

LIITE I
VALMISTEYHTEENVETO

1. ELÄINLÄÄKKEEN NIMI

Palladia 10 mg kalvopäällysteiset tabletit koiralle
Palladia 15 mg kalvopäällysteiset tabletit koiralle
Palladia 50 mg kalvopäällysteiset tabletit koiralle

2. LAADULLINEN JA MÄÄRÄLLINEN KOOSTUMUS

Vaikuttava aine:

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää toseranibifosfaattia vastaten 10 mg, 15 mg tai 50 mg toseranibia.

Apuaineet:

Apuaineiden ja muiden ainesosien laadullinen koostumus
Tabletin ydin:
Laktoosimonohydraatti
Selluloosa, mikrokiteinen
Magnesiumstearaatti
Piidioksidi, kolloidinen, vedetön
Krospovidoni
Tabletin päällyste:
Makrogoli
Titaanidioksidi (E171)
Laktoosimonohydraatti
Triasetiini
Hypromelloosi
Palladia 10 g kalvopäällysteinen tabletti: Indigokarmiinilakka (E132)
Palladia 15 g kalvopäällysteinen tabletti: Paraoranssi (E110) Punainen rautaoksidi (E172)
Palladia 50 g kalvopäällysteinen tabletti: Punainen rautaoksidi (E172) Talkki

Palladia 10 mg: pyöreä, sininen tabletti
Palladia 15 mg: pyöreä, oranssi tabletti
Palladia 50 mg: pyöreä, punainen tabletti

Jokaisen tabletin toisella puolella on merkintänä tabletin vahvuus (10, 15 tai 50), toinen puoli on merkitsemätön.

3. KLIINiset TIEDOT

3.1 Kohde-eläinlaji(t)

Koira.

3.2 Käyttöaiheet kohde-eläinlajeittain

Patnaik-luokan II (kohtalainen) tai III (vaikea) uusiutuvien ihon syöttösolukasvainten hoito koiralla, kun kasvaimia ei voida poistaa leikkauksella.

3.3 Vasta-aiheet

Ei saa käyttää tiineille tai imettäville nartuille eikä siitokseen tarkoitetuille koirille.

Ei saa käyttää tapauksissa, joissa esiintyy yliherkkyyttä vaikuttavalle aineelle tai apuaineille.

Ei saa käyttää alle 2 vuoden ikäisten tai alle 3 kg painavien koirien hoitoon.

Ei saa käyttää, jos koiralla on ruoansulatuselimistön verenvuotoa.

3.4 Erityisvaroitukset

Jos syöttösolukasvain voidaan hoitaa leikkauksella, leikkauksen on oltava ensisijainen hoitomuoto.

3.5 Käyttöön liittyvät erityiset varotoimet

Erityiset varotoimet, jotka liittyvät turvalliseen käyttöön kohde-eläinlajilla:

Koiran tilaa on seurattava tarkoin. Annoksen pienentäminen ja/tai hoidon keskeyttäminen saattaa olla tarpeen haittavaikutusten lievittämiseksi. Hoitoa on seurattava viikoittain ensimmäisten kuuden hoitoviikon ajan ja tämän jälkeen kuuden viikon välein tai eläinlääkärin asianmukaiseksi katsomien ajanjaksojen välein. Arviossa tulisi huomioida lemmikin omistajan ilmoittamat kliiniset oireet.

Jotta annosmuutostaulukkoa voidaan soveltaa asianmukaisesti, täydellinen verenkuva, seerumin kemiallinen kuva ja virtsanäyte kehoitetaan analysoimaan ennen hoidon aloittamista ja noin kuukausi hoidon aloittamisen jälkeen sekä tämän jälkeen noin kuuden viikon välein tai eläinlääkärin harkinnan mukaan. Laboratoriokoetuloksia on seurattava säännöllisesti kliinisten oireiden ja eläimen tilan sekä aiempien laboratoriokoetulosten suhteen.

Palladian turvallisuutta on tutkittu koirilla, joilla oli syöttösolukasvain ja seuraavat arvot:

- absoluuttinen neutrofiilimäärä > 1500/mikrolitra
- hematokriitti > 25 %
- trombosyyttimäärä > 75 000/mikrolitra
- ALAT tai ASAT < 3-kertainen viitearvojen ylärajaan nähden
- bilirubiini < 1,25-kertainen viitearvojen ylärajaan nähden
- kreatiniini < 2,5 mg/dl
- veren ureatyppi < 1,5-kertainen viitearvojen ylärajaan nähden

Palladia saattaa aiheuttaa verisuoniston toimintahäiriöitä, mistä voi aiheutua turvotusta ja tromboemboliaa mukaan lukien keuhkotromboemboliaa. Hoito on keskeytettävä, kunnes kliiniset oireet ja kliiniset poikkeavuudet ovat normalisoituneet. Keskeytä hoito vähintään 3 vuorokauden ajaksi ennen leikkausta, jotta verisuonisto on varmasti saavuttanut homeostaasin.

Jos koiralla on systeeminen mastosytoosi, sille on annettava käyttöön vakiintunutta ennakoivaa hoitoa (esim. H1- ja H2-salpaajia) ennen Palladia-hoidon aloittamista, jotta kliinisesti merkitsevä syöttösolujen degranulaatio ja siitä mahdollisesti seuraavat vaikeat systeemiset haittavaikutukset voidaan minimoida.

Palladia-hoitoon on liittynyt ripulia tai maha-suolikanavan verenvuotoa, joka saattaa olla vaikeasteista ja vaatia nopeaa hoitoa. Hoidon keskeyttäminen ja annoksen pienentäminen saattavat olla tarpeen kliinisten oireiden vaikeusasteesta riippuen.

Palladia-hoitoa saaneilla koirilla on esiintynyt harvinaisina tapauksina vakavia ja toisinaan kuolemaan johtaneita maha-suolikanavan komplikaatioita, kuten perforaatioita (ks. kohta 3.6). Jos epäillään maha-suolikanavan haavaumaa riippumatta siitä, liittyykö se hoitoon tai syöttösolukasvaimen degranulaatioon, hoito on lopetettava ja haavauma hoidettava asianmukaisesti.

Toseranibi metaboloituu maksassa, ja koska valmistetta ei ole tutkittu munuaisten tai maksan vajaatoiminnan yhteydessä, sitä on annettava varoen maksasairautta sairastaville koirille.

Hoito on lopetettava kokonaan, jos vaikeat haittavaikutukset uusiutuvat tai eivät häviä huolimatta asianmukaisesta elintoimintoja tukevasta hoidosta ja annoksen pienentämisestä seuraavan taulukon mukaisesti.

Annoksen muuttaminen kliinisten oireiden / poikkeavuuksien perusteella	
Kliiniset oireet/poikkeavuus	Annosmuutos*
Ruokahaluttomuus	
Ruoan kulutus vähentynyt alle puoleen vähintään 2 vuorokauden ajan	Keskeytä hoito ja muuta ruokavaliota ja/tai anna elintoimintoja tukevaa hoitoa, kunnes ruoan kulutus paranee, pienennä sen jälkeen annosta 0,5 mg/kg
Ripuli	
< 4 vetistä ulostetta/vrk alle 2 vrk ajan tai ulosteet pehmeitä	Jatka samalla annoksella ja aloita elimistön toimintaa tukeva hoito
> 4 vetistä ulostetta/vrk tai vähintään 2 vrk ajan	Keskeytä hoito, kunnes ulosteet kiinteytyvät ja aloita elintoimintoja tukeva hoito, pienennä annosta sitten 0,5 mg/kg
Ruoansulatuselimistön verenvuoto	
Ulosteessa tuoretta verta tai ulosteet mustia ja tervamaisia yli 2 vrk ajan tai suoraa verenvuotoa tai ulosteissa verihyytymiä	Keskeytä hoito ja aloita elintoimintoja tukeva hoito, kunnes kaikki ulosteissa esiintyneeseen vereen liittyvät kliiniset oireet ovat hävinneet, pienennä annosta sitten 0,5 mg/kg
Hypoalbuminemia (albumiini)	
Albumiini < 1,5 g/dl	Keskeytä hoito kunnes arvo > 1,5 g/dl ja kliiniset oireet ovat hävinneet, pienennä annosta sitten 0,5 mg/kg
Neutropenia (neutrofiilimäärä)	
> 1000/µl	Jatka aiemmalla annoksella
≤ 1000/µl tai neutropeninen kuume tai infektio	Keskeytä hoito kunnes arvo > 1000/µl ja kliiniset oireet ovat hävinneet, pienennä annosta sitten 0,5 mg/kg
Anemia (hematokriitti)	
> 26 %	Jatka aiemmalla annoksella
≤ 26 %	Keskeytä hoito, kunnes arvo on > 26 %, pienennä annosta sitten 0,5 mg/kg
Maksatoksisuus (ALAT, ASAT)	
> 1-3-kertainen viitearvojen ylärajaan nähden	Jatka aiemmalla annoksella, lopeta mahdollinen maksatoksisten lääkkeiden käyttö
> 3-kertainen viitearvojen ylärajaan nähden	Keskeytä hoito, kunnes arvo on ≤ 3-kertainen viitearvojen ylärajaan nähden, lopeta mahdollinen maksatoksisten lääkkeiden käyttö, pienennä sitten annosta 0,5 mg/kg
Munuaistoksisuus (kreatiniini)	
< 1,25-kertainen viitearvojen ylärajaan nähden	Jatka aiemmalla annoksella
≥ 1,25-kertainen viitearvojen ylärajaan nähden	Keskeytä hoito, kunnes arvo on < 1,25-kertainen viitearvojen ylärajaan nähden, pienennä annosta sitten 0,5 mg/kg
Samanaikainen anemia, atsotemia, hypoalbuminemia ja hyperfosfatemia	
Keskeytä hoito 1–2 viikoksi, kunnes veriarvot ovat parantuneet ja albumiini > 2,5 g/dl, pienennä annosta sitten 0,5 mg/kg	

*Kun annosta pienennetään 0,5 mg/kg, annos 3,25 mg/kg pienennetään annokseen 2,75 mg/kg tai annos 2,75 mg/kg pienennetään annokseen 2,25 mg/kg. Annos ei saa olla pienempi kuin 2,2 mg/kg.

Erityiset varoimenpiteet, joita eläinlääkettä eläimille antavan henkilön on noudatettava:

Valmiste saattaa heikentää miesten ja naisten hedelmällisyyttä sekä alkion ja sikiön kehitystä. Vältä ihokosketusta tabletteihin sekä hoitoa saaneen koiran ulosteisiin, virtsaan ja oksennukseen. Tabletit on annettava kokonaisina eikä niitä saa rikkoa tai jauhaa. Jos koira kieltäytyy nielemästä rikki puremaansa tablettia, tabletti on hävitettävä. Pese kädet huolellisesti vedellä ja saippualla valmisteen käsittelyn jälkeen sekä hoidettujen koirien oksennuksen, virtsan tai ulosteiden hävittämisen jälkeen.

Raskaana olevat naiset eivät saa antaa valmistetta rutiininomaisesti ja heidän on vältettävä kosketusta hoitoa saaneen koiran ulosteisiin, virtsaan ja oksennukseen sekä rikkoutuneisiin tai kostuneisiin tabletteihin.

Valmisteen nieleminen saattaa olla lapselle haitallista. Lapsia ei saa päästää kosketuksiin valmisteen kanssa. Pidä lapset poissa hoitoa saaneen koiran ulosteista, virtsasta tai oksennuksesta.

Jos valmistetta niellään vahingossa, siitä saattaa aiheutua maha-suolikanavan vaivoja, kuten oksentelua tai ripulia. Jos vahingossa nielet valmistetta, käänny välittömästi lääkärin puoleen ja näytä hänelle pakkausseloste tai myyntipäällys.

Erityiset varoitimet, jotka liittyvät ympäristön suojeluun:

Ei oleellinen.

3.6 Haittatapahtumat

Koira:

<p>Hyvin yleinen (> 1 eläin 10 hoidetusta eläimestä):</p>	<p><u>Lievät tai keskivaikeat:</u> Ripuli, oksentelu, veren esiintyminen ulosteissa, verinen ripuli, ruoansulatuselimistön verenvuoto Anoreksia, nestehukka, letargia, painon lasku Ontuminen, tuki- ja liikuntaelimistön häiriöt Ihotulehdus, kutina Pienentynyt hematokriitti, pienentyneet albumiinipitoisuudet, lisääntynyt alaniiniaminotransferaasiaktiiviteetti (ALT), neutropenia, thrombositopenia</p>
<p>Yleinen (1–10 eläintä 100 hoidetusta eläimestä):</p>	<p><u>Vaikea-asteinen:</u> Anoreksia, nestehukka, kuume, painon lasku, septikemia, letargia Ripuli, oksentelu, veren esiintyminen ulosteissa, verinen ripuli, ruoansulatuselimistön verenvuoto, pohjukaissuolihaava, pahoinvointi Ihonekroosi Pienentynyt hematokriitti, lisääntynyt alaniiniaminotransferaasiaktiiviteetti (ALT)</p> <p><u>Lievät tai keskivaikeat:</u> Paikallinen kipu, yleistynyt kipu, runsas juominen, kuume Kuonon depigmentaatio; turkin värimuutos, karvanlähtö Pahoinvointi, ilmavaivat Tihentynyt hengitys</p>

	Virtsatieinfektio Lisääntynyt bilirubiinipitoisuus, lisääntynyt kreatiniinipitoisuus
Melko harvinainen 1–10 eläintä 1 000 hoidetusta eläimestä):	<u>Vaikea-asteinen:</u> Ontuminen, tuki- ja liikuntaelimestön häiriöt Verenkiertosokki

Tulokset kliinisestä kenttätutkimuksesta 151 hoitoa ja lumehoitoa saaneella koiralla osoittivat, että sairauden kliiniset löydökset (syöttösolukasvain) ja hoitoon liittyvät haittavaikutukset ovat luonteeltaan hyvin samankaltaisia.

- Hoitoon liittyi mahdollisesti kaksi kuolemantapausta. Toisella koiralla havaittiin patologisessa tutkimuksessa verisuoneen muodostuneen verihyytymän aiheuttama tukos ja siihen liittyvä DIC-oireyhtymä (yleistynyt suonensisäinen hyytyminen) ja haimatulehdus. Toinen koira kuoli ruoansulatuselimistön perforaation seurauksena.
- Tämän lisäksi oli kaksi muuta kuolemantapausta, joiden syy-yhteyttä hoitoon ei kuitenkaan kyetty varmistamaan.
- Kahdelle koiralle ilmaantui nenäverenvuotoa, joka ei liittynyt trombosytopeniaan. Toiselle tuli samanaikaisesti nenäverenvuodon kanssa DIC-oireyhtymä.
- Kolmella koiralla esiintyi kouristustyyppisiä kohtauksia, joiden syy-yhteyttä hoitoon ei voitu varmistaa.

Haittatapahtumista ilmoittaminen on tärkeää. Se mahdollistaa eläinlääkkeiden turvallisuuden jatkuvan seurannan. Ilmoitukset lähetetään mieluiten eläinlääkärin kautta joko myyntiluvan haltijalle tai sen paikalliselle edustajalle tai kansalliselle toimivaltaiselle viranomaiselle kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta. Lisätietoja yhteystiedoista on pakkausselosteessa.

3.7 Käyttö tiineyden, laktation tai muninnan aikana

Ei saa käyttää nartuille tiineyden eikä imetyksen aikana eikä jalostukseen tarkoitetuille koirille (ks. kohta 3.3).

Muiden tähän antiangiogeenien lääkeryhmään kuuluvien antineoplastisten lääkeaineiden tiedetään lisäävän alkiokuolleisuutta ja sikiön epämuodostumia. Koska angiogeneesi on tärkeä vaihe alkion ja sikiön kehityksessä, valmisteen käytöstä aiheutuvan angiogeneesin estymisen voidaan olettaa johtavan nartun tiineyteen kohdistuviin haittavaikutuksiin.

3.8 Yhteisvaikutukset muiden lääkkeiden kanssa ja muunlaiset yhteisvaikutukset

Toseranibilla ei ole tehty yhteisvaikutustutkimuksia. Mahdollisesta ristiresistenssistä muille solunsalpaajavalmisteille ei ole tietoa.

Koska toseranibi todennäköisesti eliminoituu suuressa määrin maksametabolian kautta, maksaentsyymejä indusoivien tai estävien aineiden samanaikaisessa käytössä on oltava varovainen.

Ei tiedetä, missä määrin toseranibi voi vaikuttaa muiden aineiden eliminaatioon.

Tulehduskipulääkkeitä on käytettävä varoen Palladia-hoidon yhteydessä, koska ne voivat suurentaa ruoansulatuselimistön haavaumien tai perforaation vaaraa.

3.9 Antoreitit ja annostus

Suun kautta.

Tabletit voidaan antaa ruokkimisen yhteydessä tai tyhjään mahaan.

Suosittelun aloitusannos on 3,25 mg toseranibia painokiloa kohden (mg/kg) joka toinen vuorokausi (ks. tarkemmat tiedot annostustaulukosta).

Annostuksen on ensimmäisten 6 viikon ajan perustuttava eläinlääkäriin viikoittain tekemään arvioon ja sen jälkeen 6 viikon välein tehtävään arvioon. Hoidon kesto riippuu hoitovasteesta. Hoitoa on jatkettava, jos tila pysyy vakaana tai hoitoon saadaan osittainen tai täydellinen vaste edellyttäen, että potilas sietää valmisteen riittävän hyvin. Jos kasvain suurenee, hoidosta ei todennäköisesti ole hyötyä ja se on arvioitava uudelleen.

ANNOSTUSTAUUKKO: PALLADIA-TABLETTIEN ANNOSTUS 3,25 MG PAINOKILOA KOHDEN (MG/KG)

Koiran paino (kg)	Tablettien lukumäärä				
	10 mg (sininen)		15 mg (oranssi)		50 mg (punainen)
5,0* – 5,3			1		
5,4 – 6,9	2				
7,0 – 8,4	1	ja	1		
8,5 – 10,0			2		
10,1 – 11,5	2	ja	1		
11,6 – 13,0	1	ja	2		
13,1 – 14,6			3		
14,7 – 16,1					1
16,2 – 17,6	1	ja	3		
17,7 – 19,2	1			ja	1
19,3 – 20,7			1	ja	1
20,8 – 23,0	2			ja	1
23,1 – 26,9			2	ja	1
27,0 – 29,9			3	ja	1
30,0 – 32,3					2
32,4 – 34,6	1			ja	2
34,7 – 36,1			1	ja	2
36,2 – 38,4	2			ja	2
38,5 – 43,0			2	ja	2
43,1 – 47,6					3
47,7 – 49,9	1			ja	3
50,0 – 51,5			1	ja	3
51,6 – 53,8	2			ja	3
53,9 – 58,4			2	ja	3
58,5 – 63,0*					4

* alle 5,0 kg tai yli 63 kg painavan koiran tarvitsema tablettimäärä on laskettava annoksen 3,25 mg/kg perusteella.

Annoksen muuttaminen tai pienentäminen:

Annosta voidaan pienentää haittavaikutusten hallintaan saamiseksi annokseen 2,75 mg/kg tai edelleen annokseen 2,25 mg/kg annettuna joka toinen vuorokausi tai hoito voidaan keskeyttää enintään kahdeksi viikoksi (ks. annosmuutostaulukko kohdassa 3.5).

3.10 Yliannostuksen oireet (sekä tarvittaessa toimenpiteet hätätilanteessa ja vasta-aineet)

Terveillä aikuisilla beagleilla tehdyssä toksisuustutkimuksessa havaittiin merkkejä yliannoksesta, kun koirat saivat toseranibia 2 mg/kg, 4 mg/kg tai 6 mg/kg joka toinen vuorokausi keskeytyksellä 13 peräkkäisen viikon ajan. Koirat sietivät toseranibin hyvin annoksella 2 mg/kg, mutta osalla koirista havaittiin haittavaikutuksia annoksella 4 mg/kg, joten NOEL-arvoa ei voitu osoittaa.

Annostus 6 mg/kg joka toinen vuorokausi aiheutti koirille eniten haittavaikutuksia, joita olivat ruoan kulutuksen väheneminen ja painon lasku. Ajoittainen annosriippuvainen ontuminen, jäykkyys,

heikkous ja raajakipu hävisivät ilman hoitoa. Anemia, neutropenia ja eosinopenia olivat annosriippuvaisia. Kaksi koira (6 mg/kg) lopetettiin noin 3 viikon hoidon jälkeen hoitoon liittyvän kliinisen toksisuuden vuoksi, mikä ilmaantui aluksi syömisestä vähenemisenä ja mustina veriulosteina ja paheni ruokahaluttomuudeksi, painon laskuksi ja ulosteen verisyydeksi.

Toksisuuden pääasiallisia kohde-elimistöjä ovat ruoansulatuskanava, luuydin, sukupuolirauhaset sekä tuki- ja liikuntaelimestö.

Yliannostuksesta aiheutuvien haittavaikutusten yhteydessä hoito on keskeytettävä, kunnes oireet häviävät, minkä jälkeen hoitoa jatketaan suositeltuina hoitoannoksina. Katso ohjeet annosmuutoksista kohdissa 3.4, 3.5 ja 3.9.

3.11 Käyttöä koskevat erityiset rajoitukset ja erityiset käyttöehdot, mukaan lukien mikrobilääkkeiden ja eläimille tarkoitettujen loislääkkeiden käytön rajoitukset resistenssin kehittymisriskin rajoittamiseksi

Ei oleellinen.

3.12 Varoajat

Ei oleellinen.

4. FARMAKOLOGISET TIEDOT

4.1 ATCvet-koodi: QL01EX90

4.2 Farmakodynamiikka

Toseranibi on pienimolekyylinen multikinaasi-inhibiittori, jolla on sekä suoraa antituumoriaktiivisuutta että antiangiogeenistä aktiivisuutta. Toseranibi estää selektiivisesti useiden jakautuneiden kinaasireseptoreiden tyrosiinikinaasiryhmän (RTK) jäsenten tyrosiinikinaasiaktiiviteettiä. Näistä osa on yhteydessä kasvaimen kasvuun, patologiseen angiogeneesiin ja syövän metastaattiseen leviämiseen. Toseranibi estä Flk-1/KDR-tyrosiinikinaasin (endoteelikasvutekijän VEGFR2), verihitulekasvutekijän (PDGFR) ja kantasolutekijäreseptorin (c-Kit) aktiivisuutta sekä biokemiallisissa että solumäärityksissä. Toseranibilla on antiproliferatiivinen vaikutus endoteelisoluihin *in vitro*. Toseranibi saa aikaan solukierron pysähtymisen ja sitä seuraavan apoptoosin kasvainsolulinjoissa, jotka aktivoivat RTK:n irronneen kinaasin, c-Kit-reseptorin, mutaatioita. c-Kit-reseptorin aktivoiva mutaatio edistää usein koiran syöttösolukasvainten kasvua.

Suun kautta otettavien Palladia-tablettien tehoa ja turvallisuutta syöttösolukasvainten hoidossa tutkittiin satunnaistetussa, lumekontrolloidussa, kaksoissokkoutetussa kliinisessä monikeskuskenttätutkimuksessa 151 koiralla, joilla oli Patniak-luokan II tai III uusiutuvia ihon syöttösolukasvaimia. Kasvaimet saattoivat olla levinneet paikallisiin imusolmukkeisiin. Kenttätutkimus koostui 6 viikon mittaisesta kaksoissokkoutetusta lumelääkekontrolloidusta vaiheesta, jota seurasi sokkouttamaton vaihe, jolloin kaikki koirat saivat valmistetta keskimäärin 144 vuorokauden ajan.

Objektiivinen vaste ilmaantui merkitsevästi useammin valmistetta saaneille koirille (37,2 %) verrattuna lumelääkehoitoa saaneisiin koiriin (7,9 %). Kuuden viikon hoidon jälkeen täydellinen vaste havaittiin 8,1 %:lla ja osittainen vaste 29,1 %:lla valmistetta saaneista koirista. Hoidosta saatiin myös merkittävä etu lumehoitoon nähden toissijaisen päätetapahtuman, kasvaimen etenemisen viiveen, suhteen. Mediaaniaika kasvaimen etenemiseen oli Palladia-hoitoa saaneilla koirilla 9–10 viikkoa ja lumelääkettä saaneilla koirilla 3 viikkoa.

Sekä koirat, joilla oli villin tyyppin c-kit-reseptori, että koirat, joilla oli c-kit-reseptorin mutaatio, saivat merkittävästi paremman vasteen hoidosta kuin lumelääkkeestä.

4.3 Farmakokinetiikka

Kun toseranibia annettiin 3,25 mg/kg suun kautta tablettina joka toinen päivä 2 viikon ajan (seitsemän annosta), plasman toseranibipitoisuuksien farmakokineettiset ominaisuudet olivat terveillä beagleillä: eliminaation puoliintumisaika ($t_{1/2}$) $17,2 \pm 3,9$ tuntia, aika plasman huippupitoisuuteen (T_{max}) noin $6,2 \pm 2,6$ tuntia, plasman huippupitoisuus (C_{max}) noin 108 ± 41 ng/ml, plasman pienin pitoisuus (C_{min}) $18,7 \pm 8,3$ ng/ml ja aika-pitoisuuskäyrän alle jäävä alue (AUC_{0-48}) 2640 ± 940 ng·h/ml.

Toseranibi sitoutuu voimakkaasti proteiineihin (sitoutumisprosentti 91–93 %). Toseranibin absoluuttiseksi hyötyosuudeksi annoksella 3,25 mg/kg suun kautta määritettiin 86 %.

Farmakokinetiikan havaittiin olevan lineaarinen annoksilla 5 mg/kg kaksi kertaa vuorokaudessa antoreitistä riippumatta. *In vitro* -tutkimuksessa toseranibi metaboloitui koirilla ja kissoilla pääasiassa N-oksidi johdokseksi. Koirien maksametaboliasta ei ole tietoja *in vivo*. Farmakokinetiikassa ei havaittu *in vivo* sukupuoleen liittyviä eroja. Kun toseranibifosfaattia annettiin suun kautta, noin 92 % annetusta lääkeaineesta erittyi ulosteisiin, ja 7 % erittyi virtsan kautta.

5. FARMASEUTTISET TIEDOT

5.1 Merkittävät yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

5.2 Kesto aika

Avaamattoman pakkauksen kesto aika: 3 vuotta.

5.3 Säilytystä koskevat erityiset varotoimet

Ei erityisiä säilytysohjeita.

5.4 Pakkaustyyppi ja sisäpakkauksen kuvaus

Pahvikotelo, jossa 20 kalvopäällysteistä tablettia, neljässä lapsiturvallisessa alumiini-PVC-läpipainopakkauksessa, joissa jokaisessa 5 kalvopäällysteistä tablettia.

Palladia kalvopäällysteisiä tabletteja on saatavana vahvuuksina 10 mg, 15 mg ja 50 mg.

5.5 Erityiset varotoimet käyttämättömien eläinlääkkeiden tai niistä peräisin olevien jättemateriaalien hävittämiselle

Lääkkeitä ei saa kaataa viemäriin eikä hävittää talousjätteiden mukana.

Eläinlääkkeiden tai niiden käytöstä syntyvien jättemateriaalien hävittämisessä käytetään lääkkeiden paikallisia palauttamisjärjestelyjä sekä kyseessä olevaan eläinlääkkeeseen sovellettavia kansallisia keräysjärjestelmiä.

6. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI

Zoetis Belgium

7. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/2/09/100/001 (10 mg tabletit)

EU/2/09/100/002 (15 mg tabletit)

EU/2/09/100/003 (50 mg tabletit)

8. ENSIMMÄISEN MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Ensimmäisen myyntiluvan myöntämispäivämäärä: 23/09/2009

9. VALMISTEYHTEENVEDON VIIMEISIMMÄN TARKISTUKSEN PÄIVÄMÄÄRÄ

10. ELÄINLÄÄKKEIDEN LUOKITTELU

Eläinlääkemääräys.

Tätä eläinlääkettä koskevaa yksityiskohtaista tietoa on saatavilla unionin valmistetietokannassa (<https://medicines.health.europa.eu/veterinary>).

LIITE II

MYYNTELUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET

Ei ole.

LIITE III

MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT JA PAKKAUSSELOSTE

A. MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT

SEURAAVAT TIEDOT ON OLTAVA ULKOPAKKAUKSESSA

PAHVIKOTELO

1. ELÄINLÄÄKKEEN NIMI

Palladia 10 mg kalvopäällysteiset tabletit
Palladia 15 mg kalvopäällysteiset tabletit
Palladia 50 mg kalvopäällysteiset tabletit

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi tabletti sisältää 10 mg toseranibia (toseranibifosfaattina).
Yksi tabletti sisältää 15 mg toseranibia (toseranibifosfaattina).
Yksi tabletti sisältää 50 mg toseranibia (toseranibifosfaattina).

3. PAKKAUSKOKO

20 kalvopäällysteistä tablettia

4. KOHDE-ELÄINLAJI(T)

Koira.



5. KÄYTTÖAIHEET

6. ANTOREITIT

Suun kautta.

7. VAROAJAT

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

Exp. {KK/VVVV}

9. SÄILYTYSTÄ KOSKEVAT ERITYISET VAROTOIMET

10. MERKINTÄ “LUE PAKKAUSSELOSTE ENNEN KÄYTTÖÄ”

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

11. MERKINTÄ “ELÄIMILLE”

Eläimille.

12. MERKINTÄ “EI LASTEN NÄKYVILLE EIKÄ ULOTTUVILLE”

Ei lasten näkyville eikä ulottuville.

13. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI

Zoetis Belgium

14. MYYNTILUVAN NUMEROT

EU/2/09/100/001

EU/2/09/100/002

EU/2/09/100/003

15. ERÄNUMERO

Lot {numero}

**PIENISSÄ SISÄPAKKAUSYKSIKÖISSÄ ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT
TIEDOT**

Alu-PVC/LÄPIPAINOPAKKAUS

1. ELÄINLÄÄKKEEN NIMI

Palladia 10 mg

Palladia 15 mg

Palladia 50 mg



2. VAIKUTTAVIEN AINEIDEN MÄÄRÄLLISET OMINAISUUDET

10 mg toseranibia

15 mg toseranibia

50 mg toseranibia

3. ERÄNUMERO

Lot {numero}

4. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

Exp. {KK/VVVV}

B. PAKKAUSSELOSTE

PAKKAUSSELOSTE

1. Eläinlääkkeen nimi

Palladia 10 mg kalvopäällysteiset tabletit koiralle
Palladia 15 mg kalvopäällysteiset tabletit koiralle
Palladia 50 mg kalvopäällysteiset tabletit koiralle

2. Koostumus

Vaikuttava aine:

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää toseranibifosfaattia vastaten 10 mg, 15 mg tai 50 mg toseranibia.

Palladia-tabletit ovat kalvopäällysteisiä, pyöreitä tabletteja ja ne on päällystetty värillisellä kalvopäällysteellä altistusriskin minimoimiseksi ja oikean tablettivahvuuden tunnistamisen helpottamiseksi:

Palladia 10 mg: sininen
Palladia 15 mg: oranssi
Palladia 50 mg: punainen

3. Kohde-eläinlaji(t)

Koira.

4. Käyttöaiheet

Patnaik-luokan II (kohtalainen) tai III (vaikea) uusiutuvien ihon syöttösolukasvainten hoito, kun kasvaimia ei voida poistaa leikkauksella.

5. Vasta-aiheet

Ei saa käyttää tiineille tai imettäville nartuille eikä siitokseen tarkoitetuille koirille.
Ei saa käyttää tapauksissa, joissa esiintyy yliherkkyyttä vaikuttavalle aineelle tai apuaineille.
Ei saa käyttää alle 2 vuoden ikäisten tai alle 3 kg painavien koirien hoitoon.
Ei saa käyttää, jos koiralla on mahan verenvuotoa. Eläinlääkärisi antaa tarkempia ohjeita tällaisessa tapauksessa.

6. Erityisvaroitukset

Erityisvaroitukset:

Jos syöttösolukasvain voidaan hoitaa leikkauksella, leikkauksen on oltava ensisijainen hoitomuoto.

Erityiset varotoimet, jotka liittyvät turvalliseen käyttöön kohde-eläinlajeilla:

Koiran tilaa on seurattava tarkoin. Annoksen pienentäminen ja/tai hoidon keskeyttäminen saattaa olla tarpeen haittavaikutusten hoitamiseksi. Hoitoa on seurattava viikoittain ensimmäisten kuuden hoitoviikon ajan ja tämän jälkeen kuuden viikon välein tai eläinlääkäriin asianmukaisesti katsomien ajanjaksojen välein. Eläinlääkäri saattaa katsoa veri- ja virtsanäytteiden ottamisen koiralta tämän hoidon seurannan kannalta tarpeelliseksi.

- Lopeta Palladia-hoito heti ja ota yhteyttä eläinlääkäriin, jos havaitset koiralla jotakin seuraavista:
 - ✓ koira kieltäytyy syömästä
 - ✓ oksentelua tai vetisiä ulosteita (ripulia) etenkin, jos tällaista esiintyy useammin kuin kaksi kertaa vuorokaudessa (24 tunnissa)
 - ✓ mustia, tervamaisia ulosteita
 - ✓ kirkasta, punaista verta oksennuksessa tai ulosteissa
 - ✓ selittämättömiä mustelmia tai verenvuotoa
 - ✓ tai jos koiralla esiintyy muita muutoksia, joista olet huolestunut.

Hoito on lopetettava kokonaan, jos vaikeat haittavaikutukset uusiutuvat tai eivät häviä asianmukaisesta elintoimintoja tukevasta hoidosta ja annoksen pienentämisestä huolimatta.

Erityiset varotoimenpiteet, joita eläinlääkettä eläimille antavan henkilön on noudatettava:

- Lapsia ei saa päästää kosketuksiin valmisteen kanssa. Pidä lapset poissa hoitoa saaneen koiran ulosteista, virtsasta tai oksennuksesta.
- Jos olet raskaana, et saa antaa Palladia-tabletteja rutiiniluonteisesti. Jos sinun on kuitenkin annettava näitä tabletteja koiralle, sinun on oltava erityisen varovainen ja noudatettava seuraavassa kuvattuja käsittelytoimenpiteitä.
- Jos sinä nielet tai joku perheenjäsen nielee vahingossa valmistetta, hakeutukaa heti lääkärinhoitoon. On tärkeää näyttää lääkärille tätä pakkausselostetta. Jos valmistetta niellään vahingossa, siitä saattaa aiheutua mahavaivoja, kuten oksentelua tai ripulia.

Seuraavat käsittelyohjeet auttavat sinua ja perheenjäseniäsi minimoimaan altistuksen valmisteen vaikuttavalle aineelle:

- Kaikkien, jotka antavat tabletteja koiralle, on aina pestävä kädet tablettien käsittelyn jälkeen.
- Kun käsittelet tabletteja:
 - ✓ Älä riko äläkä jauha tabletteja.
 - ✓ Palladia-tabletit on annettava koiralle heti sen jälkeen, kun ne on otettu läpipainopakkauksesta eikä niitä saa jättää paikkaan, josta lapset voivat saada ne käsiinsä tai niellä ne.
 - ✓ Läpipainopakkaus on laitettava aina takaisin pahvikoteloon, kun tabletti tai tabletit on otettu.
 - ✓ Jos tabletti piilotetaan ruokaan, varmista, että koira syö kaiken ruoan. Tämä vähentää vaaraa, että lapset ja muut perheenjäsenet joutuvat vahingossa kosketuksiin tablettien kanssa.

Tiineys, imetys ja hedelmällisyys:

Ei saa käyttää nartuille tiineyden eikä laktation aikana eikä jalostukseen tarkoitetuille koirille (ks. kohta 5). Muiden tähän antiangiogeenien lääkeryhmään kuuluvien antineoplastisten lääkeaineiden tiedetään lisäävän alkiokuolleisuutta ja sikiön epämuodostumia. Koska angiogeneesi on tärkeä vaihe alkion ja sikiön kehityksessä, valmisteen käytöstä aiheutuvan angiogeenin estymisen voidaan olettaa johtavan nartun tiineyteen kohdistuviin haittavaikutuksiin.

Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset:

Koiralle ei saa antaa tämän hoidon aikana tiettyjä lääkkeitä, koska ne saattavat samanaikaisesti käytettynä aiheuttaa vakavia haittavaikutuksia. Kerro eläinlääkärille kaikista lääkkeistä, myös ilman reseptiä saatavista lääkkeistä, joita aiot antaa koiralle.

Toseranibilla ei ole tehty yhteisvaikutustutkimuksia. Mahdollisesta ristiresistenssistä muille solunsalpaajavalmisteille ei ole tietoa.

Koska toseranibi todennäköisesti eliminoituu suuressa määrin maksametabolian kautta, maksaentsyymejä indusoivien tai estävien aineiden samanaikaisessa käytössä on oltava varovainen.

Ei tiedetä, missä määrin toseranibi voi vaikuttaa muiden aineiden eliminaatioon.

Tulehduskipulääkkeitä on käytettävä varoen Palladia-hoidon yhteydessä, koska ne voivat suurentaa ruoansulatuselimistön haavaumien tai perforaation vaaraa.

Yliannostus:

Terveillä aikuisilla beagleillä tehdyssä toksisuustutkimuksessa havaittiin merkkejä yliannoksesta, kun koirat saivat toseranibia 2 mg/kg, 4 mg/kg tai 6 mg/kg joka toinen vuorokausi keskeytyksettä 13 peräkkäisen viikon ajan. Koirat sietivät toseranibin hyvin annoksella 2 mg/kg, mutta osalla koirista havaittiin haittavaikutuksia annoksella 4 mg/kg.

Annostus 6 mg/kg joka toinen vuorokausi aiheutti koirille eniten haittavaikutuksia, joita olivat ruoan kulutuksen väheneminen ja painon lasku. Ajoittainen annosriippuvainen ontuminen, jäykkyys, heikkous ja raajakipu hävisivät ilman hoitoa. Verenvähyys ja valkosolujen niukkuus olivat annosriippuvaisia. Kaksi koiraa (6 mg/kg) lopetettiin noin 3 viikon hoidon jälkeen hoitoon liittyvän kliinisen toksisuuden vuoksi, mikä ilmaantui aluksi syömisen vähenemisenä ja mustina veriulosteina; ja paheni ruokahaluttomuudeksi, painon laskuksi ja ulosteen verisyydeksi.

Toksisuuden pääasiallisia kohde-elimistöjä ovat ruoansulatuskanava, luuydin, sukupuolirauhaset sekä tuki- ja liikuntaelimestö.

Yliannostuksesta aiheutuvien haittavaikutusten yhteydessä hoito on keskeytettävä, kunnes oireet häviävät, minkä jälkeen hoitoa jatketaan suositeltuina hoitoannoksina.

7. Haittapahtumat

Koira:

Hyvin yleinen (> 1 eläin 10 hoidetusta eläimestä):	<u>Lievät tai keskivaikeat:</u> Ripuli, oksentelu, veren esiintyminen ulosteissa, verinen ripuli, ruoansulatuselimistön verenvuoto Ruokahaluttomuus, nestehukka, letargia (väsymys), painon lasku Ontuminen, tuki- ja liikuntaelimestön häiriöt Ihotulehdus, kutina Pienentynyt hematokriitti (punasolujen osuus veressä), pienentyneet albumiinipitoisuudet (proteiinin määrä veressä), lisääntynyt alaniiniaminotransferaasiaktiiviteetti (maksaentsyymi) (ALT), neutropenia (alhainen valkosolutaso) , thrombositopenia (alhainen verihiutaletaso)
Yleinen (1–10 eläintä 100 hoidetusta eläimestä):	<u>Vaikea-asteinen:</u> Ruokahaluttomuus, nestehukka, kuume, painon lasku, septikemia (verenmyrkytys), letargia (väsymys) Ripuli, oksentelu, veren esiintyminen ulosteissa, verinen ripuli, ruoansulatuselimistön verenvuoto, pohjukaissuolihaava, pahoinvointi Ihonekroosi (ihon hilseily ja irtoaminen) Pienentynyt hematokriitti (punasolujen osuus veressä), lisääntynyt alaniiniaminotransferaasiaktiiviteetti (maksaentsyymi) (ALT) <u>Lievät tai keskivaikeat:</u> Paikallinen kipu, yleistynyt kipu, runsas juominen, kuume Kuonon depigmentaatio; turkin värimuutos, karvanlähtö Pahoinvointi, ilmavaivat Tihentynyt hengitys Virtsatieinfektio Lisääntynyt bilirubiinipitoisuus, lisääntynyt kreatiinipitoisuus
Melko harvinainen 1–10 eläintä 1 000 hoidetusta eläimestä):	<u>Vaikea-asteinen:</u> Ontuminen, tuki- ja liikuntaelimestön häiriöt Verenkiertosokki

Haittapahtumista ilmoittaminen on tärkeää. Se mahdollistaa eläinlääkkeen turvallisuuden jatkuvan seurannan. Jos havaitset haittavaikutuksia, myös sellaisia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa, tai olet sitä mieltä, että lääke ei ole tehonnut, ilmoita ensisijaisesti asiasta eläinlääkärillesi. Voit ilmoittaa kaikista haittavaikutuksista myös myyntiluvan haltijalle tai myyntiluvan haltijan paikalliselle edustajalle käyttämällä tämän pakkausselosteen lopussa olevia yhteystietoja tai kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta: {kansallisen järjestelmän yksityiskohdat}.

8. Annostus, antoreitit ja antotavat kohde-eläinlajeittain

Suun kautta.

Aloitusannos on noin 3,25 mg toseranibia painokiloa kohden (mg/kg) joka toinen päivä (ks. tarkemmat tiedot annostustaulukosta painetun pakkausselosteen lopusta).

Eläinlääkäri saattaa muuttaa koiralle annettavien tablettien määrää haittavaikutusten hoitamiseksi. Koiralle annetaan siksi eläinlääkärin määrämä annos, vaikka se poikkeaisi annostustaulukosta.

Annostuksen on perustuttava eläinlääkärin viikoittain tekemään arvioon ensimmäisten kuuden viikon ajan ja sen jälkeen kuuden viikon välein tehtävään arvioon.

Hoidon kesto riippuu hoitovasteesta. Hoitoa on jatkettava, jos tila pysyy vakaana tai hoitoon saadaan osittainen tai täydellinen vaste edellyttäen, että koira sietää valmisteen riittävän hyvin. Jos kasvain suurenee, hoidosta ei todennäköisesti ole hyötyä ja se on arvioitava uudelleen.

ANNOSTUSTAULUKKO: PALLADIA-TABLETTIEN ANNOSTUS 3,25 MG PAINOKILOA KOHDEN (MG/KG)

Koiran paino (kg)	Tablettien lukumäärä			
	10 mg (sininen)		15 mg (oranssi)	50 mg (punainen)
5,0* – 5,3			1	
5,4 – 6,9	2			
7,0 – 8,4	1	ja	1	
8,5 – 10,0			2	
10,1 – 11,5	2	ja	1	
11,6 – 13,0	1	ja	2	
13,1 – 14,6			3	
14,7 – 16,1				1
16,2 – 17,6	1	ja	3	
17,7 – 19,2	1			ja 1
19,3 – 20,7			1	ja 1
20,8 – 23,0	2			ja 1
23,1 – 26,9			2	ja 1
27,0 – 29,9			3	ja 1
30,0 – 32,3				2
32,4 – 34,6	1			ja 2
34,7 – 36,1			1	ja 2
36,2 – 38,4	2			ja 2
38,5 – 43,0			2	ja 2
43,1 – 47,6				3
47,7 – 49,9	1			ja 3
50,0 – 51,5			1	ja 3
51,6 – 53,8	2			ja 3
53,9 – 58,4			2	ja 3
58,5 – 63,0*				4

* alle 5,0 kg tai yli 63 kg painavan koiran tarvitsema tablettimäärä on laskettava annostuksen 3,25 mg/kg perusteella.

9. Annostusohjeet

Tabletit voidaan antaa ruokkimisen yhteydessä tai tyhjään mahaan.

Tabletit on annettava kokonaisina eikä niitä saa jakaa, rikkoa tai jauhaa. Jos koira kieltäytyy nielemästä rikki puremaansa tablettia, tabletti on hävitettävä. Eri tablettivahvuuksien (eriväristen tablettien) yhdistäminen voi olla tarpeen oikean annostuksen toteuttamiseksi edellä esitetyn taulukon mukaisesti.

Jos annos jää ottamatta, seuraava annos annetaan määrätyn hoito-ohjelman mukaisesti. Älä suurena äläkä kaksinkertaista annosta. Jos tabletteja on annettu enemmän kuin eläinlääkäri on määrännyt, ota yhteyttä eläinlääkäriin.

Koira on seurattava tarkoin lääkkeen antamisen jälkeen, jotta voidaan varmistaa sen nielleen kaikki tabletit.

10. Varoajat

Ei oleellinen.

11. Säilytystä koskevat erityiset varotoimet

Ei lasten näkyville eikä ulottuville.

Ei erityisiä säilytysohjeita.

Älä käytä tätä eläinlääkettä viimeisen käyttöpäivämäärän jälkeen, joka on ilmoitettu pahvikotelossa merkinnän Exp. jälkeen.

12. Erityiset varotoimet hävittämiselle

Lääkkeitä ei saa kaataa viemäriin eikä hävittää talousjätteiden mukana.

Eläinlääkkeiden tai niiden käytöstä syntyvien jättemateriaalien hävittämisessä käytetään paikallisia palauttamisjärjestelyjä sekä kyseessä olevaan eläinlääkkeeseen sovellettavia kansallisia keräysjärjestelmiä. Näiden toimenpiteiden avulla voidaan suojella ympäristöä.

Kysy käyttämättömien lääkkeiden hävittämisestä eläinlääkäriltäsi tai apteekista.

13. Eläinlääkkeiden luokittelu

Eläinlääkemääräys.

14. Myyntilupien numerot ja pakkauskoot

EU/2/09/100/001-003

Pahvikotelo, jossa 20 kalvopäällysteistä tablettia, neljässä lapsiturvallisessa alumiini-PVC-läpipainopakkausessa, joissa jokaisessa 5 kalvopäällysteistä tablettia.

Palladia kalvopäällysteisiä tabletteja on saatavana vahvuuksina 10 mg, 15 mg ja 50 mg.

15. Päivämäärä, jolloin pakkausselostetta on viimeksi tarkistettu

{PP.KK.VVVV}

Tätä eläinlääkettä koskevaa yksityiskohtaista tietoa on saatavilla unionin valmistetietokannassa (<https://medicines.health.europa.eu/veterinary>).

16. Yhteystiedot

Myyntiluvan haltija:

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

Erän vapauttamisesta vastaava valmistaja:

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

Paikalliset edustajat ja yhteystiedot epäillyistä haittatapahtumista ilmoittamista varten:

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

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

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

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

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

Ísland

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

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

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 Köpenhamn
Danmark
Tel: +46 (0) 76 760 0677
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. Lisätietoja**Erityistä tietoa eläinlääkärille**

Tulokset kliinisestä kenttätutkimuksesta 151 hoitoa ja lumelääkehoitoa saaneella koiralla osoittivat, että sairauden kliiniset löydökset (syöttösolukasvain) ja hoitoon liittyvät haittavaikutukset ovat luonteeltaan hyvin samankaltaisia.

- Hoitoon liittyi mahdollisesti kaksi kuolemantapausta. Toisella koiralla havaittiin patologisessa tutkimuksessa verisuoneen muodostuneen verihyytymän aiheuttama tukos ja siihen liittyvä DIC-oireyhtymä (yleistynyt suonensisäinen hyytyminen) ja haimatulehdus. Toinen koira kuoli maha-suolikanavan puhkeamisen seurauksena.
- Tämän lisäksi oli kaksi muuta kuolemantapausta, joiden syy-yhteyttä hoitoon ei kuitenkaan kyetty varmistamaan.
- Kahdelle koiralle ilmaantui nenäverenvuotoa, joka ei liittynyt trombosytopeniaan. Toiselle tuli samanaikaisesti nenäverenvuodon kanssa DIC-oireyhtymä.
- Kolmella koiralla esiintyi kouristustyyppisiä kohtauksia, mutta niiden syy-yhteyttä hoitoon ei voitu varmistaa.

Koiran tilaa on seurattava tarkoin. Annoksen pienentäminen ja/tai hoidon keskeyttäminen saattaa olla tarpeen haittavaikutusten hoitamiseksi. Hoitoa on seurattava viikoittain ensimmäisten kuuden hoitoviikon ajan ja tämän jälkeen kuuden viikon välein tai eläinlääkärin asianmukaiseksi katsomien ajanjaksojen välein. Arviossa tulisi huomioida lemmikin omistajan ilmoittamat kliiniset oireet.

Jotta annosmuutostaulukkoa voidaan soveltaa asianmukaisesti, täydellinen verenkuva, seerumin kemiallinen kuva ja virtsanäyte kehoitetaan analysoimaan ennen hoidon aloittamista ja noin kuukausi hoidon aloittamisen jälkeen sekä tämän jälkeen noin kuuden viikon välein tai eläinlääkärin harkinnan mukaan. Laboratoriokoetuloksia on seurattava säännöllisesti kliinisten oireiden ja eläimen tilan sekä aiempien laboratoriokoetulosten suhteen.

Palladian turvallisuutta on tutkittu koirilla, joilla oli syöttösolukasvain ja seuraavat veriarvot:

- absoluuttinen neutrofiilimäärä > 1500/mikrolitra
- hematokriitti > 25 %
- trombosyyttimäärä > 75 000/mikrolitra
- ALAT tai ASAT < 3-kertainen viitearvojen ylärajaan nähden
- bilirubiini < 1,25-kertainen viitearvojen ylärajaan nähden
- kreatiniini < 2,5 mg/dl
- veren ureatyppi < 1,5-kertainen viitearvojen ylärajaan nähden

Valmiste saattaa aiheuttaa verisuoniston toimintahäiriöitä, mistä voi aiheutua turvotusta ja tromboemboliaa mukaan lukien keuhkotromboemboliaa. Hoito on keskeytettävä, kunnes kliiniset oireet ja kliiniset poikkeavuudet ovat normalisoituneet. Keskeytä hoito vähintään 3 vuorokauden ajaksi ennen leikkausta, jotta verisuonisto on varmasti saavuttanut homeostaasin.

Jos koiralla on systeeminen mastosytoosi, sille on annettava käyttöön vakiintunutta ennakoivaa hoitoa (esim. H1- ja H2-salpaajia) ennen Palladia-hoidon aloittamista, jotta kliinisesti merkitsevä syöttösolujen degranulaatio ja siitä mahdollisesti seuraavat vaikeat systeemiset haittavaikutukset voidaan minimoida.

Hoitoon on liittynyt ripulia tai maha-suolikanavan verenvuotoa, joka saattaa olla vaikea-asteista ja vaatia nopeaa hoitoa. Hoidon keskeyttäminen ja annoksen pienentäminen saattavat olla tarpeen kliinisten oireiden vaikeusasteesta riippuen.

Hoitoa saaneilla koirilla on esiintynyt harvinaisina tapauksina vakavia ja toisinaan kuolemaan johtaneita maha-suolikanavan komplikaatioita, kuten perforaatioita. Jos epäillään maha-suoli haavaumaa riippumatta siitä, liittyykö se hoitoon tai syöttösolukasvaimen degranulaatioon, hoito on lopetettava ja haavauma on hoidettava asianmukaisesti.

Toseranibi metaboloituu maksassa, ja koska valmistetta ei ole tutkittu munuaisten tai maksan vajaatoiminnan yhteydessä, sitä on annettava varoen maksasairautta sairastaville koirille.

Hoito on lopetettava kokonaan, jos vaikeat haittavaikutukset uusiutuvat tai eivät häviä huolimatta asianmukaisesta elintoimintoja tukevasta hoidosta ja annoksen pienentämisestä seuraavan taulukon mukaisesti.

Annoksen muuttaminen kliinisten oireiden / poikkeavuuksien perusteella	
Kliiniset oireet/poikkeavuudet	Annosmuutos*
Ruokahaluttomuus	
Ruoan kulutus vähentynyt alle puoleen vähintään 2 vuorokauden ajan	Keskeytä hoito ja muuta ruokavaliota ja/tai anna elintoimintoja tukevaa hoitoa, kunnes ruoan kulutus paranee, pienennä sen jälkeen annosta 0,5 mg/kg
Ripuli	
< 4 vetistä ulostetta/vrk alle 2 vrk ajan tai ulosteet pehmeitä	Jatka samalla annoksella ja aloita elimistön toimintaa tukeva hoito.
> 4 vetistä ulostetta/vrk tai vähintään 2 vrk ajan	Keskeytä hoito, kunnes ulosteet kiinteytyvät ja aloita elintoimintoja tukeva hoito, pienennä annosta sitten 0,5 mg/kg
Mahasuolikanavan verenvuoto	
Ulosteessa tuoretta verta tai ulosteet mustia ja tervamaisia yli 2 vrk ajan tai suoraa verenvuotoa tai ulosteissa verihyytymiä	Keskeytä hoito ja aloita elintoimintoja tukeva hoito, kunnes kaikki ulosteissa esiintyneeseen vereen liittyvät kliiniset oireet ovat hävinneet, pienennä annosta sitten 0,5 mg/kg
Hypoalbuminemia (albumiini)	
Albumiini < 1,5 g/dl	Keskeytä hoito kunnes arvo > 1,5 g/dl ja kliiniset oireet häviävät, pienennä annosta sitten 0,5 mg/kg
Neutropenia (neutrofilimäärä)	
> 1000/μl	Jatka aiemmalla annoksella
≤ 1000/μl tai neutropeeninen kuume tai infektio	Keskeytä hoito kunnes arvo > 1000/μl ja kliiniset oireet ovat hävinneet, pienennä annosta sitten 0,5 mg/kg
Anemia (hematokriitti)	
> 26 %	Jatka aiemmalla annoksella
≤ 26 %	Keskeytä hoito, kunnes arvo on > 26 %, pienennä annosta sitten 0,5 mg/kg
Maksatoksisuus (ALAT, ASAT)	
> 1-3-kertainen viitearvojen ylärajaan nähden	Jatka aiemmalla annoksella, lopeta mahdollinen maksatoksisten lääkkeiden käyttö
> 3-kertainen viitearvojen ylärajaan nähden	Keskeytä hoito, kunnes arvo on ≤ 3-kertainen viitearvojen ylärajaan nähden, lopeta mahdollinen maksatoksisten lääkkeiden käyttö, pienennä sitten annosta 0,5 mg/kg
Munuaistoksisuus (kreatiniini)	
< 1,25-kertainen viitearvojen ylärajaan nähden	Jatka aiemmalla annoksella
≥ 1,25-kertainen viitearvojen ylärajaan nähden	Keskeytä hoito, kunnes arvo on < 1,25-kertainen viitearvojen ylärajaan nähden, pienennä annosta sitten 0,5 mg/kg
Samanaikainen anemia, atsetemia, hypoalbuminemia ja hyperfosfatemia	
Keskeytä hoito 1–2 viikoksi, kunnes veriarvot ovat parantuneet ja albumiini > 2,5 g/dl, pienennä annosta sitten 0,5 mg/kg	

*Kun annosta pienennetään 0,5 mg/kg, annos 3,25 mg/kg pienennetään annokseen 2,75 mg/kg tai annos 2,75 mg/kg pienennetään annokseen 2,25 mg/kg. Annos ei saa olla pienempi kuin 2,2 mg/kg.