

I PIELIKUMS
VETERINĀRO ZĀĻU APRAKSTS

1. VETERINĀRO ZĀĻU NOSAUKUMS

Palladia 10 mg apvalkotās tabletes suņiem
Palladia 15 mg apvalkotās tabletes suņiem
Palladia 50 mg apvalkotās tabletes suņiem

2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

Aktīvā viela:

Katra apvalkotā tablete satur toceraniba fosfātu, kas atbilst 10 mg, 15 mg vai 50 mg toceraniba.

Palīgvielas:

| |
|---|
| Palīgvielu un citu sastāvdaļu kvalitatīvais sastāvs |
| Tabletes kodols: |
| Laktozes monohidrāts |
| Celuloze, mikrokristāliskā |
| Magnija stearāts |
| Silīcija dioksīds, koloidālais, bezūdens |
| Krospovidons |
| Tabletes apvalks: |
| Makrogols |
| Titāna dioksīds (E171) |
| Laktozes monohidrāts |
| Triacetīns |
| Hipromeloze |
| Palladia 10 mg apvalkotās tabletes: Indigo karmīna laka (E132) |
| Palladia 15 mg apvalkotās tabletes: Saulrieta dzeltenā laka (E110) Dzelzs oksīds, sarkanais (E172) |
| Palladia 50 mg apvalkotās tabletes: Dzelzs oksīds, sarkanais (E172) Talks |

Palladia 10 mg: apaļas tabletes zilā krāsā.
Palladia 15 mg: apaļas tabletes oranžā krāsā.
Palladia 50 mg: apaļas tabletes sarkanā krāsā.

Tabletes ir marķētas, norādot zāļu stiprumu (10, 15 vai 50) vienā pusē, otra puse nav marķēta.

3. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

3.1. Mērķsugas

Suņi.

3.2. Lietošanas indikācijas katrai mērķsugai

Neoperējamu Patnaika II (vidēja diferenciacijas pakāpe) vai III (augsta diferenciacijas pakāpe) pakāpes ķirurģiski atkārtojošos ādas tuklo šūnu audzēju ārstēšanai suņiem.

3.3. Kontrindikācijas

Nelietot grūsnām vai laktējošām kucēm vai vaislai paredzētiem suņiem.

Nelietot gadījumos, ja konstatēta pastiprināta jutība pret aktīvo vielu, vai pret jebkuru no palīgvielām.

Nelietot suņiem līdz 2 gadu vecumam vai ar ķermeņa svaru līdz 3 kg.

Nelietot suņiem ar asiņošanu kuņģa-zarnu traktā.

3.4. Īpaši brīdinājumi

Jebkuram tuklo šūnu audzējam, kas ārstējams ķirurģiski, ķirurģiskai operācijai ir jābūt pirmās izvēles ārstēšanas metodei.

3.5. Īpaši piesardzības pasākumi lietošanā

Īpaši piesardzības pasākumi drošai lietošanai mērķsugām:

Suņi rūpīgi jāuzrauga. Lai kontrolētu blakusparādības, var būt nepieciešama devas samazināšana un/vai lietošanas pārtraukšana. Pirmās sešas nedēļas ārstēšana jāpārskata ik pēc nedēļas, pēc tam – ik pēc sešām nedēļām vai pēc veterinārārsta ieskata noteiktiem laika periodiem. Novērtējot jāņem vērā dzīvnieka īpašnieka sniegtā informācija par klīniskajām pazīmēm.

Lai pareizi lietotu devu pielāgošanas tabulu, pirms ārstēšanas uzsākšanas, kā arī apmēram vienu mēnesi pēc ārstēšanas sākuma ieteicams veikt pilnu asins šūnu skaita, seruma ķīmiskās un urīna analīzes; pēc tam ik apmēram pēc sešām nedēļām vai pēc veterinārārsta ieskata noteiktiem intervāliem. Periodiskais laboratorisko izmeklējumu monitorings jāveic kontekstā ar dzīvnieka klīniskajām pazīmēm un stāvokli, kā arī iepriekšējiem laboratoriskajiem izmeklējumiem.

Palladia drošums tika vērtēts tuklo šūnu audzēja gadījumos suņiem ar šādiem raksturlielumiem:

- Absolūtais neitrofilo leukocītu skaits >1500/mikrolitrs
- Hematokrīts >25%
- Trombocītu skaits >75 000/mikrolitrs
- ALAT vai ASAT <3 X virs normas robežas
- Bilirubīns <1,25 X virs normas robežas
- Kreatinīns <2,5 mg/dl
- Urīnvielas slāpekļa saturs asinīs < 1,5x virs normas robežas

Palladia var izraisīt vaskulāru disfunkciju, kas var radīt tūsku un trombemboliju, tostarp plaušu trombemboliju. Ārstēšana jāpārtrauc, līdz normalizējas klīniskās pazīmes un klīniskā patoloģija. Pirms ķirurģiskās operācijas vismaz 3 dienas iepriekš ārstēšana jāpārtrauc, lai nodrošinātu vaskulāro homeostāzi.

Ja ir sistēmiska mastocitoze, pirms Palladia lietošanas sākšanas jāveic standarta preventīva aprūpe (piemēram, H-1 un H-2 blokatori), lai izvairītos vai minimizētu klīniski nozīmīgu tuklo šūnu degranulāciju un sekojošas iespējami smagas sistēmiskas blakusparādības.

Palladia lietošanas rezultātā ir iespējama diareja vai kuņģa-zarnu trakta asiņošana, kas var būt smaga un prasa tūlītēju ārstēšanu. Atkarībā no klīnisko pazīmju smaguma var būt nepieciešama ārstēšanas pārtraukšana vai devas samazināšana.

Suņiem, kas ārstēti ar Palladia, smagi un dažreiz letāli kuņģa-zarnu trakta sarežģījumi, tostarp kuņģa-zarnu trakta perforācija novērota reti (skatīt 3.6. apakšpunktā). Ja ir aizdomas par čūlu veidošanos

kuņģa-zarnu traktā neatkarīgi no tā, vai to būtu izraisījusi Palladia lietošana vai tuklo šūnu degranulācija, Palladia lietošana jāpārtrauc un jāveic atbilstoša ārstēšana.

Toceranibs metabolizējas aknās, un tā kā nav pētījumu par ietekmi uz nieru vai aknu darbību, suņiem ar aknu slimību tas jālieto piesardzīgi.

Ārstēšana pilnībā jāpārtrauc, ja, neraugoties uz attiecīgu atbalstošu aprūpi un devas samazinājumu, kā tas minēts turpmākajā tabulā, smagas blakusparādības atkārtojas vai ir novērojamas pastāvīgi.

| Devas pielāgošana, pamatojoties uz klīniskajām pazīmēm / patoloģiju | |
|---|---|
| Klīniskās pazīmes / patoloģija | Devas pielāgošana* |
| Anoreksija | |
| <50% barības uzņemšana ≥ 2 dienas | Pārtraukt ārstēšanu un veikt izmaiņas uzturā± atbalstoša aprūpe līdz uzlabojas barības uzņemšana, tad samazināt devu par 0,5 mg/kg |
| Diareja | |
| <4 ūdeņainas fekālijas/dienā < 2 dienas vai mīkstas fekālijas | Uzturēt devas līmeni un veikt atbalstošu aprūpi |
| >4 ūdeņaini fekālijas/dienā vai ≥ 2 dienas | Pārtraukt ārstēšanu līdz veidojas formētas fekālijas un veikt atbalstošu aprūpi, tad samazināt devu par 0,5 mg/kg |
| Asiņošana kuņģa-zarnu traktā | |
| Svaigas asinis fekālijās vai melnas, darvainas fekālijas >2 dienas vai atklāta hemorāģija vai asins recekļi fekālijās | Pārtraukt ārstēšanu un veikt atbalstošu aprūpi līdz izzūd visas klīniskās pazīmes, kas liecina par asinīm fekālijās, tad samazināt devu par 0,5 mg/kg |
| Hipoalbuminēmija (albumīns) | |
| Albumīns <1,5 g/dl | Pārtraukt ārstēšanu līdz >1,5 g/dl un klīnisko pazīmju normalizācijai, tad samazināt devu par 0,5 mg/kg |
| Neitropēnija (neitrofilo leikocītu skaits) | |
| >1000/ μ l | Uzturēt devas līmeni |
| ≤ 1000 / μ l vai netropēnisks drudzis vai infekcija | Pārtraukt ārstēšanu līdz >1000/ μ l un klīnisko pazīmju normalizācijai, tad samazināt devu par 0,5 mg/kg |
| Anēmija (hematokrīts) | |
| >26% | Uzturēt devas līmeni |
| $\leq 26\%$ | Pārtraukt ārstēšanu līdz >26%, tad samazināt devu par 0,5 mg/kg |
| Aknu toksicitāte (ALAT, ASAT) | |
| >1X – 3X virs normas | Uzturēt devas līmeni; ja ir lietotas hepatotoksiskas zāles, pārtraukt to lietošanu |
| >3X virs normas | Pārtraukt ārstēšanu līdz $\leq 3X$ virs normas, ja ir lietotas hepatotoksiskas zāles, pārtraukt to lietošanu, tad samazināt devu par 0,5 mg/kg |
| Nieru toksicitāte (kreatinīns) | |
| <1,25 X virs normas | Uzturēt devas līmeni |
| $\geq 1,5 X$ virs normas | Pārtraukt ārstēšanu līdz <1,25 X virs normas, tad samazāt devu par 0,5 mg/kg |
| Vienlaicīga anēmija, azotēmija, hypoalbuminēmija un hiperfosfatēmija | |
| Pārtraukt ārstēšanu 1-2 nedēļas, līdz vērtības uzlabojušās un albumīns >2,5 g/dl, tad samazināt devu par 0,5 mg/kg. | |

*Devas samazinājums par 0,5 mg/kg ir samazinājums no 3,25 mg/kg līdz 2,75 mg/kg vai no 2,75 mg/kg līdz 2,25 mg/kg. Deva nedrīkst būt <2,2 mg/kg.

Īpaši piesardzības pasākumi, kas jāievēro personai, kura ievada veterinārās zāles dzīvniekiem:

Palladia var kaitēt vīriešu un sieviešu reproduktīvajām spējām un embrio/fetālai attīstībai. Izvairīties no tablešu, ārstēto suņu fekāliju, urīna un atvemto masu saskares ar ādu. Tabletes jāievada veselās, tās nedrīkst pārlauzt vai sasmalcināt. Ja suns pēc sakošļāšanas tableti izgrūž, tā jāiznīcina. Pēc rīkošanās ar zālēm, ārstēto suņu atveztajām masām, urīna vai fekāliju iznīcināšanas rūpīgi nomazgāt rokas ar ziepēm un ūdeni.

Grūtnieces nedrīkst regulāri ievadīt Palladia, tām jāizvairās no saskares ar ārstēto suņu fekālijām, urīnu un atveztajām masām, kā arī pārlūzušām vai samitrinātām Palladia tabletēm.

Palladia norīšana bērniem var būt kaitīga. Bērni nedrīkst nonākt saskarē ar zālēm. Nepieļaut bērnu saskari ar ārstēto suņu fekālijām, urīnu vai atveztajām masām.

Ja notikusi nejauša norīšana, nekavējoties meklēt medicīnisko palīdzību un uzrādīt lietošanas instrukciju vai iepakojuma marķējumu ārstam

Īpaši piesardzības pasākumi vides aizsardzībai:

Nav piemērojami.

3.6. Blakusparādības

Suņi.

| | |
|---|---|
| Ļoti bieži (>1 dzīvniekam/10 ārstētajiem dzīvniekiem): | Vieglas līdz vidējas: Diareja, vemšana, asinis fekālijās, hemorāģiskā diareja, kuņģa-zarnu trakta asiņošana. Anoreksija, dehidratācija, letarģija, ķermeņa svara zudums. Klibums, muskuļu-skeleta sistēmas traucējumi. Dermaīts, nieze. Samazināts hematokrīta līmenis, samazināts albumīna saturs, palielināta alanīna aminotransferāze (ALT), neitropēnija, trombocitopēnija. |
| Bieži (1 līdz 10 dzīvniekiem/100 ārstētajiem dzīvniekiem): | Smagas: Anoreksija, dehidratācija, drudzis, ķermeņa svara zudums, septicēmija, letarģija. Diareja, vemšana, asinis fekālijās, hemorāģiskā diareja, asiņošana kuņģa-zarnu traktā, divpadsmitpirkstu zarnas čūla, slikta dūša. Ādas nekroze. Samazināts hematokrīta līmenis, palielināta alanīna aminotransferāze (ALT). Vieglas līdz vidējas: Lokalizētas sāpes, ģeneralizētas sāpes, polidipsija, drudzis. Izmaiņas deguna pigmentācijā, apmatojuma krāsas izmaiņas, alopēcija. Slikta dūša, meteorisms. Tahipnoja. Urīnceļu infekcija. Paaugstināts kopējais bilirubīns, paaugstināts kreatinīns. |
| Retāk (1 līdz 10 dzīvniekiem/1 000 ārstētajiem dzīvniekiem): | Smagas: Klibums, muskuļu-skeleta sistēmas traucējumi. Cirkulārais šoks. |

Klīniskā lauka pētījuma rezultāti, ārstējot un lietojot *placebo* 151 sunim, uzrādīja, ka slimības (tuklo šūnu audzējs) klīnisko pazīmju un ar ārstēšanu saistīto blakusparādību raksturs ir ļoti līdzīgs.

- Bija divi, iespējams ar ārstēšanu saistīti, nāves gadījumi. Patoloģijas izmeklējumos vienam sunim konstatēja asinsvadu trombozi ar izkliedētu intravaskulāru koagulopātiju (*DIC*) un pankreatītu. Otrs suns nobeidzās pēc kuņģa perforācijas.
- Bija vēl divi nāves gadījumi, taču to saistību ar ārstēšanu nevarēja noteikt.
- Diviem suņiem attīstījās epistakse, kas nebija saistīta ar trombocitopēniju. Citam sunim epistakse attīstījās vienlaicīgi ar izkliedētu intravaskulāru koagulopātiju.
- Trim suņiem bija krampjiem līdzīgas kustības, tomēr to saistību ar ārstēšanu nevarēja noteikt.

Ir svarīgi ziņot par blakusparādībām. Tas ļauj pastāvīgi uzraudzīt veterināro zāļu drošumu. Ziņojumus vēlams nosūtīt ar veterinārārsta starpniecību vai nu tirdzniecības atļaujas turētājam vai valsts kompetentajai iestādei, izmantojot nacionālo ziņošanas sistēmu. Attiecīgo kontaktinformāciju skatīt lietošanas instrukcijā.

3.7. Lietošana grūsnības, laktācijas vai dēšanas laikā

Nelietot grūsnām vai laktējošām kucēm vai vaislai paredzētiem suņiem (skatīt 3.3. apakšpunktu). Ir zināms, ka citi šīs antiangiogēnās klases antineoplastiskie līdzekļi palielina embriju mirstību un augļa patoloģijas. Tā kā angiogēnēze ir būtiska embrija un augļa attīstības sastāvdaļa, ir sagaidāms, ka angiogēnēzes kavēšana pēc Palladia ievadīšanas nelabvēlīgi ietekmēs kucēs grūsnību.

3.8. Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi

Mijiedarbības pētījumi ar toceranību netika veikti. Nav pieejama informācija par iespējamu krustenisko rezistenci pret citiem citostatiskiem līdzekļiem.

Tā kā toceranibs, iespējams, lielā mērā izdalās metabolizējoties aknās, kombinācija ar citām zālēm, kas var stimulēt vai inhibēt aknu enzīmus, jālieto piesardzīgi.

Nav zināms, kādā pakāpē toceranibs var ietekmēt citu vielu elimināciju.

Nesteroīdie pretiekaisuma līdzekļi kopā ar Palladia jālieto piesardzīgi paaugstinātā čūlu veidošanās riska kuņģa-zarnu traktā vai perforācijas riska dēļ.

3.9. Lietošanas veids un devas

Iekšķīgai lietošanai.

Tabletes var ievadīt kopā ar barību vai bez tās.

Ieteicamā sākumdeva ir 3,25 mg toceranība/kg ķermeņa svara, lietojot katru otro dienu (sīkāku informāciju skatīt devu tabulā).

Lietotās devas lielumu jāpamato ar veterinārārsta veiktu iknedēļas novērtējumu pirmajās sešās nedēļās, pēc tam – ik pēc sešām nedēļām. Ārstēšanas ilgums atkarīgs no atbildes reakcijas uz ārstēšanu. Stabils slimības vai daļējas vai pilnīgas atbildes reakcijas gadījumā ārstēšana jāturpina pie nosacījuma, ka panesamība pret zālēm ir apmierinoša. Ja audzējs progresē, maz ticams, ka ārstēšana ir veiksmīga un tā ir jāpārskata.

DEVU TABULA: PALLADIA TABLETES DEVĀ 3,25 MG/KG ĶERMEŅA SVARA

| Suņa ķermeņa svars (kg) | Tablešu skaits | | | | |
|-------------------------------|------------------|------|--------------------|------|---------------------|
| | 10 mg (zilas) | | 15 mg (oranžas) | | 50 mg (sarkanas) |
| 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 |

* tablešu skaits, kas nepieciešams suņiem ar ķermeņa svaru mazāku par 5,0 kg vai virs 63 kg jāaprēķina, pamatojoties uz devu režīmu 3,25 mg/kg ķermeņa svara.

Devas pielāgošana/samazināšana:

Lai kontrolētu blakusparādības, devu var samazināt līdz 2,75 mg/kg ķermeņa svara vai tālāk līdz 2,25 mg/kg ķermeņa svara, ievadot to katru otro dienu, vai ārstēšanu var pārtraukt līdz pat 2 nedēļām (skatīt devu pielāgošanas tabulu 3.5. apakšpunktā).

3.10. Pārdozēšanas simptomi (ārkārtas procedūras un antidoti, ja piemērojami)

Toksicitātes pētījumā novēroja pārdozēšanas pazīmes klīniski veselīgiem dzinējsuņiem, kurus ārstēja ar 2 mg/kg, 4 mg/kg vai 6 mg toceraniba/kg vienu reizi katru otro dienu 13 nedēļas pēc kārtas bez devu pārtraukuma. Toceranibam bija laba panesamība devā 2 mg/kg, bet dažiem suņiem novēroja blakusparādības, ārstējot ar 4 mg/kg, tādējādi nevarēja noteikt nelabvēlīgo ietekmi (NOAEL).

Suņiem lietojot devu 6 mg/kg grupā katru otro dienu bija vislielākās blakusparādības, tostarp samazināta ēstgriba un ķermeņa svara zudums. Sporādisks no devas atkarīgs klibums, stīvums, vārgums un sāpes locekļos izzuda bez ārstēšanas. Anēmija, neitropēnija un eozinopēnija bija atkarīgas no devas. Diviem suņiem (6 mg/kg) tika veikta eitanāzija apmēram pēc 3 nedēļām ar ārstēšanu saistītas klīniskas toksicitātes dēļ, ko izraisīja samazināta ēstgriba un melēna, kas kulminējas anoreksijā, ķermeņa svara zudums un hematohēzija.

Galvenie toksicitātes mērķa orgāni ir kuņģa-zarnu trakts, kaulu smadzenes, gonādas un muskuļu-skeleta sistēma.

Blakusparādību gadījumā pēc pārdozēšanas ārstēšana jāpārtrauc līdz atlabšanai un tad jāatgriežas pie ieteiktā terapeitiskā devu līmeņa. Skatīt 3.4, 3.5 un 3.9. apakšpunktu par devu pielāgošanas vadlīnijām.

3.11. Īpaši lietošanas ierobežojumi un īpaši lietošanas nosacījumi, tostarp antimikrobiālo un pretparazītu veterināro zāļu lietošanas ierobežojumi, lai ierobežotu rezistences veidošanās risku

Nav piemērojami.

3.12. Ierobežojumu periods

Nav piemērojams.

4. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS

4.1. ATĶvet kods: QL01EX90

4.2. Farmakodinamiskās īpašības

Toceranibam ir maza molekula, tas ir multi-kināzes inhibitors, kam ir gan tieša pretaudzēju, gan antiangiogēnā aktivitāte. Toceranibs selektīvi inhibē vairāku šķēlētās kināzes receptora tirozīnkināzes (RTK) grupas locekļu tirozīnkināzes aktivitāti, no kuriem daži ir saistīti ar audzēja augšanu, patoloģisku angiogēnēzi un vēža metastāžu progresiju. Gan bioķīmiskajos, gan šūnu testos toceranibs inhibēja Flk-1/KDR tirozīnkināzi (asinsvadu endotēlija augšanas faktora receptoru VEGFR2), trombocītu augšanas faktora receptoru (PDGFR) un cilmes šūnu faktora receptoru (c-komplektu). *In vitro* toceranibam nav proliferējošas ietekmes uz endotēlija šūnām. Audzēja šūnu līnijās, kas aktīvē šķēlētās kināzes RTK, c-komplekta mutācijas, toceranibs ierosina šūnu cikla apstāšanos un sekojošu apoptozi. Suņu tuklo šūnu audzēja augšanu bieži veicina mutāciju aktivēšana c-komplektā atrašanās vietā.

Palladia iekšķīgi lietojamo tablešu efektivitāte un drošība audzēju tuklo šūnu audzēju ārstēšanā tika novērtēta randomizētā, ar *placebo*-kontrolētā, dubultmaskētā daudzcentru klīniskajā lauka pētījumā, kurā iesaistīts 151 suns, kam bija recidivējošs ādas tuklo šūnu Patnaika II vai III pakāpes audzējs, skarot vai neskarot lokālos limfmezglus. Lauka pētījums sastāvēja no 6 nedēļu dubultmaskētas ar *placebo* kontrolētas fāzes un sekojošas nemaskētas fāzes, kad visi suņi saņēma Palladia vidēji 144 dienas.

Suņiem, kas ārstēti ar Palladia, bija ievērojami lielāka objektīvās atbildes reakcijas pakāpe (37,2 %) salīdzinājumā ar suņiem, kas saņēma *placebo* (7,9 %). Pēc 6 nedēļu ārstēšanas pilnīgu atbildi konstatēja 8,1 %, un daļēju atbildi – 29,1 % suņu, kas ārstēti ar Palladia. Ievērojama Palladia priekšrocība salīdzinājumā ar *placebo* bija arī sekundārajā efektivitātes galauztādījumā, laikā līdz audzēja progresēšanai. Vidējais progresijas laiks (TTP) suņiem, kas ārstēti ar Palladia, bija 9–10 nedēļas, bet ar *placebo* ārstētiem suņiem – 3 nedēļas.

Suņiem ar savvaļas tipa c-komplektu un mutācijām pakļautu c-komplektu tika novērota ievērojami labāka atbildes reakcija uz ārstēšanu, salīdzinot ar *placebo*.

4.3. Farmakokinētiskās īpašības

Devu režīmā 3,25 mg toceraniba/kg ķermeņa svara, lietojot tabletes iekšķīgi katru otro dienu 2 nedēļas (7 devas) klīniski veselīgiem dzinējsuņiem, tika ziņots par šādiem toceraniba farmakokinētiskajiem parametriem plazmā: eliminācijas pusperiods ($t_{1/2}$) $17,2 \pm 3,9$ stundas, laiks, kurā tiek sasniegta maksimālā koncentrācija plazmā (T_{max}), – apmēram $6,2 \pm 2,6$ stundas, maksimālā koncentrācija plazmā (C_{max}) – apmēram 108 ± 41 ng/ml, minimālā koncentrācija plazmā (C_{min}) $18,7 \pm 8,3$ ng/ml un laukums zem koncentrācijas plazmā-laika līknes (AUC_{0-48}) 2640 ± 940 ng·h/ml.

Toceranibs lielā mērā – 91 % līdz 93 % robežās piesaistās proteīniem. Absolūtā biopieejamība, kas noteikt, lietojot toceranibu iekšķīgi 3,25 mg/kg devā, ir 86 %.

Lineārā farmakokinētika tika konstatēta līdz 5 mg/kg lielām devām, kas lietotas divas reizes dienā neatkarīgi no ievadīšanas ceļa. Toceraniba metabolisma rezultātā *in-vitro* pētījumā suņiem un kaķiem tika konstatēti galvenokārt N-oksīdu atvasinājumi. Nav datu par metabolismu aknās *in-vivo* suņiem. *In-vivo* farmakokinētikas pētījumā atšķirības starp dzimumiem netika novērotas. Pēc iekšķīgas toceraniba fosfāta ievadīšanas apmēram 92 % ievadīto zāļu izdalās ar fekālijām un 7 % – ar urīnu.

5. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA

5.1. Būtiska nesaderība

Nav piemērojama.

5.2. Derīguma termiņš

Veterināro zāļu derīguma termiņš izplatīšanai paredzētajā iepakojumā: 3 gadi.

5.3. Īpaši uzglabāšanas nosacījumi

Šīm veterinārajām zālēm nav nepieciešami īpaši uzglabāšanas apstākļi.

5.4. Tiešā iepakojuma veids un saturs

Kartona kaste ar 20 apvalkotām tabletēm četros alumīnija/PVH bērniem neattaisāmos blistera iepakojumos; vienā blistera iepakojumā ir 5 apvalkotās tabletes.

Palladia apvalkotās tabletes ir pieejamas ar 10 mg, 15 mg un 50 mg stiprumiem.

5.5. Īpaši norādījumi neizlietotu veterināro zāļu vai to atkritumu iznīcināšanai

Neizmest veterinārās zāles kanalizācijā vai kopā ar sadzīves atkritumiem.

Visu neizlietoto veterināro zāļu vai to atkritumu iznīcināšanai izmantot nevajadzīgo veterināro zāļu nodošanas shēmas saskaņā ar nacionālajām prasībām un jebkurām valsts atkritumu savākšanas sistēmām, kas piemērojamas attiecīgajām veterinārajām zālēm.

6. TIRDZNICĪBAS ATĻAUJAS TURĒTĀJS

Zoetis Belgium

7. TIRDZNICĪBAS ATĻAUJAS NUMURS(-I)

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

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

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

8. PIRMĀS TIRDZNICĪBAS ATĻAUJAS PIEŠĶIRŠANAS DATUMS

Pirmās tirdzniecības atļaujas piešķiršanas datums: 23/09/2009

9. VETERINĀRO ZĀĻU APRAKSTA PĒDĒJĀS PĀRSKATĪŠANAS DATUMS

{DD/MM/GGGG}

10. VETERINĀRO ZĀĻU KLASIFIKĀCIJA

Recepšu veterinārās zāles.

Sīkāka informācija par šīm veterinārajām zālēm ir pieejama Savienības zāļu datubāzē (<https://medicines.health.europa.eu/veterinary>).

II PIELIKUMS

CITI TIRDZNIECĪBAS ATĻAUJAS PIEŠĶIRŠANAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS

Nav.

III PIELIKUMS
MARKĒJUMS UN LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

A. MARKĒJUMS

UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA NORĀDĀMĀ INFORMĀCIJA

KARTONA KASTE/TABLETES

1. VETERINĀRO ZĀĻU NOSAUKUMS

Palladia 10 mg apvalkotās tabletes
Palladia 15 mg apvalkotās tabletes
Palladia 50 mg apvalkotās tabletes

2. INFORMĀCIJA PAR AKTĪVAJĀM VIELĀM

Viena tablete satur 10 mg toceraniba (toceraniba fosfāta veidā).
Viena tablete satur 15 mg toceraniba (toceraniba fosfāta veidā).
Viena tablete satur 50 mg toceraniba (toceraniba fosfāta veidā).

3. IEPAKOJUMA LIELUMS

20 apvalkotās tabletes.

4. MĒRĶSUGAS

Suņi.



5. INDIKĀCIJAS

6. LIETOŠANAS VEIDI

Iekšķīgai lietošanai.

7. IEROBEŽOJUMU PERIODS

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

Exp. {mēnesis/gads}

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

10. VĀRDI “PIRMS LIETOŠANAS IZLASIET LIETOŠANAS INSTRUKCIJU”

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

11. VĀRDI “LIETOŠANAI DZĪVNIEKIEM”

Lietošanai dzīvniekiem.

12. VĀRDI “UZGLABĀT BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ”

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

13. TIRDZNIECĪBAS ATĻAUJAS TURĒTĀJS

Zoetis Belgium

14. TIRDZNIECĪBAS ATĻAUJAS NUMURI

EU/2/09/100/001

EU/2/09/100/002

EU/2/09/100/003

15. SĒRIJAS NUMURS

Lot {numurs}

UZ MAZA IZMĒRA TIEŠĀ IEPAKOJUMA NORĀDĀMĀ INFORMĀCIJA

AI/PVH BLISTERI

1. VETERINĀRO ZĀĻU NOSAUKUMS

Palladia 10 mg

Palladia 15 mg

Palladia 50 mg



2. AKTĪVO VIELU KVANTITATĪVIE DATI

10 mg toceraniba

15 mg toceraniba

50 mg toceraniba

3. SĒRIJAS NUMURS

Lot {numurs}

4. DERĪGUMA TERMIŅŠ

Exp. {mm/gggg}

B. LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

1. Veterināro zāļu nosaukums

Palladia 10 mg apvalkotās tabletes suņiem
Palladia 15 mg apvalkotās tabletes suņiem
Palladia 50 mg apvalkotās tabletes suņiem

2. Sastāvs

Aktīvā viela:

Katra apvalkotā tablete satur toceraniba fosfātu, kas atbilst 10 mg, 15 mg vai 50 mg toceraniba.

Palladia ir apaļas apvalkotās tabletes ar krāsainu apvalku, lai samazinātu iedarbības risku un palīdzētu pareizi noteikt tabletes stiprumu:

Palladia 10 mg: zilas.
Palladia 15 mg: oranžas.
Palladia 50 mg: sarkanas.

3. Mērķsugas

Suņi.

4. Lietošanas indikācijas

Neoperējamu Patnaika II (vidēja diferenciācijas pakāpe) vai III (augsta diferenciācijas pakāpe) pakāpes ķirurģiski atkārtojošos ādas tuklo šūnu audzēju ārstēšanai suņiem.

5. Kontrindikācijas

Nelietot grūsnām vai laktējošām kucēm vai vaislai paredzētiem suņiem.
Nelietot gadījumos, ja konstatēta pastiprināta jutība pret aktīvo vielu, vai pret jebkuru no palīgvielām.
Nelietot suņiem līdz 2 gadu vecumam vai ar ķermeņa svaru līdz 3 kg.
Nelietot suņiem ar asiņošanas pazīmēm kuņģī. Jūsu veterinārārsts informēs, ja minētais gadījums ir attiecināms uz Jūsu suni.

6. Īpaši brīdinājumi

Īpaši brīdinājumi:

Jebkuram tuklo šūnu audzējam, kas ārstējams ķirurģiski, ķirurģiskai operācijai ir jābūt pirmās izvēles ārstēšanas metodei.

Īpaši piesardzības pasākumi drošai lietošanai mērķsugām:

Suņi ir rūpīgi jāuzrauga. Lai kontrolētu blakusparādības, var būt nepieciešama devas samazināšana un/vai lietošanas pārtraukšana. Pirmās sešas nedēļas ārstēšana jāpārskata ik pēc nedēļas, pēc tam – ik pēc sešām nedēļām vai pēc veterinārārsta ieskata noteiktiem laika periodiem. Lai veiktu šīs pārbaudes, Jūsu veterinārārstam var būt nepieciešami suņa asins un urīna paraugi.

- Nekavējoties pārtraukt ārstēšanu ar Palladia un sazināties ar savu veterinārārstu, ja savam sunim novērojat jebkuru no šīm izmaiņām:
 - ✓ Atteikšanās no barības

- ✓ Vemšana vai ūdeņainas fekālijas (diareja) īpaši, ja biežāk kā divas reizes 24 stunu laikā
- ✓ Melnas, darvainas fekālijas
- ✓ Spilgti sarkanas asinis atvemtajās masās vai fekālijās
- ✓ Neizskaidrojami zilumi vai asiņošana
- ✓ Vai ja Jūsu sunim ir novērojamas citas izmaiņas, kas rada Jums raizes

Ārstēšana pilnībā jāpārtrauc, ja, neraugoties uz attiecīgu atbalstošu aprūpi un devas samazinājumu, smagas blakusparādības atkārtojas vai ir novērojamas pastāvīgi.

Īpaši piesardzības pasākumi, kas jāievēro personai, kura ievada veterinārās zāles dzīvniekiem:

- Bērni nedrīkst nonākt saskarē ar Palladia. Nepieļaut bērnu saskari ar ārstēto suņu fekālijām, urīnu vai atvemtajām masām.
- Ja esat grūtniece, Jūs nedrīkstat regulāri ievadīt Palladia; tomēr, ja izvēlaties dot šīs tabletes Jūsu sunim, jābūt īpaši piesardzīgam un jāievēro tālāk aprakstītā rīkošanās procedūra.
- Ja Jūs vai Jūsu ģimenes loceklis esat nejauši norījis Palladia tabletes (norijot vai apēdot), nekavējoties meklēt medicīnisko palīdzību. Ir svarīgi parādīt ārstam šīs lietošanas instrukcijas kopiju. Nejaušanas Palladia norīšanas gadījumā var būt diskomforta sajūta kuņģī, tostarp vemšana un diareja.

Turpmāk minētā rīkošanās procedūra palīdzēs Jums un citām jūsu mājsaimniecībā esošām personām mazināt saskari ar Palladia aktīvo vielu:

- Jebkurai no Jūsu mājsaimniecībā esošajām personām, kas ievada Palladia Jūsu sunim, pēc rīkošanās ar tabletēm vienmēr jāmazgā rokas.
- Kad Jūs rīkojaties ar tabletēm:
 - ✓ Nelauziet un nesmalciniet tabletes.
 - ✓ Palladia tabletes sunim jāievada nekavējoties pēc to izņemšanas no blistera, un tabletes nedrīkst atstāt vietā, kur ar tām varētu rīkoties/norīt bērni.
 - ✓ Kad tablete vai tabletes ir izņemtas, blisteris vienmēr ir jāieliek atpakaļ kartona kastē.
 - ✓ Ja Palladia tablete tiek “paslēpta” barībā, pārliecinieties, ka tiek apēsta visa porcija. Tas samazinās Palladia nejaušanas saskares iespējamību ar bērniem vai citām mājsaimniecībā esošajām personām.

Grūsnība, laktācija un auglība:

Nelietot grūsnām vai laktējošām kucēm vai vaislai paredzētiem suņiem (skatīt 5. apakšpunktu). Ir zināms, ka citi šīs antiangiogēnās klases antineoplastiskie līdzekļi palielina embriju mirstību un augļa patoloģijas. Tā kā angiogēnēze ir būtiska embrija un augļa attīstības sastāvdaļa, ir sagaidāms, ka angiogēnēzes kavēšana pēc Palladia ievadīšanas nelabvēlīgi ietekmēs kuces grūsnību.

Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi:

Ir dažas zāles, ko ārstēšanas laikā Jūs nedrīkstat dot savam sunim, jo kopā tās var izraisīt smagas blakusparādības. Informējiet savu veterinārārstam par visām zālēm, tostarp bezrecepšu zālēm, ko esat paredzējis lietot savam sunim.

Mijiedarbības pētījumi ar toceranību netika veikti. Nav pieejama informācija par iespējamu krustenisko rezistenci pret citiem citostatiskiem līdzekļiem.

Tā kā toceranibs, iespējams, lielā mērā izdalās metabolizējoties aknās, kombinācija ar citām zālēm, kas var stimulēt vai inhibēt aknu enzīmus, jālieto piesardzīgi.

Nav zināms, kādā pakāpē toceranibs var ietekmēt citu vielu elimināciju.

Nesteroīdie pretiekaisuma līdzekļi kopā ar Palladia jālieto piesardzīgi paaugstinātā čūlu veidošanās riska kuņģa-zarnu traktā vai perforācijas riska dēļ.

Pārdozēšana:

Toksicitātes pētījumā novēroja pārdozēšanas pazīmes veselīgiem, pieaugušiem dzinējsuņiem, kurus ārstēja ar 2 mg/kg, 4 mg/kg vai 6 mg toceraniba/kg vienu reizi katru otro dienu 13 nedēļas pēc kārtas

bez devu pārtraukuma. Toceranibam bija laba panesamība devā 2 mg/kg, bet dažiem suņiem novēroja blakusparādības, ārstējot ar 4 mg/kg.

Suņiem lietojot devu 6 mg/kg grupā katru otro dienu bija vislielākās blakusparādības, tostarp samazināts barības patēriņš un ķermeņa svara zudums. Sporādisks no devas atkarīgs klibums, stīvums, vārgums un sāpes locekļos izzuda bez ārstēšanas. Anēmija un neitropēnija, un eozinopēnija bija atkarīgas no devas. Diviem suņiem (6 mg/kg) tika veikta eitanāzija apmēram pēc 3 nedēļām ar ārstēšanu saistītas klīniskas toksicitātes dēļ, ko izraisīja samazināta ēstgriba un melēna, kas kulminējās anoreksijā, ķermeņa svara zudums un hematohēzija.

Galvenie toksicitātes mērķa orgāni ir kuņģa-zarnu trakts, kaulu smadzenes, gonādas un muskuļu-skeleta sistēma.

Blakusparādību gadījumā pēc pārdozēšanas ārstēšana jāpārtrauc līdz atlabšanai un tad jāatgriežas pie ieteiktā terapeitiskā devu līmeņa.

7. Blakusparādības

Suņi.

| | |
|---|---|
| Ļoti bieži (>1 dzīvniekam/10 ārstētajiem dzīvniekiem): | Vieglas līdz vidējas: Diareja, vemšana, asinis fekālijās, hemorāģiskā (asiņainā) diareja, kuņģa-zarnu trakta asiņošana. Anoreksija, dehidratācija, letarģija, ķermeņa svara zudums. Klibums, muskuļu-skeleta sistēmas traucējumi. Dermatīts (ādas iekaisums), nieze. Samazināts hematokrīta līmenis (sarkano asins šūnu daļa asinīs), samazināts albumīna saturs (zems olbaltumvielu līmenis asinīs), palielināta alanīna aminotransferāze (ALT) (aknu enzīms), neitropēnija (zems balto asins šūnu līmenis), trombocitopēnija (zems trombocītu līmenis). |
| Bieži (1 līdz 10 dzīvniekiem/100 ārstētajiem dzīvniekiem): | Smagas: Anoreksija, dehidratācija, drudzis, ķermeņa svara zudums, septicēmija (asins saindēšanās), letarģija. Diareja, vemšana, asinis fekālijās, hemorāģiskā (asiņainā) diareja, asiņošana kuņģa-zarnu traktā, divpadsmitpirkstu zarnas čūla, slikta dūša. Ādas nekroze (ādas lobīšanās un atslāņošanās) Samazināts hematokrīta līmenis (sarkano asins šūnu daļa asinīs), palielināta alanīna aminotransferāze (ALT) (aknu enzīms). Vieglas līdz vidējas: Lokalizētas sāpes, ģeneralizētas sāpes, polidipsija (pastiprinātas slāpes), drudzis. Izmaiņas deguna pigmentācijā, apmatojuma krāsas izmaiņas, alopēcija (matu izkrišana). Slikta dūša, meteorisms. Tahipnoja (ātra elpošana). Urīnceļu infekcija. Paaugstināts kopējais bilirubīns, paaugstināts kreatinīns. |
| Retāk (1 līdz 10 dzīvniekiem/1 000 ārstētajiem dzīvniekiem): | Smagas: Klibums, muskuļu-skeleta sistēmas traucējumi. Cirkulārais šoks. |

Ir svarīgi ziņot par blakusparādībām. Tas ļauj pastāvīgi uzraudzīt veterināro zāļu drošumu. Ja novērojat jebkuras blakusparādības, arī tās, kas nav minētas šajā lietošanas instrukcijā, vai domājat, ka zāles nav iedarbojušās, lūdzu, informējiet savu veterinārārstu. Jūs varat ziņot par jebkurām blakusparādībām arī tirdzniecības atļaujas turētājam, izmantojot kontaktinformāciju šīs instrukcijas beigās vai nacionālo ziņošanas sistēmu: {informācija par nacionālo ziņošanas sistēmu}.

8. Deva katrai dzīvnieku sugai, lietošanas veids un metode

Iekšķīgai lietošanai.

Ieteicamā sākumdeva ir apmēram 3,25 mg toceraniba/kg ķermeņa svara, lietojot katru otro dienu (sīkāku informāciju skatīt devu tabulā **drukātās** lietošanas instrukcijas beigās).

Veterinārārsts var pielāgot Jūsu sunim lietojamo tablešu skaitu, lai kontrolētu blakusparādības. Tādējādi, lietojamai devai jābūt tādai, kādu to noteicis Jūsu veterinārārsts, pat ja tā atšķiras no devu tabulā norādītās.

Lietotās devas lielumu jāpamato ar veterinārārsta veiktu iknedēļas novērtējumu pirmajās sešās nedēļās, pēc tam – ik pēc sešām nedēļām.

Ārstēšanas ilgums atkarīgs no atbildes uz ārstēšanu. Stabils slimības vai daļējas vai pilnīgas atbildes gadījumā ārstēšana jāturpina pie nosacījuma, ka zāļu panesamība ir apmierinoša. Ja audzējs progresē, maz ticams, ka ārstēšana ir veiksmīga un tā ir jāpārskata.

DEVU TABULA: PALLADIA TABLETES:- 3,25 MG/KG ĶERMEŅA SVARA

| Suņa ķermeņa svars (kg) | Tablešu skaits | | | | |
|-------------------------------|------------------|------|--------------------|------|---------------------|
| | 10 mg (zilas) | | 15 mg (oranžas) | | 50 mg (sarkanas) |
| 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 |

* Tablešu skaits, kas nepieciešams suņiem ar ķermeņa svaru mazāku par 5,0 kg vai virs 63 kg jāaprēķina, pamatojoties uz devu režīmu 3,25 mg/kg ķermeņa svara.

9. Ieteikumi pareizai lietošanai

Tabletes var ievadīt kopā ar barību vai bez tās.

Tabletes jāievada veselās, tās nedrīkst dalīt, lauzt vai sasmalcināt. Ja suns pēc sakošļāšanas izgrūž salauztu tableti, tā jāiznīcina. Lai nodrošinātu pareizu devu, var būt nepieciešams kombinēt dažādus tablešu stiprumus (“krāsa”), kā norādīts tabulā.

Ja deva tiek izlaista, nākamā deva jālieto kā noteikts. Nepalielināt vai nedubultot devu. Ja lietota lielāka deva nekā noteikts, sazināties ar savu veterinārārstu.

Suņi pēc tabletes ievadīšanas ir rūpīgi jānovēro, lai nodrošinātu, ka katra tablete tiek norīta.

10. Ierobežojumu periods

Nav piemērojams.

11. Īpaši uzglabāšanas nosacījumi

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

Šīm veterinārajām zālēm nav nepieciešami īpaši uzglabāšanas apstākļi.

Nelietot šīs veterinārās zāles, ja beidzies derīguma termiņš, kas norādīts uz iepakojuma pēc "Exp."

12. Īpaši norādījumi atkritumu iznīcināšanai

Neizmest veterinārās zāles kanalizācijā vai kopā ar sadzīves atkritumiem.

Visu neizlietoto veterināro zāļu vai to atkritumu iznīcināšanai izmantot nevajadzīgo veterināro zāļu nodošanas shēmas saskaņā ar nacionālajām prasībām un jebkurām valsts atkritumu savākšanas sistēmām, kas piemērojamas attiecīgajām veterinārajām zālēm. Šādi pasākumi palīdzēs aizsargāt vidi.

Jautājiet savam veterinārārstam vai farmaceitam, kā atbrīvoties no nevajadzīgām veterinārajām zālēm.

13. Veterināro zāļu klasifikācija

Recepšu veterinārās zāles.

14. Tirdzniecības atļaujas numuri un iepakojuma lielumi

EU/2/09/100/001-003

Kartona kaste ar 20 apvalkotām tabletēm četros Al/PVH bērniem neattaisāmos blistera iepakojumos. Vienā blistera iepakojumā ir 5 tabletes.

Palladia apvalkotās tabletes ir pieejamas ar 10 mg, 15 mg un 50 mg stiprumiem.

15. Datums, kad lietošanas instrukcija pēdējo reizi pārskatīta

Sīkāka informācija par šīm veterinārajām zālēm ir pieejama Savienības zāļu datubāzē (<https://medicines.health.europa.eu/veterinary>).

16. Kontaktinformācija:

Tirdzniecības atļaujas turētājs un kontaktinformācija, lai ziņotu par iespējamām blakusparādībām:

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

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
infoagr@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

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

Ísland
Sími: +354 540 8000
icepharma@icepharma.is

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

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

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

Italia

Tel: +39 06 3366 8111

farmacovigilanza.italia@zoetis.com**Κύπρος**

Τηλ: +30 210 6791900

infogr@zoetis.com**Latvija**

Tel: +370 610 05088

zoetis.latvia@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.comPar sērijas izlaidi atbildīgais ražotājs:

Pfizer Italia s.r.l.

Località Marino del Tronto

63100 Ascoli Piceno (AP)

Itālija

17. Cita informācija**Īpaša informācija veterinārārstam**

Klīniskā lauka pētījuma rezultāti, ārstējot un lietojot *placebo* 151 sunim, uzrādīja, ka slimības (tuklo šūnu audzējs) klīnisko pazīmju un ar ārstēšanu saistīto blakusparādību raksturs ir ļoti līdzīgs.

- Bija divi, iespējams ar ārstēšanu saistīti nāves gadījumi. Patoloģijas izmeklējumos vienam sunim konstatēja asinsvadu trombozi ar izkļiedētu intravaskulāru koagulopātiju (*DIC*) un pankreatītu. Otrs suns nobeidzās pēc kuņģa perforācijas.
- Bija vēl divi nāves gadījumi, taču to saistību ar ārstēšanu nevarēja noteikt.
- Diviem suņiem attīstījās epistakse, kas nebija saistīta ar trombocitopēniju. Citam sunim epistakse attīstījās vienlaicīgi ar izkļiedētu intravaskulāru koagulopātiju.
- Trim suņiem bija krampjiem līdzīgas kustības, tomēr to saistību ar ārstēšanu nevarēja noteikt.

Suņi rūpīgi jāuzrauga. Lai kontrolētu nevēlamas reakcijas, var būt nepieciešama devas samazināšana un/vai lietošanas pārtraukšana. Pirmās sešas nedēļas ārstēšana jāpārskata ik pēc nedēļas, pēc tam – ik pēc sešām nedēļām vai pēc veterinārārsta ieskata noteiktiem laika periodiem. Novērtējot jāņem vērā dzīvnieka īpašnieka sniegtā informācija par klīniskajām pazīmēm.

Lai pareizi lietotu devu pielāgošanas tabulu, pirms uzārstēšanas sākšanas, kā arī apmēram vienu mēnesi pēc ārstēšanas sākuma ieteicams veikt pilnu asins šūnu skaita, seruma ķīmiskās un urīna analīzes; pēc tam ik apmēram pēc sešām nedēļām vai pēc veterinārārsta ieskata noteiktiem intervāliem. Periodiskais laboratorisko izmeklējumu monitorings jāveic kontekstā ar dzīvnieka klīniskajām pazīmēm un stāvokli, kā arī iepriekšējiem laboratoriskajiem izmeklējumiem.

Palladia drošums tika vērtēts tuklo šūnu audzēja gadījumos suņiem ar šādiem raksturlielumiem:

- Absolūtais neitrofilo leikocītu skaits >1500/mikrolitrs
- Hematokrīts >25%
- Trombocītu skaits >75 000/mikrolitrs
- ALAT vai ASAT <3 X virs normas robežas
- Bilirubīns <1,25 X virs normas robežas
- Kreatinīns <2,5 mg/dl
- Urīnvielas slāpekļa saturs asinīs < 1,5x virs normas robežas

Palladia var izraisīt vaskulāru disfunkciju, kas var radīt tūsku un trombemboliju, tostarp plaušu trombemboliju. Ārstēšana jāpārtrauc, līdz normalizējas klīniskās pazīmes un klīniskā patoloģija. Pirms

ķirurģiskās operācijas vismaz 3 dienas iepriekš ārstēšana jāpārtrauc, lai nodrošinātu vaskulāro homeostāzi.

Ja ir sistēmiska mastocitoze, pirms Palladia lietošanas sākšanas jāveic standarta preventīva aprūpe (piemēram, H-1 un H-2 blokatori), lai izvairītos vai minimizētu klīniski nozīmīgu tuklo šūnu degranulāciju un sekojošas iespējami smagas sistēmiskas blakusparādības.

Palladia lietošanas rezultātā iespējama diareja vai kuņģa-zarnu trakta asiņošana, kas var būt smaga un prasa tūlītēju ārstēšanu. Atkarībā no klīnisko pazīmju smaguma var būt nepieciešams devu pārtraukums vai samazinājums.

Suņiem, kas ārstēti ar Palladia, smagi un dažreiz letāli kuņģa-zarnu trakta sarežģījumi, tostarp kuņģa-zarnu trakta perforācija, novērota reti. Ja ir aizdomas par čūlu veidošanos kuņģa-zarnu traktā neatkarīgi no tā, vai to būtu izraisījusi Palladia lietošana vai tuklo šūnu degranulācija, Palladia lietošana jāpārtrauc un jāveic atbilstoša ārstēšana.

Toceranibs metabolizējas aknās, un tā kā nav pētījumu par ietekmi uz nieru vai aknu darbību, suņiem ar aknu slimību tas jālieto piesardzīgi.

Ārstēšana pilnībā jāpārtrauc, ja, neraugoties uz attiecīgu atbalstošu aprūpi un devas samazinājumu, kā tas minēts turpmākajā tabulā, smagas blakusparādības atkārtojas vai ir novērojamas pastāvīgi.

| Devas pielāgošana, pamatojoties uz klīniskajām pazīmēm / patoloģiju | |
|---|---|
| Klīniskās pazīmes / patoloģija | Devas pielāgošana* |
| Anoreksija | |
| <50% barības uzņemšana ≥2 dienas | Pārtraukt ārstēšanu un veikt izmaiņas uzturā ± atbalstoša aprūpe līdz uzlabojas barības uzņemšana, tad samazināt devu par 0,5 mg/kg |
| Diareja | |
| <4 ūdeņainas fekālijas/dienā < 2 dienas vai mīkstas fekālijas | Uzturēt devas līmeni un veiciet atbalstošu aprūpi |
| >4 ūdeņaini izkārnījumi/dienā vai ≥2 dienas | Pārtraukt ārstēšanu līdz veidojas formētas fekālijas un veikt atbalstošu aprūpi, tad samazināt devu par 0,5 mg/kg |
| Asiņošana kuņģa-zarnu traktā | |
| Svaigas asinis fekālijās vai melnas, darvainas fekālijas >2 dienas vai atklāta hemorāģija vai asins recekļi fekālijās | Pārtraukt ārstēšanu un veikt atbalstošu aprūpi līdz izzūd visas klīniskās pazīmes, kas liecina par asinīm fekālijās, tad samazināt devu par 0,5 mg/kg |
| Hipoalbuminēmija (albumīns) | |
| Albumīns <1,5 g/dl | Pārtraukt ārstēšanu līdz >1,5 g/dl un klīnisko pazīmju normalizācijai, tad samazināt devu par 0,5 mg/kg |
| Neitropēnija (neitrofilo leikocītu skaits) | |
| >1000/μl | Uzturēt devas līmeni |
| ≤1000/μl vai netropēnisks drudzis vai infekcija | Pārtraukt ārstēšanu līdz >1000/μl un klīnisko pazīmju normalizācijai, tad samazināt devu par 0,5 mg/kg |
| Anēmija (hematokrīts) | |
| >26% | Uzturēt devas līmeni |
| ≤26% | Pārtraukt ārstēšanu līdz >26%, tad samazināt devu par 0,5 mg/kg |
| Aknu toksicitāte (ALAT, ASAT) | |
| >1X – 3X virs normas | Uzturēt devas līmeni; ja ir lietotas hepatotoksiskas zāles, pārtraukt to lietošanu |
| >3X virs normas | Pārtraukt ārstēšanu līdz ≤3X virs normas, ja ir lietotas hepatotoksiskas zāles, pārtraukt to lietošanu, tad samazināt devu par 0,5 mg/kg |
| Nieru toksicitāte (kreatinīns) | |
| <1,25 X virs normas | Uzturēt devas līmeni |
| ≥1,5 X virs normas | Pārtraukt ārstēšanu līdz <1,25 X virs normas, tad samazināt devu par 0,5 mg/kg |
| Vienlaicīga anēmija, azotēmija, hipalbuminēmija un hiperfosfatēmija | |
| Pārtraukt ārstēšanu 1-2 nedēļas, līdz vērtības uzlabojušās un albumīns >2,5 g/dl, tad samazināt devu par 0,5 mg/kg. | |

* Devas samazinājums par 0,5 mg/kg ir samazinājums no 3,25 mg/kg līdz 2,75 mg/kg vai no 2,75 mg/kg līdz 2,25 mg/kg. Deva nedrīkst būt <2,2 mg/kg.