наблюдавани внимателно. Може да е необходимо редуциране на дозата и/или прекратяване на третирането с цел избягване на неблагоприятните реакции. Лечението трябва да бъде преразглеждано ежеседмично за първите шест седмици и на всеки шест седмици след това или на подходящ интервал, определен от ветеринарния лекар. Може да

се наложи Вашият ветеринарен лекар да вземе проби от кръв и урина от Вашето куче, за да направи тези изследвания.

- Спрете приложението на Palladia незабавно и уведомете Вашия лекар, ако забележите някоя от следните промени във вашето куче:
  - ✓ Отказ от храна
  - ✓ Повръщане или воднисти изпражнения (диария), особено, ако е по-често от два пъти за 24 часа
  - ✓ Катранено черни изпражнения
  - ✓ Светло червена кръв в повърнатото или в изпражненията
  - ✓ Неочаквани рани или кървене
  - ✓ Или, ако вашето куче демонстрира други промени, които ви тревожат

Лечението трябва да бъде окончателно прекратено при наличие или повторна проява на тежки неблагоприятни реакции, въпреки подходящата поддържаща терапия и намаляване на дозата.

#### Специални предпазни мерки, които трябва да вземе лицето, прилагащо ветеринарния лекарствен продукт на животните:

- Децата не трябва да имат достъп до Palladia. Пазете децата далеч от фекалии, урина или отделеното при повръщане от третираните кучета.
- Ако сте бременна, не бива да прилагате рутинно Palladia; ако въпреки това решите да приложите тези таблетки на Вашето куче, трябва да обърнете особено внимание на предпазните мерки, описани по-долу.
- При случайно поглъщане на Palladia (поглъщане или изяждане), от Вас или член на Вашето семейство, незабавно да се потърси медицински съвет. Важно е да предоставите на лекаря копие на тази листовка на продукта. При случайно поглъщане на Palladia, може да почувствате стомашен дискомфорт, включително повръщане и диария.

Следните процедури на работа с продукта ще помогнат за намаляване на риска от излагане на действието на активното вещество на продукта Palladia за Вас и останалите членове на Вашето семейство:

- Всеки от Вашето семейство, който прилага Palladia на Вашето куче трябва винаги да измива ръцете си след работа с продукта.
- При прилагане на таблетките:
  - ✓ Таблетките да не се разделят или чупят.
  - ✓ Palladia таблетки трябва да бъдат приложени на Вашето куче незабавно след изваждане от блистера и да не се оставят без надзор, където могат да бъдат достигнати/погълнати от деца.
  - ✓ Блистерът винаги трябва да се връща обратно в картонената кутия след изваждане на таблетка или таблетки.
  - ✓ Ако Palladia таблетки се “скрият” във храната, уверете се, че Вашето куче е изяло съответната доза. Това ще намали риска от излагане на деца или членове на Вашето семейство на действието на Palladia.

#### Бременност, лактация и заплодяемост:

Да не се използва при бременни или лактиращи кучета или кучета, предназначени за разплод (виж точка 5). Останалите представители на анти-ангиогенния клас на анти-неопластичните агенти имат способността да увеличават ембрионалната смъртност и феталните аномалии. Поради факта, че ангиогенезата е критичен етап от ембрионалното и феталното развитие, при подтискане на ангиогенезата, след приложението на Palladia, е логично да се очаква неблагоприятен ефект върху бременността при кучетата.

#### Взаимодействие с други ветеринарни лекарствени продукти и други форми на взаимодействие:

Някои ветеринарни лекарствени продукти не трябва да се прилагат на кучето Ви по време на лечението, тъй като заедно те могат да причинят сериозни неблагоприятни реакции. Уведомете

Вашият ветеринарен лекар за всички медикаменти, които възнамерявате да приложите на кучето си, включително и тези, които се отпускат без рецепта.

Не са проведени проучвания за взаимодействие с toceranib. Няма налична информация, свързана с потенциална кръстосана резистентност с други цитостатични продукти.

Тъй като toceranib вероятно се елиминира до голяма степен чрез метаболизъм в черния дроб, трябва да се използва с повишено внимание в комбинация с други лекарства, способни да индуцират или инхибират чернодробните ензими.

Не е известно до каква степен toceranib може да повлияе върху елиминирането на други вещества.

Нестероидните противовъзпалителни средства трябва предпазливо да се използват в комбинация с Palladia, поради увеличаване на риска от гастроинтестинални язви или перфорации.

#### Предозиране:

Признаците на предозиране са установени при изследванията за определяне на токсичност, проведени със здрави възрастни кучета, порода Бигъл, третирани с доза от 2 mg/kg, 4 mg/kg или 6 mg toceranib/kg веднъж на ден в продължение на 13 последователни седмици без прекъсване. Toseranib добре се понася в доза 2 mg/kg, докато при някои кучета, третирани с доза 4 mg/kg, са установени неблагоприятни реакции.

При кучета, третирани с 6 mg/kg през ден са се проявили най-много неблагоприятни ефекти, които включват понижена консумация на храна и загуба на тегло. Били са установени спорадични, свързани с дозата признаци - куцане, скованост, слабост и болки в крайниците, които са изчезнали без допълнително лечение. Били са установени и свързани с дозата анемия, неутропения и еозинопения. Две кучета (6 mg/kg) са били евтаназирани на около 3 седмици от третирането, поради свързана с третирането проява на клинична токсичност, започнала с намален прием на храна и кръв в изпражненията, довели до анорексия, загуба на тегло и хематохезия.

Основните прицелни места за проява на токсичност са били храносмилателния канал, костния мозък, половите жлези и мускулноскелетната система.

В случаи на неблагоприятни реакции след предозиране, лечението трябва да се прекъсне до възстановяване и тогава да се възобнови препоръчаната терапевтична доза.

## 7. Неблагоприятни реакции

Кучета:

Много чести (повече от 1 на 10 третиращи животни):	Лека до умерена: Диария, повръщане, кръв в изпражненията, хеморагична (кървава) диария, кръвоизлив в храносмилателния тракт Анорексия, дехидратация, летаргия, загуба на тегло Куцота, мускулно-скелетно разстройство Дерматит (възпаление на кожата), пруритус (сърбеж) Намален хематокрит (фракция на червените кръвни клетки в кръвта), хипоалбуминемия (ниски нива на протеин в кръвта), повишена аланин аминотрансфераза (ALT) (чернодробен ензим), неутропения (ниски нива на белите кръвни клетки), тромбоцитопения (ниски нива на тромбоцитите)
Чести (1 до 10 на 100 третиращи животни):	Тежки: Анорексия, дехидратация, пирексия (треска), загуба на тегло, септицемия (отравяне на кръвта), летаргия Диария, повръщане, кръв в изпражненията, хеморагична (кървава) диария, кръвоизлив в храносмилателния тракт, язва на дванадесетопръстника, гадене Некроза на кожата (лющене и отлепване на кожата) Намален хематокрит (фракция на червените кръвни клетки в кръвта), повишена аланин аминотрансфераза (ALT) (чернодробен ензим) Лека до умерена: Локализирана болка, обща болка, полидипсия (повишена жажда), пирексия (треска) Депигментация на носната повърхност, обезцветяване на козината, алоpecia (загуба на окосмяване) Гадене, метеоризъм Тахипнея (бързо дишане) Инфекция на пикочните пътища Повишен общ билирубин, повишен креатинин
Нечести (1 до 10 на 1 000 третиращи животни):	Тежки: Куцота, мускулно-скелетно разстройство Циркулаторен шок

Съобщаването на неблагоприятни реакции е важно. Това позволява непрекъснат мониторинг на безопасността на продукта. Ако забележите някакви неблагоприятни реакции, включително и такива, които не са описани в тази листовка или мислите, че ветеринарния лекарствен продукт не действа, свържете се първо с Вашия ветеринарен лекар. Можете също да съобщавате неблагоприятни реакции на притежателя на разрешението за търговия или местния представител на притежателя на разрешението за търговия, като използвате данните за контакт в края на тази листовка или чрез Вашата национална система за съобщаване: {подробности за националната система}

## 8. Дозировка за всеки вид животно, начини и метод на приложение

За перорално приложение.

Първоначална доза е приблизително 3,25 mg/kg телесна маса, приложена всеки втори ден (за подробности вижте таблицата за дозиране в края на отпечатаната листовка).

Броят на таблетките, предназначени за кучето Ви, може да бъде коригиран от Вашия ветеринарен лекар за избягване на неблагоприятни реакции. Следователно, прилаганата доза трябва да е тази, определена от Вашия ветеринарен лекар, дори ако тя се различава от таблицата за дозиране.

Приложената доза трябва да се базира на оценката на ветеринарния лекар, ежеседмично за първите шест седмици и в следствие на всеки шест седмици.

Продължителността на лечение зависи от отчетените резултати. Лечението трябва да продължи в случай на устойчиво заболяване или при частичен или цялостен резултат, доказващ, че продуктът е задоволително, добре поносим. В случаи на туморна прогресия, лечението трябва да се преразгледа, тъй като вероятно не е успешно.

### ТАБЛИЦА ЗА ДОЗИРАНЕ: PALLADIA ТАБЛЕТКИ - 3,25 MG/KG ТЕЛЕСНА МАСА

Телесна маса на кучетата (kg)	Брой таблетки			
	10 mg (сини)		15 mg (оранжеви)	50 mg (червени)
5,0* – 5,3			1	
5,4 – 6,9	2			
7,0 – 8,4	1	плюс	1	
8,5 – 10,0			2	
10,1 – 11,5	2	плюс	1	
11,6 – 13,0	1	плюс	2	
13,1 – 14,6			3	
14,7 – 16,1				1
16,2 – 17,6	1	плюс	3	
17,7 – 19,2	1			плюс 1
19,3 – 20,7			1	плюс 1
20,8 – 23,0	2			плюс 1
23,1 – 26,9			2	плюс 1
27,0 – 29,9			3	плюс 1
30,0 – 32,3				2
32,4 – 34,6	1			плюс 2
34,7 – 36,1			1	плюс 2
36,2 – 38,4	2			плюс 2
38,5 – 43,0			2	плюс 2
43,1 – 47,6				3
47,7 – 49,9	1			плюс 3
50,0 – 51,5			1	плюс 3
51,6 – 53,8	2			плюс 3
53,9 – 58,4			2	плюс 3
58,5 – 63,0*				4

\* броят на таблетките, необходими за куче под 5,0 kg или над 63 kg телесна маса, трябва да се изчисли въз основа на доза от 3,25 mg/kg.

## **9. Съвети за правилното прилагане на продукта**

Таблетките могат да се прилагат с или без храна.

Таблетките трябва да се прилагат цели и не трябва да се разделят, чупят или смилат. Ако счупена таблетка е отхвърлена от кучето след дъвчене, тя трябва да се изхвърли. С цел да се постигне правилно дозиране, може да се наложи да се комбинират таблетки с различни концентрации ("цветове"), както е описано в таблицата.

Ако е пропусната една доза, следващата доза трябва да се даде, както е предписано. Да не се увеличава или удвоява дозата. Ако е било приложено повече от предвиденото количество, свържете се с Вашия ветеринарен лекар.

Третираните кучета трябва да бъдат наблюдавани внимателно, за да се гарантира, че всяка таблетка е погълната.

## **10. Карентни срокове**

Не е приложимо.

## **11. Специални условия за съхранение**

Да се съхранява далеч от погледа и на недостъпни за деца места.

Този ветеринарен лекарствен продукт не изисква никакви специални условия за съхранение.

Да не се използва този ветеринарен лекарствен продукт след изтичане срока на годност, посочен върху картонената кутия след "Ехр."

## **12. Специални предпазни мерки при унищожаване**

Ветеринарните лекарствени продукти не трябва да бъдат изхвърляни чрез отпадни води или битови отпадъци.

Използвайте програми за връщане при унищожаването на неизползвани ветеринарни лекарствени продукти или остатъци от тях в съответствие с изискванията на местното законодателство и с всички приложими национални системи за събиране. Тези мерки ще помогнат за опазване на околната среда.

Попитайте Вашия ветеринарен лекар или фармацевт как да унищожите ненужни ветеринарни лекарствени продукти.

## **13. Класификация на ветеринарните лекарствени продукти**

Да се отпуска само по лекарско предписание.



**14. Номера на разрешението за търговия и размери опаковки**

EU/2/09/100/001-003

Картонена кутия, която съдържа 20 филмирани таблетки в 4 алуминиево-PVC защитени от деца блистери, всеки блистер съдържа 5 филмирани таблетки.

Palladia филмирани таблетки са налични в концентрации по 10 mg, 15 mg и 50 mg.

**15. Дата на последната редакция на текста**

Подробна информация за този ветеринарен лекарствен продукт може да намерите в базата данни на Съюза относно продуктите (<https://medicines.health.europa.eu/veterinary>).

**16. Данни за връзка**

Притежател на разрешението за търговия:

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

Производител, отговарящ за освобождаването на партиди:

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

Местни представители и данни за връзка за съобщаване на предполагаеми неблагоприятни реакции:

**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)

**Deutschland**

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

**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

**Malta**

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

**Nederland**

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

**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

**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

**Ελλάδα**

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

**Latvija**

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

**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)

**Sverige**

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

**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. Допълнителна информация****Специална информация за ветеринарния лекар**

Резултати от клиничното проучване, включващо 151 третирани кучета и кучета, третирани с плацебо, показват, че клиничните признаци на заболяването (мастно-клетъчни тумори) и свързаните с лечението неблагоприятни реакции са много сходни по характер.

- Налични са два смъртни случая, които е възможно да са свързани с лечението. При едното куче, патологичните находки показват съдова тромбоза с дисеминирана

интраваскуларна коагулопатия (DIC) и панкреатит. Другото куче е починало след перфорация на стомаха.

- Установени са били още два смъртни случая, но връзка с приложеното лечение не може да бъде доказана.
- При две кучета е бил установен епистаксис, който не е бил свързан с тромбоцитопения. При друго куче е установен епистаксис с едновременна проява на интраваскуларна коагулопатия.
- При три кучета са установени епилептични признаци, но не е установена връзка с приложеното лечение.

Кучетата трябва да бъдат наблюдавани внимателно. Може да е необходимо редуция на дозата и/или прекратяване на лечението, за да се избегнат неблагоприятните реакции. Лечението трябва да бъде преразглеждано ежеседмично през първите шест седмици и на всеки шест седмици след това или на подходящ интервал, определен от ветеринарния лекар. Оценката трябва да включва преценка на клиничните признаци, докладвани от собственика.

За правилна употреба на таблицата за определяне на дозата е препоръчително преди започване на лечението да се изследват кръвните, биохимичните показатели и да се извърши анализ на урината, а след това отново приблизително един месец по-късно; след това с приблизително шест седмичен интервал или както е определено от ветеринарния лекар. Периодично проследяване на лабораторните променливи трябва да бъде завършено в контекста на клиничните признаци и състоянието на животните и резултатите от лабораторните изследвания да са налични преди третирането.

Безопасността на Palladia е била определена при кучета с мастно-клетъчни тумори, както следва:

- Абсолютен брой на неутрофили  $>1500/\mu\text{l}$
- Хематокрит  $>25\%$
- Брой на тромбоцити  $>75,000/\mu\text{l}$
- ALT или AST  $<3 \times$  горната нормална граница
- Билирубин  $<1,25 \times$  горната нормална граница
- Креатинин  $<2,5 \text{ mg/dl}$
- Blood urea nitrogen  $< 1,5 \times$  горната нормална граница

Palladia може да предизвика съдова дисфункция, която може да доведе до оток и тромбоемболия, включително и белодробна тромбоемболия. Необходимо е да се прекъсне лечението до нормализиране на клиничните признаци и клинична патология. Преди извършване на операция е необходимо да се преустанови лечението в продължение на поне 3 дни, с цел да се осигури васкуларна хомеостаза.

При наличие на системна мастоцитоза, трябва да се вземат стандартни превантивни мерки (напр. H-1 и H 2-блокери) преди лечението с Palladia, за да се избегне или намали клинично значимата мастно клетъчна дегранулация и последващите потенциално тежки системни неблагоприятни реакции.

При приложението на Palladia могат да се наблюдават диария или стомашно-чревни кръвоизливи, които могат да бъдат тежки и изискват незабавно лечение. Може да е необходимо прекратяване на третирането или намаляване на дозата в зависимост от тежестта на клиничните признаци.

В редки случаи, сериозни и понякога фатални стомашно-чревни усложнения, включително и стомашно-чревни перфорация възникват при кучета, третирани с Palladia. Ако съществува съмнение за стомашно-чревни язви, независимо дали се дължи на приложението на Palladia или не или мастно-клетъчна туморна дегранулация, е необходимо да се спре приложението на Palladia и да се приложи подходящо лечение.

Toseranib се метаболизира в черния дроб и поради отсъствието на всякакви проучвания за ефектите при бъбречно или чернодробно увреждане, трябва да се използва внимателно при кучета, страдащи от чернодробно заболяване.

Лечението трябва да бъде окончателно прекратено при наличие или повторна проява на тежки неблагоприятни реакции, въпреки подходящата поддържаща терапия и намаляване на дозата, както е описано в таблицата по-долу.

<b>Коригиране на дозата в зависимост от клиничните признаци / Патология</b>	
<b>Клиничните признаци / Патология</b>	<b>Коригиране на дозата *</b>
<b>Анорексия</b>	
<50% прием на храна $\geq$ 2 дни	Прекъсване на лечението и диетична модификация $\pm$ поддържаща терапия до подобряване приема на храна, след което понижаване на дозата с 0,5 mg/kg
<b>Диария</b>	
<4 воднисти изпражнения/ден за < 2 дни или меки изпражнения	Поддържане на дозата и поддържаща терапия
>4 воднисти изпражнения/ден или $\geq$ 2 дни	Прекъсване на лечението до оформяне на изпражненията и поддържаща терапия, след което понижаване на дозата с 0,5 mg/kg
<b>Гастроинтестинални кръвоизливи</b>	
Прясна кръв в изпражненията или черни, лепкави изпражнения за > 2 дни или явни хеморагии или кръвни съсиреци в изпражненията	Прекъсване на лечението и поддържаща терапия до отшумяване на клиничните признаци (кръв във изпражненията), след което понижаване на дозата с 0,5 mg/kg
<b>Хипоалбуминемия (албумин)</b>	
Албумин <1,5 g/dl	Прекъсване на лечението до >1,5 g/dl и изчезване на клиничните признаци, след което понижаване на дозата с 0,5 mg/kg
<b>Неутропения (брой неутрофили)</b>	
>1000/ $\mu$ l	Поддържане на дозата
$\leq$ 1000/ $\mu$ l или треска, свързана с неутропения или инфекция	Прекъсване на лечението до >1000/ $\mu$ l и изчезване на клиничните признаци, след което понижаване на дозата с 0,5 mg/kg
<b>Анемия (хематокрит)</b>	
>26%	Поддържане на дозата
$\leq$ 26%	Прекъсване на лечението до >26%, след което понижаване на дозата с 0,5 mg/kg
<b>Чернодробна токсичност (ALT, AST)</b>	
>1X – 3X над нормалната граница	Поддържане на дозата; прекъсване на лечението с хепатотоксични продукти, ако се прилагат такива
>3X над нормалната граница	Прекъсване на лечението до $\leq$ 3X над нормалната граница, прекъсване на лечението с хепатотоксични продукти, ако се прилагат такива, след което понижаване на дозата с 0,5 mg/kg
<b>Бъбречна токсичност (креатинин)</b>	
<1,25 X над нормалната граница	Поддържане на дозата
$\geq$ 1,25 X над нормалната граница	Прекъсване на лечението до <1,25 X над нормалната граница, след което понижаване на дозата с 0,5 mg/kg
<b>Едновременна анемия, азотемия, хипоалбуминемия и хиперфосфатемия</b>	
Прекъсване на лечението за 1 до 2 седмици до до подобряване на стойностите и албумин >2,5 g/dl, след което понижаване на дозата с 0,5 mg/kg.	

\* Понижение на дозата с 0,5 mg/kg е понижение от 3,25 mg/kg до 2,75 mg/kg или от 2,75 mg/kg до 2,25 mg/kg. Дозата не трябва да бъде <2,2 mg/kg.