

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:

Kompożizzjoni kwalitattiva tal-ingredjenti u kostitwenti ohra
Qalba tal-pillola:
Lactose monohydrate
Microcrystalline cellulose
Magnesium stearate
Silica, colloidal anhydrous
Crospovidone
Kisja tal-pillola:
Macrogol
Titanium dioxide (E171)
Lactose monohydrate
Triacetin
Hypromellose
Palladia pilloli miksija b'rita ta' 10 mg: Indigo Carmin Lake (E132)
Palladia pilloli miksija b'rita ta' 15 mg: Sunset Yellow Lake (E110), Iron oxide red (E1725)
Palladia pilloli miksija b'rita ta' 20 mg: 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-kirurġija 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 ġimgħa għall-ewwel sitt ġimgħat u imbagħad kull sitt ġimgħat 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 ieħor sitt ġimgħat jew kif iddeterminat mill-veterinarju. Monitoraġġ perjodik 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 X l-oġhla limitu normali
- Bilirubin <1.25 X l-oġhla limitu normali
- Kreatinina <2.5 mg/dl
- *urea nitrogen* fid-demm <1.5 X l-oġhla 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 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 jinhtieġu 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 kollox jekk effetti serji mhux mixtieqa jerggħu isehħu jew jippersistu minkejja l-kura adattata ta' appoġġ u tnaqqis fid-doża skont it-tabella li ġejja.

Aġġustament tad-doża bbażat fuq sinjali/patoloġiji kliniċi	
Sinjali/patoloġiji kliniċi	Aġġustament tad-doża*
Anoressija	
<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
Dijarea	
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
Telf tad-Demm Gastro-Intestinali	
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
Ipoalbuminimja (albumina)	
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
Newtropinja (ammont ta' newtrofili)	
>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
Anemija (ematokrit)	
>26%	Kompli bid-doża
≤26%	Waqqaf it-trattament sa >26%, imbagħad naqqas id-doża b'0.5 mg/kg
Tossiċità Epatika (ALT, AST)	
>1X – 3X l-ogħla limitu normali	Kompli bid-doża; jekk qed jintużaw waqqaf il-mediċini li huma tossiċi għall-fwied.
>3X l-ogħla limitu normali	Waqqaf it-trattament sa ≤3X l-ogħla limitu normali, jekk qed jintużaw waqqaf il-mediċini li huma tossiċi għall-fwied, imbagħad naqqas id-doża b'0.5 mg/kg
Tossiċità Renali (krejatinina)	
<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
Anemija, azotemja, ipoalbuminimja u iperfosfatimja isehħu flimkien	
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:

<p>Komuni ħafna (>1 annimal / 10 annimali ttrattati):</p>	<p>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</p>
<p>Komuni (1 sa 10 annimali / 100 annimal ittrattati):</p>	<p>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)</p> <p>Ħfief għal moderat: Ugigh lokalizzat, ugigh ġeneralizzat, polidipsja, deni Depigmentazzjoni nażali, bdil fil-kulur tal-pil, twaqqiegh tax-xagħar Taqlib fl-istonku, gass fl-imsaren Żieda fit-tehid tan-nifs Infezzjoni fis-sistema urinarja Żieda fil-bilirubin, zieda fil-kreatinina</p>
<p>Mhux komuni (1 sa 10 annimal / 1,000 annimal ittrattati):</p>	<p>Serji: Zappip, disturbi muskolu-skeletali serji Xokk ċirkolatorju</p>

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 trombożi 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 ir-rappreżentant lokali tiegħu 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-enżimi 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			+	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			2	+	3
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 mmanigġjati effetti mhux mixtieqa, id-doża tista' tiġi mnaqqsa 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 wiehded 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' rezistenza

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 ± 3.9 siegħat, ħin għall-konċentrazzjoni massima fil-plażma (T_{max}) bejn wieħed u ieħor 6.2 ± 2.6 siegħa, konċentrazzjoni massima fil-plażma (C_{max}) bejn wieħed u ieħor 108 ± 41 ng/ml, konċentrazzjoni minima fil-plażma (C_{min}) 18.7 ± 8.3 ng/ml u l-Arja taħt il-kurva tal-konċentrazzjoni fil-plażma u ħin (AUC_{0-48}) 2640 ± 940 ng·h/ml. Toceranib tabbina mal-protejini 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 għet 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-ANNIMALI BISS"

Għall-kura tal-annimali 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 ŻĠGAR 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 ikkullurita 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 isehħu 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'kuntatt 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 jaħsel 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-anġjoġeniċi ta' sustanzi anti-neoplastiċi huma magħrufa li jżidu l-imwiet tal-embrijo u abnormalitajiet tal-fetu. Billi l-anġjoġenesi hija komponent kritiku fl-iżvilupp tal-embrijo u l-fetu, l-imblukkar tal-anġjoġenesi 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-għaqa jekk tingħata fl-istess ħin 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 fiz-żieda tar-riskju ta' ulċerazzjoni gastro-intestinali jew perforazzjoni.

Doża eċċessiva

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 ġimgħa 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 uġiġħ 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 ġimgħat 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-skeletali.

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

7. Effetti mhux mixtieqa

Klieb:

<p>Komuni ħafna (>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, 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, żieda f'alanine aminotransferase (ALT)</p> <p>Hfief għal moderat: Uġiġħ lokalizzat, uġiġħ ġeneralizzat, polidipsja, deni Depigmentazzjoni nażali, bdil fil-kulur tal-pil, twaqqieġħ tax-xagħar Taqlib fl-istonku, gass fl-imsaren Żieda fit-tehid 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 tinnota xi effetti serji anke dawk mhux imsemmija f'dan il-fuljett, jew taħseb li l-medicina ma hadmitx, jekk jogħġbok ikkuntattja, mal-ewwel, lill-verinarju tiegħek. Tista' tirrapporta wkoll kwalunkwe effett mhux mixtieq lid-detentur tal-awtorizzazzjoni għat-tqeghid fis-suq jew lir-rappreżentant lokali tad-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 nazjonali}

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			2	+	3
58.5 – 63.0*					4

* 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 sħaħ 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 jintlahaqx 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 murija 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 jiġu 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:

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

Manifattur responsabbli għall-ħrug tal-lott:

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

Rappreżentanti lokali u d-dettalji ta' kuntatt biex jiġu rappurtati effetti mhux mixtieqa:

België/Belgique/Belgien

Zoetis Belgium
Mercuriusstraat 20
BE-1930 Zaventem
Tél/Tel: +32 (0) 800 99 189

Lietuva

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

Република България

Zoetis Belgium
Rue Laid Burniat 1
1348 Louvain-La-Neuve
Белгия
Тел: +359 888 51 30 30

Luxembourg/Luxemburg

Zoetis Belgium
Mercuriusstraat 20
1930 Zaventem
Belsch
Tél/Tel: +32 (2) 746 80 11

Česká republika

Zoetis Česká republika, s.r.o.
náměstí 14. října 642/17
CZ 150 00 Praha
Tel: +420 257 101 111

Magyarország

Zoetis Hungary Kft.
Csörsz u. 41.
HU-1124 Budapest
Tel.: +36 1 224 5200

Danmark

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

Deutschland

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

Eesti

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

Κύπρος

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

España

Zoetis Spain, S.L.
Parque Empresarial Vía Norte Edificio nº1,
c/ Quintanavides nº13
ES-28050 Madrid
Tel: +34 91 4191900

France

Zoetis France
10 rue Raymond David
FR-92240 Malakoff
Tél: +33 (0)800 73 00 65

Hrvatska

Zoetis B.V.
Podružnica Zagreb za promidžbu
Petra Hektorovića 2
HR-10000 Zagreb
Tel: +385 1 6441 462

Malta

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

Nederland

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

Norge

Zoetis Animal Health ApS
Øster Alle 48
DK-2100 København
Danmark
Tlf: +47 23 29 86 80
adr.scandinavia@zoetis.com

Österreich

Zoetis Österreich GmbH
Floridsdorfer Hauptstr. 1
AT-1210 Wien
Tel: +43 (0)1 2701100 100

Polska

Zoetis Polska Sp. z o.o.
ul. Postępu 17B
PL - 02-676 Warszawa
Tel.: +48 22 2234800

Portugal

Zoetis Portugal Lda.
Lagoas Park, Edifício 10
PT-2740-271 Porto Salvo
Tel: +351 21 042 72 00

România

Zoetis România S.R.L.
Expo Business Park, 54A Aviator Popișteanu,
Clădirea 2, Etaj 1-3, Sector 1,
București, 012095 - RO
Tel: +40785019479

Ireland

Zoetis Belgium S.A. (Irish Branch)
2nd Floor, Building 10,
Cherrywood Business Park,
Loughlinstown,
Co. Dublin,
IE – Dublin D18 T3Y1
Tel: +353 (0) 1 256 9800

Ísland

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

Italia

Zoetis Italia S.r.l.
Via Andrea Doria 41M,
IT-00192 Roma
Tel: +39 06 3366 8111

Ελλάδα

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

Latvija

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

Slovenija

Zoetis B.V.
Podružnica Zagreb za promidžbu
Petra Hektorovića 2,
10000 Zagreb,
Hrvaška
Tel: +385 1 6441 462

Slovenská republika

Zoetis Česká republika, s.r.o.
náměstí 14. října 642/17
150 00 Praha
Česká republika
Tel: +420 257 101 111

Suomi/Finland

Zoetis Finland Oy
Bulevardi 21 / SPACES
FI-00180 Helsinki/Helsingfors
Suomi/Finland
Puh/Tel: +358 10 336 7000
laaketurva@zoetis.com

Sverige

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

United Kingdom (Northern Ireland)

Zoetis Belgium S.A. (Irish Branch)
2nd Floor, Building 10,
Cherrywood Business Park,
Loughlinstown,
Co. Dublin,
IE – Dublin D18 T3Y1
Tel: +353 (0) 1 256 9800

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

Riżultati minn studju kliniku fuq 151 kelb ittrattati bil-mediċina 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 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.

- Żewgt iklieb żviluppaw epistaxis, kundizzjoni li ma kienitx assoċjata ma' thromboċitopenja. Kelb iehor żviluppa epistaxis fl-istess hin ma' disseminated intravascular coagulopathy.
- Tlett iklieb kellhom attivit 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 ġimgħa għall-ewwel sitt ġimgħat u imbagħad kull sitt ġimgħat 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 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'viżiti ta' qabel.

Is-sigurt ta' Palladia ġiet 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 X l-ogħla limitu normali
- Bilirubin <1.25 X l-ogħla limitu normali
- Kreatinina <2.5 mg/dl
- *urea nitrogen* fid-demmi <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 mastoċitozi 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 sehħew 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 aghħi t-trattament 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 jergħu jsehħu jew jippersistu minkejja l-kura adattata ta' appoġġ u tnaqqis fid-doża skont it-tabella li ġejja.

Aġġustament tad-doża bbażat fuq sinjali/patoloġiji kliniċi	
Sinjali/patoloġiji kliniċi	Aġġustament tad-doża*
Anoressija	
<50% konsum ta' ikel ≥ jumejn	Waqqaf it-ttrattament u immodifika d-dieta ± kura ta' appoġġ sakemm il-konsum tal-ikel jitjieb, imbagħad naqqas id-doża b'0.5 mg/kg
Dijarea	
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-ttrattament sakemm l-ippurgar ikun iffurmat sew u ibda kura ta' appoġġ, imbagħad naqqas id-doża b'0.5 mg/kg
Telf tad-Demm Gastro-Intestinali	
Demm frisk fl-ippurgar jew ippurgar iswed u jwahhal għal >jumejn jew telf qawwi ta' demm jew għoqod tad-demm fl-ippurgar	Waqqaf it-ttrattament 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
Ipoalbuminimja (albumina)	
Albumina <1.5 g/dl	Waqqaf it-ttrattament sa >1.5 g/dl u sinjali kliniċi normali, imbagħad naqqas id-doża b'0.5 mg/kg
Newtropinja (ammont ta' newtrofili)	
>1000/μl	Kompli bid-doża
≤ 1000/ μl jew deni newtopeniku jew infezzjoni	Waqqaf it-ttrattament sa >1000/ μl u sinjali kliniċi normali, imbagħad naqqas id-doża b'0.5 mg/kg
Anemija (ematokrit)	
>26%	Kompli bid-doża
≤ 26%	Waqqaf it-ttrattament sa >26%, imbagħad naqqas id-doża b'0.5 mg/kg
Tossiċità Epatika (ALT, AST)	
>1X – 3X l-oghla limitu normali	Kompli bid-doża; jekk qed jintużaw waqqaf il-mediċini li huma tossiċi għall-fwied.
>3X l-oghla limitu normali	Waqqaf it-ttrattament sa ≤ 3X l-oghla limitu normali, jekk qed jintużaw waqqaf il-mediċini li huma tossiċi għall-fwied, imbagħad naqqas id-doża b'0.5 mg/kg
Tossiċità Renali (krejatinina)	
<1.25 X l-oghla limitu normali	Kompli bid-doża
≥ 1.25 X l-oghla limitu normali	Waqqaf it-ttrattament sa <1.25 X l-oghla limitu normali, imbagħad naqqas id-doża b'0.5 mg/kg
Anemija, azotemja, ipoalbuminimja u iperfosfatimja isehhu flimkien	
Waqqaf it-ttrattament 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'għandhiex tkun <2.2 mg/kg.