

**ANNEX I**  
**KARATTERISTIĊI TAL-PRODOTT FIL-QOSOR**

## 1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI VETERINARJU

Palladia pilloli ta' 10 mg miksija b'rita għal klieb  
Palladia pilloli ta' 15 mg miksija b'rita għal klieb  
Palladia pilloli ta' 50 mg miksija b'rita għal klieb

## 2. KOMPOŻIZZJONI KWALITATTIVA U KWANTITATTIVA

### Sustanza Attiva:

Kull pillola miksija b'rita fiha fosfat ta' toceranib ekwivalenti għal 10 mg, 15 mg jew 50 mg ta' toceranib.

### Ingredjenti ohra:

<b>Kompożizzjoni kwalitattiva tal-ingredjenti u kostitwenti ohra</b>
<b>Qalba tal-pillola:</b>
Lactose monohydrate
Microcrystalline cellulose
Magnesium stearate
Silica, colloidal anhydrous
Crospovidone
<b>Kisja tal-pillola:</b>
Macrogol
Titanium dioxide (E171)
Lactose monohydrate
Triacetin
Hypromellose
<b>Palladia pilloli miksija b'rita ta' 10 mg:</b> Indigo Carmin Lake (E132)
<b>Palladia pilloli miksija b'rita ta' 15 mg:</b> Sunset Yellow Lake (E110), Iron oxide red (E1725)
<b>Palladia pilloli miksija b'rita ta' 20 mg:</b> Iron oxide red (E172), talc

Palladia 10 mg: Pilloli blu b'forma tonda  
Palladia 15 mg: Pilloli orangjo b'forma tonda  
Palladia 50 mg: Pilloli ħomor b'forma tonda

Kull pillola hija mmarkata bis-saħħa (10, 15 jew 50) fuq naħa waħda, in-naħa l-oħra m'hemm xejn.

## 3. TAGHRIF KLINIKU

### 3.1 Speċi li fuqhom ser jintuza l-prodott

Klieb

### **3.2 Indikazzjonijiet għal użu tal-prodott li jispeċifikaw l-ispeċi li fuqhom se jintuża l-prodott.**

Trattament fil-klieb ta' tumuri mast cell kutanji rikorrenti li mhumiex operabbli, b'Patnaik grad II (grad intermedju) jew III (grad għoli).

### **3.3 Kontraindikazzjonijiet**

Tużax fi klieb nisa waqt it-tqala jew li qed iredgħu jew klieb intenzjonati għar-razza.

Tużax f'kazijiet ta' sensitività eċċessiva għall-ingredjenti attiv jew ingredjenti oħra.

Tużax fi klieb ta' anqas minn sentejn jew ta' anqas minn 3 kg piż.

Tużax fi klieb b'telf ta' demm gastro-intestinali.

### **3.4 Twissijiet speċjali**

Il-kirurgija għandha tkun l-ewwel għażla ta' kura għal tumuri mast cell li huma operabbli.

### **3.5 Prekawzjonijiet Speċjali għall-Użu**

Prekawzjonijiet speċjali għall-użu sigur fl-ispeċi li fuqhom ser jintuża l-prodott:

Il-klieb għandhom ikunu mmonitorati sew. Jista' jkun hemm bżonn ta' tnaqqis fid-doża u/jew interruzzjoni tad-doża biex jiġu mmaniġġjati effetti mhux mixtieqa. It-trattament għandu jkun rivedut kull ġimgha għall-ewwel sitt ġimghat u imbagħad kull sitt ġimghat jew f'intervalli li jitqiesu xierqa mill-veterinarju. Evalwazzjonijiet għandhom jinkludu valutazzjoni tas-sinjali kliniċi rrapportati minn sid l-annimal.

Biex tkun użata sew it-tabella tal-aġġustament tad-doża ikun xieraq li jsir blood cell count komplut, serum chemistry panel u urinalysis qabel ma jinbeda t-trattament u kull xahar wara li jkun beda t-trattament; imbagħad f'intervalli ta' bejn wieħed u iehor sitt ġimghat jew kif iddeterminat mill-veterinarju. Monitoraġġ perjodik u ta' parametri tal-laboratorju għandhom isiru skont sinjali kliniċi u l-kundizzjoni tal-annimal u r-riżultati tal-parametri tal-laboratorju f'viżti ta' qabel.

Is-sigurtà ta' Palladia giet evalwata fi klieb b'tumuri mast cell skont dawn li ġejjin:

- Ammont assolut ta' newtrofili  $>1500$ /mikrolitru
- Ematokrit  $> 25\%$
- Ammont ta' platelets  $>75,000$ /mikrolitru
- ALT jew AST  $<3 \times$  l-ogħla limitu normali
- Bilirubin  $<1.25 \times$  l-ogħla limitu normali
- Kreatinina  $<2.5$  mg/dl
- *urea nitrogen* fid-demm  $<1.5 \times$  l-ogħla limitu normali

Palladia tista' tikkawża disfunzjoni vaskulari li tista' twassal għal nefha u tromboemboliżmu, li tinkludi tromboemboliżmu pulmonari. Waqqaf il-kura sakemm is-sinjali kliniċi u l-patoloġija klinika jiġu għan-normal. Qabel issir kirurgija, waqqaf il-kura għal mill-anqas 3-ijiem biex tkun żgurata emostażi stabbilita vaskulatorja.

Jekk ikun hemm mastocitozi sistemika għanda tingħata kura bażika preventiva (eż. H-1 u H-2 blockers) qabel tibda Palladia biex tkun evitata jew titnaqqas mast cell degranulation klinikament sinifikanti u effetti sistemiċi serji mhux mixtieqa li jistgħu potenzjalment jistgħu isehħu wara.

Palladia giet assoċjata ma' dijarea u telf ta' demm gastro-intestinali li jistgħu ikunu severii u jinhtiegu kura fil-pront. Jista' jkun hemm bżonn ta' interruzzjonijiet fid-doża jew tnaqqis fid-doża skond kemm ikunu serji s-sinjali kliniċi.

Kumplikazzjonijiet gastro-intestinali serji, u kultant fatali, li jinkludu perforazzjoni gastro-intestinali, rarament seħħew fi klieb trattati b'Palladia (Ara sezzjoni 3.6). Jekk hemm suspett ta' ulċera gastro-

intestinali, kemm jekk minhabba Palladia jew minhabba mast *cell tumour degranulation*, waqqaf l-amministrazzjoni ta' Palladia u aġhti t-trattament li jkun hemm b'żonn.

Toceranib tiġi metabolizzata fil-fwied u fin-nuqqas ta' studji dwar l-effetti ta' tnaqqis fis-sistemi tal-kliwi u tal-fwied, għandha tintuża b'kawtela fi klieb li jsofru minn mard tal-fwied.

Il-kura għandha titwaqqaf għal kolliox jekk effetti serji mhux mixtieqa jerggħu isehħu jew jippersistu minkejja l-kura adattata ta' appoġġ u tnaqqis fid-doża skont it-tabella li ġejja.

<b>Aġġustament tad-doża bbażat fuq sinjali/patoloġiji kliniċi</b>	
<b>Sinjali/patoloġiji kliniċi</b>	<b>Aġġustament tad-doża*</b>
<b>Anoressija</b>	
<50% konsum ta' ikel ≥jumejn	Waqqaf it-trattament u immodifika d-dieta ± kura ta' appoġġ sakemm il-konsum tal-ikel jitjieb, imbagħad naqqas id-doża b'0.5 mg/kg
<b>Dijarea</b>	
Ippurgar immerraq <4 /jum anqas minn jumejn jew ippurgar artab	Kompli bid-doża u ibda kura ta' appoġġ.
Ippurgar immerraq >4 /jum għal jumejn jew aktar	Waqqaf it-trattament sakemm l-ippurgar ikun iffurmat sew u ibda kura ta' appoġġ, imbagħad naqqas id-doża b'0.5 mg/kg
<b>Telf tad-Demm Gastro-Intestinali</b>	
Demm frisk fl-ippurgar jew ippurgar iswed u jwahħal għal >jumejn jew telf qawwi ta' demm jew għoqod tad-demm fl-ippurgar	Waqqaf it-trattament u ibda kura ta' appoġġ sakemm jieqfu s-sinjali kliniċi ta' telf tad-demm fl-ippurgar, imbagħad naqqas id-doża b'0.5 mg/kg
<b>Ipoalbuminimja (albumina)</b>	
Albumina <1.5 g/dl	Waqqaf it-trattament sa >1.5 g/dl u sinjali kliniċi normali, imbagħad naqqas id-doża b'0.5 mg/kg
<b>Newtropinja (ammont ta' newtrofil)</b>	
>1000/μl	Kompli bid-doża
≤1000/ μl jew deni newtopeniku jew infezzjoni	Waqqaf it-trattament sa >1000/ μl u sinjali kliniċi normali, imbagħad naqqas id-doża b'0.5 mg/kg
<b>Anemija (ematokrit)</b>	
>26%	Kompli bid-doża
≤26%	Waqqaf it-trattament sa >26%, imbagħad naqqas id-doża b'0.5 mg/kg
<b>Tossiċità Epatika (ALT, AST)</b>	
>1X – 3X l-ogħla limitu normali	Kompli bid-doża; jekk qed jintużaw waqqaf il-medicini li huma tossiċi għall-fwied.
>3X l-ogħla limitu normali	Waqqaf it-trattament sa ≤3X l-ogħla limitu normali, jekk qed jintużaw waqqaf il-medicini li huma tossiċi għall-fwied, imbagħad naqqas id-doża b'0.5 mg/kg
<b>Tossiċità Renali (krejatinina)</b>	
<1.25 X l-ogħla limitu normali	Kompli bid-doża
≥1.25 X l-ogħla limitu normali	Waqqaf it-trattament sa <1.25 X l-ogħla limitu normali, imbagħad naqqas id-doża b'0.5 mg/kg
<b>Anemija, azotemja, ipoalbuminimja u iperfosfatimja isehħu flimkien</b>	
Waqqaf it-trattament minn ġimġha sa ġimġhatejn sakemm il-valuri jitjiebu u albumina >2.5 g/dl, imbagħad naqqas id-doża b'0.5 mg/kg	

\*Tnaqqis ta' 0.5 mg/kg fid-doża huwa tnaqqis minn 3.25 mg/kg sa 2.75 mg/kg jew minn 2.75 mg/kg sa 2.25 mg/kg. Id-doża m'għandiex tkun <2.2 mg/kg.

Prekawzjonijiet speċjali li għandhom jittieħdu mill-persuna li tamministra l-prodott mediċinali veterinarju lill-annimali

Palladia tista' tnaqqas il-fertilità maskili u femminili u l-iżvilupp tal-embrijun/fetu. Evita kuntatt tal-ġilda ma' pilloli, purgar, urina u rimettar ta' klieb ittrattati. Il-pilloli għandhom jingħataw sħaħ u m'għandhomx jtkissru jew jiġu mithuna. Jekk il-kelb ineħhi pillola mkissra wara li jkun għomodha, din għandha tintrema. Aħsel idejk sew bl-ilma u bis-sapun wara li tmiss il-prodott, u tiddisponi minn rimettar, urina, jew purgar ta' klieb ittrattati.

Nisa tqal m'għandhomx jamministraw Palladia regolarment, għandhom jevitaw kuntatt ma' purgar, urina u rimettar ta' klieb ittrattati, u pilloli Palladia imkissra jew umdi.

L-ingestjoni ta' Palladia tista' tkun ta' ħsara għat-tfal. Tfal m'għandhomx jiġu f'kuntatt mal-prodott. Żomm lit-tfal il-bogħod minn purgar, urina u rimettar ta' klieb ittrattati.

Jekk wieħed jieħu minn dan il-prodott mediċinali veterinarju b'mod aċċidentali, jista' jkun hemm skumdità gastro-intestinali bħal rimettar u dijarea. F'każ li Palladia tittieħed aċċidentalment, fittex parir mediku mall-ewwel u uri lit-tabib il-fuljett li jinsab fil-pakkett jew it-tikketta.

Prekawzjonijiet speċjali għall-protezzjoni tal-ambjent:

Mhux applikabbli.

### 3.6 Effetti mhux mixtieqa

Klieb:

Komuni ħafna (>1 animal / 10 animali ttrattati):	Ħfief għal moderat: Dijarea, remettar, demm fl-ippurgar, dijarea bid-demm, telf ta' demm gastro-intestinali Anoressija, diżidratazzjoni, telqa, telf fil-piż, zappip, disturbi muskolu-skeletali, dermatite, prurite Tnaqqis fl-ematokrit, tnaqqis fl-albumina, zieda f'alanine aminotransferase, thromboċ (ALT), newtropinja, tromboċitopenja
Komuni (1 sa 10 animal / 100 animal ittrattati):	Serji: Anoressija, deidradazzjoni, deni, telf fil-piż, septiċimija, telqa Dijarea, remettar, demm fl-ippurgar, dijarea bid-demm, telf ta' demm gastro-intestinali, ulċerazzjoni duodenali, nawżja. Nekrosi tal-ġilda Tnaqqis fl-ematokrit, zieda f'alanine aminotransferase (ALT) Ħfief għal moderat: Ugigh lokaliżżat, ugigh ġeneralizzat, polidipsja, deni Depigmentazzjoni nażali, bdil fil-kulur tal-pil, twaqqiegh tax-xagħar Taqlib fl-istonku, gass fl-imsaren Zieda fit-tehid tan-nifs Infezzjoni fis-sistema urinarja Zieda fil-bilirubin, zieda fil-kreatinina
Mhux komuni (1 sa 10 animal / 1,000 animal ittrattati):	Serji: Zappip, disturbi muskolu-skeletali serji Xokk ċirkolatorju

Riżultati minn studju kliniku fuq 151 kelb ittrattati bil-mediċina u bi placebo wera li s-sinjali kliniċi tal-marda (tumur mast cell) u effetti mhux mixtieqa relatati tal-kura kienu simili ta' xulxin.

- Kien hemm żewġt imwiet li setgħu kienu relatati mat-trattament. Sejbiet patoloġiċi urew trombozi vaskulari b'disseminated intravascular coagulopathy (DIC) u pankreatite f'kelb wieħed. Il-kelb l-ieħor miet wara perforazzjoni gastrika.
- Kien hemm żewġt imwiet oħra; imma ma setax jiġi stabbilit li kienu relatati mat-trattament.
- Żewġt iklieb żviluppaw epistaxis, kundizzjoni li ma kienitx assoċjata ma' thrombocitopenja. Kelb ieħor żviluppa epistaxis fl-istess hin ma' disseminated intravascular coagulopathy.
- Tlett iklieb kellhom attivitá bħal meta jtihom tal-qamar; imma ma setax jiġi stabbilit li kienet relatata mat-trattament.

Ir-rappurtar ta' effetti mhux mixtieqa huwa importanti. Dan jippermetti monitoraġġ kontinwu tas-sigurtá ta' prodott mediċinali veterinarju. Ir-rapporti għandhom jintbagħtu, preferibbilment permezz ta' veterinarju, jew lid-detentur tal-awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq jew lill-awtoritá nazzjonali kompetenti permezz tas-sistema ta' rappurtar nazzjonali. Ara l-fuljett ta' tagħrif għad-dettalji ta' kuntatt rispettivi.

### **3.7 Użu fit-tqala, fit-treddiġ u fi żmien il-bidien**

Tużax fi klieb nisa waqt it-tqala jew li qed iredgħu jew klieb miżmuma għar-razza. Sustanzi oħra fil-klassi tal-anti-angjoġeniċi ta' sustanzi anti-neoplastiċi huma magħrufa li jżidu l-imwiet tal-embrijo u abnormalitajiet tal-fetu. Billi l-angjoġenesi hija komponent kritiku fl-iżvilupp tal-embrijo u l-fetu, l-imblukkar tal-angjoġenesi wara amministrazzjoni ta' Palladia huwa mistenni li jwassal għal effetti mhux mixtieqa fuq it-tqala tal-kelba.

### **3.8 Interazzjoni ma' prodotti mediċinali oħra jew forom oħra ta' interazzjoni**

Ma sar l-ebda studju dwar l-effetti ta' toceranib ma' prodotti oħra. M'hemm l-ebda informazzjoni dwar il-potenzjal ta' rezistenza inkroċjata ma' prodotti ċitostatiċi oħra.

Billi x'aktarx li toceranib tiġi eliminata l-aktar b'metaboliżmu fil-fwied, għandha tintuża bil-għaqaq jekk tingħata fl-istess hin ma' sustanzi li jistgħu jżiedu jew inaqqsu l-effett ta' l-enzimi tal-fwied.

Mhux magħruf kemm toceranib tista' taffettwa l-eliminazzjoni ta' mediċini oħra.

Uża b'kawtela mediċini anti-infjammatorji li mhumiex sterojdi flimkien ma' Palladia minhabba fiż-żieda tar-riskju ta' ulċerazzjoni gastro-intestinali jew perforazzjoni.

### **3.9 Metodi ta' amministrazzjoni u dożaġġ**

Użu orali.

Il-pilloli jistgħu jingħataw mal-ikel jew mingħajru.

Id-doża inizjali rakkomandata hija 3.25 mg/kg piż, amministrata kull jumejn (ara Tabella tad-dożaġġ għal dettalji).

Id-doża mogħtija għandha tkun ibbażata fuq stimi tal-veterinarju magħmula kull ġimgħa għall-ewwel sitt ġimgħat u imbagħad kull sitt ġimgħat. It-tul ta' żmien tat-trattament jiddependi fuq ir-rispons tat-trattament. It-trattament għandu jitkompla f'każ li l-marda tibqa' stabbli, jew jekk ikun hemm rispons parzjali jew komplut, sakemm il-prodott huwa ttollerat b'mod suffiċjenti. F'każ li t-tumur jibqa javvanza meta mqabbel mal-kejl qabel inbeda t-trattament, x'aktarx li l-kura mhix se tkun ta' suċċess u għandha tiġi riveduta.

**TABELLA TAD-DOŻAĠĠ: PILLOLI PALLADIA 3.25 MG/KG PIŻ**

Piż tal-Kelb (kg)	Numru ta' Pilloli			
	10 mg (blu)		15 mg (orangjo)	50 mg (homor)
5.0* – 5.3			1	
5.4 – 6.9	2			
7.0 – 8.4	1	+	1	
8.5 – 10.0			2	
10.1 – 11.5	2	+	1	
11.6 – 13.0	1	+	2	
13.1 – 14.6			3	
14.7 – 16.1				1
16.2 – 17.6	1	+	3	
17.7 – 19.2	1			+
19.3 – 20.7			1	+
20.8 – 23.0	2			+
23.1 – 26.9			2	+
27.0 – 29.9			3	+
30.0 – 32.3				2
32.4 – 34.6	1			+
34.7 – 36.1			1	+
36.2 – 38.4	2			+
38.5 – 43.0			2	+
43.1 – 47.6				3
47.7 – 49.9	1			+
50.0 – 51.5			1	+
51.6 – 53.8	2			+
53.9 – 58.4			2	+
58.5 – 63.0*				4

\* in-numru ta' pilloli li hemm bżonn għal klieb taħt 5.0 kg jew 'l fuq minn 63 kg piż, għandu jiġi kkalkulat meta bbażat fuq reġim ta' dożaġġ ta' 3.25 mg/kg.

**Aġġustament/Tnaqqis fid-Doża:**

Biex jiġu mmaniġġjati effetti mhux mixtieqa, id-doża tista' tiġi mnaqqa għal 2.75 mg/kg piż jew anqas għal 2.25 mg/kg piż amministrati kull jumejn jew it-trattament jista' jitwaqqaf sa ġimghatejn (Ara t-tabella tal-Aġġustament tad-Doża f' sezzjoni 3.5).

**3.10 Sintomi ta' doża eċċessiva (u fejn applikabbli, proċeduri ta' emerġenza u antidoti)**

Fi studju tat-tossiċità fuq klieb Beagle adulti f' saħħithom kienu osservati sinjali ta' doża eċċessiva b' doži ta' 2 mg/kg, 4 mg/kg jew 6 mg toceranib/kg darba kull jumejn għal 13-il ġimgha konsekuttiva mingħajr interuzzjoni fid-doża. Toceranib kienet ittollerata tajjeb b' 2 mg/kg filwaqt li effetti mhux mixtieqa kienu nnotati b' 4 mg/kg f' xi klieb u għalhekk NOAEL ma setatx tiġi stabbilita.

Klieb fil-grupp ta' 6 mg/kg kull jumejn urew l-aktar effetti mhux mixtieqa li inkludew tnaqqis fil-konsum ta' l-ikel u telf fil-piż. Zappip sporadiku relatat mad-doża, ebusija, dgħufija u uġiġh fil-ġogi għaddew mingħajr kura. Anemija u newtropinja u eosinofilja kienu relatati mad-doża. Żewġt iklieb (6 mg/kg) ġew imraqqda bejn wiehied u iehor wara 3 ġimghat minhabba tossiċitajiet kliniċi relatati mad-doża li bdew b' nuqqas ta' konsum tal-ikel u melena li wasslet għal anoressija, telf fil-piż u ematokizja.

L-organi prinċipali milquta minn tossiċità inkludew l-apparat gastro-intestinali, il-mudullun, il-gonadi u s-sistema muskolu-skeletal.

F'każ ta' effetti mhux mixtieqa wara doża eċċessiva, it-trattament għandu jitwaqqaf sakemm jgħaddu u imbagħad jerġa' jinbeda fil-livell ta' dożaġġ rakkomandat. Ara sezzjonijiet 3.4, 3.5 u 3.9 għal Gwidi dwar Aġġustament tad-Doża.

### **3.11 Restrizzjonijiet speċjali għall-użu u kundizzjonijiet speċjali għall-użu, inklużi restrizzjonijiet dwar l-użu ta' prodotti mediċinali veterinarji antimikrobiċi u antiparassitiċi sabiex jiġi limitat ir-riskju ta' żvilupp ta' reżistenza**

Mhux applikabbli.

### **3.12 Perjodu ta' tiżmim**

Mhux applikabbli.

## **4. INFORMAZZJONI FARMAKOLOĠIKA**

### **4.1 Kodiċi ATC veterinarja: QL01EX90**

### **4.2 Kwalitajiet farmakodinamiċi**

Toceranib hija molekola żgħira, li tinibixxi l-enzim multi-kinase, li għandha kemm attività diretta kontra t-tumuri kif ukoll attività anġjoġenika. Toceranib timblokka b'mod selettiv l-attività ta' tyrosine kinase ta' hafna mill-membri tal-familja split kinase receptor tyrosine kinase (RTK) li f'it minnhom għandhom x'jaqsmu ma' tkabbir ta' tumuri, anġjoġenesi patoloġika, u tixrid metastatiku tal-kanċer. Toceranib imblokka l-attività ta' Flk-1/KDR tyrosine kinase (vascular endothelial growth factor receptor, VEGFR2), platelet-derived growth factor receptor (PDGFR) u stem cell factor receptor (c-Kit) kemm f'assaggi bijokimiċi kif ukoll ċellulari. Toceranib, *in-vitro*, teżerċita effett antiproliferattiv fuq ċelluli endoteljali. Toceranib tikkawża waqfien taċ-ċiklu ċellulari li jwassal għal f'diġenerazzjoni ta' linji ta' ċelloli fit-tumur li juru mutazzjonijiet attivi fl-split kinase RTK, c-Kit. Tumuri mast cell fil-klieb jikbru ta' spiss minħabba mutazzjoni li tattiva is-c-kit.

L-effiċjenza u s-sigurtà ta' pilloli orali Palladia għat-trattament ta' tumuri mast cell ġew evalwati fi studju kliniku fuq il-post randomised, placebo-controlled, double-masked u multi-centred li involva 151 kelb b'tumuri mast cell rikorrenti b'Patnaik grad II jew III, b'involvement jew le ta' nodi tal-limf lokali. L-istudju fuq il-post tat-tip double-blind placebo controlled kien jikkonsisti f'fażi ta' 6 ġimgħat segwita minn fażi un-blinded fejn il-klieb kollha irċewew Palladia għal tul medju ta' 144 ġurnata.

Klieb ittrattati b'Palladia kellhom rata ta' rispons oġġettiv oghla (37.2%) meta mqabbel ma' klieb ittrattati bi placebo (7.9%). Wara 6 ġimgħat ta' trattament ġie innotat rispons komplut fi 8.1% u rispons parzjali fi 29.1% tal-klieb ittrattati b'Palladia. Kien hemm vantaġġ sinifikanti ta' Palladia fuq placebo fl-effikaċja sekondarja, żmien biex it-tumur jinfirex. Iż-żmien medju biex it-tumur jinfirex kien minn 9 sa 10 ġimgħat fi klieb ittrattati b'Palladia u ta' 3 ġimgħat fi klieb ittrattati bi placebo.

Klieb li kellhom wild-type c-kit kif u klieb li kellhom c-kit mutat irrispondew b'mod sinifikanti aħjar għat-trattament meta mqabbel mal-placebo.

### **4.3 Kwalitajiet farmakokinetiċi**

B'reġim ta' 3.25 mg toceranib/kg piż amministrat b'pilloli mill-ħalq kull jumejn għal ġimgħatejn (7 doži), ġew irrapportati dawn il-parametri farmakokinetiċi ta' toceranib fil-plażma ta' klieb Beagle f'saħħithom: half-life ta' eliminazzjoni ( $t_{1/2}$ )  $17.2 \pm 3.9$  siegħat, ħin għall-konċentrazzjoni massima fil-plażma ( $T_{max}$ ) bejn wieħed u ieħor  $6.2 \pm 2.6$  siegħa, konċentrazzjoni massima fil-plażma ( $C_{max}$ ) bejn wieħed u ieħor  $108 \pm 41$  ng/ml, konċentrazzjoni minima fil-plażma ( $C_{min}$ )  $18.7 \pm 8.3$  ng/ml u l-Arja taħt il-kurva tal-konċentrazzjoni fil-plażma u ħin ( $AUC_{0-48}$ )  $2640 \pm 940$  ng·h/ml. Toceranib tabbina mal-proteġini b'rata għolja ta' bejn 91% u 93%. Il-bio-avilibilita assoluta ta' toceranib meta 3.25 mg/kg jingħataw mill-ħalq ġiet iddeterminata li hi ta' 86%.



Il-farmakokinetika dehret linjari irrispettivament mill-mod tal-amministrazzjoni, b' doži sa 5 mg/kg mogħtija darbtejn kuljum. Fi studju *in-vitro* fil-klieb u qtates, toceranib kien metabolizzat primarjament għad-derivat N-oxide. M'hemm l-ebda data in vivo dwar il-metaboliżmu epatiku fil-klieb. Ma giet osservata l-ebda differenza bejn is-sessi fil-farmakokinetika in vivo. Wara amministrazzjoni orali tal-fosfat ta' toceranib, bejn wiehed u ieħor 92% tal-mediċina amministrata titneħħa mal-ippurgar u 7% oħra titneħħa mal-urina.

## **5. TAGHRIF FARMAĊEWTIKU**

### **5.1 Inkompatibilitajiet maġġuri**

Mhux applikabbli.

### **5.2 Żmien kemm idum tajjeb il-prodott mediċinali**

Żmien kemm idum tajjeb il-prodott mediċinali veterinarju kif ippakkjat għall-bejgħ: 3 snin.

### **5.3 Tagħrif speċjali dwar kif għandu jinħażen**

Dan il-prodott mediċinali veterinarju m'għandux bżonn tal-ebda kundizzjoni speċjali sabiex jinħażen.

### **5.4 In-natura u l-għamla tal-ippakkjar li jmiss mall-prodott**

Kaxxa tal-kartun li fiha 20 pillola miksija b'rita f'erba strixxi tal-aluminjum-PVC reżistenti għat-tfal, kull strixxa fiha 5 pilloli miksija b'rita.

Palladia pilloli miksija b'rita jiġu f'qawwa ta' 10 mg, 15 mg, u 50 mg

### **5.5 Prekawzjonijiet speċjali għar-rimi tal-prodotti mediċinali veterinarji mhux użati jew materjal ieħor għar-rimi li huwa derivat minn dawn il-prodotti**

Il-mediċini m'għandhomx jiġu mormija mal-ilma maħmuġ jew mal-iskart domestiku.

Uża skemi ta' teħid lura għar-rimi ta' kwalunkwe prodott mediċinali veterinarju li ma giex użat jew materjal għar-rimi li huwa derivat minn dan il-prodott mediċinali veterinarju skont kif jitolbu r-regolamenti tal-pajjiż u skont kwalunkwe sistema nazzjonali tal-għbir applikabbli għall-prodott mediċinali veterinarju kkonċernat.

## **6. ISEM TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**

Zoetis Belgium

## **7. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI(JIET) GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**

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

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

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

## **8. DATA TAL-EWWEL AWTORIZZAZZJONI:**

Data tal-ewwel awtorizzazzjoni: 23/09/2009

**9. DATA TAL-AHHAR REVIZJONI TAL-KARATTERISTIČI TAL-PRODOTT FIL-QOOSR**

**10. KLASSIFIKAZZJONI TAL-PRODOTTI MEDIČINALI VETERINARJI**

Prodott medičinali veterinarju li jingħata bir-ricetta.

Informazzjoni dettaljata dwar dan il-prodott medičinali veterinarju hija disponibbli fil-Bażi tad-*data* tal-prodotti tal-Unjoni (<https://medicines.health.europa.eu/veterinary>).

**ANNEX II**

**KONDIZZJONIJIET U HTIĠIJIET OHRA TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID  
FIS-SUQ**

Xejn

**ANNEX III**

**TIKKETTA U L-FULJETT TA' TAGHRIF**

**A. TIKKETTA**

**TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA**

**KAXXA TAL-KARTUN/PILLOLI**

**1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI VETERINARJU**

Palladia pilloli miksija b'rita ta' 10 mg  
Palladia pilloli miksija b'rita ta' 15 mg  
Palladia pilloli miksija b'rita ta' 50 mg

**2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZI ATTIVI**

Kull pillola fiha 10 mg toceranib (b'hala fosfat ta' toceranib)  
Kull pillola fiha 15 mg toceranib (b'hala fosfat ta' toceranib)  
Kull pillola fiha 50 mg toceranib (b'hala fosfat ta' toceranib)

**3. DAQS TAL-PAKKETT**

20 pillola

**4. SPEĊI GHAL XIEX HUWA INDIKAT IL-PRODOTT**

Klieb.



**5. INDIKAZZJONI(JIET)**

**6. MODI TA' AMMINISTRAZZJONI**

Għal użu orali.

**7. PERJODU TA' TIŻMIM**

**8. DATA TA' SKADENZA**

Exp {xx/ssss}

**9. PREKAWZJONIJIET SPEĊJALI GHALL-HAŻNA**

**10. Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu.**

Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu.

**11. IL-KLIEM “GHALL-KURA TAL-ANIMALI BISS”**

Għall-kura tal-animali biss.

**12. IL-KLIEM “ŻOMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL”**

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlaħaqx mit-tfal.

**13. ISEM TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**

Zoetis Belgium

**14. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI(JIET) GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**

EU/2/09/100/001

EU/2/09/100/002

EU/2/09/100/003

**15. NUMRU TAL-LOTT**

Lott {numru }

**TAGHRIF MINIMU LI GHANDU JIDHER FUQ UNITAJIET ŻGHAR TA' IPPAKKJAR LI  
JMISS MAL-PRODOTT**

{Alu-PVC/STRIXXI}

**1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI VETERINARJU**

Palladia pilloli ta' 10 mg

Palladia pilloli ta' 15 mg

Palladia pilloli ta' 50 mg



**2. ID-DETTALJI KWANTITATTIVI TAS-SUSTANZI ATTIVI**

10 mg toceranib

15 mg toceranib

50 mg toceranib

**3. NUMRU TAL-LOTT**

Lott {numru}

**4. DATA TA' SKADENZA**

Exp {xx/ssss}



## **B. FULJETT TA' TAGHRIF**

## FULJETT TA' TAGHRIF GHAL:

### 1. L-isem tal-prodott mediċinali veterinarju

Palladia pilloli ta' 10 mg miksija b'rita għal klieb  
Palladia pilloli ta' 15 mg miksija b'rita għal klieb  
Palladia pilloli ta' 50 mg miksija b'rita għal klieb

### 2. Kompożizzjoni

#### Sustanza attiva:

Kull pillola miksija b'rita fiha fosfat ta' toceranib ekwivalenti għal 10 mg, 15 mg jew 50 mg ta' toceranib bħala sustanza attiva.

Palladia huma pilloli miksija b'rita tondi u huma miksija b'rita ikkukurita li tnaqqas ir-riskju li tiġi espost u biex tgħin tagħraf is-saħħa korretta tal-pillola:

Palladia 10 mg: blu  
Palladia 15 mg: orangjo  
Palladia 50 mg: ħomor

### 3. Speċi li għalihom huwa indikat il-prodott

Klieb.

### 4. Indikazzjonijiet għall-użu

Trattament fil-klieb ta' tumuri mast cell kutanji rikorrenti li mhumiex operabbli, b'Patnaik grad II (grad intermedju) jew III (grad għoli).

### 5. Kontraindikazzjonijiet

Tużax fi klieb nisa waqt it-tqala jew li qed iredgħu jew klieb miżmuma għar-razza.  
Tużax f'kazijiet ta' sensitività eċċessiva għall-ingredjent attiv jew ingredjenti oħra.  
Tużax fi klieb ta' anqas minn sentejn jew ta' anqas minn 3 kg piż.  
Tużax fi klieb b'telf ta' demm gastro-intestinali. Il-veterinarju jagħtik parir jekk dan huwa l-każ tal-kelb tiegħek.

### 6. Twissijiet speċjali

#### Twissijiet speċjali:

Il-kirurgija għandha tkun l-ewwel għażla ta' kura għal tumuri mast cell li huma operabbli.

#### Prekawzjonijiet speċjali għall-użu sigur fl-ispeċi għal xiex huwa indikat:

Il-kelb għandu jkun immonitorjat sew. Jista' jkun hemm bżonn ta' tnaqqis fid-doża u/jew interruzzjoni tad-doża biex jiġu mmaniġġjati effetti mhux mixtieqa. It-trattament għandu jkun rivedut kull ġimgha għall-ewwel sitt ġimghat u imbagħad kull sitt ġimghat jew f'intervalli li jitqiesu xierqa mill-veterinarju. Il-veterinarju tiegħek jista' jkollu bżonn jieh u xi kampjuni tad-dem u tal-urina tal-kelb tiegħek biex jagħmel dawn il-kontrolli.

- Waqqaf Palladia mall-ewwel u kkuntattja lill-veterinarju tiegħek jekk tara xi bidla fil-kelb tiegħek bħal dawn li ġejjin:

- ✓ Jirrifjuta l-ikel
- ✓ Rimettar jew purgar immerraq (dijarea), speċjalment jekk aktar spiss minn darbtejn f'24 siegħa
- ✓ Ippurgar iswed u jwahhal
- ✓ Demm aħmar jgħajjat fir-rimettar jew fl-ippurgar.
- ✓ Tbenġil jew telf ta' demm mhux spjegabbli
- ✓ Jew jekk il-kelb tiegħek juri xi bidliet oħra li jinkwetawk

Il-kura għandha titwaqqaf għal kolloxx jekk effetti serji mhux mixtieqa jergħu isehhu jew jippersistu minkejja l-kura adattata ta' appoġġ u tnaqqis fid-doża.

Prekawzjonijiet speċjali li għandhom jittieħdu mill-persuna li tamministra l-prodott mediċinali veterinarju lill-animalli:

- It-tfal m'għandhomx jiġu f'kontatt ma' Palladia. Żomm lit-tfal il-bogħod minn purgar, urina jew rimettar tal-klieb ittrattati.
- Jekk inti tqila, m'għandekx tamministra Palladia regolament; madankollu, jekk tagħzel li tagħti dawn il-pilloli lill-kelb tiegħek għandek tkun partikolarment attenta u ssegwi il proċeduri deskritti hawn taħt.
- Jekk b'mod aċċidentali Palladia tittieħed bil-ħalq (tinbela' jew tittiekel) minnek jew minn membru tal-familja, fittex parir mediku mall-ewwel. Huwa mportanti li turi lit-tabib kopja ta' dan il fuljett. Tista' thoss skumdità gastro-intestinali fosthom rimettar u dijarea f'kazijiet fejn Palladia tittieħed bil-ħalq b'mod aċċidentali.

Il-proċeduri li ġejjin jgħinu biex int u membri oħra fid-dar tiegħek jiġu esposti mill-anqas possibbli għas-sustanza attiva ta' Palladia:

- Kull min fid-dar tiegħek jamministra Palladia lill-kelb tiegħek għandu dejjem jahsel idejh wara li jmiss il-pilloli.
- Meta tkun qed tmiss il-pilloli:
  - ✓ Tkissirx jew tidhanx il-pilloli.
  - ✓ Pilloli Palladia għandhom jiġu amministrati lill-kelb tiegħek fil-pront wara li jinħarġu minn ġol-istrixxa u m'għandhomx jithallew barra fejn jistgħu jintmissu/jinbelghu mit-tfal.
  - ✓ L-istrixxa għandha titqiegħed lura fil-kartuna wara li l-pillola jew pilloli jitneħħew.
  - ✓ Jekk il-pillola Palladia tiġi "mohbija" fl-ikel, kun żgur li l-kelb tiegħek ħa d-doża kollha. Dan inaqqas ir-riskju li tfal jew membri oħra fid-dar jiġu esposti għal Palladia.

Fit-tqala, fit-treddiġh u il-fertilità:

Tużax fi klieb nisa waqt it-tqala jew li qed iredgħu jew klieb miżmuma għar-razza (ara sezzjoni 5). Sustanzi oħra fil-klassi tal-anti-angjoġeniċi ta' sustanzi anti-neoplastiċi huma magħrufa li jżidu l-imwiet tal-embrijo u abnormalitajiet tal-fetu. Billi l-angjoġenesi hija komponent kritiku fl-iżvilupp tal-embrijo u l-fetu, l-imblukkar tal-angjoġenesi wara amministrazzjoni ta' Palladia huwa mistenni li jwassal għal effetti mhux mixtieqa fuq it-tqala tal-kelba.

Interazzjoni ma' prodotti mediċinali oħra jew forom oħra ta' interazzjoni:

Hemm xi mediċini li m'għandekx tagħti lill-kelb tiegħek għax flimkien dawn jistgħu jwasslu għal effetti serji mhux mixtieqa. Għid lill-veterinarju tiegħek bil-mediċini kollha li behsiebek tagħti lill-kelb tiegħek, inkluż dawk li jingħataw minn fuq il-bank.

Ma sar l-ebda studju dwar l-effetti ta' toceranib ma' prodotti oħra. M'hemm l-ebda informazzjoni dwar il-potenzjal ta' rezistenza inkroċjata ma' prodotti ċitostatiċi oħra.

Billi x'aktarx li toceranib tiġi eliminata l-aktar b'metaboliżmu fil-fwied, għandha tintuża bil-għaqal jekk tingħata fl-istess ħin ma' sustanzi li jistgħu jziedu jew inaqqsu l-effett ta' l-enzimi tal-fwied.

Mhux magħruf kemm toceranib tista' taffettwa l-eliminazzjoni ta' mediċini oħra.

Uża b'kawtela mediċini anti-infjammatorji li mhumiex sterojdi flimkien ma' Palladia minhabba fiz-żieda tar-riskju ta' ulċerazzjoni gastro-intestinali jew perforazzjoni.

### Doża eċċessiva

Fi studju tat-tossicità fuq klieb Beagle adulti f'saħħithom kienu osservati sinjali ta' doża eċċessiva b'doži ta' 2 mg/kg, 4 mg/kg jew 6 mg toceranib/kg darba kull jumejn għal 13-il ġimgha konsekuttiva mingħajr interuzzjoni fid-doża. Toceranib kienet ittollerata tajjeb b'2 mg/kg filwaqt li effetti mhux mixtieqa kienu nnotati b'4 mg/kg f'xi klieb.

Klieb fil-grupp ta' 6 mg/kg kull jumejn urew l-aktar effetti mhux mixtieqa li nkludew tnaqqis fil-konsum ta' l-ikel u telf fil-piż. Zappip sporadiku relatat mad-doża, ebusija, dgħjufija u uġiġh fil-ġogi għaddew mingħajr kura. Anemija u newtropinja u eosinofilja kienu relatati mad-doża. Żewġt-iklieb (6 mg/kg) ġew imraqqda bejn wieħed u ieħor wara 3 ġimghat minhabba tossiċitajiet kliniċi relatati mad-doża li bdew b'nuqqas ta' konsum tal-ikel u melena li wasslet għal anoressija, telf fil-piż u ematokizja.

L-organi prinċipali milquta minn tossicità inkludew l-apparat gastro-intestinali, il-mudullun, il-gonadi u s-sistema muskolu-skeletali.

F'każ ta' effetti mhux mixtieqa wara doża eċċessiva, it-treatment għandu jitwaqqaf sakemm jgħaddu u imbagħad jerga' jinbeda fil-livell ta' dożaġġ rakkomandat.

## **7. Effetti mhux mixtieqa**

Klieb:

<p>Komuni ħafna (&gt;1 animal / 10 animali ttrattati):</p>	<p>Hfief għal moderat: Dijarea, remettar, demm fl-ippurgar, dijarea bid-demm, telf ta' demm gastro-intestinali Anoressija, diżidratazzjoni, telqa, telf fil-piż, zappip, disturbi muskolu-skeletali, dermatite, prurite Tnaqqis fl-ematokrit, tnaqqis fl-albumina, żieda f'alanine aminotransferase, thromboċ (ALT), newtropinja, tromboċitopenja</p>
<p>Komuni (1 sa 10 animali / 100 animal ittrattati):</p>	<p>Serji: Anoressija, deidratazzjoni, deni, telf fil-piż, septiċimija, telqa Dijarea, remettar, demm fl-ippurgar, dijarea bid-demm, telf ta' demm gastro-intestinali, ulċerazzjoni duodenali, nawżja. Nekrosi tal-ġilda Tnaqqis fl-ematokrit, żieda f'alanine aminotransferase (ALT)</p> <p>Hfief għal moderat: Uġiġh lokalizzat, uġiġh ġeneralizzat, polidipsja, deni Depigmentazzjoni nażali, bdil fil-kulur tal-pil, twaqqieġh tax-xagħar Taqlib fl-istonku, gass fl-imsaren Żieda fit-teħid tan-nifs Infezzjoni fis-sistema urinarja Żieda fil-bilirubin, żieda fil-kreatinina</p>
<p>Mhux komuni (1 sa 10 animal / 1,000 animal ittrattati):</p>	<p>Serji: Zappip, disturbi muskolu-skeletali serji Xokk ċirkolatorju</p>

Ir-rappurtar ta' effetti mhux mixtieqa huwa importanti. Dan jippermetti monitoraġġ kontinwu tas-sigurtà ta' prodott. Jekk tinnotta xi effetti serji anke dawk mhux imsemmija f'dan il-fuljett, jew taħseb li l-medicina ma ħadmitx, jekk jogħġbok ikkuntattja, mal-ewwel, lill-verinarju tiegħek. Tista' tirrapporta wkoll kwalunkwe effett mhux mixtieq lid-detentur tal-awtorizzazzjoni għat-tqeghid fis-suq billi tuża d-dettalji ta' kuntatt fit-tmiem ta' dan il-fuljett, jew permezz tas-sistema ta' rapportaġġ nazzjonali: {dettalji tas-sistema nazzjonali}

## 8. Doża għal kull speċi, mod u metodu ta' amministrazzjoni

Użu orali.

Id-doża inizjali hija 3.25 mg/kg piż, amministrata kull jumejn (ara tabella tad-dożaġġ fl-aħħar tal-fuljett ta' tagħrif stampat għal dettalji).

In-numru ta' pilloli mogħtija lill-kelb tiegħek jista' jiġi aġġustata mill-veterinarju tiegħek bie jiġu mmanigjati effetti mhux mixtieqa. Għalhekk id-dożaġġ mogħti għandu jkun dak deskritt mill-veterinarju tiegħek anke jekk dan huwa differenti mit-tabella tad-dożaġġ.

Id-doża mogħtija għandha tkun ibbażata fuq stimi veterinarji magħmula kull ġimgha għall-ewwel sitt ġimghat u imbagħad kull sitt ġimghat.

It-tul ta' żmien tat-trattament jiddependi fuq ir-rispons tat-trattament. It-trattament għandu jitkompla f'każ li l-marda tibqa' stabbli, jew jekk ikun hemm rispons parzjali jew komplut, sakemm il-prodott huwa ttollerat b'mod suffiċjenti. F'każ li t-tumur jibqa javanza meta mqabbel mal-kejl qabel inbeda t-trattament, x'aktarx li l-kura mhix se tkun ta' suċċess u għandha tiġi riveduta.

### TABELLA TAD-DOŽAĠĠ: PILLOLI PALLADIA 3.25 MG/KG PIŻ

Piż tal-Kelb (kg)	Numru ta' Pilloli				
	10 mg (blu)		15 mg (orangjo)		50 mg (homor)
5.0* – 5.3			1		
5.4 – 6.9	2				
7.0 – 8.4	1	+	1		
8.5 – 10.0			2		
10.1 – 11.5	2	+	1		
11.6 – 13.0	1	+	2		
13.1 – 14.6			3		
14.7 – 16.1					1
16.2 – 17.6	1	+	3		
17.7 – 19.2	1			+	1
19.3 – 20.7			1	+	1
20.8 – 23.0	2			+	1
23.1 – 26.9			2	+	1
27.0 – 29.9			3	+	1
30.0 – 32.3					2
32.4 – 34.6	1			+	2
34.7 – 36.1			1	+	2
36.2 – 38.4	2			+	2
38.5 – 43.0			2	+	2
43.1 – 47.6					3
47.7 – 49.9	1			+	3
50.0 – 51.5			1	+	3
51.6 – 53.8	2			+	3

53.9 – 58.4			<b>2</b>	+	<b>3</b>
58.5 – 63.0*					<b>4</b>

\* In-numru ta' pilloli li hemm bżonn għal klieb taht 5.0 kg jew 'l fuq minn 63 kg piż, għandu jiġi kkalkulat meta bbażat fuq reġim ta' dożaġġ ta' 3.25 mg/kg.

## **9. Parir sabiex tamministra b'mod korrett**

Il-pilloli jistgħu jingħataw ma' l-ikel jew mingħajru.

Il-pilloli għandhom jingħataw shaħ u m'għandhomx jitkissru jew jiġu mithuna. Jekk il-kelb inehħi pillola mkissra wara li jkun għomodha, din għandha tintrema. Biex jingħata dożaġġ korrett jistgħu jingħataw flimkien pilloli ta' saħħa differenti (“kuluri”) kif deskritt fit-tabella.

Jekk tinqabeż xi doża, id-doża ta' wara għandha tingħata kif preskritta. Iżżidx jew tirdoppja id-doża. Jekk jingħataw aktar pilloli milli ġew preskritti, ikkuntattja lill-veterinarju tiegħek.

Wara l-amministrazzjoni il-klieb għandhom jiġu osservati sew biex ikun żgurat li kull pillola inbelgħat.

## **10. Perjodi ta' tiżmim**

Mhux applikabbli.

## **11. Prekawzjonijiet speċjali għall-ħażna**

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlaħaqx mit-tfal.

Dan il-prodott mediċinali veterinarju m'għandux bżonn ta' kundizzjonijiet ta' ħażna speċjali.

Tużax dan il-prodott mediċinali veterinarju wara d-data ta' skadenza muriġa fuq il-pakkett wara “Exp”.

## **12. Prekawzjonijiet speċjali għar-rimi**

Il-mediċini m'għandhomx jiġu mormija mal-ilma maħmuġ jew mal-iskart domestiku.

Uża skemi ta' teħid lura għar-rimi ta' kwalunkwe prodott mediċinali veterinarju li ma ġiex użat jew materjal għar-rimi li huwa derivat minn dan il-prodott mediċinali veterinarju skont kif jitolbu r-regolamenti tal-pajjiż u skont kwalunkwe sistema nazzjonali tal-ġbir applikabbli. Dawn il-miżuri għandhom jgħinu sabiex jiproteġu l-ambjent.

Staqsij lill-kirurgu veterinarju jew lill-ispizjar tiegħek dwar kif l-aħjar li tarmi l-mediċini li ma jkunux aktar meħtieġa.

## **13. Klassifikazzjoni tal-prodotti mediċinali veterinarji**

Prodott mediċinali veterinarju li jingħata bir-riċetta.

#### **14. Numri tal-awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq u d-daqsijiet tal-pakkett**

EU/2/09/100/001-003

Kaxxa tal-kartun li fiha 20 pillola miksija b'rita f'erba strixxi tal-aluminju-PVC rezistenti għat-tfal. Kull strixxa fiha 5 pilloli miksija b'rita.

Il-pilloli jigu fi tliet qawwiet differenti.

#### **15. Id-data li fiha ġie rivedut l-ahhar il-fuljett ta' tagħrif**

Informazzjoni dettaljata dwar dan il-prodott mediċinali veterinarju hija disponibbli fid-Database tal-prodotti tal-Unjoni. (<https://medicines.health.europa.eu/veterinary>).

#### **16. Dettalji ta' kuntatt**

Detentur tal-awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq u d-dettalji ta' kuntatt biex jigu rrapportati effetti mhux mixtieqa:

Zoetis Belgium  
Rue Laid Burniat 1  
1348 Louvain-La-Neuve  
Il-Belġju

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

**Република България**  
Тел: +359 888 51 30 30  
[zoetisromania@zoetis.com](mailto:zoetisromania@zoetis.com)

**Česká republika**  
Tel: +420 257 101 111  
[infovet.cz@zoetis.com](mailto:infovet.cz@zoetis.com)

**Danmark**  
Tlf: +45 70 20 73 05  
[adr.scandinavia@zoetis.com](mailto:adr.scandinavia@zoetis.com)

**Deutschland**  
Tel: +49 30 2020 0049  
[tierarzneimittelsicherheit@zoetis.com](mailto:tierarzneimittelsicherheit@zoetis.com)

**Eesti**  
Tel: +370 610 05088  
[zoetis.estonia@zoetis.com](mailto:zoetis.estonia@zoetis.com)

**Ελλάδα**  
Τηλ: +30 210 6791900  
[infoqr@zoetis.com](mailto:infoqr@zoetis.com)

**España**  
Tel: +34 91 4191900  
[regulatory.spain@zoetis.com](mailto:regulatory.spain@zoetis.com)

**Lietuva**  
Tel: +370 610 05088  
[zoetis.lithuania@zoetis.com](mailto:zoetis.lithuania@zoetis.com)

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

**Magyarország**  
Tel.: +36 1 224 5200  
[hungary.info@zoetis.com](mailto:hungary.info@zoetis.com)

**Malta**  
Tel: +356 21 465 797  
[info@agrimedltd.com](mailto:info@agrimedltd.com)

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

**Norge**  
Tlf: +47 23 29 86 80  
[adr.scandinavia@zoetis.com](mailto:adr.scandinavia@zoetis.com)

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

**Polska**  
Tel.: +48 22 2234800  
[pv.poland@zoetis.com](mailto:pv.poland@zoetis.com)

**France**

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

**Hrvatska**

Tel: +385 1 6441 462  
[pv.westernbalkans@zoetis.com](mailto:pv.westernbalkans@zoetis.com)

**Ireland**

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

**Ísland**

Sími: +354 540 8000  
[icepharma@icepharma.is](mailto:icepharma@icepharma.is)

**Italia**

Tel: +39 06 3366 8111  
[farmacovigilanza.italia@zoetis.com](mailto:farmacovigilanza.italia@zoetis.com)

**Κύπρος**

Τηλ: +30 210 6791900  
[infoqr@zoetis.com](mailto:infoqr@zoetis.com)

**Latvija**

Tel: +370 610 05088  
[zoetis.latvia@zoetis.com](mailto:zoetis.latvia@zoetis.com)

**Portugal**

Tel: +351 21 042 72 00  
[zoetis.portugal@zoetis.com](mailto:zoetis.portugal@zoetis.com)

**România**

Tel: +40785019479  
[zoetisromania@zoetis.com](mailto:zoetisromania@zoetis.com)

**Slovenija**

Tel: +385 1 6441 462  
[pv.westernbalkans@zoetis.com](mailto:pv.westernbalkans@zoetis.com)

**Slovenská republika**

Tel: +420 257 101 111  
[infovet.cz@zoetis.com](mailto:infovet.cz@zoetis.com)

**Suomi/Finland**

Puh/Tel: +358 10 336 7000  
[laaketurva@zoetis.com](mailto:laaketurva@zoetis.com)

**Sverige**

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

**United Kingdom (Northern Ireland)**

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

**Manifattur responsabbli għall-ħrug tal-lott:**

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

**17. Tagħrif iehor****Informazzjoni speċjali għall-veterinarju**

Riżultati minn studju kliniku fuq 151 kelb ittrattati bil-medicina u biplacebo wera li s-sinjali kliniċi tal-marda (tumur mast cell) u effetti mhux mixtieqa relatati tal-kura kienu simili ta' xulxin.

- Kien hemm żewġt imwiet li setghu kienu relatati mat-trattament. Sejbiet patoloġiċi urew trombozi vaskulari b' disseminated intravascular coagulopathy (DIC) u pankreatite f' kelb wieħed. Il-kelb l-iehor miet wara perforazzjoni gastrika.
- Kien hemm żewġt imwiet oħra; imma ma setax jiġi stabbilit li kienu relatati mat-trattament.
- Żewġt iklieb żviluppaw epistaxis, kundizzjoni li ma kienitx assoċjata ma' thrombocitopenja. Kelb iehor żviluppa epistaxis fl-istess hin ma' disseminated intravascular coagulopathy.
- Tlett iklieb kellhom attivita' bħal meta jtihom tal-qamar; imma ma setax jiġi stabbilit li kienet relatata mat-trattament.

Il-klieb għandhom ikunu mmonitorati sew. Jista' jkun hemm bżonn ta' tnaqqis fid-doża u/jew interruzzjoni tad-doża biex jiġu mmaniġġjati effetti mhux mixtieqa. It-trattament għandu jkun rivedut kull ġimgha għall-ewwel sitt ġimghat u imbagħad kull sitt ġimghat jew f' intervalli li jitqiesu xierqa mill-veterinarju. Evalwazzjonijiet għandhom jinkludu valutazzjoni tas- sinjali kliniċi rrapportati minn sid l-animall.



Biex tkun użata sew it-tabella tal-aġġustament tad-doża ikun xieraq li jsir blood cell count komplut, serum chemistry panel u urinalysis qabel ma jinbeda t-ttrattament u kull xahar wara li jkun beda t-ttrattament; imbagħad f'intervalli ta' bejn wieħed u ieħor sitt ġimgħat jew kif iddeterminat mill-veterinarju. Monitoraġġ perjodiku ta' parametri tal-laboratorju għandhom isiru skont sinjali kliniċi u l-kundizzjoni tal-annimal u r-riżultati tal-parametri tal-laboratorju f'viziti ta' qabel.

Is-sigurtà ta' Palladia ġiet evalwata fi klieb b'tumuri mast cell skont dawn li ġejjin:

- Ammont assolut ta' newtrofilu >1500/mikrolitru
- Ematokrit > 25%
- Ammont ta' platelets >75,000/mikrolitru
- ALT jew AST <3 X l-ogħla limitu normali
- Bilirubin <1.25 X l-ogħla limitu normali
- Kreatinina <2.5 mg/dl
- *urea nitrogen* fid-demm <1.5 X l-ogħla limitu normali

Palladia tista' tikkawża disfunzjoni vaskulari li tista' twassal għal nefha u tromboemboliżmu, li tinkludi tromboemboliżmu pulmonari. Waqqaf il-kura sakemm is-sinjali kliniċi u l-patoloġija klinika jiġu għan-normal. Qabel issir kirurġija, waqqaf il-kura għal mill-anqas 3-ijiem biex tkun żgurata emostażi vaskulatorja.

Jekk ikun hemm mastocitozi sistemika għanda tingħata kura bażika preventiva (eż. H-1 u H-2 blockers) qabel tibda Palladia biex tkun evitata jew titnaqqas mast cell degranulation klinikament sinifikanti u effetti sistemici serji mhux mixtieqa li jistgħu potenzjalment jistgħu isehħu wara. Palladia ġiet assoċjata ma' dijarea u telf ta' demm gastro-intestinali li jistgħu ikunu severi u jinhtiegu kura fil-pront. Jista' jkun hemm bżonn ta' interruzzjonijiet fid-doża jew tnaqqis fid-doża skond kemm ikunu serji s-sinjali kliniċi.

Kumplikazzjonijiet gastro-intestinali serji, u kultant fatali, li jinkludu perforazzjoni gastro-intestinali, rarament seħħew fi klieb trattati b'Palladia. Jekk hemm suspett ta' ulċera gastro-intestinali, kemm jekk minhabba Palladia jew minhabba mast cell tumour degranulation, waqqaf l-amministrazzjoni ta' Palladia u aġhti t-ttrattament li jkun hemm bżonn.

Toceranib tiġi metabolizzata fil-fwied u fin-nuqqas ta' studji dwar l-effetti ta' tnaqqis fis-sistemi tal-kliewi u tal-fwied, għandha tintuża b'kawtela fi klieb li jsofru minn mard tal-fwied.

Il-kura għandha titwaqqaf għal kollox jekk effetti serji mhux mixtieqa jerggħu jsehħu jew jippersistu minkejja l-kura adattata ta' appoġġ u tnaqqis fid-doża skont it-tabella li ġejja.

<b>Aġġustament tad-doża bbażat fuq sinjali/patoloġiji kliniċi</b>	
<b>Sinjali/patoloġiji kliniċi</b>	<b>Aġġustament tad-doża*</b>
<b>Anoressija</b>	
<50% konsum ta' ikel ≥jumejn	Waqqaf it-trattament u immodifika d-dieta ± kura ta' appoġġ sakemm il-konsum tal-ikel jitjieb, imbagħad naqqas id-doża b'0.5 mg/kg
<b>Dijarea</b>	
Ippurgar immerraq <4 /jum anqas minn jumejn jew ippurgar artab	Kompli bid-doża u ibda kura ta' appoġġ.
Ippurgar immerraq >4 /jum għal jumejn jew aktar	Waqqaf it-trattament sakemm l-ippurgar ikun iffurmat sew u ibda kura ta' appoġġ, imbagħad naqqas id-doża b'0.5 mg/kg
<b>Telf tad-Demm Gastro-Intestinali</b>	
Demm frisk fl-ippurgar jew ippurgar iswed u jwahhal għal >jumejn jew telf qawwi ta' demm jew għoqod tad-demm fl-ippurgar	Waqqaf it-trattament u ibda kura ta' appoġġ sakemm jieqfu s-sinjali kliniċi ta' telf tad-demm fl-ippurgar, imbagħad naqqas id-doża b'0.5 mg/kg
<b>Ipoalbuminimja (albumina)</b>	
Albumina <1.5 g/dl	Waqqaf it-trattament sa >1.5 g/dl u sinjali kliniċi normali, imbagħad naqqas id-doża b'0.5 mg/kg
<b>Newtropsinija (ammont ta' newtrofili)</b>	
>1000/μl	Kompli bid-doża
≤1000/ μl jew deni newtropsiniku jew infezzjoni	Waqqaf it-trattament sa >1000/ μl u sinjali kliniċi normali, imbagħad naqqas id-doża b'0.5 mg/kg
<b>Anemija (ematokrit)</b>	
>26%	Kompli bid-doża
≤26%	Waqqaf it-trattament sa >26%, imbagħad naqqas id-doża b'0.5 mg/kg
<b>Tossiċità Epatika (ALT, AST)</b>	
>1X – 3X l-ogħla limitu normali	Kompli bid-doża; jekk qed jintużaw waqqaf il-medicini li huma tossiċi għall-fwied.
>3X l-ogħla limitu normali	Waqqaf it-trattament sa ≤3X l-ogħla limitu normali, jekk qed jintużaw waqqaf il-medicini li huma tossiċi għall-fwied, imbagħad naqqas id-doża b'0.5 mg/kg
<b>Tossiċità Renali (krejatinina)</b>	
<1.25 X l-ogħla limitu normali	Kompli bid-doża
≥1.25 X l-ogħla limitu normali	Waqqaf it-trattament sa <1.25 X l-ogħla limitu normali, imbagħad naqqas id-doża b'0.5 mg/kg
<b>Anemija, azotemja, ipoalbuminimja u iperfosfatimja isehhu flimkien</b>	
Waqqaf it-trattament minn ġimgha sa ġimghatejn sakemm il-valuri jitjiebu u albumina >2.5 g/dl, imbagħad naqqas id-doża b'0.5 mg/kg	

\*Tnaqqis ta' 0.5 mg/kg fid-doża huwa tnaqqis minn 3.25 mg/kg sa 2.75 mg/kg jew minn 2.75 mg/kg sa 2.25 mg/kg. Id-doża m'għandhiex tkun <2.2 mg/kg.