

ANEKS I

CHARAKTERYSTYKA WETERYNARYJNEGO PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA WETERYNARYJNEGO PRODUKTU LECZNICZEGO

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

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Substancja czynna:

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

Substancje pomocnicze:

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

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

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

3. DANE KLINICZNE

3.1 Docelowe gatunki zwierząt

Psy.

3.2 Wskazania lecznicze dla każdego z docelowych gatunków zwierząt

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

3.3 Przeciwwskazania

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

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

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

Nie stosować u psów z krwawieniami z przewodu pokarmowego.

3.4 Specjalne ostrzeżenia

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

3.5 Specjalne środki ostrożności dotyczące stosowania

Specjalne środki ostrożności dotyczące bezpiecznego stosowania u docelowych gatunków zwierząt

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

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

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

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

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

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

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

W rzadkich przypadkach obserwowano poważne i czasami śmiertelne powikłania ze strony układu pokarmowego, włączając w to perforację układu pokarmowego u psów leczonych Palladią (patrz punkt 3.6). Jeśli podejrzewane jest owrzodzenie w obrębie układu pokarmowego, bez względu na to czy to w wyniku działania produktu Palladia lub na skutek degranulacji guza komórek tłuszczowych lub innych przyczyn, należy przerwać podawanie produktu Palladia i wdrożyć odpowiednie leczenie.

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

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

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

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

Specjalne środki ostrożności dla osób podających produkt leczniczy weterynaryjny zwierzętom

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

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

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

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

Specjalne środki ostrożności dotyczące ochrony środowiska:

Nie dotyczy.

3.6 Zdarzenia niepożądane

Psy:

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

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

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

Zgłaszanie zdarzeń niepożądanych jest istotne, ponieważ umożliwia ciągle monitorowanie bezpieczeństwa stosowania weterynaryjnego produktu leczniczego. Zgłoszenia najlepiej przesłać za

pośrednictwem lekarza weterynarii do właściwych organów krajowych lub do podmiotu odpowiedzialnego za pośrednictwem krajowego systemu zgłaszania. Właściwe dane kontaktowe znajdują się w ulotce informacyjnej.

3.7 Stosowanie w ciąży, podczas laktacji lub w okresie nieśności

Nie stosować u ciężarnych samic lub będących w okresie laktacji oraz u psów przeznaczonych na cele hodowlane (patrz punkt 3.3). Inne substancje należące do przeciwnaczyniotwórczej klasy produktów przeciwnowotworowych znane są ze zwiększania śmiertelności zarodków oraz powodowania anomalii rozwojowych płodów. W związku z tym, że angiogeneza jest krytycznym elementem dojrzewania zarodka i płodu, zahamowanie angiogenezy mające miejsce po podaniu produktu Palladia, może wywołać efekty niepożądane dla ciąży u suk.

3.8 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

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

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

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

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

3.9 Droga podania i dawkowanie

Podanie doustne.

Tabletki mogą być podawane razem z jedzeniem lub osobno.

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

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

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

Masa ciała psa (kg)	Liczba tabletek			
	10 mg (niebieskie)		15 mg (pomarańczowe)	50 mg (czerwone)
5,0* – 5,3			1	
5,4 – 6,9	2			
7,0 – 8,4	1	plus	1	
8,5 – 10,0			2	
10,1 – 11,5	2	plus	1	
11,6 – 13,0	1	plus	2	
13,1 – 14,6			3	
14,7 – 16,1				1
16,2 – 17,6	1	plus	3	
17,7 – 19,2	1			plus 1
19,3 – 20,7			1	plus 1
20,8 – 23,0	2			plus 1
23,1 – 26,9			2	plus 1
27,0 – 29,9			3	plus 1
30,0 – 32,3				2
32,4 – 34,6	1			plus 2
34,7 – 36,1			1	plus 2
36,2 – 38,4	2			plus 2
38,5 – 43,0			2	plus 2
43,1 – 47,6				3
47,7 – 49,9	1			plus 3
50,0 – 51,5			1	plus 3
51,6 – 53,8	2			plus 3
53,9 – 58,4			2	plus 3
58,5 – 63,0*				4

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

Dostosowanie dawki / zmniejszenie dawki

W celu zapobiegania zdarzeniom niepożądanym dawka może zostać zmniejszona do 2,75 mg/kg masy ciała lub dalej do dawki 2,25 mg/kg podawanej co drugi dzień lub leczenie może zostać przerwane na okres do dwóch tygodni (patrz tabela Dostosowanie dawki w punkcie 3.5)

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

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

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

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

W przypadku wystąpienia zdarzeń niepożądanych po przedawkowaniu, leczenie powinno zostać przerwane do momentu ustąpienia objawów a następnie wznowione z zastosowaniem zalecanych dawek. W celu uzyskania wytycznych odnośnie dostosowania dawki patrz punkty 3.4, 3.5 i 3.9.

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

Nie dotyczy.

3.12 Okresy karencji

Nie dotyczy.

4. DANE FARMAKOLOGICZNE

4.1 Kod ATCvet: QL01EX90

4.2 Dane farmakodynamiczne

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

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

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

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

4.3 Dane farmakokinetyczne

Przy zachowaniu dawkowania tokeranibu w wielkości 3,25 mg tokeranibu/kg masy ciała podawanego doustnie, codziennie przez 2 tygodnie (7 dawek), parametry farmakokinetyczne tokeranibu w osoczu zdrowych psów rasy beagle przedstawiały się następująco: półokres eliminacji ($t_{1/2}$) $17,2 \pm 3,9$ godzin, czas do osiągnięcia maksymalnego stężenia w osoczu (T_{max}) średnio $6,2 \pm 2,6$ godzin, maksymalne stężenie w osoczu (C_{max}) średnio 108 ± 41 ng/ml, minimalne stężenie w osoczu (C_{min}) $18,7 \pm 8,3$ ng/ml i pole pod krzywą stężenia w funkcji czasu (AUC_{0-48}) 2640 ± 940 ng· h/ml.

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

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

5. DANE FARMACEUTYCZNE

5.1 Główne niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

5.2 Okres ważności

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

5.3 Specjalne środki ostrożności przy przechowywaniu

Brak specjalnych środków ostrożności dotyczących przechowywania.

5.4 Rodzaj i skład opakowania bezpośredniego

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

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

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

Leków nie należy usuwać do kanalizacji ani wyrzucać do śmieci.

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

6. NAZWA PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

Zoetis Belgium

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

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

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

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

8. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

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

10. KLASYFIKACJA WETERYNARYJNYCH PRODUKTÓW LECZNICZYCH

Wydawany na receptę weterynaryjną.

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

ANEKS II

INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOPUSZCZENIA DO OBROTU

Brak.

ANEKS III

OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ I ULOTKA INFORMACYJNA

A. OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIU ZEWNĘTRZNYM

PUDEŁKO TEKTUROWE/TABLETKI

1. NAZWA WETERYNARYJNEGO PRODUKTU LECZNICZEGO

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

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNYCH

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

3. WIELKOŚĆ OPAKOWANIA

20 tabletek powlekanych.

4. DOCELOWE GATUNKI ZWIERZĄT

Psy.



5. WSKAZANIA LECZNICZE

6. DROGI PODANIA

Podanie doustne.

7. OKRESY KARENCCI

8. TERMIN WAŻNOŚCI SERII

Exp. {mm/rrrr}

9. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI PODCZAS PRZECHOWYWANIA

10. NAPIS „PRZED UŻYCIEM NALEŻY PRZECZYTAĆ ULOTKĘ.”

Przed użyciem należy przeczytać ulotkę.

11. NAPIS „WYŁĄCZNIE DLA ZWIERZĄT”

Wyłącznie dla zwierząt.

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

Przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

13. NAZWA PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

Zoetis Belgium

14. NUMERY POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/2/09/100/001

EU/2/09/100/002

EU/2/09/100/003

15. NUMER SERII

Lot {numer}

**MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA MAŁYCH OPAKOWANIACH
BEZPOŚREDNICH**

Alu-PVC/BLISTRY

1. NAZWA WETERYNARYJNEGO PRODUKTU LECZNICZEGO

Palladia 10 mg

Palladia 15 mg

Palladia 50 mg



2. SKŁAD ILOŚCIOWY SUBSTANCJI CZYNNYCH

10 mg tokeranibu

15 mg tokeranibu

50 mg tokeranibu

3. NUMER SERII

Lot {numer}

4. TERMIN WAŻNOŚCI SERII

Exp. {mm/rrrr}

B. ULOTKA INFORMACYJNA

ULOTKA INFORMACYJNA

1. Nazwa weterynaryjnego produktu leczniczego

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

2. Skład

Substancja czynna:

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

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

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

3. Docelowe gatunki zwierząt

Psy.

4. Wskazania lecznicze

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

5. Przeciwwskazania

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

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

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

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

6. Specjalne ostrzeżenia

Specjalne ostrzeżenia:

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

Specjalne środki ostrożności dotyczące bezpiecznego stosowania u docelowych gatunków zwierząt:

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

lekarza weterynarii jako najodpowiedniejsze. Lekarz weterynarii może pobrać krew lub moczu od psa w celu dokonania takich kontroli

- Zaprześć podawania produktu Palladia natychmiast i skontaktuj się z lekarzem weterynarii jeśli zauważysz u twojego psa następujące objawy:
 - ✓ Brak przyjmowania pokarmu
 - ✓ Wymioty i wodniste stolce (biegunkę), szczególnie jeśli występują częściej niż 2 razy w ciągu 24 godzin
 - ✓ Czarny, smolisty stolec
 - ✓ Jasno-czerwoną krew w wymiotach lub kale
 - ✓ Niewyjaśnionego pochodzenia ślady lub krwawienia
 - ✓ Lub jeśli pies wykazuje niepokojące Cię objawy

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

Specjalne środki ostrożności dla osób podających produkt leczniczy weterynaryjny zwierzętom:

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

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

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

Ciąża, laktacja lub płodność:

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

Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji:

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

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

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

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

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

Przedawkowanie:

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

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

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

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

7. Zdarzenia niepożądane

Psy:

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

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

8. Dawkowanie dla każdego gatunku, drogi i sposób podania

Podanie doustne.

Początkowa dawka to około 3,25 mg/kg masy ciała, podawana co drugi dzień (patrz tabela dawkowania na końcu wydrukowanej ulotki w celu uzyskania bardziej szczegółowych informacji). Dawka podana psu, może być modyfikowana przez lekarza weterynarii w sytuacjach związanych z wystąpieniem działań niepożądanych i z tego powodu podana dawka powinna być dokładnie taka jak zaleci lekarz weterynarii, nawet jeśli różni się od podanej w tabeli dawkowania

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

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

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

Masa ciała psa (kg)	Liczba tabletek			
	10 mg (niebieskie)		15 mg (pomarańczowe)	50 mg (czerwone)
5,0* – 5,3			1	
5,4 – 6,9	2			
7,0 – 8,4	1	plus	1	
8,5 – 10,0			2	
10,1 – 11,5	2	plus	1	
11,6 – 13,0	1	plus	2	
13,1 – 14,6			3	
14,7 – 16,1				1
16,2 – 17,6	1	plus	3	
17,7 – 19,2	1			plus 1
19,3 – 20,7			1	plus 1
20,8 – 23,0	2			plus 1
23,1 – 26,9			2	plus 1
27,0 – 29,9			3	plus 1
30,0 – 32,3				2
32,4 – 34,6	1			plus 2
34,7 – 36,1			1	plus 2
36,2 – 38,4	2			plus 2
38,5 – 43,0			2	plus 2
43,1 – 47,6				3
47,7 – 49,9	1			plus 3
50,0 – 51,5			1	plus 3
51,6 – 53,8	2			plus 3
53,9 – 58,4			2	plus 3
58,5 – 63,0*				4

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

9. Zalecenia dla prawidłowego podania

Tabletki mogą być podawane razem z jedzeniem lub osobno.

Tabletki należy podawać w całości i nie powinno się ich dzielić ani kruszyć. Jeśli pies nie chce połknąć tabletki, która jest przełamana i którą wcześniej pies trzymał w pysku, należy ją wyrzucić. W celu zapewnienia odpowiedniego dawkowania, może wystąpić konieczność łączenia tabletek o różnej mocy („różnym kolorze”) tak jak to podano w tabeli.

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

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

10. Okresy karencji

Nie dotyczy.

11. Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

Brak specjalnych środków ostrożności dotyczących przechowywania.

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

12. Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania

Leków nie należy usuwać do kanalizacji ani wyrzucać do śmieci.

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

O sposoby usunięcia niepotrzebnych leków zapytaj lekarza weterynarii.

13. Klasyfikacja weterynaryjnych produktów leczniczych

Wydawany na receptę weterynaryjną.

14. Numery pozwolenia na dopuszczenie do obrotu i wielkości opakowań

EU/2/09/100/001-003

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

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

15. Data ostatniej aktualizacji ulotki informacyjnej

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

16. Dane kontaktowe

Podmiot odpowiedzialny oraz dane kontaktowe do zgłaszania podejrzeń zdarzeń niepożądanych:

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

België/Belgique/Belgien
Tél/Tel: +32 (0) 800 99 189
pharmvig-belux@zoetis.com

Република България
Тел: +359 888 51 30 30
zoetisromania@zoetis.com

Česká republika
Tel: +420 257 101 111
infovet.cz@zoetis.com

Danmark
Tlf: +45 70 20 73 05
adr.scandinavia@zoetis.com

Deutschland
Tel: +49 30 2020 0049
tierarzneimittelsicherheit@zoetis.com

Eesti
Tel: +370 610 05088
zoetis.estonia@zoetis.com

Ελλάδα
Τηλ: +30 210 6791900
infoqr@zoetis.com

España
Tel: +34 91 4191900
regulatory.spain@zoetis.com

France
Tél: +33 (0)800 73 00 65
contacteznous@zoetis.com

Hrvatska
Tel: +385 1 6441 462
pv.westernbalkans@zoetis.com

Lietuva
Tel: +370 610 05088
zoetis.lithuania@zoetis.com

Luxembourg/Luxemburg
Tél/Tel: +32 (2) 746 80 11
pharmvig-belux@zoetis.com

Magyarország
Tel.: +36 1 224 5200
hungary.info@zoetis.com

Malta
Tel: +356 21 465 797
info@agrimedltd.com

Nederland
Tel: +31 (0)10 714 0900
pharmvig-nl@zoetis.com

Norge
Tlf: +47 23 29 86 80
adr.scandinavia@zoetis.com

Österreich
Tel: +43 (0)1 2701100 100
tierarzneimittelsicherheit@zoetis.com

Polska
Tel.: +48 22 2234800
pv.poland@zoetis.com

Portugal
Tel: +351 21 042 72 00
zoetis.portugal@zoetis.com

România
Tel: +40785019479
zoetisromania@zoetis.com

Ireland

Tel: +353 (0) 1 256 9800
pvsupportireland@zoetis.com

Ísland

Sími: +354 540 8000
icepharma@icepharma.is

Italia

Tel: +39 06 3366 8111
farmacovigilanza.italia@zoetis.com

Κύπρος

Τηλ: +30 210 6791900
infoqr@zoetis.com

Latvija

Tel: +370 610 05088
zoetis.latvia@zoetis.com

Slovenija

Tel: +385 1 6441 462
pv.westernbalkans@zoetis.com

Slovenská republika

Tel: +420 257 101 111
infovet.cz@zoetis.com

Suomi/Finland

Puh/Tel: +358 10 336 7000
laaketurva@zoetis.com

Sverige

Tel: +46 (0) 76 760 0677
adr.scandinavia@zoetis.com

United Kingdom (Northern Ireland)

Tel: +353 (0) 1 256 9800
pvsupportireland@zoetis.com

Wytwórca odpowiedzialny za zwolnienie serii:

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

17. Inne informacje

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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